

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских  
технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

*На правах рукописи*

**Петряйкин Алексей Владимирович**

**СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ОСТЕОПОРОЗА: РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ  
ДЕНСИТОМЕТРИИ**

14.01.13 (3.1.25.) – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
**Морозов Сергей Павлович,**  
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>5</b>
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	<b>20</b>
1.1. Остеопороз: краткая историческая справка, определение, критерии диагностики .....	20
1.2. Обзор методов инструментальной оценки минеральной плотности кости .....	22
1.2.1. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия .....	22
1.2.2. Количественная компьютерная томография (ККТ) .....	25
1.2.3. Сравнение методов количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии .....	29
1.2.4. Количественные ультразвуковые исследования (КУЗ, QUS) .....	31
1.2.5. Дополнительные инструментальные методики диагностики остеопороза ...	32
1.4. Фантомное моделирование в денситометрических исследованиях.....	38
1.4.1. Введение в фантомное моделирование в денситометрических исследованиях	38
1.4.2. Фантомы для позвоночника .....	39
1.4.3. Фантомы для проксимального отдела бедренной кости .....	42
1.4.4. Материалы для имитирования костной ткани.....	43
1.4.5. Проведение кросс-калибровки .....	45
1.4.6. Недостатки фантомов .....	49
1.4.7. Измерение точности и воспроизводимости денситометрических исследований .....	49
1.5. Экономическая эффективность скрининга остеопороза.....	51
1.6. Применение технологий искусственного интеллекта в диагностике и лечении остеопороза .....	58
1.6.1. Алгоритмы искусственного интеллекта для патологических изменений позвоночника .....	58
1.6.2. Диагностика саркопении методами искусственного интеллекта при оппортунистическом скрининге .....	60
1.6.3. Необходимость своевременного определения компрессионных переломов тел позвонков .....	63
1.6.4. Модели автоматического поиска компрессионных переломов тел позвонков по данным компьютерной томографии .....	65
1.7. Оппортунистический скрининг остеопороза по данным ранее выполненных компьютерно-томографических исследований органов грудной клетки и брюшной полости .....	71
<b>Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ: МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	<b>77</b>
2.1. Изготовление многофункционального фантома для денситометрических исследований .....	77
2.2. Общая характеристика обследованного контингента .....	86
2.2.1. Анализ результатов выполнения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА).....	86

2.2.2. Сравнительные результаты возрастного распределения минеральной плотности кости по данным количественной компьютерной томографии.....	87
2.2.3. Сравнение двух методик денситометрии (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии).....	88
2.2.4. Сравнение двух методик асинхронной компьютерно-томографической денситометрии (ККТ) .....	89
2.2.5. Оппортунистический скрининг в оценке эффективности применения асинхронной количественной компьютерной томографии при патологии желудочно-кишечного тракта .....	90
2.2.6. Разработка модели искусственного интеллекта для диагностики компрессионных переломов тел позвонков .....	91
2.3. Используемое оборудование .....	91
2.3.1. Использование в диссертационной работе оборудования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.....	91
2.3.2. Методики проведения количественной компьютерной томографии .....	94
2.3.3. Обеспечение качества проводимых исследований двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии... ..	96
2.4. Статистическая обработка полученных результатов .....	97
<b>Глава 3. СОБСТВЕННАЯ РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ФАНТОМНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ (ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ВНЕДРЕНИЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ФАНТОМА РСК ФК2).....</b>	
<b>104</b>	
3.1. Оценка точности и воспроизводимости исследований двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии с помощью разработанного фантома РСК ФК2.....	104
3.1.1. Оценка точности асинхронной компьютерной денситометрии по данным фантомного моделирования.....	104
3.1.2. Сравнительная оценка различных фильтров реконструкции и условий сканирования на результаты количественной компьютерной томографии. Выбор оптимальных фильтров реконструкции.....	109
3.1.3. Оценка влияния коррекции автосегментирования на точность исследований двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с применением фантома РСК ФК2 .....	118
3.1.4. Применение фантома РСК ФК2 для сравнения денситометров двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии различных моделей.....	121
3.1.5. Проведение кросс-калибровки .....	130
<b>Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ АБСОРБЦИОМЕТРИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ .....</b>	
<b>135</b>	
4.1. Оценка возрастного распределения минеральной плотности кости по данным количественной компьютерной томографии .....	135
4.1.1. Методология исследования .....	135
4.1.2. Кросс-калибровка с использованием фантома РСК ФК.....	137
4.1.3. Сравнение возрастных зависимостей.....	138
4.2. Анализ возрастного распределения минеральной плотности кости при выполнении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии .....	144
4.2.1. Методология исследования .....	144

4.2.2. Результаты сканирования фантома.....	146
4.2.3. Алгоритм пересчета показателей МПК.....	148
4.2.4. Нормативные данные для определения состояний «остеопороз»/«остеопения» по T-критерию.....	150
4.2.5. Сравнение показателей минеральной плотности кости при сканировании обоих бедер.....	153
4.2.6. Сопоставление показателей минеральной плотности кости для различных анатомических областей.....	154
4.2.7. Оценка возрастного распределения минеральной плотности кости для различных анатомических областей.....	156
4.3. Сравнение асинхронной количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.....	164
4.4. Применение количественной компьютерной томографии в диагностике снижения минеральной плотности кости при патологии желудочно-кишечного тракта .	175
4.5. Применение метода количественной компьютерной томографии, фантома калиевого для выявления снижения минеральной плотности кости методом асинхронной количественной компьютерной томографии.....	178
4.5.1. Методика асинхронной количественной компьютерной томографии.....	178
4.5.2. Методика асинхронной ККТ, фантома калиевого (ККТ ФК).....	179
<b>Глава 5. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ.....</b>	<b>183</b>
5.1. Методология исследования.....	183
5.1.1. Формирование набора данных для обучения и тестирования модели искусственного интеллекта <i>Comprise-G</i> для выявления компрессионных переломов позвонков.....	184
5.2. Алгоритм <i>Comprise-G</i> для морфометрического анализа тел позвонков грудного отдела позвоночника.....	188
5.3. Анализ работы модели морфометрического анализа тел позвонков <i>Comprise-G</i> .....	190
5.4. Результаты оппортунистического скрининга остеопороза по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с подозрением на Covid-19- ассоциированную пневмонию по данным алгоритма искусственного интеллекта <i>Genant-IRA</i> .....	201
<b>Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>216</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>245</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>250</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>252</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>254</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>258</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [3; 155]. Патологические низкоэнергетические переломы являются основным клиническим проявлением ОП, причиной высокого уровня инвалидности и смертности [3; 23].

Распространенность остеопороза, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), находится на четвертом месте среди неинфекционных заболеваний после заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Прямые медицинские и немедицинские затраты при ведении пациентов с остеопоротическими переломами в России могут достигать 25 млрд руб. в год [13].

Выделяют остеопороз первичный, постменопаузальный и вторичный [3].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям [3], устанавливать диагноз ОП и назначать его терапию рекомендуется лицам с низкотравматическими переломами крупных костей скелета, с высокой индивидуальной вероятностью основных низкотравматических переломов, определенной по FRAX (fracture risk assessment tool) [150], и/или при выявленном снижении минеральной плотности кости (МПК) по Т-критерию до 2,5 среднего квадратического отклонения (СКО) по данным центральной денситометрии. При этом лучевым методам диагностики наряду с инструментом FRAX уделяется особое, первостепенное внимание как в отношении выявления низкоэнергетических переломов, так и для определения МПК.

С учетом диагностики ОП по Т-критерию необходимо обеспечивать высокую точность измерения МПК с помощью методов рентгеновской денситометрии: двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) и количественной компьютерной томографии (ККТ). Разработана единая процедура для перекрестной калибровки и стандартизации инструментов измерения МПК, для чего была изготовлена модель – Европейский фантом позвоночника (ESP – European Spine Phantom) [145; 146]. Использование фантома ESP позволило не только повысить качество рутинных диагностических процедур, но и проводить многоцентровые клинические исследования с применением кросс-калибровки [99]. Фантом ESP может применяться в работе с различными технологиями денситометрии как ДРА [146; 209], так и ККТ [146; 108, 257].

С помощью данного фантома проводятся исследования по сравнению различного денситометрического оборудования [209], а также при оценке новых моделей денситометров [209; 168]. Кроме того, сканирование фантома и исследования пациентов применяются при оценке новых денситометрических методик [170]. Сравнения основываются на анализе воспроизводимости и относительной погрешности измерений МПК.

Разработан и ряд других фантомов предназначенных только для ДРА-исследований [146; 136; 211; 209]. Необходимо отметить, что указанные фантомы моделируют неизменный жировой состав, так, компоненты в стандартной конфигурации ESP соответствуют жировому составу 9 % [136].

Следует отметить зависимость полученных значений МПК от жирового окружения кости. Отмечается, что истинное снижение МПК, на фоне которого возможны переломы как осложнение лечения ожирения, необходимо дифференцировать от артефактного снижения МПК при изменении объема жировой ткани [127; 265].

Учитывая распространенность ОП и потребность в денситометрических исследованиях, ISCD (International Society for Clinical Densitometry) оценивает необходимость оснащённости денситометрами в расчете 1 сканер на 100 тыс. населения. В муниципальной системе здравоохранения Москвы в 2020 году были установлены и функционируют 44 ДРА-сканера различных производителей и сроков эксплуатации, в 35 сканерах используется технология узковеерного типа пучка рентгеновского излучения, в 11 – карандашного, в 2 – широковеерного. Однако этого оборудования недостаточно для обеспечения диагностики ОП и контроля лечения (в данный момент 1 сканер на 255 тыс. населения). Предполагается, что дооснащение ДРА-оборудованием (к 2023 году планируется введение в работу 80 ДРА-сканеров), с учетом загруженности сканеров, будет соответствовать оценкам, выполненным для Европы, для обеспечения скрининговых мероприятий, основанных на учете факторов риска и контроле лечения [153]. Вместе с тем, согласно позициям ISCD 2019 [140], при замене денситометрического оборудования на аналогичные модели необходимо сканирование внешнего фантома для поддержания контроля точности измерений.

Таким образом, актуальна задача разработки фантома для контроля точности выполняемых денситометрических исследований и сравнения оборудования различных типов: ККТ и ДРА. На основании анализа литературных данных были сформированы требования к конструкции фантома для проведения денситометрических исследований, которые включали: точные заданные объемную и проекционную минеральную плотности кости в широком диапазоне (погрешность не более 1 %) с моделированием состояний нормы, остеопении и остеопороза позвоночника, моделирование минерального содержимого кости и точно заданной площади моделей позвонков, возможности сканирования с/без имитирования жирового слоя, исследования образцов МПК без водно-жирового окружения «на воздухе». Обеспечение возможности использования растворов гидрофосфата калия для моделирования МПК, как более приемлемого вещества по сравнению с твердотельными субстанциями на основе гидроксиапатита кальция и эпоксидной резины.

Актуальным является и сравнение различных моделей ДРА-оборудования, применяемого в практическом здравоохранении.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1994 г.) [148] и отечественным клиническим рекомендациям [3], диагноз ОП и назначение антиостеопоротической терапии определяются по данным ДРА при снижении МПК, измеренной у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по T-критерию, соответствующему  $-2,5$  (и более) СКО. Согласно рекомендациям ISCD 2019 [140] для ДРА, референсные данные по МПК проксимального отдела бедра (ПОБ) основаны на результатах популяционных исследований, NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey, Третье национальное исследование здоровья и питания) [195]. При этом отмечается, что для позвоночника возможно использование локальных нормативных данных [180]. При ККТ с корректировкой фирмы производителя возрастные нормативные базы МПК для ПОБ и шейки бедренной кости (ШБК) хорошо соответствуют NHANES [195]. Для позвоночника T-критерий при ККТ неприменим, а диагностика ОП проводится согласно критериям ACR (American College of Radiology) [52] возрастные закономерности изменения МПК определены согласно данным UCSF (University of California, San Francisco). Следует отметить, что положенные в основу нормативные базы для ККТ были составлены достаточно давно [72], при этом работы выполнены на КТ-сканере одного производителя и, вероятно, требуют пересмотра. Результаты отечественных данных по возрастному распределению МПК [4] не были введены в нормативную базу ККТ-приложения.

При выполнении ККТ имеют значение режимы выполняемого сканирования, оценивается влияние фильтров реконструкции на результаты определения МПК [120; 108], влияние контрастного усиления на результаты ККТ [270].

Таким образом, актуален сравнительный анализ результатов определения МПК при ККТ-сканировании для разных областей денситометрии между несколькими клиническими центрами и сопоставление полученных данных с нормативной базой.

По данным ДРА позвоночника и ПОБ, опубликованным в 2003 году, распространенность остеопороза в Москве после наступления возраста 50 лет составила у женщин 33,8 %, у мужчин – 26,9 % [26].

Приводятся данные возрастных зависимостей МПК при ДРА для мужчин и женщин в зарубежных [213; 236; 248] и отечественных работах [16; 21]. Согласно показателям возрастного распределения МПК позвоночника по данным ККТ 2020 года [88], распространенность остеопороза составляет 28,99 % у женщин и 13,53 % у мужчин после 50 лет.

В доступных источниках дополнительной информации о популяционном распределении ОП для Москвы не получено. Между тем эти показатели важны для прогнозирования риска переломов и планирования скрининга остеопороза согласно наиболее перспективной модели: оценка риска по FRAX с последующим принятием решения о выполнении денситометрии, лечении или наблюдении за пациентом [153; 237; 251; 68].

Данные проекционной МПК для ПОБ, определяемые методом ККТ, обозначаются в г/см<sup>2</sup>. Для этого показателя характерна менее выраженная возрастная зависимость, что позволяет применять Т-критерий, а нормативные данные после коррекции хорошо сопоставимы с NHANES III [195; 108]. Положения ISCD о сопоставимости результатов ККТ и ДРА освещены в обзорной работе [105], в которой приводится информация о прямом сопоставлении результатов определения МПК ПО двумя методами при использовании синхронной [216] и асинхронной методик [83; 217], включая определение прочности кости [258; 271]. В публикациях отражается высокая корреляция показателей МПК между этими двумя методами: коэффициент детерминации R<sup>2</sup> определялся в диапазоне 0,84–0,97, при этом отмечалось занижение показателей МПК по данным ККТ от 0,18 [258] до 0,3 СКО [217]. Хорошее соответствие показателей проекционной МПК ПОБ, по данным ККТ и ДРА, позволило включить измерения по шейке бедра, полученные при ККТ в калькулятор FRAX [86].

Однако прямые сопоставления методик асинхронной ККТ и ДРА, выполненных не в оппортунистическом режиме, не проводились, выполнялись оценки МПК в основном для шейки бедренной кости, не сравнивались показатели минерального содержания кости и площади области интереса, измеренных двумя методами, что не позволяло оценить источник систематической погрешности.

С учетом высокой дозовой нагрузки при выполнении ККТ (1,5–4,5 мЗв по сравнению с ДРА до 22 мкЗв) [96] является привлекательной реализация потенциала ККТ при выполнении оппортунистического скрининга по результатам КТ, выполненной с другими целями. Сообщается о применении данной методики при выполнении виртуальной колоноскопии [217217] при исследованиях с внутривенным контрастным усилением [271], виртуальной энтерографии [258], при проведении КТ-коронарографии [249].

Оппортунистические измерения МПК по данным ККТ актуальны при различной патологии, приводящей к снижению МПК, т. е. при вторичном остеопорозе. Эти состояния обозначены в федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [3]. Среди них можно выделить группу онкологических заболеваний, например, состояния после оперативного лечения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Например, рак желудка, который в структуре смертности от онкологических заболеваний находится на третьем месте [241]. При данной патологии отмечается снижение минеральной плотности после выполненных резекций желудка [8; 6; 235]. Отмечается достоверное снижение МПК, определенное методом ДРА, более сниженное после резекции, чем при эндоскопическом лечении рака 1-й стадии [196]. Имеется публикация о применении синхронной ККТ для оценки МПК при этой патологии [64].



При этом в указанном исследовании не оценивалась возможность применения асинхронной ККТ при оперативном лечении верхних отделов ЖКТ, не проводилось сравнение с нормативными данными, а группы обследуемых и контроля включали по 10 пациентов. С учетом рекомендаций Ассоциации онкологов России о необходимости выполнения КТ при данной патологии [1] обоснована актуальность оценки эффективности асинхронной ККТ с целью оценки костного метаболизма.

Определение МПК в режиме оппортунистического скрининга по данным КТ требует проведения асинхронной калибровки сканеров. Ряд авторов допускает возможность определения ОП только по данным рентгеновской плотности в единицах Хаунсфилда (HU) [123; 57].

Однако, согласно рекомендациям ISCD 2019, подобная оценка возможна при условии валидированных граничных значений и гарантированного постоянства стабильной работы КТ-сканера. В ситуации эксплуатации оборудования разных типов и сроков службы данное требование может быть выполнено с применением синхронной калибровки сканера [55] и в более гибком, асинхронном варианте, без одновременного сканирования фантома с применением периодически сканируемого калибровочного модуля [79; 249]. Такой подход позволяет конвертировать единицы HU в показатели объемной МПК и в последующем определять состояние остеопороза по критериям ACR [51]. При этом ограничением служит число доступных программно-аппаратных ККТ-комплексов.

Таким образом, необходима разработка надежной и доступной методики асинхронной калибровки КТ-сканеров, что становится возможным при наличии фантома, имитирующего минеральную плотность губчатого вещества кости.

Расширение лучевых методов оппортунистической диагностики остеопороза возможно также в направлении точности диагностики уже свершившихся патологических низкоэнергетических переломов, что, согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу, фактически означает тяжелое течение болезни.

Компрессионные переломы тел позвонков (КП) следует выделить отдельно среди других патологических низкоэнергетических переломов, поскольку в большинстве случаев они протекают бессимптомно и проявляются лишь в снижении роста и изменении осанки пациента [3]. Показатели распространенности КП в популяции различаются. По данным исследования, проведенного в США, пожизненный риск компрессионного перелома хотя бы одного позвонка составляет 40 % у женщин и 13 % у мужчин [75]. В одном из европейских исследований, включавших 19 стран [200], было показано, что распространенность КП в популяции старше 50 лет составляет от 6 до 20 %. Однако, согласно отечественным исследованиям, КП на фоне ОП у мужчин и женщин старше 50 лет составляют 7,1 % без достоверного различия по полу [15].

Данные о предиктивной силе КП в отношении развития ОП и, как следствие, рисков возникновения других КП заставляют уделять этой патологии существенное внимание. При диагностированном компрессионном переломе отмечается повышение риска возникновения последующего КП в 5 раз, проксимального отдела бедра – в 2,8 раза и иных низкоэнергетических переломов в 1,9 раза [71]. Общий риск второго перелома позвонка составляет 20 % на следующий год после первого инцидента [230].

Существует проблема гиподиагностики компрессионных переломов тел позвонков по данным КТ. Так, по разным сведениям, рентгенологами корректно оцениваются компрессионные переломы при выполнении КТ только в 13–16 % случаев [260], [85].

В разгар пандемии Covid-19 2020 года в Москве, согласно данным Единого радиологического информационного сервиса (ЕРИС), было выполнено 720 695 КТ-исследований грудной клетки. Соотнеся данные объемы с общим количеством жителей Москвы по возрастным группам [31], можно сказать, что пациентам старше 50 лет было выполнено 439 тыс. исследований, что составляет 6,86 % от общего числа жителей этой возрастной группы Москвы. Учитывая частоту встречаемости компрессионных переломов [15] и снижение минеральной плотности до уровня остеопороза [88] в данной возрастной группе, можно ожидать выявление около 21 000 пациентов с компрессионными переломами тел позвонков и 68 000 пациентов со сниженной МПК до уровня остеопороза.

Для автоматического выявления КП разработаны различные подходы на основе моделей искусственного интеллекта, использующие сверточные нейронные сети (CNN, Convolutional Neuronal Networks). Ряд алгоритмов предсказывают наличие у пациента КП без детализации уровня поражения, предоставляя так называемые «термокарты» [251; 142], маркируя наиболее пораженный позвонок [66] или предоставляя качественную классификацию по степени компрессии [193]. Также применяется морфометрический анализ на основании разделения позвонка на 17 секторов [80] либо прямые измерения вентрального срединного и дорсального отделов тела позвонка [241].

В различных исследованиях сообщается о полностью автоматизированных алгоритмах оценки минеральной плотности тел позвонков [205; 218; 179]. При этом отсутствуют данные о полноценных гибридных автоматических алгоритмах по определению КП и оценке МПК, применяемых в клинической практике.

Внедрение алгоритмов искусственного интеллекта является национальной стратегией развития на период до 2030 года (указ Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 года № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» [48]). В рамках данного направления развитие технологии ИИ для автоматической верификации пациентов с КП является

актуальной задачей для ранней диагностики ОП, назначения своевременного лечения и профилактики последующих патологических ОП-переломов. Применение асинхронной калибровки сканеров с помощью фантома позволит полноценно реализовать стратегию оппортунистического скрининга ОП по данным компьютерной томографии, дополнив автоматизированный поиск КП оценкой минеральной плотности кости.

Круг обозначенных вопросов лучевой диагностики остеопороза позволил сформировать цель и задачи выполненного диссертационного исследования, направленного на повышение эффективности лучевой диагностики остеопороза и, следовательно, повышение качества жизни людей старшего возраста.

### **Цель исследования:**

Совершенствование методов лучевой диагностики остеопороза за счет оптимизации методики двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, внедрения технологии количественной компьютерной томографии, разработки алгоритмов искусственного интеллекта и фантомного моделирования.

### **Задачи исследования:**

1. Разработать мультифункциональный фантом для контроля рентгеновских денситометрических исследований: количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, с моделированием широкого диапазона минеральной плотности кости, включая кортикальный слой.

2. Оценить посредством разработанного оригинального фантома точность методов рентгеновской денситометрии для аппаратов различных технологий и производителей; установить факторы, влияющие на результаты денситометрических исследований.

3. Провести сравнительный ретроспективный анализ возрастного распределения минеральной плотности кости по данным количественной компьютерной томографии.

4. Изучить по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии характер и структуру возрастных закономерностей изменений минеральной плотности кости; сравнить результаты с нормативной базой NHANES III для определения распространенности остеопороза, оценки объема необходимого дополнительного обследования и лечения.

5. Сравнить результаты определения минеральной плотности кости для проксимального отдела бедра в целом и шейки бедренной кости при проведении асинхронной количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

6. Уточнить эффективность количественной компьютерной томографии при оппортунистическом определении минеральной плотности кости у пациентов после оперативного лечения

верхних отделов желудочно-кишечного тракта для формирования алгоритма профилактики остеопороза у данной категории пациентов.

7. Разработать технологию асинхронной ККТ с использованием созданного фантома с целью проведения оппортунистического скрининга. Сопоставить полученные данные с результатами асинхронной ККТ зарегистрированного программного продукта.

8. Создать методологию применения технологий искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга остеопороза путем автоматической диагностики компрессионных переломов тел позвонков, разработать соответствующие наборы данных.

9. Апробировать и оценить точность разработанного алгоритма автоматизированного оппортунистического скрининга по результатам КТ в условиях пандемии COVID-19.

#### **Научная новизна исследования:**

Предложена стратегия оптимизации и повышения эффективности лучевой диагностики остеопороза путем внедрения разработанного многофункционального фантома для обеспечения точности денситометрических исследований, разработки и внедрения в практику технологий асинхронной ККТ, и алгоритмов искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга остеопороза, характеризующихся следующими позициями.

Оригинальностью разработанного многофункционального фантома РСК ФК2 на основе водных растворов гидрофосфата калия с возможностью моделирования объемной и проекционной плотности кости от остеопороза до нормы, является возможность имитирования различного водно-жирового окружения кости, высокая точность заданных значений объемной и проекционной МПК, возможность использования данного фантома для контроля точности измерения объемной МПК (для ККТ) и проекционной МПК (для ДРА).

Впервые определен нелинейный характер зависимости измеренных величин рентгеновской плотности от заданных значений МПК при КТ-сканировании без водно-жирового окружения («на воздухе»), для фильтров с наибольшей корректировкой эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка; при этом фильтр с отсутствием корректировки данного эффекта демонстрирует зависимость, близкую к линейной с завышением измеренных значений НУ по сравнению со сканированием в водно-жировом окружении.

Установлено достоверное занижение результатов при ККТ для высоких значений МПК, имитирующих кортикальный слой кости для фильтров реконструкции без коррекции эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка, что подтверждается расчетом МПК у пациентов с использованием данных фантомного моделирования.

Установлено значимое снижение возрастных показателей МПК, измеренных методом ККТ, по сравнению с нормативными данными для трех областей центральной денситометрии во всех возрастных диапазонах. Доказано влияние выбора фильтра реконструкции на результаты определения МПК.

Обосновано на основе анализа возрастной зависимости МПК для обширной выборки пациентов по данным ДРА-исследований, что для женщин старше 50 лет характерно значимое соответствие возрастного распределения МПК для шейки бедренной кости нормативным данным NHANES III, продемонстрировано распределение на категории остеопороз/остеопения: 28,03% /52,33% у женщин и 18,81% /48,19% у мужчин;

Определена значимая линейная корреляция для Т-критерия, определенного методами асинхронной ККТ и ДРА, отмечено занижение данных показателей при ККТ на - 0,29 СКО (для ШБК) и на - 0,72 СКО (для всего показателя бедра), разработаны формулы для кросс-калибровки между данными методами;

Установлено достоверное снижение плотности губчатого вещества тел позвонков при ретроспективном определении МПК позвоночника методом асинхронной ККТ в группе пациентов, с полной или частичной резекцией органов верхних отделов ЖКТ, по сравнению с контрольной группой, что обосновывает диагностику состояний остеопении и остеопороза вследствие выявления синдрома мальабсорбции, что значимо при выборе соответствующего хирургического пособия и требует включения пациентов в группу риска для селективного скрининга методом асинхронной ККТ;

Обосновано применение алгоритма искусственного интеллекта для морфометрического определения компрессионных переломов тел позвонков по данным КТ ОГК. При анализе тестовой выборки чувствительность алгоритма ИИ составила 76,9 %; специфичность – 94,4 %; ROC-AUC – 0,97 для тел позвонков с компрессией более 25 %.

Доказана применимость технологий искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга компрессионных переломов и остеопороза.

Впервые применен алгоритм ИИ для оценки популяционной встречаемости компрессионных переломов и ОП, по данным МПК при КТ ОГК, при оппортунистическом скрининге у пациентов с подозрением на Covid-19-ассоциированную пневмонию.

### **Практическая и теоретическая значимость работы**

Сформулирована научная идея развития и усовершенствования технологий денситометрии, развивающая концепцию стратегии лучевой диагностики остеопороза. Проведенное исследование открывает перспективы и расширяет границы использования технологий искусственного интеллекта в различных областях медицины.

Практическая значимость работы заключается в том, что с помощью разработанного фантома РСК ФК2 появилась возможность оценивать точность (воспроизводимость и относительная погрешность) денситометрических исследований при проведении ККТ и ДРА. Показана зависимость данных показателей от режима сканирования, типа использованного оборудования и влияния имитации жирового слоя.

Рекомендовано использование разработанного фантома РСК ФК2 для повышения точности проводимых денситометрических исследований с помощью асинхронной ККТ, путем оптимизации выбранных параметров сканирования. Предложены оригинальные методики оценки точности проводимых ККТ с отдельным анализом вклада в результаты измерения МПК показателей кортикального и губчатого веществ и оценки влияния различного водно-жирового окружения кости.

Установлено, что оптимальным для оценки МПК у пациентов является фильтр реконструкции мягких тканей со средним уровнем коррекции эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка. Для неискаженной оценки МПК костных образцов оптимальным является фильтр реконструкции без коррекции эффекта (увеличение жесткости рентгеновского пучка для оборудования Canon – FC17 с пересчетом значений МПК, полученных на фантоме).

Таким образом, с учетом полученных данных фильтр реконструкции при выполнении ККТ рекомендован к изменению на оптимальный FC08 для оборудования Canon.

С помощью разработанного фантома РСК ФК2 выполнены сравнения четырех типов ДРА-денситометров трех фирм-производителей с разной технологией формирования рентгеновского излучения.

Показано влияние различного моделируемого объема мягких тканей в оценке результатов проведения ДРА-исследований. Отмечено достоверное занижение результатов измерения МПК во всем диапазоне моделируемых показателей для денситометров Lunar, Hologic при исключении модели подкожно-жирового слоя. Полученные результаты для кросс-калибровки сходны с имеющимися в литературе данными, что позволяет рекомендовать применение разработанного фантома РСК ФК2 в практической работе. Наиболее воспроизводимые результаты показаны для денситометров Lunar (Prodigy и iDXA). Отмечено занижение результатов определения МПК для модели Hologic относительно моделей Lunar. Показана высокая точность измерения жирового слоя всеми моделями денситометров.

При анализе данных ДРА для 3-х областей центральной денситометрии получено скорректированное, соответствующее популяционному, распределение на категории остеопороз/остеопения. Полученные данные важны для оценки распространенности остеопороза в московской популяции, определения скрининговых стратегий выявления остеопороза и оценки объема необходимого лечения.

При анализе результатов прямого сравнения показателей измерения МПК проксимального отдела бедра методами ДРА и ККТ установлена высокая корреляция между измерениями МПК для шейки ( $r = 0,98$ ) и всего проксимального отдела бедренной кости ( $r = 0,91$ ). Доказано занижение результатов при измерении методом ККТ относительно ДРА на  $-0,29$  СКО для шейки и

на  $-0,72$  СКО для всего проксимального отдела бедра. Предложенные формулы для кросс-калибровки и анализ по Бленду-Альтману позволили скорректировать полученные значения Т-критерия при сканировании методом ККТ, повысив точность корректного определения состояний «остеопороз»/ «остеопения»/«норма». По результатам сравнения технологий ККТ и ДРА предложена методика кросс-калибровки, позволяющая получать сравнимые результаты определения Т-критерия данными технологиями.

Методом многофакторного регрессионного анализа установлено достоверное снижение МПК у пациентов после перенесенных операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта в сравнении с контрольной группой сходного возраста. Продемонстрирована эффективность асинхронной ККТ для оппортунистической диагностики снижения МПК.

Разработана методика асинхронной денситометрии позвоночника ККТ ФК по данным выполненных КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, с калибровкой по фантому РСК ФК2. При сравнении результатов определения МПК по методике ККТ ФК и данным ККТ MindWays получена высокая линейная корреляция  $R2 = 0,977$  ( $p < 0,05$ ). Предложенная технология расширяет возможности оппортунистического скрининга, включая применение алгоритмов искусственного интеллекта для определения МПК.

При оценке результатов калибровочного тестирования и применения алгоритма ИИ Genant-IRA, являющегося улучшенной модификацией алгоритма Comprise-G (разработка Айра Лабс, Россия), в режиме оппортунистического скрининга по данным КТ органов грудной клетки у пациентов старше 50 лет с подозрением на Covid-19-ассоциированную пневмонию, была показана высокая точность работы алгоритма ИИ (98% на калибровочном наборе данных). Применение разработанной методики асинхронной ККТ ФК с калибровкой при помощи фантома РСК ФК2 позволило конвертировать данные HU, измеренные ИИ, в МПК и показать хорошую возрастную зависимость МПК, соотносительно с нормативными данными UCSF, для обоих полов. Данный алгоритм ИИ может быть рекомендован для обнаружения КП и оценки МПК тел позвонков в режиме оппортунистического скрининга, при выполнении КТ органов грудной клетки и брюшной полости..

### **Основные положения, выносимые на защиту диссертации**

1. Разработанный на основе водных растворов гидрофосфата калия многофункциональный фантом РСК ФК2 моделирует объемную и проекционную минеральную плотность кости от остеопороза до нормы, что позволяет оценивать точность (воспроизводимость и относительную погрешность) рентгеновских денситометрических исследований: ККТ и ДРА. Фантомное моделирование позволило установить, что использование фильтров реконструкции (kernel) без коррекции усиления жесткости рентгеновского пучка приводит к занижению результатов

определения проекционной МПК в области проксимального отдела бедренной кости что подтверждено исследованиями у пациентов. Применение универсального фантома продемонстрировало, что при ДРА исследованиях показатели точности различаются для сканеров разных производителей. Наибольшая воспроизводимость показана для систем Lunar. При исключении жировой накладки происходит занижение результатов измеренной МПК у ДРА Lunar и Hologic, не изменяются у ДРА системы Ostosys.

2. При сравнении результатов измерения МПК методом асинхронной ККТ в двух медицинских организациях с референсными данными показано снижение Z-критерия для всех регионов центральной денситометрии, при этом отмечается высокая корреляция между МПК в шейке бедра и регионе «все бедро». При анализе результатов выполнения ДРА для двух медицинских организаций у женщин показана хорошая согласованность полученных данных с нормативными данными NHANES III для шейки бедренной кости, определены показатели встречаемости состояний остеопороза у мужчин (18,81%), у женщин (28,03%), старше 50 лет. При сравнении методов асинхронной ККТ и ДРА для проксимального отдела бедра показатели T-критерия высокие коэффициенты корреляции, при этом показатели МПК и T-критерия для асинхронной ККТ занижены относительно ДРА. Применение формул для кросс-калибровки обеспечивают сопоставимость T критерия для ККТ и ДРА исследований.

3. Определена высокая эффективность ККТ в формате оппортунистических исследований для определения состояний вторичного остеопороза на примере пациентов после оперативного лечения верхних отделов ЖКТ. С целью расширения возможности оппортунистического скрининга разработана методика асинхронной ККТ ФК с применением изготовленного фантома, которая позволяет определять МПК с хорошей корреляцией ( $R^2 = 0,977$ ) в сравнении с асинхронной ККТ зарегистрированного программного обеспечения. Внедрение алгоритма искусственного интеллекта позволяет по данным КТ органов грудной клетки с высокой эффективностью автоматически диагностировать клинически значимые деформации позвонков с компрессией более 25 %, и диагностировать состояния сниженной минеральной плотности до уровня остеопороза.

#### **Одобрение этического комитета:**

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом Морозовской детской городской больницы Департамента Здравоохранения города Москвы от 6 июня 2019 года, протокол № 145; Независимым этическим комитетом московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов от 17 сентября 2020 г., протокол № 4/2020.

#### **Внедрение результатов исследования в практику:**

На основании данных фантомного моделирования и анализа результатов сканирования пациентов скорректирована методика выполнения асинхронных ККТ-исследований в медицинских



организациях города Москвы – отделениях лучевой диагностики медицинских организациях поликлинического звена. Обеспечено использование оптимальных режимов сканирования и фильтров реконструкции для зарегистрированного программного обеспечения асинхронной ККТ; предложенная методика кросс-калибровки для расчета T-критерия, позволяет получать данные ККТ-исследования, сопоставимые с результатами ДРА, результаты внедрены в ГБУЗ «ГП № 134 ДЗМ», ГБУЗ «ГП № 6 ДЗМ», ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ», в ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ».

Конструктивные особенности фантома РСК ФК2 позволили провести оптимизацию анализа образцов костной ткани для разработки моделей прогнозирования снижения механической прочности костной ткани в экспериментальных условиях исследования костных образцов ex-vivo, что способствовало разработке «метода получения индивидуальных механических свойств костных тканей человека в ходе разработки системы поддержки принятия врачебного решения в хирургическом реконструктивном лечении заболеваний позвоночного-тазового кольца, проводимых в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского».

Методика ККТ ФК внедрена в практику оппортунистического скрининга в отделении лучевой диагностики московского «Клинического госпиталя на Яузе».

Основные положения и выводы диссертационной работы внедрены и используются в программах повышения квалификации дополнительного профессионального образования Учебного центра ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ»; используются в учебной деятельности кафедры эндокринологии и детской эндокринологии в курсе дополнительного профессионального образования (ДПО) Ставропольского государственного медицинского университета.

**Основные положения диссертационной работы обсуждены на:**

конференции «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии» (Москва, 2018), Международном конгрессе «X Невский радиологический форум» (Санкт-Петербург, 2018); конференции EuroSafe Imaging в рамках Европейского конгресса радиологов (ECR) (Вена, 2018, 2019, 2020); Международном форуме по качеству и безопасности в здравоохранении (International Forum on Quality and Safety in Healthcare – Amsterdam, 2018); конгрессах Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2018, 2019, 2020, 2021); Устной постерной сессии Радиологического общества Северной Америки (RSNA) (Чикаго, 2018 г.); заседании Круглого стола по остеопорозу (Москва, 9 апреля 2019); VII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (онлайн-формат, 2020); Международном конгрессе по остеопорозу, остеоартритам и заболеваниям скелетно-мышечной системы (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, онлайн-формат, 2020, 2021); конференции Московского отделения Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП)

«Остеопороз в мегаполисе – перспективы диагностики и лечения» (онлайн-формат, Москва, ноябрь 2020); научно-образовательном семинаре Школы московского ревматолога «Проблемы диагностики и лечения остеопороза» (Москва, 2020); конференции Московского отделения РАОП «Остеопороз в мегаполисе: фокус на редкие заболевания скелета» (Москва, 2021); XII Международном конгрессе «Невский радиологический форум» (онлайн-формат, Санкт-Петербург, 2021); VIII конгрессе с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии» (онлайн-формат, Москва, 2021).

**Апробация (предварительное рассмотрение) диссертации** состоялась на заседании ученого совета ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» 29 сентября 2021 года.

**Связь работы с научными программами, планами научно-исследовательской работы.** Диссертация выполнялась в рамках научных программ ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», в частности – научно-технического сотрудничества ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» с ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по теме «Изучение механических свойств костных тканей на основе данных компьютерной томографии» (2019–2020 гг.). Часть исследования проводилась при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) 20-015-260 «Создание цифровой информационной платформы „Остеопороз” с включением инновационных технологий остеоденситометрии в программы скрининга остеопороза, инициации лечения и прогнозирования риска переломов».

**Тема диссертации утверждена**

на заседании ученого совета ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» 30 мая 2018 г. (протокол № 5/2018).

**Одобрение этического комитета:**

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом Морозовской детской городской больницы Департамента здравоохранения города Москвы, протокол от 6 июня 2019 года № 145 с изменениями от 24 сентября 2019 г., протокол № 146; Независимым этическим комитетом Московского регионального отделения Российского общества рентгенологов и радиологов, протокол от 17 сентября 2020 г. № 4/2020.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности:**

Диссертационное исследование, соответствуют паспорту специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия и области исследования: п. 1. – «Лучевая диагностика: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)».

**Личный вклад автора:**

Личный вклад авторасостоит в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработка идеи работы и дизайна отдельных фрагментов, формулировка цели и задач, определение методологического подхода для их решения; непосредственное участие в получении исходных данных. Под руководством автора создан многофункциональный фантом для денситометрических исследований. С его помощью проведены экспериментальные исследования, позволившие интерпретировать полученные результаты сканирования пациентов, оптимизировать протоколы сканирования. Выполнен аудит проводимых ККТ- исследований, а также аудиты работы алгоритма ИИ при обработке исследований органов грудной клетки в медицинских организациях города Москвы. Автором предложен дополнительный метод асинхронной денситометрии, сопоставимый по результатам с зарегистрированным программным обеспечением. Разработан алгоритм разметки и предложена методология подхода для морфометрической оценки компрессионных переломов позвонков с помощью модели искусственного интеллекта. Автором проведена самостоятельная работа по всем разделам диссертации, определены объем и методика исследований, собраны и последовательно проанализированы их результаты.

**Публикации по теме диссертационной работы:**

По теме диссертационной работы подготовлены 33 публикации научных работ, из них: 18 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus); 8 тезисов и постерных докладов; 3 методические рекомендации; 1 патент.

## Глава 1. СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Остеопороз: краткая историческая справка, определение, критерии диагностики

Краткая история изучения остеопороза (ОП) изложена в предисловии труда по палеопатологии Франциско Курате (Francisco Curate, 2014) [95]. Остеопороз как самостоятельное заболевание (но без обозначения названия) был впервые описан более 250 лет назад Жозефом Гишаром Дюверни (1648–1730), профессором анатомии и хирургии в Жардин дю Рой – медицинской школе, основанной Людовиком XIV во Франции в работе «Лечение болезней костей» (Duverney, *Traité des Maladies des Os*, 1751). Термин «остеопороз» (от греческого *ostéon*-*oîn* – кость и *poros* – пористый) был впервые введен французским патологом Иоганном Лобштейном Младшим (1777–1835) в тексте, озаглавленном «Остеопороз» (Lobstein, *De l'osteoporose*», 1820). С появлением рентгеновских исследований ОП определили, как потерю костной массы или как состояние, при котором резорбция кости превышает образование кости, в частности – М. Нордин (Nordin, 1987). Американский эндокринолог Фуллер Олбрайт (Fuller Albright, 1900–1969) описал ОП как синдром перелома позвоночника у женщин в постменопаузальном возрасте, определив его как «недостаточно кальцинированную кость» (Albright F. et al., 1941). Позже Олбрайт и Рифенштейн (Riefenstein, 1948) предложили две основные категории заболевания: постменопаузальный остеопороз и сенильный остеопороз.

Современная наука определяет ОП как метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушениями микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. Первичный ОП развивается как самостоятельное заболевание при снижении минеральной плотности с возрастом (постменопаузальный остеопороз). Вторичный ОП появляется вследствие серьезной сопутствующей соматической патологии (в том числе эндокринных заболеваний) или приема лекарственных средств [3].

Тяжелый ОП характеризуется уже имеющимся в анамнезе патологическим переломом: тела позвонка(ов), переломом бедренной кости или множественными переломами, независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным рентгеновских методов денситометрии [3].

Кодирование остеопороза по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10), отнесено в блок М80–85 «Нарушения плотности и структуры кости» класса М0–М99 «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», где:

– М80 – остеопороз с патологическим переломом, включая остеопоротическое разрушение и заклинивание позвонка;

– М81 – остеопороз без патологического перелома;

– M82\* – остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках (например, при эндокринных нарушениях (E00–E34+) [28].

Критерии установления диагноза «остеопороз»:

1. Наличие патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе или выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета).

2. Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов (результат оценки FRAX соответствует российскому порогу вмешательства и/или превышает его, независимо от показателей рентгеноденситометрии).

3. Снижение МПК у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет на 2,5 и более стандартных квадратических отклонения (СКО) по Т-критерию в шейке бедренной кости и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1–L4, L2–L4), измеренной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДРА).

Эти критерии являются ключевыми для диагностики ОП, так они зафиксированы в отечественных федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза 2016/2019 [3].

Отмечаются две проблемы в диагностике, лечении профилактике ОП. Первая все еще связана с осведомленностью о болезни, широким признанием этой проблемы и выбором действенной скрининговой стратегии, или стратегии ранней диагностики. По данным, приведенным в отчете Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF), более 70 % людей, имеющих риск развития ОП, никогда не проходили обследование или скрининг (IOF: Report 2008. Statistics and Facts). Демографическое старение населения расширяет географические границы этой проблемы. Вторым вызовом является улучшение качества выявления людей с высоким риском возникновения переломов, которые нуждаются в лечении, направленном на повышение МПК. Нельзя игнорировать и существующую ситуацию, когда у большого числа людей выявляют остеопороз, но недостаточно средств на адекватное эффективное лечение [136].

Наконец немалую роль в профилактике остеопороза играет повышение качества жизни пожилых пациентов и особое, бережное отношение к ним со стороны окружения. Для нормализации ситуации исследователи отводят значительную роль социальной поддержке, формированию стереотипов уважительного и поддерживающего отношения к пожилым людям и преодолению такого негативного фактора, как эйджизм (дискриминация человека на основании его возраста) [5]. По состоянию на 2019 год в мире насчитывалось около 600 миллионов людей в возрасте 60 лет и старше. К 2025 году это число удвоится, а к 2050 – достигнет 2 миллиардов. Исследования, проведенные в 2002 году, показывают, что пожилые люди, негативно воспринимающие старение

и имеющие слабую волю к жизни, могут жить на 7,5 лет меньше, чем пожилые люди с позитивным настроением [176].

## 1.2. Обзор методов инструментальной оценки минеральной плотности кости

### 1.2.1. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

С учетом критериев диагностики ОП одним из ключевых инструментальных методов является костная денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ДРА) [3].

Первый костный денситометр был создан в 1963 году Джоном Р. Кэмероном и Джеймсом Соренсоном. Устройство являлось моноэнергетическим, и для него использовалось 27 кэВ излучения от источника йод-125 ( $I^{125}$ ). Такой метод носит название SPA (single energy photon absorptiometry – однофотонная абсорбциометрия), при этом применяются фотоны только одной энергии. Во время исследования область сканирования, предплечье пациента, помещали в контейнер с водой для формирования более однородного окружения. В 1970 году группой ученых из университета Wisconsin был создан денситометр, основанный на технологии DPA (Dual Energy Photon Absorptiometry – двухэнергетическая фотонная абсорбциометрия), источником излучения в котором был гадолиний 153 ( $Gd^{153}$ ) с эмиссией фотонов, имеющих две энергии: 44 и 100 кэВ. При этом появилась возможность сканировать позвоночник и проксимальный отдел бедра. В 1988 году время сканирования и анализа данных на денситометре Novo BMC LAB 22 aPDA составляло 1 час (30 минут для позвоночника и 30 минут для бедра). В этом же году Джей Стейн (Jay Stein), основатель компании Hologic, предложил заменить  $Gd^{153}$  рентгеновской трубкой, излучающей на двух энергиях, т.е. создал первый аппарат для ДРА [184].

К ограничениям применения денситометра относят вес пациента, как правило, более 120 кг, и рост – более 196 см. Стандартная программа денситометрии проксимального отдела бедренной кости не должна применяться при наличии протезов тазобедренного сустава и после металлоостеосинтеза. Кроме того, противопоказанием к данному исследованию, как применяющему ионизирующий вид излучения, является беременность [43].

В рентгеновской денситометрии при сканировании производится измерение двух величин: **площади проекции** исследуемого участка ( $см^2$ ) и **минерального содержания кости МСК** (г). Используя данные величины можно вычислить еще один, наиболее клинически значимый параметр – **проекционную минеральную плотность кости – пМПК** ( $г/см^2$ ), которая определяется делением МСК на площадь проекции [46].

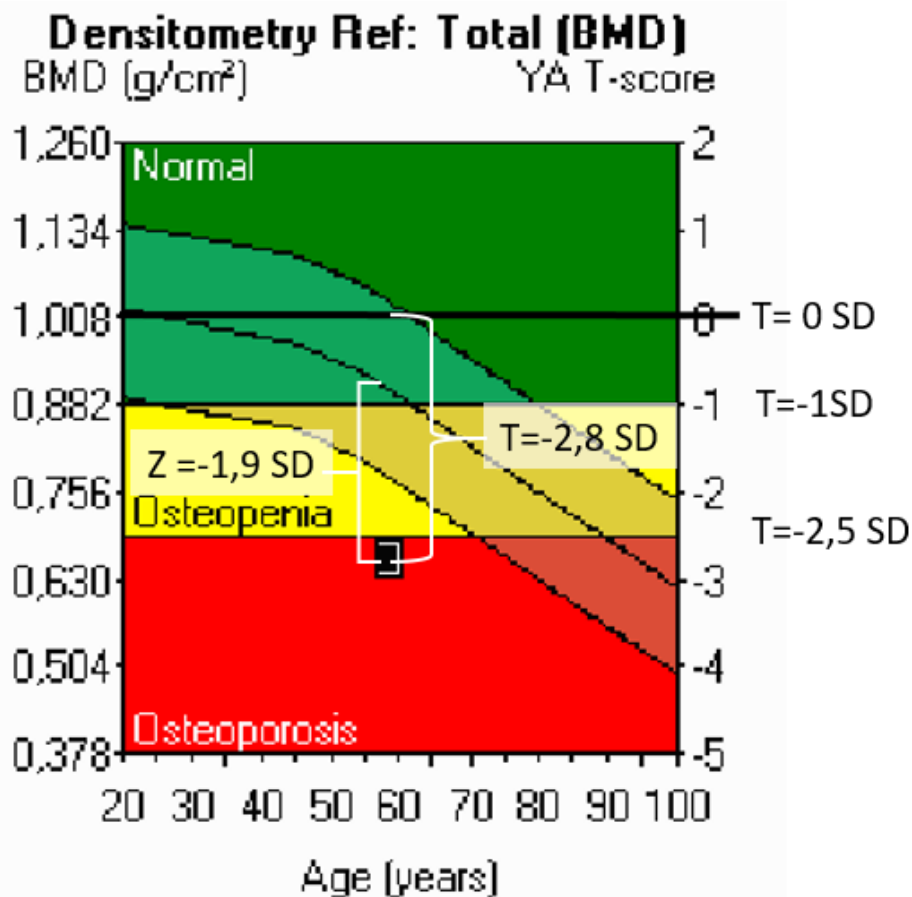
Критерий диагностики ОП по данным ДРА, определенный как T-критерий (степень отличия МПК исследуемого от МПК молодых здоровых женщин, выраженная в стандартных отклонениях), был введен Дж. А. Канис (J. A. Kanis) и группой специалистов ВОЗ в 1994 году [148]. Данный критерий ориентировочно соответствует 30 % пожизненному риску возникновения патологического перелома любой локализации (чувствительность и специфичность может изменяться в зависимости от количества пациентов с высокой категорией риска в исследованной популяции) и 15 % риску перелома проксимального отдела бедренной кости. Параметры МПК любой локализации (средняя треть луча, проксимальный отдел бедра, позвоночник) ниже данного показателя (T-критерий  $\leq -2,5$  СКО) отмечается у 30,3 % и 16,2 % при измерении в проксимальном отделе бедренной кости женщин белой расы [148].

Однако уже в 1999 году отмечалось, что T-критерий не является универсальным инструментом [111]. Обнаружены расхождения в оценке распространенности ОП, различия в возрастной потере костной массы на разных участках скелета, различия МПК в контрольных популяциях молодых людей, используемых различные устройства для формирования нормативной базы, и различия, связанные с применяемыми технологиями. Обоснованно критикует ряд денситометрических методик Х. Х. Болотин (Н. Н. Volotin), опубликовавший в 2007 году статью с критическими замечаниями по методу ДРА [73].

Согласно утвержденным федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза, рекомендовано устанавливать диагноз «остеопороз» и назначать терапию при снижении МПК на 2,5 и более СКО по T-критерию в шейке бедра (ШБК), и/или в проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ), и/или в поясничных позвонках (L1–L4, L2–L4), соответственно измерениям ДРА у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [3]. Основные принципы формирования показаний к проведению ДРА, интерпретации результатов для пациентов разных групп представлены в рекомендациях ISCD 2019 (International Society for Clinical Densitometry – Международное общество клинической денситометрии) [140], отечественных методических рекомендациях по проведению денситометрии [46], федеральных клинических рекомендациях [3] и других публикациях [43]. Пример графического представления данных для денситометра Prodigy Lunar (GE) с дополнительной интерпретацией T- и Z-критериев представлен на Рисунке 1.1.

Принцип работы ДРА-сканеров основан на использовании двух энергий рентгеновского излучения. Формирование этих энергий достигается двумя разными способами: 1) применением краевых (k-age) фильтров, делящих непрерывный спектр излучения на два диапазона – высоких и низких энергий (применено в технологии Lunar); 2) переключением напряжения на трубке.

Сканер Prodigy (Lunar, GE) имеет излучатель, формирующий узковерный пучок (narrow-angle fan beam) с углом  $4,5^\circ$  и ориентированный параллельно длинной оси тела, подает постоянную пиковую энергию рентгеновского излучения при 76 кВ и токе 3 мА. Самариевый K-edge-фильтр обеспечивает энергии 38 и 70 кВ [137]. В системе Prodigy используется 16 детекторов высокой четкости (HD) Direct-Digital, изготовленных из теллурида кадмия-цинка (CZT), длиной 5 см, для детектирования фотонов. Сканер iDXA использует пиковую энергию рентгеновского излучения 100 кВ, а также массив из шестидесяти четырех детекторов Direct-Digital CZT-HD, которые устраняют мертвое пространство между детекторами, тем самым создавая изображение с высоким разрешением и улучшая точность сканирования [137]. Улучшенное разрешение изображения на iDXA достигается за счет более высокой эффективной дозы облучения и использования более полной матрицы детекторов по сравнению с Prodigy.



**Рисунок 1.1** – Графическая интерпретация результатов двухэнергетической рентгеновской денситометрии у пациентки 60 лет (проксимальный отдел бедра): минеральная плотность кости –  $0,659 \text{ г/см}^2$  и T-критерий =  $-2,8$  среднееквadraticного отклонения, Z-критерий =  $-1,9$  среднееквadraticного отклонения

Второй альтернативный путь генерации двухэнергетического режима – это создание переключаемого напряжения на трубке, как это, например, реализовано в ДРА-сканерах Hologic. В сканерах данной фирмы использована технология широкого веерного пучка (fan beam). С 1991



года применяются ДРА QDR 2000 (более поздние модели QDR-4000, Discovery), с постоянной внутренней калибровкой. Однако первой моделью ДРА-сканера была QDR 1000 с рентгеновским пучком карандашного типа [247].

Несмотря на то, что ДРА является «золотым стандартом» определения МПК и рекомендована в качестве «золотого стандарта» в диагностике ОП [3], для нее характерны случаи ошибочного определения МПК [179]. Например, ДРА имеет также ограничение точности измерения МПК у пациентов с индексом массы тела больше 25 кг/м<sup>2</sup>.

### *1.2.2. Количественная компьютерная томография (ККТ)*

В 1972 году Годфри Хаунсфилд (Великобритания) разработал первую коммерческую систему – сканер мозга – английской компании ЕМІ. Сканирование проводилось пошагово, один слой обрабатывался примерно 4 минуты, обработка всех данных занимала до 2,5 часов, по этой причине первый томограф использовался только для исследования мозга [181].

Остеоденситометрия методом КТ была введена в 1976 году после того, как стали проводить исследования КТ всего тела. Впоследствии данный метод использовали для оценки патологических состояний МПК, но с введением ДРА значимость использования количественной компьютерной томографии (ККТ) снизилась [260]. Первые отечественные публикации по КТ-денситометрии появились в печати с 1998 года от коллектива авторов: И. С. Власовой, С. К. Тернового, А. Д. Сорокина [4].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям [3] и позициям ISCD 2019 [140] данная методика относится к дополнительным остеоденситометрическим технологиям. Трехмерное измерение МПК, производимое при ККТ, определяет количество минерализованной костной ткани на объем кости (мг/см<sup>3</sup>) при исследовании позвоночника. При исследовании проксимального отдела бедра ряд ККТ-технологий позволяет осуществлять оценку МПК, релевантную методу ДРА, и проводить диагностику снижения МПК по T- критерию [140].

ККТ основана на измерении плотности костной ткани по данным компьютерной томографии, выполняемой специально с целью остеоденситометрии (плановая ККТ), либо при анализе ранее проведенных КТ-исследований (оппортунистический скрининг) [108; 272; 245; 79].

При выполнении ККТ необходимо учитывать ее методические особенности. Подходы к анализу и интерпретации сходны с анализом данных при ДРА, однако имеются особенности оценки объемной и проекционной МПК. В литературе содержится подробный систематический обзор указанных методов диагностики [114].

Синхронная ККТ – выполнение КТ-сканирования пациента одновременно (синхронно) с фантомом. При этом под пациента подкладывают дополнительный матрас со специальными вставками, обеспечивающими опорные значения МПК. Вместе с тем ранее применялись стандарты из гидрофосфата калия [84], однако позже стали использоваться более практичные – из

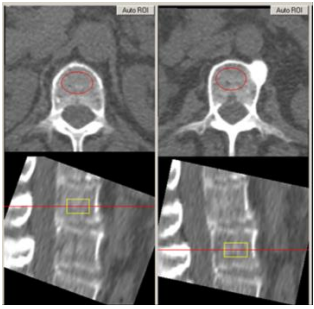

твердотельных материалов, что потребовало переопределения нормативных данных UCSF [110]. Кроме того, при синхронной ККТ необходимо периодическое сканирование фантома, имитирующего тело человека, что усложняет эксплуатацию системы [79].

Асинхронная ККТ – выполнение КТ-сканирования пациента без одновременного сканирования фантома (асинхронно), при этом фантом сканируют периодически (один раз в месяц), без пациента (асинхронный фантом). Данные калибровки, полученные при сканировании фантома, затем учитываются при количественном анализе результатов КТ-сканирования. Это наиболее современный и упрощенный, с точки зрения пользователя, метод [79; 218].

Существует ККТ-сканирование с использованием в качестве референсных значений плотностей собственных тканей (жир, мышцы) [126; 60]. Точность определения МПК в таких случаях ограничена значительной вариабельностью параметров этих тканей, в зависимости от конституции, телосложения, наличия ожирения у пациента.

Виды ККТ-денситометрии, соответственно анатомическим зонам сканирования, подразделяются на центральный и периферический, их особенности и различия представлены в Таблице 1.1.

**Таблица 1.1** – Виды количественной компьютерной томографии (ККТ).

<i>Методика ККТ</i>	<i>Центральная (ККТ, QCT)</i>		<i>Периферическая (пККТ, pQCT)</i>
Пример программного обеспечения	QCT 3D. QCT PRO™ Midway's Software, Inc.	QCT 3D CTXA (по аналогии с DXA) Midway's Software, Inc.	пККТ (pQCT)
Область исследования	Поясничный отдел позвоночника (L1–L2), результаты в мг/мл	ПОБ (аналогично ДРА), результаты в г/см <sup>2</sup>	Дистальный отдел лучевой кости, (большеберцовая, бедренная кости на сканерах другого типа), оцениваются плотность и объем кортикального, субкортикального слоев и губчатого вещества [185]
Тип КТ-сканера	КТ-сканер любой модели. Представлены примеры для Canon Aquilion 64		Специализированное оборудование, например, Xtreme CT II (Scanco Medical), конусно-лучевой компьютерный томограф или xCT 3000 (Stratec Medizintechnik GmbH)
Примеры изображений после постобработки			

Методика асинхронной ККТ подразумевает периодическую калибровку с использованием специального фантома в соответствии с рекомендациями производителя аппаратно-программного комплекса ККТ [79], а также учитывая рекомендации ISCD 2019 [140].

**ККТ позвоночника.** Выполняется сканирование на уровне тел двух позвонков в диапазоне от Th12 до L4, при этом сканирование тел позвонков L1 и L2 предпочтительно согласно рекомендации ISCD 2019 [140]. Оценку МПК выполняют по критериям ACR 2018 [51], в соответствии с которыми среднее значение МПК менее 80 мг/мл расценивается как «состояние, соответствующее остеопорозу», в диапазоне от 80 до 120 мг/мл – как «состояние, соответствующее остеопении», и более 120 мг/мл – как «норма».

При сканировании **проксимального отдела бедра (ПОБ)** верхний уровень зоны сканирования устанавливают на 0,5 см выше крыши вертлужной впадины, нижний уровень – на 1–2 см ниже малого вертела. Производится выбор бедра для оценки МПК (как правило, левое), для анализа используется, например, программа СТХА (по аналогии с ДРА), входящая в программный модуль QCT PRO Midway's Austin (США).

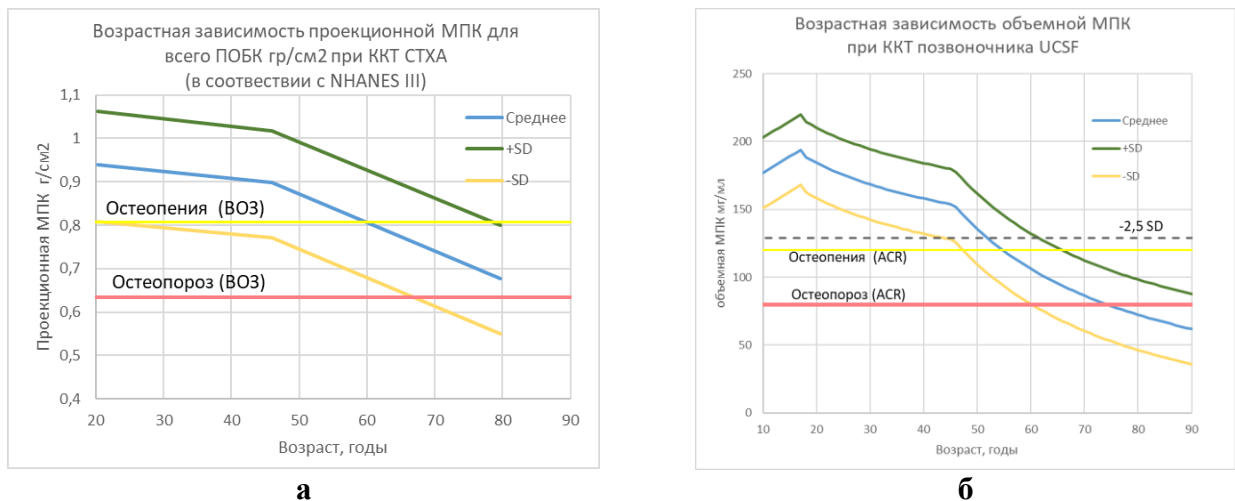
Помимо выполнения плановой денситометрии, ККТ с асинхронным фантомом обеспечивает внеплановое, ретроспективное измерение МПК по результатам КТ-сканирования, проведенного ранее по другим, не связанным с ОП, показаниям, т. н. «оппортунистический» скрининг [218; 272]. При этом не проводится дополнительное облучение пациентов, расширяется группа скрининга; имеется возможность ретроспективной работы с PACS-архивами для оценки МПК по результатам сканирования, произведенного ранее [79]. Исследования проводятся в соответствии с указаниями по выполнению стандартных КТ-сканирований соответствующих анатомических областей с использованием режимов и фильтров реконструкции, передающих неискаженные результаты HU [108; 272; 245; 10].

Применение контрастирования в оппортунистическом исследовании несущественно влияет на измерения МПК в области ПОБ, однако для области позвоночника разница МПК для бесконтрастного и контрастного режимов может достигать 30,3 % [67]. Поэтому при анализе оппортунистических исследований, основанных на постконтрастных КТ-изображениях, более эффективен и достоверен анализ по области ПОБ, чем позвоночника [271].

Следует отметить более выраженную метаболическую активность губчатого вещества кости. Это определено более высоким (в восемь раз) уровнем ремоделирования структур губчатого вещества по сравнению с кортикальным слоем, что в свою очередь обусловлено гораздо большим отношением площади губчатого вещества к поверхности костных структур [227].

Эффективность метода ККТ для области позвоночника в оценке риска переломов и потери костной массы с возрастом обусловлена возможностью ККТ изолированно измерять МПК губчатого вещества тел позвонков [143]. На Рисунке 1.2 представлены сравнительные нормативные

данные проекционной МПК для области ПОБ, применяемые в методе асинхронной ККТ (а) и объемной МПК позвоночника (б). С возрастом, после 45 лет, снижение объемной МПК более выражено при ККТ (в среднем 1,5 % в год), что хорошо соотносится с другими данными – 1,96 % [270]. При этом потеря костной массы в области ПОБ происходит медленнее (0,79 % в год) – по нормативным данным ККТ (Рисунок 1.2, а), а для ДРА позвоночника – 0,45 % [20]. Это связано с более высокой метаболической активностью, активным ремоделированием костных структур губчатого вещества по сравнению с кортикальным слоем, что в свою очередь обусловлено большим отношением площади к объему костных структур [88]. Ввиду более выраженной зависимости снижения объемной МПК губчатого вещества от возраста становится неприменимой диагностика остеопороза по Т-критерию. На Рисунке 1.2 (б) пунктирной линией показан уровень, соответствующий – 2,5 СКО. Использование этого показателя привело бы к гипердиагностике остеопороза. Поэтому для диагностики остеопении и остеопороза при ККТ позвоночника используются критерии АСР [52], согласно которым нормальный показатель МПК определяется при значении более 120 мг/мл; остеопении – от 80 до 120 мг/мл; остеопорозу соответствует МПК менее 80 мг/мл. Для проксимального отдела бедра (ШБК и ПОБ) возможно применение Т-критерия согласно позиции ISCD [140; 67].



**Рисунок 1.2** – Возрастные зависимости минеральной плотности кости при проведении количественной компьютерной томографии (QCT PRO Mindways): **а** – возрастная нормативная кривая для проксимального отдела бедра, отмечены согласно критериям ВОЗ: желтая линия (–1,0 - средне-квадратичного отклонения, СКО) –остеопения; красная линия ( –2,5 СКО) – остеопороз; **б** – возрастная нормативная кривая объемной минеральной плотности кости губчатого вещества тел позвонков у женщин, отмечены согласно критериям Американского колледжа радиологии, АСР 2018 [51]: желтая линия – уровень остеопении (менее 120 мг/мл); красная линия – уровень остеопороза (менее 80 мг/мл); пунктирная линия – уровень –2,5 СКО относительно максимального значения МПК

### ***1.2.3. Сравнение методов количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии***

Обзор, предназначенный для сравнения двух методов – ДРА и ККТ, лег в основу выработки позиций ISCD 2015–19 [139] в отношении применимости КТ-денситометрии в клинических исследованиях [105]. Обзорная статья, посвященная оппортунистическому скринингу остеопороза с использованием ККТ, вышла в 2017 году [57].

Следует отметить, что прямое сравнение ККТ и ДРА возможно при проведении исследования проксимального отдела бедра (ПОБ и ШБК), когда предоставляется информация о проекционной МПК, определенной двумя методами. При сканировании позвоночника ККТ и ДРА предоставляют различную информацию – соответственно данные об объемной и проекционной МПК.

Исследования, посвященные сравнению ДРА и ККТ, представлены в Таблице 1.2. Наиболее обширная работа в данном направлении была представлена в 2016 году [272]. Исследование проведено с участием 355 взрослых пациентов, которые прошли стандартную процедуру КТ-сканирования с контрастным усилением при 120 кВ, а также оценку МПК с использованием метода ДРА в пределах 100 дней относительно КТ-исследования (в среднем 46–30 дней). Для выполнения сравнения методов в области проксимального отдела бедра в рамках метода ККТ использована технология СТХА (Mindway's Austin США, см. Таблицу 1.2). Для проведения ДРА применялся денситометр Lunar Prodigy (GE). КТ-исследования выполнялись на томографах GE (120 кВ с автоматической коррекцией тока). Между ДРА и ККТ (СТХА) была отмечена хорошая корреляция ( $R^2 = 0,824$  как для проекционной МПК, так и для Т-критерия), а стандартное отклонение распределения остатков SEE составляло  $0,063 \text{ г/см}^2$  или  $0,45$  СКО для Т-критерия. Была отмечена небольшая систематическая ошибка для Т-критерия: значения по методу ДРА были на  $0,18$  СКО единицы выше, чем СТХА. Чувствительность СТХА для выявления различий между нормальной и сниженной МПК составила  $94,9 \%$ . Было показано, что для оппортунистического скрининга остеопороза возможно применение СТХА.

Предыдущие исследования, сравнивающие методы получения проекционной МПК ККТ с ДРА, отметили хорошую корреляцию с относительно небольшим смещением между двумя модальностями. Например, в своей работе П. Дж. Пикхардт, Г. Бодин и др. (Pickhardt P. J., Vodeen G. et al.) [217] сравнили КТ-колонографические исследования без внутривенного контрастного усиления с результатами ДРА по проксимальному отделу бедренной кости ДРА, при этом было отмечено занижение Т-критерия на  $0,3$  СКО при выполнении ККТ. Это исследование, которое включало 33 женщин, показало  $R^2 = 0,91$ , и SEE, равное  $0,38$  единиц Т-критерия, в сравнении с более доказательным исследованием 2016 года, обсужденным выше [272]. Ранее, в 2014 году [259], были проведены сравнения для ККТ другого производителя и показана подобная корреляция с  $R^2 = 0,84$ ; между двумя методами (исследования в клинике Мэйо (Mayo Clinic) и Университете Беркли

(UC Berkley) [259]. Средний Т-критерий при ДРА оказался также на 0,18 выше, чем рассчитанный с помощью ККТ, что эквивалентно смещению, отмеченному в работе Т. Дж. Землевича, А. Мацеевского и др. (Ziemlewicz T. J., Maciejewski A. et al.) [272]. В данном исследовании подчеркивается важность оппортунистического скрининга по данным КТ тазовой области – исследованию, выполняемому у пожилых людей по широкому кругу показаний. Основываясь на результатах этих исследований, возможно выполнение коррекции значений Т-критерия для ККТ ПОБ на 0,18 СКО при формировании отчетов. Кроме того, предыдущие исследования [161], оценивающие точность ДРА, продемонстрировали вариабельность единиц Т-критерия до 0,4 для области «шейка бедра», аналогичную SEE в 0,45 единиц Т-критерия [272].

Поскольку целью оппортунистического скрининга является идентификация пациентов с низкой МПК, а не точная количественная оценка, предлагается использовать нескорректированные значения Т-критерия при выполнении ККТ, независимо от того, выполняются ли они с внутривенным введением контрастного препарата или без него [272]. Предполагается, что пациенты, у которых выявлены низкая МПК и повышенный риск переломов по данным оппортунистического скрининга, должны пройти рутинное ДРА-исследование для обоснования дальнейшего наблюдения и мониторинга лечения.

**Таблица 1.2** – Сравнение методов количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской денситометрии

Год	Публикация	Размер группы, пол	Результат
2009	Khoo B.C., Brown K., Cann C. et al. 2009 [159]. Сравнивалась методика синронной ККТ	91, Ж	$R^2 = 0,86$ и $0,95$ (все бедро и шейка) ККТ занижает результаты на 0,1 СКО
2011	Keyak J. H., Sigurdsson S., Karlsdottir G. et al. 2011 [158]. Для перевода HU в МПК использовался кросс-калибровочный фантом (Image Analysis, Columbia, KY, USA), методика сравнения DXA и QCT не уточнена, исследования носили вспомогательный характер	132, Ж	$R^2 = 0,87$ (все бедро)
2014	Cann C., Adams J., Brown J. K., Brett A.D. 2014 [83]	69, 7 М, 62 Ж	$R^2 = 0,97$ и $0,95$ (все бедро и шейка)
2014	Cheng X., Wang L., Wang Q., Ma Y., Su Y., Li K. 2014 [87]	152, 49 М, 103 Ж	$R^2 = 0,878$ и $0,810$ (все бедро и шейка)
2014	Weber N. K., Fidler J. L., Keaveny T. M., Clarke B. L., Khosla S [259]. Программное обеспечение O.N. Diagnostics (Berkeley C.A.)	136, 71 Ж, 65 М	$R^2 = 0,84$ , $P < 0,0001$ . МПК шейки бедра, прочность в ньютонах
2015	Pickhardt P. J., Bodeen G., Brett A., Brown J. K., Binkley N. Режим асинхронной КТ-денситометрии [217]	33, Ж	$R^2 = 0,907$ шейка по Т критерию ККТ занижает на 0,33 SD
2016	Ziemlewicz T. J., Maciejewski A., Binkley N., Brett A. D., Brown J. K., Pickhardt P. J. 2016 [271]. Режим асинхронной ККТ	355	$R^2 = 0,824$ (только шейка, МПК и Т критерий). Сдвиг на 0,18 SD, ККТ занижает результаты $P < 0,001$ paired t-test

В публикации Т. Дж. Землевича, А. Мацеевского и др. (Ziemlewicz T. J., Maciejewski A. et al.) (2019) [272] показана эффективность ККТ для оценки МПК ПОБ до- и после внутривенного контрастного усиления и применимость данной технологии для оппортунистического скрининга. В работе сравниваются результаты КТ-денситометрии, выраженные в МПК и Т-критериях для двух вариантов сканирования с контрастным усилением и без контрастного усиления у пациентов, которые прошли

КТ-исследование с двухфазным контрастным усилением и разделенным болюсом. При этом формировались условия, наименее благоприятные для измерения рентгеновской плотности – наполнение мочевого пузыря контрастным веществом (наиболее выраженные эффекты увеличения жесткости рентгеновского пучка) и контрастирование костного мозга.

Средние значения МПК шейки бедренной кости, без усиления и с контрастированием, составили  $0,681 \pm 0,118$  и  $0,713 \pm 0,123$  г/см<sup>2</sup> соответственно. Коррекция постоянного смещения, связанная с использованием контрастного усиления, составила  $0,032 \pm 0,023$  г/см<sup>2</sup>, что соответствует коррекции Т-критерия на  $0,29 \pm 0,21$  СКО. Авторы делают вывод [272], что рутинная КТ, с захватом области таза и контрастным усилением, по существу эквивалентна КТ без контрастного усиления и может использоваться для оценки МПК области ШБК, в формате оппортунистического скрининга остеопороза.

Между тем вариабельность измерений объемной МПК позвоночника может быть значительной (до 30,3 %) после введения контрастного вещества [67]. После введения контрастного препарата происходит увеличение МПК, поэтому необходимо проведение соответствующих корректировок.

Хорошее соответствие показателей проекционной МПК ПОБ, по данным ККТ и ДРА, позволили включить измерения по ШБК, полученные при ККТ, в калькулятор FRAX [86]. При этом более корректно включение во FRAX показателей абсолютных значений МПК, чем использование Т-критерия, т.к. автоматический расчет Т-критерия происходит с дополнительной, положительной корректировкой на 0,2 СКО.

#### 1.2.4. Количественные ультразвуковые исследования (КУЗ, QUS)

Существуют различные методики определения МПК по данным ультразвуковых (УЗ) методов диагностики. Основные из них представлены в сводной Таблице 1.3.

**Таблица 1.3** – Методики ультразвукового исследования минеральной плотности кости

<i>Методика</i>	<i>Принцип исследования</i>	<i>Одобрение профессиональных сообществ</i>
КУЗ пяточной кости [194]	Поперечное прохождение УЗ-волны через губчатое вещество кости. Пяточная область погружается в воду или применяется «сухая» система с использованием гелей	FDA, CE, регистрационное удостоверение Минздрава России ISCD 2015/19 для оценки риска переломов
Поперечное прохождение УЗИ (фаланги пальцев) [132]	Поперечное прохождение УЗ-волны через кортикальный слой кости	Нет
мКУЗ, множественные измерения в разных участках скелета [202]	Продольная передача УЗ-волны по кортикальному слою кости	FDA, CE, регистрационное удостоверение Минздрава России
REMS от основных участков осевого скелета – позвонки и шейка бедренной кости [102; 91]	Спектральный анализ отраженного УЗ-сигнала – несущая частота 3,5 МГц	FDA, CE, регистрационное удостоверение Минздрава России ESCEO 2019

Количественные ультразвуковые исследования (КУЗ) для сканирования пяточных костей в настоящее время (1-я строка в Таблице 1.3) имеют наибольшее клиническое применение. Оценка МПК по данным КУЗ пяточной кости рекомендована в позициях ISCD 2019 для клинического применения [140].

Технология REMS (Radiofrequency echographic multi-spectrometry) (4-я строка Таблицы 1.3), радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия – достаточно новая методика, представленная в недавних публикациях итальянских разработчиков [102]. При этом с 2015 года данная технология еще не получила фиксированного названия [91].

REMS основана на автоматическом спектральном анализе УЗ-колебаний, находящихся в диапазоне радиочастотных (РЧ) волн, отраженных и рассеянных в костных структурах и мягких тканях. Частотные спектры обратного рассеяния УЗ-сигнала зависят от множества параметров, как костных структур, так и мягких тканей, а также приемно-передающих элементов системы. По данным анализа УЗ-колебаний рассчитывается параметр OS (osteoporotic score) – индекс остеопороза.

Для каждого рассматриваемого позвонка (или ШБК) проводится расчет ранее упомянутого OS (новый диагностический параметр), определяемого как процент проанализированных областей позвонков, которые были классифицированы как «остеопорозные». Расчет окончательного OS для пациента определяется как среднее из значений, рассчитанных для одного позвонка [91]. Воспроизводимость метода RMS-SD:  $0,028 \text{ г/см}^2$  (RMS-CV = 2,95 %), LSC определена как 95 % доверительный интервал,  $0,078 \text{ г/см}^2$  (RMS-CV = 8,17 %). Точность определения МПК методом REMS (в сравнении с данными ДРА) составляет от 90,7 до 91,1 %. Коэффициент корреляции между МПК ДРА и МПК REMS составляет  $r = 0,86$  до  $0,82$ .

Данная технология активно развивается [102], о перспективах метода сообщается в отечественной публикации [24]. При этом отмечается, что УЗ-сигнал, используемый для построения спектральных моделей и показатель OS в основном связаны с трабекулярной частью субкортикальных отделов позвонков [91]. Разработка расширенного протокола анализа данных, способного также учитывать свойства кортикального слоя, может обеспечить даже лучшую корреляцию с МПК, измеренной при ДРА. Между тем детальный анализ спектров отраженного сигнала изучен не до конца [91].

Радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия для оценки прочности кости *in vivo* одобрена специальным заседанием Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваниям опорно-двигательного аппарата (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), результаты согласительного совещания 2019 г. [102].

### ***1.2.5. Дополнительные инструментальные методики диагностики остеопороза***



## А. Общее описание дополнительных методик

Различные дополнительные методики диагностики остеопороза приведены в Таблице 1.4.

**Таблица 1.4** – Дополнительные инструментальные методики, используемые для оценки остеопороза

<i>Название и возможности методики</i>	<i>Авторы, ссылка</i>
Количественное определение МПК по результатам предварительного сканирования при выполнении спирального двухэнергетического (ДЭКТ, DECT), КТ-сканирования на сканерах с двойным слоем детекторов DLCT. <i>Определение МПК, диагностика остеопороза</i>	Laugerette, Alexis et al., 2019 [170]
Количественное определение МПК по результатам спирального двухэнергетического (ДЭКТ, DECT), КТ сканирования на сканерах с двойным слоем детекторов DLCT. <i>Определение МПК, диагностика остеопороза</i>	Roski, Ferdinand et al., 2019 [230]
Оценка трабекулярного костного индекса, ТКИ, TBS по данным ДРА. <i>Структурный анализ тел позвонков по данным ДРА, уточнение меры «качества» костных структур, для корректировки FRAX</i>	Hans, Didier, 2008 [131; 174]
Выполнение ДРА в боковой проекции (DVA, LVA). <i>Оценка переломов тел позвонков</i>	Vokes T. J., Dixon L. B., Favus M. J., 2003 [255]
Выполнение ДРА с оценкой состава тела человека. <i>Диагностика саркопении, в спортивной медицине</i>	Rothney, Megan P. et al., 2012
Двухэнергетическая (ДЭКТ, DECT) КТ, сканирование на сканерах с двойным слоем детекторов DLCT, в комбинации с сегментацией, основанной на глубоком обучении. <i>ценка состава тела человека, диагностика саркопении</i>	Zopfs, David et al., 2020 [274]
Технология автоматической мультипараметрической ККТ. <i>Оценка проксимального отдела бедренной кости</i>	Julio Carballido-Gamio et al., 2015 [127]
Методика анализа конечных элементов (FEA)*. <i>Оценка прочности тел позвонков</i>	Allaire B. T., 2019 Virtu Ost [58], Orwoll E. S. et al., 2009 [203]
Объемная МПК по ККТ с оценкой биомеханического показателя Фvert. <i>Упрощенная биомеханическая оценка риска переломов</i>	Bouxsein M. L. et al., 2006 [76]
Biomechanical computed tomography (BCT) O.N. Diagnostics (Berkeley, С.А.)	Weber N. K. et al., 2014 [259]
Метод DIXON. <i>Определение содержания жировой фракции в телах позвонков, высоко коррелирующее с ККТ-методом</i>	Zhao, Yinxia, 2019 [88]
<i>Примечание – * – технология анализа конечных элементов положена в основу уточнения вероятности возникновения компрессионных переломов по данным рассчитанной механической прочности и виртуального моделирования механических нагрузок, по сравнению с обычным измерением МПК</i>	

## Б. Оценка прочности костной ткани

МПК, несомненно, является одним из основных, но не единственным определяющим фактором прочности костей и риска переломов (клинические факторы риска). Значения МПК могут совпадать у людей с патологическими переломами и без них. Таким образом, необходимо улучшение стратегий выявления пациентов с высоким риском переломов, которым можно помочь адекватными терапевтическими мероприятиями [131].

Прочность кости, которая является мерой устойчивости к перелому, определяется несколькими характеристиками скелета, которые можно разделить на четыре составляющие: размер, форму, состав, микроархитектуру, приведенные в Таблице 1.5 [90].

**Таблица 1.5** – Характеристики костной ткани, обеспечивающие прочность костной ткани, и определяющие их факторы [90]

<i>Характеристики кости</i>	<i>Определяющие факторы</i>
Размер, форма	Возраст, конституция, особенности развития, пол, генетические особенности
Микроархитектура	Свойства трабекулярного и кортикального слоев, включая пористость, толщину, связность на микроуровне
Состав	Плотность клеток, минерализация, сшивание коллагена на наноуровне

В настоящее время в клинической практике прочность кости косвенно оценивается по МПК, измеренной с помощью ДРА, которая представляет собой общепризнанную технологию, «золотой стандарт» диагностики остеопороза во всем мире [148].

Тем не менее есть данные о том, что МПК объясняет только около 50–70 % вариации прочности кости, не предоставляя информацию о качестве кости [134]. Кроме того, современные приложения ДРА позволяют определять качество костной ткани. Например, текстурный анализ – технология TBS (trabecular bone score), трабекулярный костный индекс (ТКИ), показатель, разработанный Хансом Дидье и коллегами (Hans, Didier et al., 2008) [221]. Параметр ТКИ валидирован на большой группе пациентов, введен во FRAX (инструмент расчета абсолютного 10-летнего риска низкоэнергетических переломов) как уточняющий показатель 10-летнего риска переломов, эффективный в отношении оценки повышенного риска переломов при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся зачастую парадоксально высокой МПК, например, у пациентов с диабетом 2-го типа [174]. Ограничением данной методики является ее валидация для позвоночника при использовании сканеров определенной модели (с узковерным рентгеновским пучком).

Интересны подходы, позволяющие определять механическую прочность кости по данным объемной МПК с использованием методик биомеханического моделирования. Это различные технологии, объединенные под термином FEA (Finite Element Analysis). Использованию ККТ и FEA посвящена обзорная публикация ISCD [139], по результатам которой сформированы позиции в отношении данной технологии [275]. Показана эффективность FEA с определением прочности тел позвонков в отношении прогнозирования компрессионных переломов позвонков с использованием для анализа программного обеспечения Virtu Ost [58]. Ранее была показана эффективность технологии FEA с определением механической прочности по сравнению с обычной ККТ в отношении предсказания переломов позвонков в исследовании *in vitro* [93].

В другом исследовании *in vitro* была показана зависимость результатов определения прочности тел позвонков по технологии ККТ/FEA от режима выполненного КТ-сканирования, с целью определения МПК [120]. Отмечено влияние фильтров реконструкции (Kernels) на результаты моделирования. Таким образом, эффективное применение технологии ККТ/FEA возможно только при использовании корректных протоколов сканирования, учитывающих использование фильтров реконструкции для мягких тканей. При этом фильтры с коррекцией эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка не оценивались.

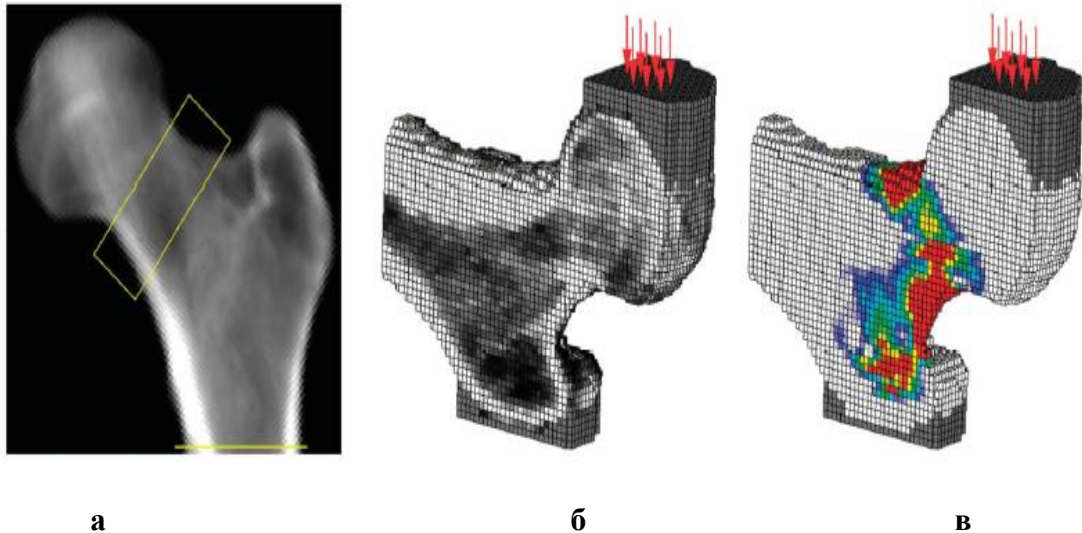
С учетом сложности корректной оценки прочности кости, оцененной методом FEA, были предприняты усилия для разработки упрощенных биомеханических моделей, включающих в оценку риска переломов не только МПК, но и морфометрические показатели. Так, в работе Bouxsein M. L., Melton L. J. и соавт. [76] для оценки фактора риска перелома позвонка был предложен показатель «фактор риска переломов» (Avert), определяемый как отношение нагрузки на позвонок к прочности позвонков при осевой нагрузке, с учетом разных видов физической нагрузки: наклонах вперед и наклонах вперед с утяжелением. Возрастные и гендерные различия в Avert соответствовали частоте переломов позвонков, полученных авторами из других источников.

Помимо широко принятой технологии ККТ (QCT Mindway's), существуют другие технологии, обеспечивающие определение проекционной МПК в  $г/см^2$  и производных биомеханических параметров [259]. Для измерения проекционной МПК по данным КТ-сканирования бедренная кость была сегментирована с использованием схемы локальных пороговых значений, которая не зависит от калибровки [259]. После перевода во фронтальную плоскость (аналогично ДРА) и исключения мягких тканей рассчитывается МПК для проксимального отдела бедренной кости с использованием тех же областей интереса, которые применялись в ДРА (Рисунок 1.3); и оценкой по Т-критерию с использованием базы данных NHANES III (рекомендации ВОЗ).

Для измерения биомеханической прочности бедренной кости откалиброванные сегментированные изображения преобразовывались в трехмерные модели конечных элементов (Рисунок 1.3) с использованием методов, описанных ранее [203]. Производится моделирование условий перелома ШБК – падение на бок, т.е. приложение усилия к большому вертелу. Прочность бедренной кости затем определяется из кривой «сила–деформация», как сила при 4 % деформации. Этот метод был хорошо проверен как в исследованиях *in vitro*, так и в проспективных клинических исследованиях исходов переломов [203; 166].

В кратком обзоре [201] проанализированы различные радиологические модальности, используемые в диагностике ОП: от МПК, определяемой при ДРА, до магнитно-резонансной томографии (МРТ) – методы, предоставляющие количественные данные о содержании жира в губчатом и кортикальном веществах кости, например, основанные на технологии жироподавления

Dixon. Подчеркивается, что наиболее эффективным методом определения жировой фракции в костных структурах является локализованная МР-спектроскопия. Представлены методы МРТ высокого разрешения и МР-технологии селективной визуализации кортикального вещества кости, основанные на получении изображений при «нулевом» (ZTE) и ультракоротком (UTE) временах эхо-сигнала.



**Рисунок 1.3** – Трехмерные модели конечных элементов: **а** - слева – проекционные изображения, полученные по данным компьютерной томографии (желтой рамкой выделена зона анализа – шейка бедренной кости); **б** - модель конечных элементов для биомеханической компьютерной томографии (ВСТ); **в** - модель, показывающая область прогнозируемых переломов (красным – обозначены наиболее выраженные зоны) после виртуальной разрушающей нагрузки. Стрелки демонстрируют направление нагрузки на кость

Как уже неоднократно отмечалось, актуальна разработка дополнительных методов оценки структуры кости с целью повышения точности диагностики остеопороза, помимо информации о минеральной плотности, т. е. обычной костной денситометрии [166]. Методы неинвазивной оценки микроструктуры губчатой кости включают КТ высокого разрешения (hrCT), микроКТ ( $\mu$ СТ); МРТ высокого разрешения (hrMR) и microMR ( $\mu$ MR). При этом QCT, hrCT и hrMR обычно применимы *in vivo*; а  $\mu$ СТ и  $\mu$ MR – в основном применимы *in vitro*.

Диффузионно-взвешенная (ДВИ) МРТ – широко распространенный метод МРТ-визуализации [153] перспективен при анализе изменений кости при ОП. Данная технология может предоставить такие биомаркеры костных тканей, как клеточная плотность, анизотропия ткани и перфузия, изменяющиеся при старении и остеопорозе [201]. ДВИ МРТ более чувствительна к ранним изменениям кости на основе данных структурной анизотропии, плотности клеток, перфузионных характеристик.

Проводя обзор различных методов денситометрии, необходимо упомянуть технологии, используемые для оценки МПК в эксперименте. Например, костный денситометр PIXImus, который позволяет измерять значения МПК у мелких лабораторных животных [69]. Следует отметить, что на орбитальной станции находится микроденситометр Techshot [248].

Исследованы оптимальные параметры сканирования с помощью денситометра PIXImus для перспективных исследований с целью изучения методов профилактики остеопороза в невесомости [239]. Это исследование предваряет экспериментальную работу на борту международной космической станции по использованию препарата NELL-1 для профилактики остеопороза, обусловленного космическими полетами. Было показано, что резорбция кости в условиях отсутствия гравитации происходит в 4 раза быстрее по сравнению с обездвиживанием на Земле. Исследования 2019 года показали [246], что рекомбинантный NELL-1 действует как комбинированный анаболический и антирезорбтивный агент для защиты от ОП в условиях невесомости.

При конъюгировании с полиэтиленгликолем (PEG) был увеличен период полураспада NELL-1 (NELL-PEG) в циркуляторном русле до шести раз. В этом исследовании терапевтические эффекты NELL-PEG были дополнительно усилены конъюгацией с инактивированным бисфосфонатом (БФ) для увеличения средства связывания с костью.

Системная терапия BP-NELL-PEG предотвратит потерю костной массы и будет способствовать образованию новой кости в длительных космических полетах. Различные аспекты влияния микрогравитации (невесомости в условиях МКС) в отношении потерь костной массы представлены в обзоре 2020 года [112].

## **В. Применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для выявления переломов позвонков**

Методика оценки переломов позвонков по данным ДРА получила разные названия: в 2003 году был предложен термин DVA – dual energy vertebral assessment [255], используются термины MXA (Morphometric X-ray Absorptiometry) [225], VFA (Vertebra Fracture Assessment).

Денситометры марки Hologic, типа Discovery, благодаря конструкции типа С-дуги оптимальны для указанных исследований [247], что эффективно при поиске переломов тел позвонков [248].

## 1.4. Фантомное моделирование в денситометрических исследованиях

### 1.4.1. Введение в фантомное моделирование в денситометрических исследованиях

Первый серийный ДРА-сканер был выпущен в 1987 году компанией Hologic [247]. Для поддержания точности результатов сканирования, с течением времени и периодической калибровкой оборудования, стало необходимым использование средств как кратковременной, так и долговременной оценки точности получаемых значений МПК. Для осуществления этой задачи используются внутренние оценочные системы (например, Internal Reference System у QDR-1000) и калибровочные фантомы для оценки качества (Quality Control phantoms): для Hologic-QC Spine Phantom; для GE Lunar – Lunar Aluminium Spine Phantom, для Norland – Norland Spine Phantom) [168].

Параллельно решалась задача создания единого унифицированного фантома, который мог бы использоваться с целью кросс-калибровки в многоцентровых и продленных follow-up исследованиях, часто выходящих за пределы цикла использования одного сканнера [146]. Для этого в 1989 году Европейский союз создал инициативную группу на базе COMAC-BME (Committee d'Actions Concertees – BioMedical Engineering) внутри проекта «Количественная оценка остеопороза», которая начала разработку фантомов позвоночника и предплечья не только для оценки качества получаемых измерений, но и потенциально – для кросс-калибровки (в этой работе приняли участие 26 европейских центров) [99]. В 1995 году была опубликована оригинальная статья о создании Европейского фантома позвоночника – European Spine Phantom (ESP), который впоследствии стал одним из самых используемых и мог применяться в работе с различными моделями денситометров, как ККТ, так и ДРА. Фантом должен был преодолеть недостаток стандартизации методов измерения МПК, который наблюдается для ДРА и ККТ [146].

Было показано, что результаты перекрестной калибровки с ESP хорошо согласуются с результатами исследования пациентов. Измерения на первых 30 фантомах подтвердили, что ESP может быть изготовлен с погрешностью около 1 % [145]. Авторы публикации отмечают, что ESP подходит для ежедневного контроля качества, кросс-калибровки сканеров и универсальной стандартизации. Его принятие производителями в качестве эталона калибровки для измерений DXA и QCT авторы отметили как неизбежное [146].

ESP состоит из трех секций, каждая из которых включает модель позвонка с разной МПК [146]. Плотность гидроксиапатита в трабекулярной кости разных секций составляет 50, 100 и 200 мг/см<sup>3</sup>. Толщина кортикальной кости выбрана 0,5, 1,0 и 1,5 мм соответственно, а ее плотность равна для всех секций 800 мг/см<sup>3</sup> (максимальная при данной технологии изготовления фантома) для стенок тел позвонков и дужек, моделирующих кортикальный слой. Для моделирования проекционной плотности, измеряемой на прямой DXA, определены значения 0,5, 1,0 и 1,5 г/см<sup>2</sup>. В

конструкцию секций включены модели поперечных отростков, которые вместе с остистыми отростками имели плотность 400 мг/мл. Общие габаритные размеры фантома выбраны с учетом свойств поглощения излучения телом человека и составляют 18×26 см. В целях корректной автоматической сегментации в начало и конец ряда позвонков добавлены дополнительные фрагменты для моделирования продолжения позвоночника.

В фантоме используется ограниченное количество материалов, служащих эквивалентами их соответствующих тканей позвоночника. Для имитации окружающих мягких тканей были использованы несколько фаз эпоксидной смолы с добавлением 3,98 % карбоната кальция (для корректировки атомарной массы), 2,96 % феноловых микросфер (для корректировки плотности материала) и 15 % полиэтилена (для контроля вязкости финальной смеси). Данная смесь имитирует плотность воды при диапазоне фотонов рентгеновского излучения от 30 до 150 КЭВ, авторы используют определение «твердая вода» (solidwater).

Заявленные показатели точности при изготовлении фантома ESP:  $\pm 1,0$  % от сертифицированной величины и  $\pm 3,0$  % от заданной [109].

#### ***1.4.2. Фантомы для позвоночника***


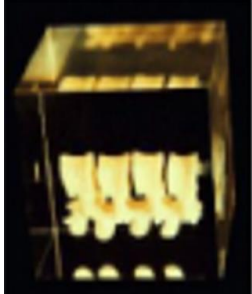
Сравнительный анализ результатов мультицентрового применения фантома ESP с определением точности измерений приведен в работе [212]. Производители применяют различные процедуры для обнаружения границ объектов, которые являются специфическими для каждой отдельной модели денситометра, а также используют различные технологические решения для определения МПК. При ДРА были исследованы аппараты трех фирм производителей: Hologic – (10 аппаратов карандашного типа, 1 широковерный аппарат), Lunar – карандашного типа (12 аппаратов), Norland (4 аппарата). Выполнены сравнения трех различных программных комплексов ККТ, установленных на 11 КТ-сканерах. В исследовании использовались 25 отдельных копий фантомов ESP. Все копии фантомов предварительно прошли внутреннюю процедуру сравнения на ДРА-сканерах Hologic и QCT (Siemens). Полученные результаты продемонстрировали, что средние показатели МПК на всех аппаратах DXA превышали прогнозируемую площадь тел позвонков за счет включения разного объема поперечного отростка. Было показано, что ДРА Norland и Hologic недооценивали показатели МПК позвонков всех плотностей, а ДРА Lunar хорошо оценивали МПК позвонков с высокой плотностью, однако переоценивали плотность позвонков со средней и низкой плотностью. Относительная разность МПК между ДРА Lunar и Hologic составила 16,6 % для позвонков с высокой проекционной плотностью ( $1,5 \text{ г/см}^2$ ); 19 % – для позвонков со средней плотностью ( $1,0 \text{ г/см}^2$ ), 14 % – для позвонков с низкой минеральной плотностью [212]. Наибольшая согласованность измерений при QCT была определена для ПО Siemens. Нелинейность измеренных данных МПК от заданных возможно была связана с конструктивными

особенностями фантома. Авторы отметили также различие МПК как между производителями, так и между моделями аппаратов, что может оказать существенное влияние на результаты, получаемые при длительных клинических исследованиях.






В данном исследовании не обсуждались вопросы, связанные с отдельным измерением МСК и площади сканирования, производными которых является МПК. Вместе с тем отмечены особенности определения площади позвонков при ДРА и фиксированный порог определения костных структур у одних производителей (Hologic), а также использовалась процедура определения порога у других, с помощью анализа производной измеренных значений (Lunar). Аппараты Hologic, как правило, создают более обширные области интереса, особенно у пациентов с относительно плотными поперечными отростками. Некоторые из них могут входить в области интересов. Методы определения границ по оценке производных более чувствительны к случайным неопределенностям (например, связанным с неидеальным потоком фотонов) и поэтому могут давать менее точные оценки площади [212]. Исследование фантомов предоставляет дополнительную информацию к кросс-калибровкам, полученным в группах пациентов, предложенных Х. Дженант (H. Genant) [119]. Например, показано, что один из исследованных аппаратов ДРА и два ККТ обнаружили дрейф результатов более 3 % в ходе исследования в течение 3 месяцев.

Следует отметить, что для моделирования МПК позвоночника при проведении ДРА, помимо ESP, разработан и применяется ряд фантомов, отмеченных в публикациях ISCD, общие сведения из которых представлены в Таблице 1.6.

**Таблица 1.6** – Различные варианты фантомов для оценки точности двухэнергетической рентгеновской денситометрии [139].

<i>Сокращение</i>	<i>Описание, материалы изготовления</i>	<i>Изображение</i>
ESP	European Spine Phantom. Европейский фантом позвоночника (гидроксиапатит, эпоксидная резина, solid water)	 A white, cylindrical phantom with a brown top and bottom, used for spine densitometry calibration.
Holx ASP (v1)	Hologic Antropomorphic Spine Phantom (Pre 2007) (гидроксиапатит, пластик)	 A rectangular, yellowish phantom with a grid of small holes, used for spine densitometry calibration.



Holx ASP(V2)	Hologic Antropomorphic Spine Phantom (Pre 2007) (алюминий, симулирующий кость, пластик)	
GE – H <sub>2</sub> O	GE-Lunar – «золотая пластинка» (использование фантома с водой)	
GE – ACR	GE – Lunar «золотая пластинка» (использование на акриловой резине)	
Bio – Imaging BSP	Bio-Imaging «Bona Fide»* Spine Phantom: (гидроксиапатит, пластик)	
Norland ASP	Norland Antropomorphic Spine Phantom (гидроксиапатит, пластик)	
<i>Примечание</i> –* – Bona fide – латинский юридический термин, означающий «честные средства»		

Существуют упрощенные фантомы для имитирования тела человека с фрагментом позвоночника. Например, фантом QRM-DXA-Spine-QA-Phantom для калибровки ДРА-оборудования [109]. «Позвонки» имеют гомогенное строение, выполнены из материала с плотностью гидроксиапатита 240 г/см<sup>3</sup>.

Имеются данные о сравнении трех фантомов, применяемых для перекрестной калибровки ДРА с перекрестной калибровкой *in vivo* [211]. В качестве фантомов использовались Bona Fide

Phantom (BFP), European Spine Phantom (ESP) и GE Lunar Aluminium Spine Phantom (ASP). Перекрестная калибровка была проведена для определения минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника L2–L4 на GE Lunar DPX-L и Hologic QDR 2000. Перекрестная калибровка *in vivo* была получена при исследовании 72 пациентов. Не обнаружено существенной разницы между перекрестными калибровками *in vitro* и *in vivo*. Было показано, что оборудование Hologic занижает МПК на 4 % при высоких значениях, а BFP демонстрирует наиболее сходные результаты, завышая оценку МПК Hologic на 1,2–1,8 %. В то же время разница между долгосрочной кросс-калибровкой BFP и данными *in vivo* составляет менее 1 % в диапазоне охватываемых значений МПК [211].

В открытом доступе имеются данные об ориентировочной стоимости фантомов. Поставщиком ESP является компания QRM (Германия), стоимость фантома 3675 долл., фантом GE Lunar Aluminum Spine Phantom (ASP) может быть поставлен GE Lunar (стоимость 400 долл.) для использования в водном окружении, Bona Fide Phantom (BFP) может быть поставлен компанией Bio-Imaging Technologies (стоимость 2400 долл.) [211].

Большая часть фантомов для контроля качества являются антропоморфными, т.е. имеют строение, максимально приближенное к той или иной части тела человека. Данное свойство позволяет оценивать работу денситометра в наиболее близком к реальной практике состоянии. При создании антропоморфного фантома учитывается не только технология имитации кости, но и периоссальных мягких тканей (жир, мышцы). Одним из критериев «антропоморфности» можно назвать близость не только к плотности оригинальной ткани, но и к оригинальной форме кости (наличие надкостничного края, отростков позвонка: в данном случае это важно еще и для нормальной работы системы автоматической оценки изображения денситометра, в том числе алгоритма определения костного края (boneedgedetection)).

#### ***1.4.3. Фантомы для проксимального отдела бедренной кости***

Если фантомы для позвоночника были разработаны и изготовлены в начале 1990-х годов [146; 99; 212; 145] и их клиническое использование продолжалось в дальнейшем [209], то антропоморфные фантомы, имитирующие проксимальный отдел бедренной кости, были разработаны сравнительно недавно.

Моделирование данной анатомически сложной области, с инженерной точки зрения – непростая задача. Представлен фантом, имитирующий проксимальную часть бедренной кости со сменным модулем шейки бедра, который может использоваться при оценке точности измерений геометрии и плотности, с помощью ДРА и потенциально – ККТ [159].  $R^2$  было больше 0,94 между результатами ДРА и заданной геометрией для всех параметров. Абсолютная погрешность определения МПК составляла от 16,4 до –7,4 % для разных геометрических форм и моделей сканеров.

В качестве материала, имитирующего костные структуры, был использован CIRS (Computerized Imaging Reference Systems, Inc., Virginia, USA) – для губчатого вещества плотность материала составляла 1,09 г/мл, для моделирования кортикального слоя использовались значения 1,7 г/мл.

В работе С. Бонаретти, Р. Карпентера (Bonaretti S., Carpenter R. D. et al.) [74] приводятся данные о разработанном и изготовленном на предприятии QRM (Erlangen) фантоме, предназначенном для оценки точности измерений ККТ для проксимального отдела бедренной кости.

Фантом был изучен на четырех разных сканерах (GE, Siemens), и результаты калибровки на фантоме были применены к изображениям *in vivo* у 16 женщин в постменопаузальном периоде, исследованным на двух сканерах. Было показано, что объемная МПК уменьшалась с увеличением размера фантома (вероятно, вследствие эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка) в трех из четырех сканеров, вариации между сканерами увеличивались с ростом размера фантома.

#### ***1.4.4. Материалы для имитирования костной ткани***

Минеральная плотность кости человека напрямую зависит от массы содержащихся в костном матриксе солей гидроксиапатита [65]. Литературные данные указывают на хорошую корреляцию между реальным и измеряемым содержанием гидроксиапатита в объекте сканирования (костный пепел) при условии наличия вокруг вставок с гидроксиапатитом жира или его эквивалента [183]. Таким образом, соли гидроксиапатита, в случае соблюдения определенных условий, являются наиболее близким эквивалентом костной ткани при создании фантомов для ДРА. Этот материал применяется, например, в фантоме ESP [146], его упрощенной версии QRM-DXA-Spine-QA-Phantom [223], в Bona Fide Phantom (BFP) [211], в фантомах для моделирования проксимального отдела бедренной кости [160; 75]. Тем не менее соли гидроксиапатита не являются единственным возможным решением: алюминий, имеющий сходную с гидроксиапатитом атомную массу, выступает эквивалентом костной ткани при сравнительном изучении ее плотности посредством рентгеновских методов. Примером фантома, использующего алюминий, является GE Lunar Aluminum Spine Phantom (ASP) [168], а также фантом фирмы Hologic HOLX-ASP (v2) [247].

Первоначально использовать гидрофосфат калия ( $K_2HPO_4$ ) в фантомах для моделирования костной ткани было предложено в работе Р. Витт и Дж. Кэмеронэнда (Witt R. M., Cameronand J. R.) [263]. Авторы показали высокую воспроизводимость результатов измерений с помощью фантомов на основе водного раствора гидрофосфата калия. Данное вещество стабильно и обладает высокой растворимостью в воде, что позволяет моделировать практически любые концентрации и использовать фантом в течение длительного времени. Несомненным преимуществом таких фантомов

является высокая точность заданных значений МПК, позволившая эффективно применять его для калибровок при КТ-денсиметрии [79], например, стандарт Cann-Genant [84; 128]. В дальнейшем были разработаны более стабильные твердотельные стандарты МПК и проведена корректировка нормативной базы МПК [110].

Свойство веществ поглощать рентгеновское излучение может быть количественно определено с помощью удельного линейного коэффициента поглощения  $\mu/\rho$ , см<sup>2</sup>/г (Рисунок 1.4). При этом необходимо учесть, что  $\mu$  – удельный коэффициент поглощения – определяется для монохроматического излучения определенной длины волны (отложенной по горизонтальной оси).

Использование удельного коэффициента позволяет исключить зависимость поглощения от концентрации вещества. Суммарный линейный коэффициент поглощения может быть определен по формуле (1.1):

$$\mu = \rho \sum \omega_i (\mu/\rho)_i, \quad (1.1)$$

где  $\rho$  – общая плотность вещества;

$\omega_i$  – массовая доля  $i$ -го компонента;

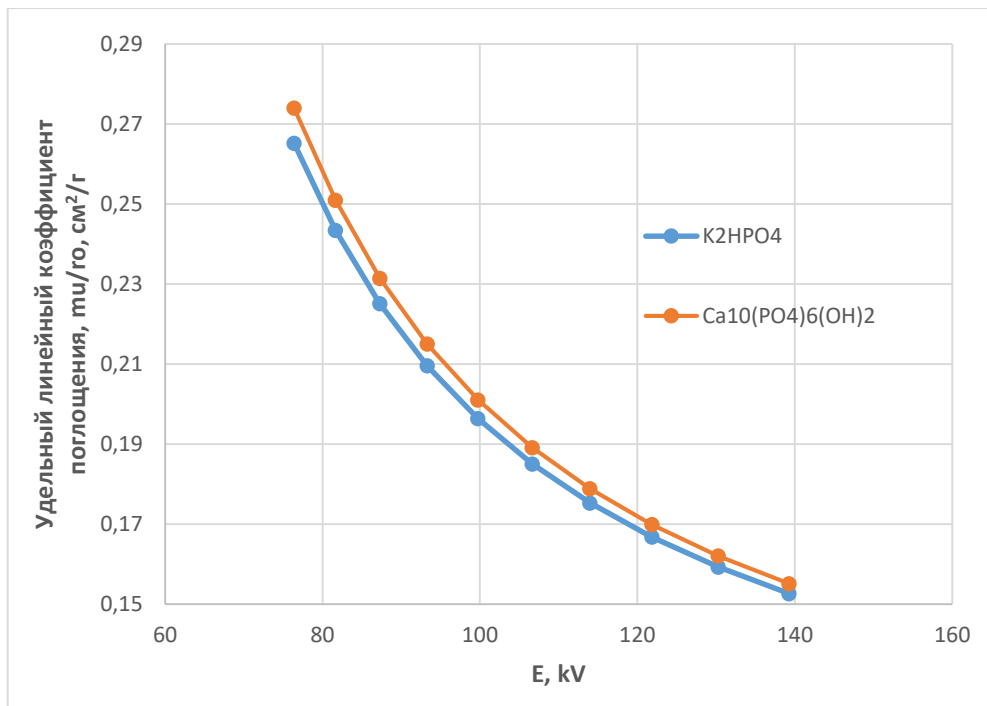
$(\mu/\rho)_i$  – удельный коэффициент поглощения  $i$ -го вещества.

Для оценки коэффициента поглощения рентгеновского излучения реальной трубки необходимо проводить интегрирование данного показателя  $(\mu/\rho)_i$  для всего спектра излучения и суммирование по отдельным ( $i$ ) элементам, однако хорошая согласованность  $\mu$  для гидроксиапатита кальция и гидрофосфата калия неизменна для всего диапазона энергий.

Из данной формулы следует, что замена веществ с близкими удельными линейными коэффициентами поглощения, с сохранением массовой доли, практически не меняет способности образца к поглощению рентгеновского излучения при одинаковом спектре излучения трубки в диапазонах, используемых в трубках компьютерных томографов (Рисунок 1.4).

Сравнение удельных линейных коэффициентов поглощения гидрофосфата калия и гидроксиапатита приведены на Рисунке 1.4 по данным NIST (National Institute for standard and technology, США) [264]. Из приведенных значений видно, что отличие удельных коэффициентов поглощения для этих веществ не превышает 3 % (для гидроксиапатита кальция поглощение выше во всем диапазоне).

Фантомы на основе гидроксиапатита также применяются в настоящее время [146; 211; 160]. Однако их изготовление более трудоемко и практически недоступно для мало-серийных образцов. Это не позволяет свободно изменять конфигурацию фантома при проведении исследования [186]. Кроме водных растворов гидроортофосфата калия, для изготовления фантомов могут использоваться и другие соли калия, например, пирофосфат калия [234].



**Рисунок 1.4** – Зависимость коэффициентов удельного поглощения гидрофосфата калия и гидроксиапатита

Существуют также различные подходы к моделированию жировой составляющей костного мозга. Наиболее близким по рентгеновским свойствам к естественной жировой ткани является метанол, а также этанол [234]. Однако использование данных веществ затруднительно, и в случае, если задачей является моделирование только минерального матрикса, то могут быть использованы водные растворы [122].

#### **1.4.5. Проведение кросс-калибровки**

Сообщество клинической денситометрии рекомендует (ISCD 2019) выполнять оценку воспроизводимости с помощью оценки LSC (least significant change) путем многократного сканирования пациентов и анализа с помощью калькулятора на сайте ISCD [139]. Аналогичный подход определен при проведении кросс-калибровки сканеров различных моделей. При этом рекомендуется провести сканирование минимум 30 пациентов поочередно на сканерах разных моделей, между которыми производятся сравнения. После этого рассчитываются параметры кросс-калибровки и показатели LSC, предназначенные для сравнения устройств.

Исследованиям на фантомах также уделяется должное внимание – они предложены для оценки стабильности работы сканеров и при замене сканеров на идентичные модели, а также при выполнении сравнений между сканерами для обеспечения стабильности работы каждого из них [37].

Необходимость выполнения кросс-калибровки *in vivo* может быть объяснена отсутствием эффективных фантомов для проксимального отдела бедра, а также потребностью расчета показателя RMS-SD, который должен проводиться по результатам измерений независимых объектов (пациентов), и учета ошибок на всех этапах выполнения измерений. Тем не менее разработанные фантомы могут с успехом применяться для сравнения работы сканеров на универсальных объектах с известными характеристиками: МПК, МСК, площади объектов.

Как уже отмечалось, разработаны фантомы для ДРА-исследований, пригодные для сравнения сканеров и кросс-калибровки, включая универсальный фантом ESP для ДРА и ККТ-исследований [188; 212], а также специализированные фантомы для ДРА-исследований [183; 252; 109].

Следует отметить, что фантомы, предоставляемые производителями денситометров, изготовлены с учетом параметров каждой конкретной марки и модели денситометра, и имеют ограниченное применение для кросс-калибровки [204; 194].

Исследования по сравнению различного денситометрического оборудования проводятся с применением только фантома [251], на добровольцах с целью кросс-калибровки с использованием рекомендаций ISCD 2019 [140], при оценке новых моделей денситометров [168; 258], либо с использованием как фантомов, так и исследованием пациентов во время оценки новых денситометрических методик [170].

Перекрестная калибровка денситометров при определении состава тела человека [254] возможна с применением специального фантома, имитирующего форму его тела.

Базовая статья Х. Дженанта, С. Грамппа, С. Глюера (Genant H. K., Grampp S., Glüer C. C. et al.), лежащая в основе методов проведения кросс-калибровок [119], содержит результаты исследования, выполненного под эгидой Международного комитета по стандартизации ДРА. Измерения поясничного отдела позвоночника у 100 женщин в возрасте 20–80 лет (среднее значение  $52,6 \pm 16$ , диапазон МПК =  $0,4\text{--}1,6 \text{ г/см}^2$ ) были получены на Norland XR26 Mark II, Lunar DPX-L и денситометре Hologic QDR 2000 с применением стандартных процедур сканирования (режим «карандашного пучка» для всех трех сканеров). Использовались фантомы ESP и прототип ESP, а также стандартные фантомы от всех трех производителей. Для достижения универсальной калибровки сканера был использован интерсепт, наклон линий корреляций между пациентами и значение среднего позвонка ESP в качестве ориентира в серии формул стандартизации. Результаты представлены как sBMD ( $\text{мг/см}^2$ ). Корреляция значений МПК позвоночника у пациентов была отличной для каждой из трех пар сканеров. Средняя абсолютная разница значений МПК позвоночника ( $L2\text{--}L4$ ) между Hologic и Norland составила  $0,012 \text{ г/см}^2$  (1,3 %), что равнялось  $0,113 \text{ г/см}^2$  (11,7 %) между Hologic и Lunar и  $0,118 \text{ г/см}^2$  (12,2 %) – между Norland и Lunar. Линии регрессии фантомов приближались

к линиям регрессии МПК пациентов. После применения формул стандартизации средние абсолютные различия для 100 пациентов составили 28 мг/см<sup>2</sup> (2,7 %) для Hologic/Norland, 23 мг/см<sup>2</sup> (2,2 %) – для Hologic /Lunar и 29 мг/см<sup>2</sup> (2,8 %) – для Norland/Lunar. Подход к стандартизации, использованный в данном исследовании, обеспечил совместимость результатов ДРА, полученных на разных сканерах.

В Таблице 1.7 представлены относительные показатели МПК, измеренные на денситометрах карандашного типа различных фирм производителей для другого исследования, также с использованием фантома ESP [146].

**Таблица 1.7** – Относительная погрешность измерения минеральной плотности кости для различных денситометров карандашного типа

Заданная величина	0,5 г/см <sup>2</sup>	1,0 г/см <sup>2</sup>	1,5 г/см <sup>2</sup>	Средние показатели относительной погрешности
LunarDXP	9,2 %	6,3 %	1 %	5,5 %
Hologic QDF 1000 W	-1,2 %	-7,6 %	-9,4 %	-5,7 %
Norland	13,4 %	-7,3 %	-12 %	-1,6 %

Отмечается завышение измеренных значений по данным Lunar и занижение по данным Hologic. Технология Norland демонстрирует завышение при низких заданных значениях МПК и занижение при высоких.

Одна из недавних публикаций посвящена сравнению созданного денситометра карандашного типа от компании Osteo Sys [209] с использованием ESP, сравнены ДРА-сканеры от трех производителей. Были оценены точность (относительная ошибка) и воспроизводимость результатов 36 ДРА-сканеров от трех производителей: 10 широковеерных сканеров Discovery-W (Hologic Inc., Waltham, MA, USA); 16 сканеров – с узковеерным пучком Lunar Prodigy advance (GE Healthcare, Madison, WI, USA) и 10 – с пучком карандашного типа Dexam-T devices (OsteoSys, Seoul, Korea). Измерения проводили 5 раз на каждом оборудовании, без репозиционирования. Точность оценивалась путем сравнения значений МПК (г/см<sup>2</sup>), измеренных на каждом устройстве, с фактическим значением фантома. Воспроизводимость оценивалась путем определения коэффициента вариации (CVsd). Показано, что ДРА-сканеры Lunar демонстрировали в среднем на 22 %, 8,3 % и 5 % завышенную оценку для низких (L1), средних (L2) и высоких (L3) значений МПК соответственно. ДРА-сканеры Hologic показали значения МПК в среднем на 6 % завышенные для L1; на 5 % и 6,2 % заниженные для L2 и L3. Устройства Osteosys показали занижение на 12,7 %, 6,3 % и 5 % для L1, L2 и L3 соответственно. Среднее значение CVsd для МПК L1–L3 составляло 0,01 %, 0,78 % и 2,46 % соответственно для устройств Lunar, Hologic и Oste-

osys. Таким образом, результаты измерения МПК существенно различаются между тремя устройствами. Однако воспроизводимость отмечена как удовлетворительная, т.к. не совсем очевидны результаты парадоксально низкой оценки для Lunar, потому что предоставленные в статье графические данные и результаты определения стандартного отклонения, указанные в Таблице 1 данной публикации [209] показали, что средний коэффициент вариации может быть 3,2 %.

Хотя разница в результатах измерений между устройствами Lunar и Hologic хорошо известна, результаты измерения МПК на денситометре Osteosys в этом исследовании отличаются от двух других устройств. Полученные результаты соответствуют другим исследованиям [170], посвященным сравнению 62 денситометров (51 – Hologic, 11 – Lunar). Авторы предположили, что причиной этих различий была разница в алгоритмах обнаружения краев костных структур при сканировании. Например, устройства Hologic используют фиксированный порог 0,2 г/см<sup>2</sup>, что исключает меньшее количество фрагментов поперечных отростков, в устройствах Lunar применяется другой алгоритм нахождения границ костных структур, основанный на анализе первой производной изменения интенсивности пикселей при измерениях вблизи края костных структур, тем самым устраняются более или менее низкие плотности кости. Авторы отмечают, что для минимизации диапазона CV<sub>sd</sub>, для Osteosys необходимы более точная калибровка и контроль качества. Отмечается, что при имеющихся данных по кросс-калибровке Lunar и Hologic [122] для расчета формул кросс-калибровки для трех проанализированных устройств необходимы дальнейшие исследования с учетом принятых подходов для проведения кросс-калибровок в позициях ISCD 2019 [140], основанных на исследованиях пациентов. Как, например, в недавно проведенном отечественном исследовании для ДРА Osteosys и Lunar [32].

В исследовании, выполненном ранее [168], оценивались воспроизводимость и точность МПК у взрослых, с использованием денситометров Lunar Prodigy и iDXA (GE). Это исследование было обосновано необходимостью получения данных о новом оборудовании: денситометре iDXA. Измерения МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с двух сторон были выполнены обычным клиническим методом у 345 добровольцев: 202 женщин и 143 мужчин среднего возраста 52,5 года (диапазон: 20,1–91,6 лет). Оценка точности измерения МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости у 30 женщин в постменопаузе проводилась на каждом приборе, в соответствии с рекомендациями ISCD. МПК в L1–L4 и проксимальном отделе бедренной кости в целом, а также в шейке бедренной кости, высоко коррелировала ( $R^2 = 0,98$ ) между денситометрами, как и участок на одной трети лучевой кости ( $R^2 = 0,96$ ). Анализ методом Блэнда – Альтмана не продемонстрировал клинически значимой систематической ошибки на всех обследованных участках. Воспроизводимость измерения МПК являлась сходной для измерений на позвоночнике L1–L4, проксимальной части бед-



ренной кости и шейки бедренной кости. Было отмечено, что между денситометрами iDXA и Prodigy существует высокая корреляция при определении МПК. В этой работе оценку получили показатели LSC для данных приборов по рекомендациям ISCD, с использованием калькулятора, предоставленного на сайте ISCD. Так, для позвоночника L1–L4 LSC для Prodigy этот показатель был определен как  $0,043 \text{ г/см}^2$ , т.е. оценочно 3,3 %, относительно нормативных показателей CV 1,45 %. Для iDXA LSC была определена как  $0,056 \text{ г/см}^2$ , т. е. оценочно 5,6 % относительно нормативных показателей CV 1,81 %.

#### ***1.4.6. Недостатки фантомов***

Несмотря на высокотехнологичные решения, ESP не лишен недостатков. Несложно подсчитать, что «твердая вода» содержит достаточное количество карбоната кальция (мел), чтобы была необходимость оговаривать это – так, в параллелограмме фантома, имеющего площадь сечения 1 кв. см. содержится  $0,0398 \times 18 \text{ мл} = 0,7 \text{ г/см}^2$ , что соответствует МПК костной плотности с Т-критерием – 4 СКО.

Количество жира в окружающей Solid Water может быть оценено от 15 % (содержание полиэтилена по заданным при изготовлении данным) [146] до 9 % согласно информации, приведенной в публикации [136]. Данный фантом не моделирует в стандартной конфигурации жировое окружение, однако существуют публикации, в которых предполагается такое моделирование [170]. Фантомы, моделирующие МПК, представленные в публикации других авторов [260], и на Рисунке 1.7 в подразделе 1.6.4, кроме ESP, предназначены исключительно для оценки точности ДРА-сканеров и не предполагают использования для калибровки ККТ и технологии DECT.

#### ***1.4.7. Измерение точности и воспроизводимости денситометрических исследований***

Измерение воспроизводимости денситометрических исследований обосновано в базовой публикации [121]. Оценка точности измерения МПК при денситометрии важна для характеристики способности метода обнаруживать изменения скелета при длительных исследованиях. Ошибки кратковременной и долговременной воспроизводимости следует рассчитывать, как среднеквадратичные (RMS) средние значения стандартных отклонений повторных измерений (SD) и стандартных ошибок оценки изменений плотности кости во времени (SEE) соответственно. Неадекватный выбор степеней свободы и использование средних арифметических вместо среднеквадратичных (RMS) может привести к занижению истинной неточности воспроизводимости до 41 % и 25 % для повторяющихся измерений соответственно. Вычисление доверительных интервалов ошибок воспроизводимости на основе количества повторных измерений и коли-

чества оцениваемых субъектов служит для характеристики ограничений оценки ошибок точности при условии, что ошибка воспроизводимости, сопоставимая по субъектам исследования с 27 степенями свободы, дает верхний 90%-й доверительный интервал + 30 % от средней ошибки воспроизводимости, т. е. уровень, который считается достаточным для характеристики неточности оборудования. Авторы рекомендуют три (или четыре) повторных измерения на каждого человека в группе из не менее 14 человек, чтобы охарактеризовать краткосрочную (или долгосрочную) воспроизводимость метода [121].

Современный подход к определению погрешности изменений МПК основывается на определении LSC (least significant change) – НЗИ – наименьшее значимое изменение [140,]. Этот показатель позволяет оценивать достоверность изменений МПК, выполненных повторно на одном устройстве [140]. А также оценивается достоверность различия измерений МПК по данным в показателях generalized LSC – обобщённый НЗИ, измеренных на разных ДРА устройствах [276].

Для оценки измерений на одном устройстве на одном устройстве «идеальный» НЗИ может быть оценен по формуле [276]:

$$иНЗИ = 1,96 \times \sqrt{2} = 2,77 \times 2 \text{ (воспроизводимость)}$$

Где воспроизводимость может быть представлена как стандартное отклонение от средней величины (СКО).

Например, если мы получили среднее значение МПК как 1,1076 г/см<sup>2</sup> при достаточном количестве измерений (как правило это более 20 раз) со стандартным отклонением 0,0116 г/см<sup>2</sup>, то идеальный НЗИ для данной анатомической области будет равен иНЗИ =  $2,77 \times 0,0116 = 0,032$  г/см<sup>2</sup>

Если перейти к коэффициенту вариации то исходный коэффициент вариации составит CV% =  $0,0116/1,076 \times 100 = 1,07\%$ . Идеальный НЗИ для коэффициента вариации составит иНЗИ CV% = 2,96%. Таким образом можно утверждать, что значимые изменения МПК должны превышать  $\pm$  иНЗИ, т.е. 0,032 г/см<sup>2</sup> и соответственно для изменения в процентах МПК величину иНЗИ 2,96%.

Эти оценки относятся к идеальному LSC, измеренному на фантоме, не учитывая навыков лаборанта по укладке пациента, выбора зоны сканирования, процедуры разметки и исключения артефактов у пациентов. Поэтому в позициях ISCD 2019 [140] зафиксирована методология определения LSC (НЗИ) в клинических условиях. Среди них можно отметить следующие.

Каждая установка ДРА должна определить свою погрешность и рассчитать НЗИ.

- Погрешность точности, предоставленная производителем, не должна использоваться.

- Если на ДРА работает более одного лаборанта, средняя погрешность точности, объединяющая данные от всех технологов, должна использоваться для определения погрешности точности и НЗИ, при условии, что погрешность точности для каждого технолога находится в пределах заранее установленного диапазона приемлемой производительности.

- Каждый рентгенлаборант должен проводить оценку точности *in vivo*, используя пациентов, представляющих популяцию пациентов клиники.

- Каждый технолог должен провести одну полную оценку точности после приобретения базовых навыков сканирования (например, обучения) и после выполнения примерно 100 сканирований пациентов.

- Если установлена новая система ДРА, следует провести повторную оценку точности.

- Необходимо провести повторную оценку точности, если уровень квалификации технолога изменился.

- Чтобы выполнить анализ точности (оценка НЗИ) следует: Измерить 15 пациентов 3 раза или 30 пациентов 2 раза, изменяя положение пациента после каждого сканирования; рассчитать среднеквадратичное стандартное отклонение (RMS-SD) для группы; рассчитать НЗИ для группы при 95% доверительном интервале (на сайте ISCD).

Минимально допустимая точность для отдельного рентгенлаборанта составляет: поясничный отдел позвоночника: 1,9% (НЗИ 5,3%); общего показателя бедра 1,8% (LSC = 5,0%); шейка бедра: 2,5% (LSC=6,9%); требуется переобучение, если точность технолога хуже этих значений.

Оценка точности должна быть стандартной клинической практикой. Оценка точности не является исследованием и потенциально может принести пользу пациентам. Он не должен требовать одобрения институционального наблюдательного совета. Необходимо соблюдение местных правил радиологической безопасности. Для проведения оценки точности требуется согласие участвующих пациентов. Также в позициях ISCD 2019 определены походы к измерениям обобщенного НЗИ для сравнения исследований, выполненных на разных ДРА сканерах. При этом подчеркивается, что наиболее приемлемы измерения на одном ДРА устройстве.

### **1.5. Экономическая эффективность скрининга остеопороза**

Распространенность остеопороза, по данным ВОЗ, находится на четвертом месте среди неинфекционных заболеваний после заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологических и сахарного диабета [155].

Распространенность остеопороза в Москве (после 50 лет), по данным ДРА (позвоночник и проксимальный отдел бедренной кости), у женщин составила 33,8 %, у мужчин – 26,9 %, [23]; по

данным QCT – 32,4 % у женщин по проксимальному отделу бедренной кости, 46,4 % – по позвоночнику и проксимальному отделу бедренной кости. Прямые медицинские и немедицинские затраты при ведении пациентов с остеопоротическими переломами в России могут достигать 25 млрд р., доля затрат на лечение самого ОП составляет лишь 7 % [13]. К 2050 году во всем мире прогнозируется рост частоты переломов проксимального отдела бедра: у мужчин на 310 %, у женщин на 240 % (относительно 2018 г.).

Внедрение скрининга остеопороза с проведением денситометрических исследований у женщин старше 65 лет и мужчин старше 70 лет – устойчивое мнение различных международных сообществ. Необходимость скрининга ОП у всех женщин старше 65 лет отмечают ISCD 2019 [140], NOF 2014 [92], NICE 2012 [204]. Относительно мужской популяции мнения сообществ различны и включают нижнюю границу от 70 лет (ISCD, 2015; NOF, 2014) и 75 лет (NICE, 2012).

Отмечается, что эти подходы являются экономически затратными [3], а скрининговые стратегии должны базироваться на оценке состояния костного здоровья пациента с использованием инструмента FRAX. Этот подход рекомендуется реализовывать в возрастных категориях с 50 лет и старше.

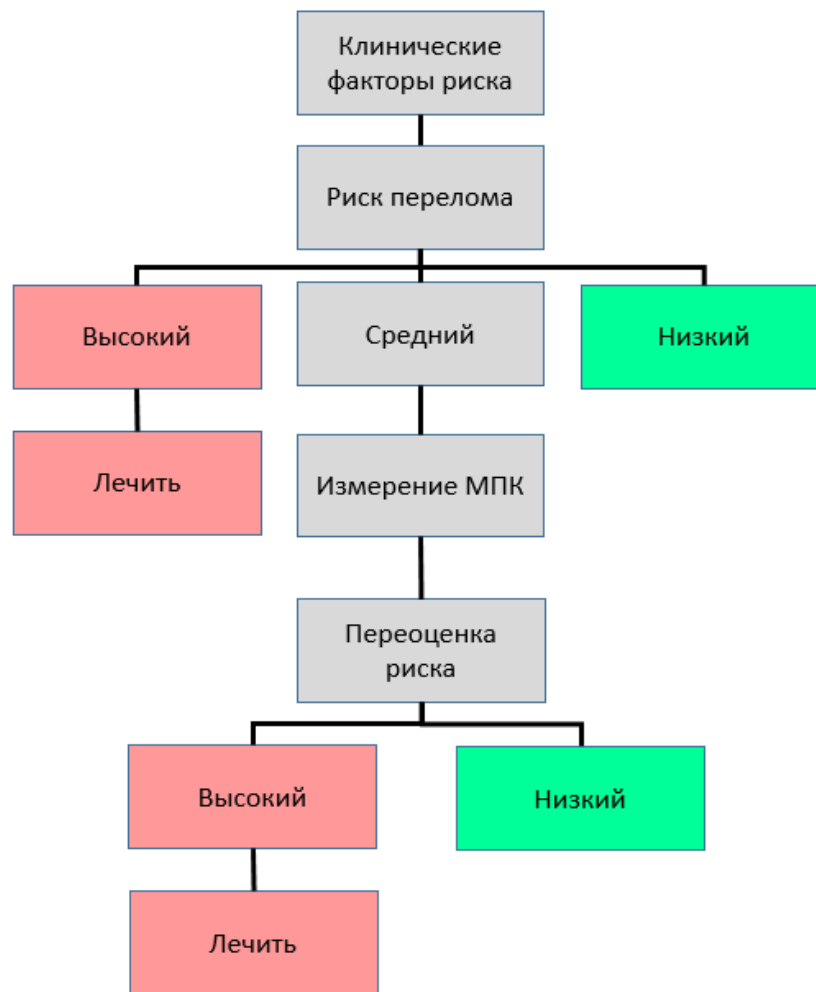
Как отмечалось ранее, одним из трех способов постановки диагноза остеопороза и последующего назначения лечения является высокий 10-летний риск переломов, определяемый по данным шкалы FRAX. Этот инструмент, основанный на оценке факторов риска, подробно представлен в ключевой отечественной публикации – федеральных клинических рекомендациях [3].

В базовой публикации по алгоритму FRAX 2008 года [150] представлены разработанные и оцененные для Великобритании пороги терапевтического вмешательства для мужчин в возрасте старше 50 лет и женщин в постменопаузе, основанные на вероятности перелома из инструмента оценки риска переломов, предложенного ВОЗ (FRAX). Обосновано применение доступного инструмента – опросника FRAX для расчета 10-летней вероятности переломов у мужчин и женщин на основании клинических факторов риска (CRF), с измерением МПК ШБК или без него.

FRAX – оценка абсолютного 10-летнего риска переломов, далее, при необходимости, проведение наблюдения (низкий риск переломов) и назначение лечения (высокий риск переломов), выполнение денситометрии и повторная оценка по FRAX (средняя, промежуточная зона риска) [3].

В Руководстве по диагностике и лечению остеопороза в Европе 2019 года (вышедшего под редакцией Дж. А. Каниса (Kanis J. A.)) отмечено, что в настоящее время в Европе не существует общепринятой политики скрининга населения для выявления пациентов с остеопорозом или лиц с высоким риском переломов [153; 152]. Пациенты идентифицируются оппортунистически с применением стратегии выявления случаев при обнаружении ранее имевших место патологических переломов или при наличии факторов риска, которые используются для клинической оценки и

представлены в отечественном [3] и зарубежном руководствах [153]. Также могут использоваться дополнительные факторы риска, которые сигнализируют врачу о возможности остеопороза. Примерами являются потеря роста ( $> 4$  см), грудной кифоз, изменение статики [3] и многие другие, менее изученные причины вторичного остеопороза. Общий подход к оценке риска показан на Рисунке 1.5 (с переводом по [153]). Этот алгоритм соответствует более развернутой модели диагностики и лечению остеопороза и профилактике низкоэнергетических переломов, отраженной в Клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза РФ [3].



**Рисунок 1.5** – Алгоритм оценки индивидуального риска переломов, диагностики и назначения лечения остеопороза [153]

Процесс диагностики начинается с оценки вероятности перелома на основе данных возраста, пола, ИМТ и клинических факторов риска. Только на основании этой информации некоторые пациенты из группы высокого риска могут рассматриваться для лечения без использования тестирования МПК. Например, Дж. А. Канис (Kanis J. A.) и коллеги [149; 152; 149] рекомендуют лечение при отсутствии информации об МПК у женщин с ранее перенесенным низкоэнергетическим переломом. Аналогичные рекомендации предложены в США (начало лечения при

переломе позвоночника или ПОБ) [206; 91]. Рекомендуется проводить анализ МПК, но часто это делается по причинам, не связанным с принятием решения о вмешательстве, например, в качестве исходного уровня для мониторинга лечения. Возможны и другие случаи, когда вероятность настолько низка, что решение «не лечить» можно будет принять без определения МПК. Таким образом, не всем людям требуется анализ МПК. Размер финансирования исследований ДРА для обеспечения промежуточной категории различается в разных государствах. В странах, с низкой себестоимостью ДРА и высокой доступностью метода это будет большая категория, тогда как во многих странах, с ограниченным доступом к денситометрии или без него, размер финансирования ДРА промежуточной группы обязательно будет небольшим. В других странах (например, в Великобритании), где условия для тестирования МПК не оптимальны [102; 196], промежуточная категория будет находиться между данными пороговыми уровнями.

Подобный подход помогает оптимизировать оснащение денситометрическим оборудованием. Согласно опубликованным данным [196] рекомендованная потребность в денситометрах составляет 10 денситометров на один миллион жителей, при этом реализовывалась стратегия измерения факторов риска (например, по FRAX) с последующим выполнением денситометрии. В 2000 году количество остеопоротических переломов оценивалось в 3,79 миллиона, из которых 0,89 миллиона приходились на переломы бедра (179 000 переломов бедра у мужчин и 711 000 – у женщин). Общие прямые затраты оценивались в 31,7 миллиарда евро (21,165 миллиарда британских фунтов), которые, как ожидается, вырастут до 76,7 миллиарда евро (51,1 миллиарда британских фунтов) в 2050 году с учетом ожидаемых демографических изменений Европе [196].

Современные рекомендации экспертной группы Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) по проведению экономических оценок при остеопорозе [135] отмечены на сайте IOF.

Базовые подходы по оценке эпидемиологии остеопороза и развития основных остеопоротических переломов представлены в публикации А. Готье, Дж. Каниса и соавторов (Gauthier A., Kanis J. A. et al.) [115]. В данной работе описывается модель постменопаузального остеопороза на основе шведских данных, полученных начиная с 1990 года, которая может быть адаптирована для других стран. Для каждого года исследования определялась «когорта инцидентов» (женщины, перенесшие остеопоротический перелом) с учетом определенных условий, вероятностей, перехода (модель переходных состояний, модель Маркова), а также с использованием одногодичных циклов – каждый последующий год до 2020 включительно. Анализировались количество переломов и летальных исходов, оценивались переломы определенной локализации (ПОБ, позвоночника, периферический). Вероятности перехода отражали риск смерти и последующих переломов иной локализации. Минеральная плотность кости (МПК) была включена в качестве вы-

ходных данных модели. Прогнозы модели, усредненные по возрастным группам, оценили частоту тазобедренных, позвоночных и других локализаций остеопоротических переломов с погрешностью 5 % по сравнению с опубликованными данными.

На данной модели строилась оценка заболеваемости ОП, произведенная в интервале 2010–2020 гг. для Англии [116]. Модель, базирующаяся на предположении о том, что частота возникновения повторных переломов не зависит от возраста, использовалась для оценки общего количества переломов вследствие постменопаузального остеопороза в 224 219 случаев в 2010 г., включая 51 927 переломов бедра и 30 994 клинических перелома позвонков. Следовательно, была высказана гипотеза о том, что число женщин в постменопаузе, живущих с остеопорозом, увеличится с 1,8 миллиона в 2010 году до 2,1 миллиона в 2020 году (+ 16,5 %).

Марковское моделирование и оценка QALY (Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество) для анализа эффективности проводимой антиостеопоротической терапии для Греции, выполненные в 2015 году [182], показали, что для мужчин и женщин в возрасте до 75 лет абсолютные 10-летние вероятности, рассчитанные с помощью специфичного для Греции алгоритма FRAX, равного 2,5 % и 10 % (после 75 лет – 5 % и 15 %) для переломов бедра и основных остеопоротических переломов, являются пороговыми для экономически эффективного вмешательства, направленного на снижение риска перелома.

Данные модели используют параметр, оценивающий эффективность медицинского вмешательства QALY. Показатель QALY подробно обсуждается в публикации М. Хилигсманна, Дж. Каниса и соавторов (Hiligsmann M., Kanis J. A. et al.) [135]. Значения QALY лежат в диапазоне от 1 (полное здоровье) до 0 (летальный исход).

Некоторые экспертные организации, например, Национальный институт здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE), являющийся частью Национальной службы здравоохранения Великобритании (British National Health Service – NHS), использует QALY для оценки различных стратегий в сфере охраны здоровья. QALY высокоэффективна в странах с высокой долей государственного управления медициной (например, в Великобритании). Оценка QALY является привлекательным экономическим показателем в области анализа эффективности лечения остеопороза [269]. Использование QALY было одобрено в 2011 году рабочей группой по экономическим исследованиям в области опорно-двигательных заболеваний международной неформальной сети OMERACT [133] и является общим показателем, применяемым несколькими национальными агентствами по оценке технологий здравоохранения. Следует отметить, что в России регламентированной шкалы эффективности экономического вмешательства пока не существует, это приводит к необходимости сравнения исследуемого медицинского вмешательства с его альтернативами [50].

Д. О. Михайлова, О. М. Лесняк, А. Г. Садовников [27] провели сравнительный анализ трех стратегий лечения остеопороза – алендронатом, препаратами кальция в сочетании с витамином D3, кальцитонином лосося. Для оценки эффективности терапии использовалась марковская модель, применение которой показало, что при медикаментозном лечении ОП прямые затраты, состоящие из расходов на лекарственное обеспечение и лечение переломов, равняются: при лечении витамином D3 – 13 852,17 рубля; карбонатом кальция (кальцитонином лосося) – 88 388,4 рубля; алендронатом – 217 414,2 рубля. Затраты на лечение с возрастом уменьшаются вследствие увеличения общей смертности, растут риск переломов ПОВ и расходы на лечение переломов шейки бедра в группе «без лечения». Согласно принятым в фармакоэкономике положениям, затраты на один приобретенный QALY не должны превышать пороговой величины – внутреннего валового продукта (ВВП) на человека в год. Использование алендроната, по сравнению с двумя другими тактиками лечения, является оптимальным по показателям эффективности. Стратегия лечения кальцитонином лосося является экономически нецелесообразной ввиду высокой стоимости препарата.

Обзором методов популяционного анализа заболеваемости ОП, эффективности профилактики и лечения, основанных на марковских моделях переходных состояний и оценке качества проводимых вмешательств по QALY, является исследование Н. Зетреуса, Ф. Боргстрема, О. Стрема и Дж. Каниса (Zethraeus N., Borgström F., Ström O., Kanis J. A., Jönsson B.) [269]. Подчеркивается, что решения в области здравоохранения по данному направлению должны основываться на надежной и достоверной оценке экономической эффективности. С помощью марковского моделирования показана экономическая эффективность различных моделей скрининга у пациентов старше 55 лет [191].

Тем не менее до недавнего времени эффективность скрининговых стратегий и назначения антиостеопоротической терапии основывались на описанных подходах и оставались неопределенными. Публикация исследования «Скрининг пожилых женщин для предотвращения переломов» (MRCSCOOP – Screening of older women for the Prevention of fractures) является убедительным доказательством такой стратегии [238; 252]. Это семицентровое прагматическое рандомизированное контролируемое исследование с 5-летним периодом наблюдения включало 11 580 женщин в возрасте 70–85 лет. Скрининг с использованием инструмента FRAX позволил достоверно снизить частоту переломов бедра (отношение рисков снизилось до 0,72; 0,59–0,89;  $p = 0,002$ ). Влияние на снижение количества переломов бедра значительно увеличивалось с исходной вероятностью перелома бедра при оценке по FRAX [238; 252]. Скрининговые мероприятия привели к значительному увеличению использования противостеопоротических препаратов и большей приверженности пациентов терапии в течение периода наблюдения, также продемонстрирована рентабельность скрининговых мероприятий [252].



Оценка экономических затрат при скрининговых мероприятиях по выявлению, лечению остеопороза – предотвращению низкоэнергетических переломов выполнена в опубликованной в 2018 году работе на основании модели дерева принятия решений, в которой проанализированы различные скрининговые стратегии диагностики и лечения остеопороза [244].

Данное исследование было выполнено для Гонконга – одного из лидеров в эффективности системы здравоохранения. Общая ожидаемая продолжительность жизни мужчин/женщин в Гонконге является третьей по величине в мире и сопровождается четвертым, самым низким в мире, коэффициентом младенческой смертности – 3,8 случая на 1000 рождений.

Кроме того, государственное здравоохранение Гонконга для человека является практически бесплатным [165]. Для сравнения – в США уровень финансирования здравоохранения около  $1316 + 793 = 2109$  долл./чел. в год (Medicare + Medicaid), для Гонконга этот показатель составляет 828 долл./чел. в год, что в 2,5 меньше. В данном исследовании было показано, что наиболее выгодная скрининговая стратегия – проведение анкетирования по FRAX с последующей денситометрией и принятием решения о назначении терапии.

Системы здравоохранения Москвы и Гонконга сходны по распределению профилей услуг между частными и государственным секторами. Государственный сектор превалирует в структуре медицинского обслуживания обоих мегаполисов. В настоящее время государственные больницы обеспечивают приблизительно 90 % больничного медицинского обслуживания и 29 % амбулаторного медицинского обслуживания на всей территории Гонконга [165].

Сопоставимый объем проживающего населения и сходная организация систем здравоохранения позволяют корректно сравнивать такие мегаполисы, как Москва и Гонконг, в отношении организации скрининговых мероприятий и предложить аналогичный подход в организации скрининга ОП в Москве, опирающегося на анкетирование по FRAX населения старше 50 лет, с последующим назначением лечения, выполнения денситометрии или отсроченного наблюдения, что соответствует схеме маршрутизации согласно Федеральным клиническим рекомендациям [3].

Вышеуказанные данные убедительно подтверждают эффективность государственных программ скрининга остеопороза и выявления пациентов с высоким риском переломов среди пожилых женщин.

## **1.6. Применение технологий искусственного интеллекта в диагностике и лечении остеопороза**

### *1.6.1. Алгоритмы искусственного интеллекта для патологических изменений позвоночника*

Следует отметить, что модель скрининга остеопороза в современных условиях может быть эффективно дополнена автоматическим оппортунистическим скринингом компрессионных переломов тел позвонков и снижения МПК до уровня остеопороза.

Современные подходы, использующие алгоритмы искусственного интеллекта для диагностики и лечения патологии костно-мышечной системы на основе нейронных сетей различных принципов, имеют широкое применение, что отражено в Таблице 1.8, в которой приводятся данные о ресурсах, посвященных применению методов ИИ не только в диагностике остеопороза и решении смежных задач, но и в устранении разнообразных клинических проблем диагностики и лечения патологии скелетно-мышечной системы.

Помимо задач автоматической диагностики компрессионных переломов по данным ККТ (Таблица 1.8, строки 1, 2), существуют модели автоматической детекции КП по данным ДРА в боковой проекции и обычных рентгенограмм в боковой проекции (Таблица 1.8, строка 3).

Обзорная работа П. Азими (P. Azimi et al., 2020) [62], посвященная применению ИИ при патологии позвоночника включала в итоговой выборке 79 публикаций, отобранных из 3 653 источников в базах данных PubMed и Scopus за временной интервал 1993–2020 гг.

За основу поискового запроса были взяты ключевые слова Artificial neural networks (ANNs – искусственные нейронные сети) и комбинация deep learning (глубокое обучение), spine, back-pain, prognosis, grading и ряд других.

Публикации были дифференцированы по разделам: диагностика и оценка прогрессирования заболевания позвоночника у пациентов с болями в пояснице [103], осложнения и частота повторной госпитализации после операции на позвоночнике [130]; повышение клинически значимой информации, полученной из МРТ-изображений для автоматического прогнозирования степеней дегенерации межпозвонковых дисков по Пфиррману (Pfirrmann), снижение высоты диска, дефекты верхней/нижней замыкательной пластинки, изменения верхнего/нижнего субхондрального костного мозга, спондилолистез и стеноз позвоночного канала.

Авторы сообщают о высокой производительности и эффективности алгоритма, приближающегося к уровню экспертной оценки [143]; прогнозировании результатов оперативного лечения при стенозе поясничного отдела позвоночника [266], грыже поясничного диска [61]; предоперационном планировании и интраоперационных моделях, их применении в биомеханической оценке позвоночника [185].

С учетом особенности формирования запроса Artificial neural networks (ANNs) и невключения таких вариантов, как Convolutional Neural Networks, авторам не удалось выделить сегмент моделей ИИ, относящихся к непосредственной проблеме диагностики компрессионных переломов позвоночника. Поэтому ценность обзора ограничивается моделями, не относящимся к оценке КП. По запросу Convolutional Neural Networks and vertebral fractures в Pubmed можно получить три публикации [103; 177; 100].

**Таблица 1.8** – Алгоритмы искусственного интеллекта в диагностике патологии костно-мышечной системы

<i>Название продукта ИИ, ресурса</i>	<i>Публикации</i>
Морфометрические модели ИИ автоматического поиска КП (КТ)	AI-RAD 2019, Burns J.E., Yao J. et al., 2012, 2017 [80], Comprise-G (НПКЦ, ЭНЦ, Сколтех), 2020 [214].
«Качественные», бинарные модели ИИ автоматического поиска КП (КТ)	Bar A. et al., 2017 (Zebra) [66], Tomita N. et al., 2018 [66], Sankaran I. et al., 2019 [142]
	Antonio C. B. et al., 2018, качественная модель с классификацией по Genant [59]
	Nicolaes J. et al., качественная модель с классификацией по Genant [193]
Модели ИИ автоматического поиска КП по данным DXA. По данным R	Sh. Derkatch et al., 2019, диагностика КП по данным DXA (LVA) [100]. Kong S., Kim B. et al., 2019 [164]
Другие ресурсы	
Диагностика переломов задней позвоночной колонны	Holger R. Rothetal, 2016 [269]
Обзоры	Azimi P. et al., 2020 [62], Kalmet P. H. S., 2020 (диагностика переломов) [147], Galbusera F., 2019 (AI в исследовании позвоночника) [158], Burnsetal J. E., 2019 [120]
Наборы данных (data sets), ресурсы	Löffler M. T., 2020 [178], MosMedData, 2020 [30], Spine Imaging & Disease Prediction ( <a href="https://deep-spine.de">https://deep-spine.de</a> )
ИИ для создания аналога FRAX	Sung Hye Kong et al., 2020, CatBoost алгоритм подобный FRAX [164]
ИИ в определении других переломов	Kim D. H., MacKinnon T., 2018 (предплечье) [205]
ИИ в сегментации позвонков и другие применения	Lessmann N. et al., 2019 [175] и другие публикации, Sekuboyina A., arXiv:2001.09193v3 [cs.CV], 2020 [235]
Радиомический анализ	
Опportunистический скрининг, текстурный анализ	Valentinitich A. et al., 2019 [253], Adela A., 2020 [56]
Опportunистический скрининг ОП по данным МПК и HU	Pickhardt P. J. et al., 2019 [216]

Работа Р. Р. Хольгера и соавторов (Holger R. R et al., 2016) [232] посвящена разработке алгоритма ИИ для обнаружения переломов задней позвоночной колонны (не компрессионные переломы тел позвонков). Опытным радиологом была выполнена разметка для 55 наблюдений

травматических переломов задней позвоночной колонны и диастазом у 18 пациентов. Исследования случайным образом были разбиты на обучающие и тестовые. При тестировании достигнута AUC 0,857.

Также следует отметить исследование по разработке суррогатного T-критерия, указывающее на возможность получения этого показателя из выполненных КТ-сканирований органов поясничного отдела позвоночника [167]. Работа алгоритма состоит из нескольких этапов: исключение мягких тканей; подбор параметров границ HU (threshold); формирование суммационного изображения; анализ сегментированных структур по алгоритму Zebra; присвоение суррогатного T-критерия отдельным позвонкам. Алгоритм продемонстрировал хорошие показатели чувствительности – 84,4 % (95%-й ДИ 82,3 %–86,2 %) и специфичности – 72,7 % (95%-й ДИ 67,7 %–77,2 %) при анализе тестовой выборки (1693 пациентов)  $r = 0,852$ .

К недостаткам данного алгоритма можно отнести: «искусственный» характер T-критерия; отсутствие Z-критерия; отсутствие оценки МПК; трудности оценки изменений в динамике; к достоинствам – потенциальную доступность для оппортунистического скрининга.

### ***1.6.2. Диагностика саркопении методами искусственного интеллекта при оппортунистическом скрининге***

Отдельно следует выделить исследования, посвященные саркопении – атрофическому дегенеративному изменению скелетной мускулатуры, приводящему к постепенной потере мышечной массы и силы. Это патологическое состояние входит в синдром старческой хрупкости (Frailty), включающий в себя: саркопению, остеопороз, мышечную слабость, нарушение регенеративных функций [228]. От данного синдрома страдают от 5,8 до 27,3 % пожилых людей старше 65 лет.

Методы ИИ хорошо применимы для диагностики саркопении, о чем говорится в ряде публикаций, в которых описываются технологии ИИ на основе нейронных сетей и глубокого обучения [210], [124] и другие. По сочетанию ключевых слов *deeplearning + sarcopenia* в базе данных Pubmed получено 16 ссылок, в диапазоне от 2017 до 2020 гг. В качестве нейросетей, как правило, используются U-net [124], FCN [210], хорошо зарекомендовавшие себя для данных целей. Также было разработано приложение для открытого ПО ImageJ – AsanJ (<http://datasharing.aim-airo.com/morphometry>) [210].

М. Т. Пэрис (M. T. Paris) из университета Ватерлоо (Канада) в заключении обзора по применению нейронных сетей и глубокого обучения для диагностики саркопении отмечает перспективы использования данной методики [207]. Достижения в области автоматизированной сегментации КТ для анализа состава тела могут помочь клиницистам и исследователям в проведении крупномасштабных научных программ, изучающих влияние состава тела в норме и при различ-

ных патологических процессах. В настоящее время в основном проводятся ретроспективные исследования, однако, если прогностическая роль состава тела может быть достоверно подтверждена как клинически важный показатель, то будущие исследования смогут использовать эти автоматизированные подходы для проспективных исследований в процессе принятия решений (например, подборе дозы химиотерапии на основе массы скелетных мышц для минимизации риска ее токсичности). И, если в настоящее время разрабатываются методики оценки саркопении, то в недалеком будущем возможно ожидать клиническое применение данных методов.

Важность диагностики саркопении подтверждается в исследованиях, указывающих на то, что у пациентов с циррозом печени, при различных видах онкологических заболеваний, находящихся в критическом состоянии, патологическое соотношение жировой/мышечной массы является предиктором неблагоприятного исхода заболевания [188; 256].

Ограниченность доступа к анализу состава тела человека (например, ДРА) не позволяет полноценно оценить риски исходов заболевания или вмешательств, вместе с тем выполнение КТ при наличии технологии композитного анализа позволило бы это сделать.

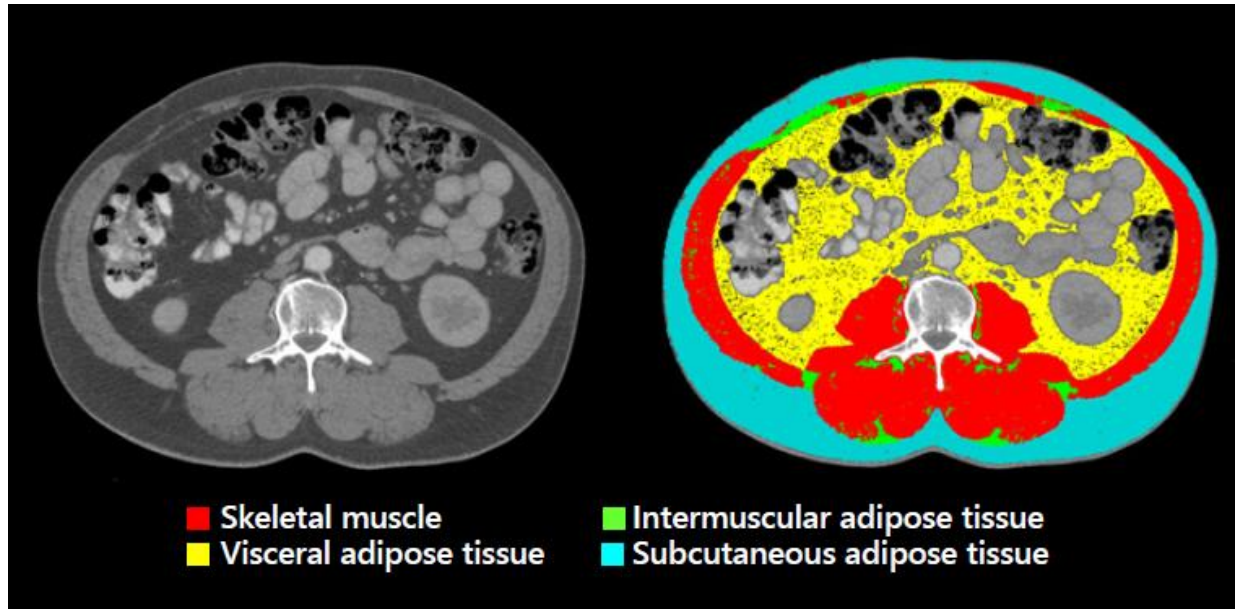
Для оценки состава тела человека по КТ обычно выбирается один срез на уровне L3-позвонка. При этом отмечается, что аккуратная ручная сегментация мышц может занять до 15–20 минут, что недопустимо при большом потоке [207].

С учетом большого потенциала для оппортунистического скрининга, например, в Канаде проводится 6,5 млн КТ-исследований ежегодно, при этом подчеркивается обоснованность автоматизированного конвейера. В обзоре представлены сравнения шести работ, посвященных разным вариантам решения задач сегментации и композиционного анализа. Обучающие выборки составляли от 6221 пациентов до 20 пациентов, а тестирующие выборки – от 2958 до 20, определялся объем мышечной массы, висцерального и подкожного жира.

Коэффициенты подобия Дайса равнялись от 0,915 до 0,98 (точность сегментации) для всех 6 публикаций, но для разных анатомических структур [207]. Обзор показал, что с возрастом уменьшается как площадь мышц, так и плотность мышц, выраженная в HU [124]; средняя площадь мышц снижается на  $-1,5 \text{ см}^2/\text{год}$ , а рентгеновская плотность – на  $-1,5 \text{ HU}/\text{год}$ .

В целях диагностики саркопении для анализа выбираются аксиальные срезы КТ на уровне L3-позвонка [124; 207] (Рисунок 1.6), что обусловлено наиболее благоприятным анатомическим вариантом расположения данных срезов – на представленных изображениях визуализируются кишечник с брыжейкой, подкожный и висцеральный жир, передние продольные, косые, поясничные мышцы и мышцы спины; паренхиматозные органы визуализируются плохо или не визуализируются совсем, также не отмечается визуализации ребер и гребней подвздошных костей либо исследуются несколько уровней поясничного отдела [210].

Для определения саркопении используется индекс скелетной мускулатуры – SMI (skeletal muscle index), измеряемый в  $\text{см}^2/\text{м}^2$  [193; 94]. При этом пограничный уровень данного показателя для женщин составил  $45,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ , для мужчин –  $34,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ . Авторы отмечают, что саркопения была выявлена у 7,6 % мужчин и 3,2 % женщин [207].



**Рисунок 1.6** – Аксиальное изображение компьютерной томографии на уровне L3-позвонка и результаты разметки программы искусственным интеллектом для анализа строения тела человека (body composition analysis) с целью диагностики саркопении [207]

Следует отметить, что SMI отличен от принятого показателя для диагностики саркопении по данным ДРА как «золотого стандарта» [83; 234], когда рассчитывается отношение показателя ASM (appendicular skeletal muscle mass) – мышечной массы конечностей (т.е. общей массы конечностей за вычетом массы жира и костной ткани) на общую массу тела.

Таким образом, из анализа доступных в литературе сведений о диагностике саркопении методом КТ можно сделать вывод о том, что диагностика саркопении по данным КТ важна, но в настоящее время находится на стадии разработки методики.

Для диагностики саркопении таким способом анализ должен проводиться на уровне L3-позвонка с автоматической сегментацией подкожного, висцерального жира и мышц. Важно определить не только площадь, но средние значения плотности мышц в HU, поскольку с возрастом снижается не только относительный объем мышц (их относительная площадь), но и изменяется их состав (отмечается их жировая дегенерация, что приводит к дополнительному снижению их плотности).

Таким образом, для диагностики саркопении по данным КТ используют SMI, отличный от индекса ASM, получаемого по данным ДРА. Нет четких данных о роли измерения площади подкожного и висцерального жира, в перспективе это может служить оценкой саркопении с ожире-

нием, однако требуются дополнительные данные. Применение ИИ в скрининге саркопении возможно для диагностики синдрома старческой хрупкости, оценки взаимоотношений саркопении и остеопороза, саркопении и ожирения; оценки рисков оперативных вмешательств; оптимизации назначения препаратов для химиотерапии.

### ***1.6.3. Необходимость своевременного определения компрессионных переломов тел позвонков***

Компрессионные переломы (КП) тел позвонков следует выделить отдельно среди других патологических низкоэнергетических переломов, поскольку в отличие от других значительных патологических переломов на фоне остеопороза в большинстве случаев они протекают бессимптомно и проявляются в снижении роста и изменении осанки пациента [3]. Существует ряд клинических признаков КП: они сопровождаются болью или чувством усталости в спине, уменьшением роста, а также, в случае развития множественных компрессионных деформаций, рядом других клинических проявлений [3]. При уменьшении роста человека на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за весь период жизни необходимо заподозрить компрессионный(-ые) перелом(ы) тела позвонка. Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи») и ряд других признаков также указывают на наличие КП.

Данные по распространенности компрессионных переломов тел позвонков в популяции могут значительно различаться. По информации, приведенной Л. Ленчик (L. Lenchik, 2003) [75], в США существует пожизненный риск компрессионного перелома хотя бы одного позвонка у 40 % женщин и 13 % мужчин.

В одном из европейских исследований [200] (19 стран, изучено 15 570 мужчин и женщин) было показано, что распространенность КП в популяции возраста 50–79 лет составляет от 6 до 20 %: 12 % – у женщин (6–21 %) и 12 % – у мужчин (8–20 %) По данным отечественных исследований, ОП деформации тел позвонков у женщин составляют 6,6–6,9 %, а у мужчин – 6,4–10,2 % (по данным обследования 495 жителей старше 50 лет г. Екатеринбурга [15]) или же 7 % у мужчин и 7,2 % у женщин соответственно (согласно исследованию О. М. Лесняк и соавторов 2018 года) [23].

Данные о предиктивной силе КП в отношении развития ОП и, как следствие, рисков возникновения других КП заставляют уделять этой патологии существенное внимание. Согласно проведенному Дж. Гриффитом и соавторами (Griffith J. F. et al., 2010) анализу ряда исследований [125], в течение ближайшего 8-летнего периода у пациентов с переломами тел позвонков (возможно, существовавшими ранее) риск дальнейшего перелома позвонков повышается в 5 раз, а риск перелома проксимального отдела бедренной кости – в 3 раза. Подобные данные были получены в

другом исследовании [71]: при диагностированных КП отмечается повышение риска возникновения последующего КП в 5 раз, проксимального отдела бедра – в 2,8 раза и иных низкоэнергетических переломов – в 1,9 раза. Общий риск перелома позвонка составляет 20 % на следующий год после перелома, причем относительный риск в 4 раза выше у пациентов с тяжелыми, а не с легкими переломами, и в 3 раза выше у пациентов с множественными (> 3) переломами. По данным других авторов, подобные показатели риска возникновения компрессионного перелома тела позвонка после вновь диагностированного также равняются 20 % [230].

Выявленный патологический компрессионный перелом тела позвонка – формально означает наличие у пациента тяжелого остеопороза и показание к началу фармакотерапии. Это позволяет снизить риск последующих переломов от 30 до 50 % [3; 119].

По разным данным, рентгенологами корректно оцениваются компрессионные переломы при выполнении КТ только в 13–16 % случаев [261; 85]. Профессор У. Лемс (W. Lems, вебинар IOF, 2018) считает, что компрессионные переломы корректно диагностируются только в 20 % случаев.

По другим данным [173], ложноотрицательные заключения (пропуск переломов позвонков и их признаков) допускаются врачами клиницистами (не радиологами), примерно в 75 % случаев или, иными словами, диагностируется только четверть всех ОП компрессионных переломов). По результатам различных оценок радиологических исследований, пропускается от 25 до 50 % компрессионных переломов, при этом отмечается, что причиной является не только невнимательность, но и неоднозначные классификация и принципы формирования протоколов рентгенологических исследований [173].

Между тем диагностика ОП переломов обычными рентгеновскими методами является важной. Может развиваться каскад переломов, например: перелом дистального отдела лучевой кости приводит к повышению вероятности перелома позвонка в 2 раза, диагностированный перелом позвонка свидетельствует о возрастании риска перелома шейки бедра в 5 раз, при переломе шейки бедренной кости риск смерти увеличивается в 2 раза (Кочиш А. Ю., 2014) [20].

В случае диагностики перелома позвонка переоценивается 10-летний риск развития переломов по данным FRAX и добавляется еще один фактор риска [19].

Следует отметить, что прогностически значимыми можно рассматривать переломы тел позвонков 2–3 степени (более 25 %), это отмечается как в ранее проведенных исследованиях П. Дж. Пикхардта и соавторов (Pickhardt P. J. et al., 2013) [216; 273], И. Алакреу и соавторов (Alacreu E. et al., 2017) [57], так и в недавнем исследовании 2021 года [179].

Таким образом, диагностика компрессионных переломов тел позвонков лучевыми методами важна и должна быть максимально реализована потенциалом радиологической службы. Для этого доступны все методы лучевой диагностики: рентген в прямой и боковой проекциях, ДРА с визуализацией в боковой проекции (LVA), МРТ позвоночника. Однако



особенно привлекательной, на наш взгляд, является технология оппортунистического скрининга с учетом большого объема выполняемых КТ-исследований органов грудной клетки и брюшной полости. По данным ЕРИС, за 2019 год было выполнено 94 801 КТ-исследование грудной клетки: из них 57 866 исследований женщин и 36 936 – мужчин. За 2020 год пандемии Covid-19 было выполнено 720 695 КТ-исследований грудной клетки.

Соотнеся данные объемы с общим количеством жителей Москвы по возрастным группам, можно отметить, что в 2019 году пациентам старше 50 лет было выполнено 1,29 % исследований от количества пациентов данной возрастной группы. В 2020 году, учитывая исключение повторных динамических исследований при Covid-19-ассоциированной пневмонии, проведено примерно 6,86 % исследований, т.е. в 5,3 раза больше, чем в 2019 году. При этом прошли исследования 439 тысяч пациентов старше 50 лет, что составляет 6,86 % от общего числа жителей данной возрастной группы в Москве.

С учетом частоты встречаемости остеопороза в указанных возрастных группах (7 % с компрессионными переломами [23], 13 % – у мужчин по данным сниженной минеральной плотности до уровня остеопороза и 29 % – у женщин [88]), можно ожидать выявление около 21 000 пациентов с компрессионными переломами тел позвонков (диагноз – ОП), 68 000 пациентов – со сниженной МПК до уровня остеопороза, которые можно косвенно оценить, используя данные рентгеновской плотности в НУ [59].

Принимая во внимание незначительный объем описаний компрессионных переломов, можно назвать привлекательными модели искусственного интеллекта, позволяющие в автоматическом режиме осуществлять поиск компрессионных деформаций тел позвонков.

Значительный научно-практический интерес представляет ретроспективный анализ (оппортунистический скрининг) данных ИИ-сервисов – выполненных КТ ОГК за 2020 год во время разгара пандемии Covid-19. В указанный период времени было выполнено всего около 720 тысяч КТ ОГК, а пациентам старше 50 лет – 439 тысяч, что составляет 6,86 % от общего числа жителей этой возрастной группы в Москве.

#### ***1.6.4. Модели автоматического поиска компрессионных переломов тел позвонков по данным компьютерной томографии***

##### **Модели автоматического поиска компрессионных переломов**

Методы оппортунистического скрининга остеопороза по данным КТ-сканирования органов грудной клетки и брюшной полости представлены на Рисунке 1.7. Они условно могут быть разделены на модели ИИ, которые позволяют в автоматическом режиме проводить диагностику компрессионных переломов (на Рисунке 1.7 они представлены слева).

Возможный вариант оппортунистического скрининга – определение МПК тел позвонков с повышением предиктивной силы простого измерения МПК в отношении предсказаний компрессионных переломов тел позвонков – применение текстурного анализа (трехмерного аналога ТКИ – TBS) или использование методики анализа конечных элементов FEA для оценки механической прочности тела позвонка. Модели ИИ, предназначенные для диагностики КП при остеопорозе, можно условно разделить на: морфометрические – количественные модели ИИ для автоматического поиска КП (КТ) (AI-RAD 2019; Дж. Э. Бернс, Дж. Яо и соавторы (Burns J. E., Yao J. et al., 2012, 2017) [80]; Comprise-G (ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех), 2020 [214])), основанные на расчете высоты тел позвонков – вентральной, срединной и дорсальной, а затем расчете индекса компрессионной деформации по классификации Genant, представленной на сайте IOF, которые в свою очередь основываются на базовой публикации Х. Дженанта и соавторов (Genant H. et al., 1993 [118]).

### **Морфометрические модели для поиска компрессионных переломов**

Использование морфометрической модели для поиска компрессионных переломов предполагает большое количество выполненных измерений, что является достаточно трудоемким процессом, поэтому обучение алгоритма проводится на весьма ограниченных выборках с детальной разметкой тел позвонков. Принцип работы алгоритма, представленного Дж. Э. Бернс, Дж. Яо и соавторами (Burns J. E., Yao J. et al., 2017 [80]), состоит в следующем: тело позвонка делится на 17 частей, после чего строится «компас высоты» (для всех фрагментов, что является оригинальной разработкой данной группы исследователей). Затем переломы определяются по классификации Genant, подсчитывается количество поврежденных позвонков у отдельного пациента. Данный алгоритм комбинирован с технологией оценки плотности тел позвонков HU, которые можно конвертировать в МПК при наличии поправочных калибровочных коэффициентов [80]. Обучение данного алгоритма проводилось на выборке из 150 пациентов, которая содержала 75 пациентов с компрессионными переломами. Алгоритм проходил тестирование на том же объеме данных с помощью методики кросс-валидации (10-foldcross-validation). На уровне пациента показаны чувствительность – 98,7 %, специфичность – 77,3 %. Точность по классификации Genant составляет 0,95. Однако в этой публикации [80] нет информации о результатах тестирования указанного алгоритма на большом объеме данных.

Существует морфометрическая модель ИИ, реализованная на платформе AI-Rad Companion Chest CT [241], являющейся развитием технологии PACSreading – полноценного представления подготовленных данных органов грудной клетки для анализа врачу-рентгенологу. Это коммерческий продукт, интегрированный в платформу IRADSiemens. Несмотря на анонс данного про-

дукта, в FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) не была проведена регистрация данного приложения наряду с другими сервисами ChestCT [121]. В открытых источниках нет данных о чувствительности, специфичности и деталях работы алгоритма, также нет данных о его клиническом применении. По состоянию на декабрь 2020 года данный сервис не был зарегистрирован в России и не был доступен в тестовом режиме.

Отечественная морфометрическая модель Comprise-G и ее следующий релиз Genant-IRA будут представлены в дальнейших разделах данной работы.

### **Качественные модели искусственного интеллекта для автоматического поиска компрессионных переломов**

Качественные модели искусственного интеллекта для автоматического поиска компрессионных переломов – другой подход в реализации стратегий автоматического поиска патологических КП с помощью алгоритмов искусственного интеллекта. Разработка качественных моделей, которые предполагают поиск КП в виде вероятностей наличия КП у пациента, использует применение бинарной классификации. Ряд моделей предсказывают наличие у пациента КП без детализации уровня поражения либо предоставляют так называемые термокарты [249; 269; 142]. Другие модели позволяют классифицировать переломы отдельных позвонков по степени деформации Genant без представления о ней количественных данных в процентах, характерных для морфометрических моделей [59; 193].

Одна из первых качественных моделей диагностики компрессионных переломов тел позвонков представлена разработкой А. Бара (A. Bar et al., 2017), детально описанной выше и реализованной в коммерческом продукте Zebra [66], а также в моделях Н. Томиты и соавторов (N. Tomita et al., 2018 [251]). Эти модели обучались на достаточно больших выборках, где отмечались лишь позвонки с компрессионной деформацией, без детальной разметки тел позвонков. Особенности работы алгоритма, представленного вышеназванными авторами, заключаются в следующем: анализ проводится по 5–7 срединным 2D-средам, используется CNN/LSTM-модель с алгоритмом LSTM (longshort-termmemory), позволяющая объединять данные нескольких срезов (технология обработки видеоряда), где изображения, изменяющиеся со временем, заменены набором изображений, располагающихся вдоль сагиттального направления. Визуализация перелома возможна на так называемых термокартах, цветных изображениях. В обучающем наборе данных локализация перелома не учитывалась, для обучения использовалось суждение лишь о наличии/отсутствии перелома. В итоге работы нейросети рассчитывалась вероятность перелома у пациента, и при  $p > 0,5$  – у пациента определялся перелом.

Обучение алгоритма проводилось на выборке из 1432 пациентов, из них 713 – с КП, 719 – без КП. Тестирующая выборка составила 129 пациентов, ROC AUC на уровне пациентов – 0,909, чув-

ствительность – 0,852, специфичность – 0,958. В качестве диагностических проблем можно расценить использование только срединных 2D-срезов (что затрудняет использование модели при сколиозе и отклонении оси позвоночника от направления сканирования), а также невозможность классификации по Genant отдельных позвонков, а для локализации позвонка необходимо использовать термокарты, что не позволяет рассматривать процесс полностью автоматизированным.

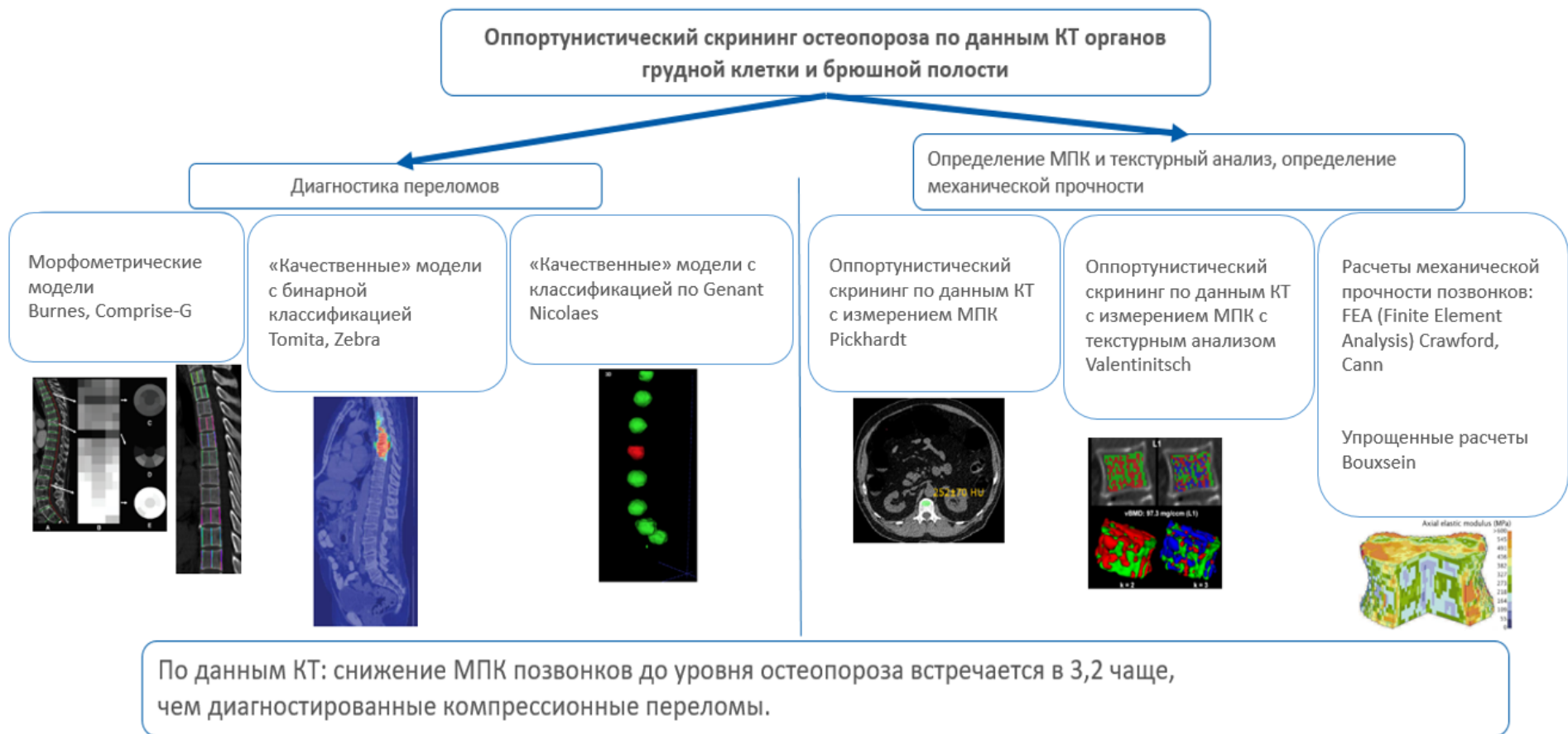
### **Качественные модели с классификацией по Genant для автоматического поиска компрессионных переломов**

В разработке Дж. Николаес и соавторов (Nicolaes J. et al., 2019 [193]) представлена качественная модель с классификацией по Genant. В данном алгоритме по 3D-данным определяются центры тел позвонков, после чего рассчитывается вероятность переломов отдельных позвонков в определенном диапазоне, и позвонки маркируются цветом (красный означает перелом), после чего подсчитывается количество поврежденных позвонков у пациента в соответствии со степенью компрессии. Полученные данные ROC AUC на уровне пациентов – 0,95, на уровне позвонков – 0,93. На уровне пациентов чувствительность алгоритма составила 0,905, специфичность – 0,938. Следует отметить малый объем выборки: для тестирования алгоритма использовалась только кросс-валидация, без выполнения исследований на тестовой выборке, также нет четких данных о возможности проведения маркировки позвонков и возможности экспорта данных в виде данных по позвонкам в соответствии с их анатомической нумерацией.

Другой вариант качественной модели с классификацией по Genant – это разработка К. Б. Антонио и соавторов (Antonio C. B. et al., 2019) [59]. Принцип работы алгоритма состоит в следующем: после сегментации накладываемая маска на позвонок по трем координатам XYZ, после чего проводится определение деформации по 7 классам:

1) норма; 2) малая клиновидная; 3) средняя клиновидная; 4) тяжелая клиновидная; 5) малая двояковогнутая; 6) средняя двояковогнутая; 7) средняя с задней деформацией.

Обучение и тестирование проходят на основе выборки из 25 пациентов, при этом оценена средняя точность диагностики (отнесение к классу по Genant) как 93,25 %. В данной работе анализируется очень малая выборка, при этом классификация предполагает 7 категорий. Тем не менее авторы не сообщают о проведении тестирования модели на большой выборке. Несмотря на оригинальность подхода, его реализация, возможно, потребует деления на другие категории.



**Рисунок 1.7** – Технологии опportunистического скрининга остеопороза (по данным компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости, выполненных с другими целями): автоматизированные алгоритмы искусственного интеллекта диагностики компрессионных переломов, методы автоматического определения минеральной плотности кости; результаты определения минеральной плотности кости, дополненные текстурным анализом (3-мерный аналог TBS), методы анализа механической прочности тел позвонков

### **Классификация переломов тел позвонков**

Следует отметить, что диагностика компрессионных переломов с помощью алгоритмов ИИ имеет ряд ограничений, прежде всего обусловленных необходимостью различия компрессионных переломов и компрессионных деформаций.

Переломы позвонков обычно вызывают деформацию позвонков, но не все деформации позвоночника обусловлены переломами [54].

Чтобы отличить перелом от деформации, эксперт учитывает не только форму, но и другие особенности, такие как внешний вид замыкательной пластинки и ряд других факторов. Для этого с успехом применяется подход ABQ Algorithm – based Qualitative [185] – алгоритм, основанный на анализе качественных характеристик деформации тел позвонков и, прежде всего, характере деформации замыкательной пластинки.

Автора подхода указывают на виды деформаций, не связанные с компрессионными переломами при ОП.

Деформации могут быть из-за аномалий развития (например, короткая высота позвонка), изменения верхней замыкательной пластинки в виде «лука купидона», деформации тел вследствие болезни Шейерманна – Мау; дегенеративных заболеваний – остеохондроза и спондилеза, что приводит к ремоделированию тела позвонка, его клиновидной деформации, чаще в средне- и нижнегрудном отделах и формированию узлов (грыж) Шморля.

Алгоритм ABQ может быть реализован в рамках полуколичественного (SQ, Semi Quantitative) подхода к оценке деформации тел позвонков [170].

В данной работе также приведен алгоритм измерений вентрального, срединного и дорсального размеров тел позвонков.

С помощью других подходов к анализу рентгенограмм была разработана методика системного анализа рентгенограмм позвоночника (САРП) [33], предполагающая три этапа:

- 1) получение стандартизованным методом рентгенограмм позвоночника (спондилограмм) с возможностью проведения сравнения в разные сроки выполнения;
- 2) применение универсальной углометрической линейки с целью количественной оценки пространственного положения;
- 3) построение системной модели описания по принципу «рентгенограмма на бумаге»: на ней подробно представлены все характеристики позвоночника в виде схемы в графическом представлении и письменного описания с указанием номера позвонка.




Статический функциональный диагноз необходим для выяснения нарушений взаимного положения позвонков: смещений, ротаций, отклонений от правильной позиции и перегибов. Такой метод был разработан и опробован в практике лучевой диагностики и мануальной медицины.

Ввиду сложности и узкой направленности на изучение закономерностей статических деформаций данный метод не получил широкого распространения.

Среди протоколов для диагностики переломов позвонков метод, предложенный Х. Женант (Genant) [118], является наиболее подходящим для клинического применения, он оказывается более эффективным по сравнению с изолированным морфометрическим подходом.

В этом методе тяжесть всех переломов позвонков оценивается визуально полуколичественным способом (Таблица 1.9), а переломы позвонков – процентом деформации.

**Таблица 1.9** – Классификация переломов по степени деформации\*

Нормальный позвонок, отсутствие перелома (степень 0) 	Перелом с клиновидной деформацией	Перелом с двояковогнутой деформацией	Перелом с деформацией сжатия
Перелом легкой (1-й степени) тяжести. Деформация тела на 20–25 %			
Перелом средней (2-й степени) тяжести. Деформация тела на 26–40 %			
Тяжелый перелом (3-й степени) тяжести. Деформация тела более 40 %			
<i>Примечание</i> – * – копия оригинального рисунка Lenchik L., Rogers L. F., Delmas P. D., Genant H. K. (2004) [173] в соответствии с данными IOF (2020) [254]			

### 1.7. Оппортунистический скрининг остеопороза по данным ранее выполненных компьютерно-томографических исследований органов грудной клетки и брюшной полости

Несмотря на потенциально решаемую задачу выявления компрессионных переломов с помощью моделей ИИ, использования только данной технологии для оппортунистического скрининга будет недостаточно. Большой массив пациентов с наличием признаков остеопороза будет не выявлен, поэтому разработаны различные подходы оппортунистического скрининга сниженной МПК тел позвонков согласно существующим результатам КТ, выполненных по другим клиническим показаниям [80; 105; 144; 88], включая данные, полученные при КТ-коронарографии для грудного отдела позвоночника Th6–9 [250]. Обоснованность указанного подхода обуслов-

лена соотношением потенциального количества компрессионных переломов тел позвонков у пациентов (мужчин и женщин старше 50 лет), без предварительного отбора для денситометрических исследований со случаями снижения МПК. Как отмечалось выше, компрессионные переломы встречаются в 7 % случаев [23], тогда как снижение МПК до уровня остеопороза и ниже регистрировалось у 28,99 % женщин и 13,53 % мужчин [88].

Кроме того, имеется информация о применении синхронной ККТ при диагностике ОП, формирующегося в результате проведенной гастрэктомии по данным, полученным с помощью калибровочного фантома, содержащего гидрофосфат калия [169].

Таким образом, пациенты (мужчины и женщины старше 50 лет) со снижением МПК до уровня ОП по данным КТ ОГК могут быть выявлены по данным ККТ и простого измерения НУ в 3,16–3,2 раз чаще, чем пациенты с компрессионными переломами. Поэтому полноценный оппортунистический скрининг по данным КТ ОГК будет максимально эффективным с использованием технологий ИИ для детекции КП [171; 219; 259; 251] и автоматического определения снижения МПК до уровня ОП при выполнении оппортунистической ККТ [88] или выделении групп пациентов со сниженным МПК путем оценки НУ [178].

Оппортунистическое измерение МПК по данным ККТ актуально при различных патологиях, приводящих к снижению МПК, т. е. в случае развития у пациента вторичного остеопороза. Данные состояния обозначены в федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [3]. Среди них можно выделить группу онкологических заболеваний, например, состояния после оперативного лечения ЖКТ: рак желудка, который в структуре смертности от онкологических заболеваний находится на третьем месте [242]. При данной патологии отмечается снижение МПК после выполненных резекций желудка [8; 6; 236] и достоверное большее снижение МПК, определенное методом ДРА, после резекции, чем при эндоскопическом лечении 1-й стадии [196]. Также опубликована работа о применении синхронной ККТ для оценки МПК при данной патологии [64].

Однако в этом исследовании не оценивалась возможность применения асинхронной ККТ при оперативном лечении верхних отделов ЖКТ, не проводилось сравнение с нормативными данными, а группы обследуемых и контроля включали по 10 пациентов. С учетом рекомендаций Ассоциации онкологов России о необходимости выполнения КТ при данной патологии [1] обоснована актуальность исследования эффективности асинхронной ККТ с целью оценки костного метаболизма.

Следует отметить, что объем КТ-исследований, доступный для оппортунистического скрининга (для пациентов старше 50 лет от общего числа жителей Москвы) в данной возрастной группе составил 1,29 % [31]. В 2020 году исключая повторные динамические исследования при Covid-19-ассоциированной пневмонии – оценочно 6,86 %, т.е. в 5,3 раза больше, чем в 2019 году



и учитывая продолжение пандемии данный объем может сохраниться в 2021 году. Недостаточно уделенное внимание описанию компрессионных переломов говорит о необходимости разработки оптимального автоматического конвейера оппортунистического скрининга остеопороза по результатам ранее выполненных КТ-исследований.

Предполагаемое количество пациентов с остеопорозом, которое можно выявить путем оппортунистического скрининга, с учетом популяционной распространенности остеопороза, по данным КТ ОГК является весьма значительным. Согласно проведенному ретроспективному исследованию, количество пациентов с результатами низкодозовой КТ ОГК составляет 69 811, пациенты с остеопорозом – женщины (28,99 %) и мужчины (13,53 %) старше 50 лет (ретроспективный анализ Национального китайского биобанка, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03699228>) [88].

Исследованиям по определению МПК в режиме оппортунистического скрининга по данным КТ уделяется достаточно много внимания. Ряд авторов придерживается мнения о возможности определения ОП только по данным рентгеновской плотности в единицах НУ [220; 57].

Возможность оценки сниженной МПК без использования калибровки сканера отражена в позициях ISCD 2019: «Применение КТ для оппортунистического скрининга пациентов с низкой МПК или низкой прочностью костей позвоночника или ПОБ возможно только в том случае, если были установлены проверенные аппаратно-зависимые пороговые уровни и показана стабильность параметров сканера» [199].

Возможно также определение снижения МПК по данным НУ без проведения калибровки. И. Алакреу и соавторы (Alacreu E. et al.) [57] показали, что при рентгеновской плотности тела L1 < 73 НУ может быть установлен диагноз «остеопороз» (вероятность – 90 %); 74 < НУ < 116 – «подозрение на остеопороз»; > 160 НУ – «норма» (вероятность – 90 %). Также следует отметить работу П. М. Граффи и соавторов (Graffy P. M. et al., 2017), в которой обосновывается возможность оппортунистического скрининга ОП только по данным НУ [123]. При этом указывается, что при плотности менее 100 НУ можно говорить о тяжелом остеопорозе с вероятностью переломов до 31,9 %.

По результатам других исследователей [220], за пороговый уровень остеопороза на уровне L1-позвонка была принята величина 110 НУ (> 90 % специфичность). Результаты данного исследования показали, что только небольшая часть пациентов (около 20 %) с низкой МПК по оценке L1 ( $\leq 110$  НУ) прошли скрининг ДРА в течение 4-летнего периода до КТ.

Кроме того, только около 25 % пациентов с результатами в виде умеренного или тяжелого компрессионного переломов позвоночника на КТ прошли скрининг ДРА в течение 4-летнего периода до КТ. Авторы работы делают вывод о хороших перспективах оппортунистического скрининга по данным КТ, а также показывают, что средняя абсолютная разница в НУ для L1 между поперечной и сагиттальной реконструкциями составила 6,7 НУ ( $\pm 5,7$ ) или 6,2 %. Поперечные и сагиттальные

измерения HU были согласованы (были выше или ниже этого порога) в 94,5 % случаев при пороговом значении 110 HU.

Как отмечалось выше, согласно рекомендациям ISCD 2019 [140], ККТ возможна при условии валидированных граничных значений HU с гарантированным постоянством стабильной работы КТ-сканера. Как отмечают Дж. И. Адамс и соавторы (Adams J. E. et al., 2009) [54], это условие может быть выполнено с применением калибровки сканера при проведении ККТ, включая проведение асинхронной ККТ (Дж. К. Браун и соавторы, Brown J. K. et al., 2017) [79]. При этом ограничением служит лимитированное число доступных программно-аппаратных ККТ-комплексов. Следовательно, необходима разработка надежной и простой методики калибровки, что становится возможным при наличии фантома, имитирующего минеральную плотность губчатого вещества кости.

Расширение лучевых методов возможно также в направлении точности диагностики уже свершившихся патологических низкоэнергетических переломов. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, рентгенологическое исследование выполняется от Th4 до L4 [3]. В связи с особенностью методики это ограничение актуально для рентгенограмм (при КТ, возможно, и для всего исследованного диапазона). Однако наиболее часто компрессионные переломы случаются в данном анатомическом диапазоне.

Повышению чувствительности и специфичности ККТ позвоночника в отношении прогнозирования КП тел позвонков может способствовать применение дополнительных данных, основанных на структурной морфологии позвонков. В этом направлении наиболее перспективными подходами можно считать ставшие традиционными методики изучения механической прочности, основанные на анализе конечных элементов года [58; 93], либо на упрощенной биомеханической модели, реализующей такой подход [76].

Тем не менее существуют современные алгоритмы, позволяющие в автоматическом режиме проводить 3-мерный текстурный анализ губчатого вещества тел позвонков подобно текстурному анализу, выполненному Д. Ханс и соавторами (Hans D., et al.) [131] для планарной ДРА. В публикациях А. Валентинича и соавторов (Valentinitsch A. et al., 2019) [253] был предложен автоматический конвейер для улучшения точности оппортунистического скрининга остеопороза с использованием трехмерных текстурных признаков и региональной объемной МПК, с применением КТ-изображений. Комбинация различных локальных и общих особенностей текстуры превзошла общее значение предсказательной силы объемной МПК (ROC-AUC = 0,64) и продемонстрировала более высокую способность предсказания возможных переломов позвонков (ROC-AUC = 0,88). В ходе работы сравнивалась эффективность применения объемной МПК с классификатором случайного леса на основе региональных характеристик МПК и 3D-текстуры для разделения пациентов с остеопоротическими переломами и без них. Тела позвонков были автоматически сегментированы, а трабекулярная МПК рассчитывалась с помощью специального фантома. Для анализа трехмерных

текстур использовались 5 признаков, характеризующих текстуру позвонка: 1) матрица совмещения Харалика (HAR); 2) гистограмма градиентов (HoG); 3) локальные двоичные структуры (LBP); 4) вейвлеты (WL); 5) комбинация признаков.

Тела позвонков с переломами были исключены из анализа текстурных признаков и данных МПК. Эффективность выявления пациентов с распространенными остеопоротическими переломами позвонков оценивалась в кросс-валидации на 4 выборках. Анализ текстуры проводился по 27 субрегионам тела позвонка, как предложено авторами ранее в сопоставлении с шаблоном позвоночника (TLSSM16). Несмотря на важный полученный результат – дополнительную информацию относительно характера распределения МПК, более полно описывающую механическую прочность тела позвонка, остались неосвещенными ряд вопросов: как результаты данной методики сопоставить с результатами оценки прочности кости методом FEA (анализ конечных элементов); необходимость согласования с ISCD, IOF и другими организациями до широкого внедрения; возможность получения данных о сопоставлении полученных результатов и балла по TBS; как сможет зарекомендовать себя методика при оценке позвонков с различными дефектами губчатого вещества: гемангиомами, эностозами, участками склероза и другими дефектами при потоковой обработке большого объема данных.

В ходе оппортунистического скрининга остеопороза решаются задачи идентификации, счета отдельных позвонков, оценки степени компрессии и минеральной плотности, в связи с чем ряд авторов представляют решение этих задач в отдельном порядке.

Так, в работе Н. Лессманна и соавторов (Lessmann N. et al., 2019) [175] представлен алгоритм, основанный на сверточных нейронных сетях для сегментации и анатомической идентификации позвонков, который можно применять для обнаружения компрессионных переломов позвонков или поиска других патологических состояний. Разработанный подход был валидирован с использованием пяти различных наборов данных, включая несколько методов (КТ и МРТ), различных полей зрения и для различных анатомических областей позвоночника, а также особенно сложный набор КТ-сканирований грудной клетки с низкой дозой лучевой нагрузки. Для сегментации позвонков средний балл по Дайсу составил  $94,9 \pm 2,1$  %, анатомическая идентификация имела точность 93 %. Позвонки были классифицированы как полностью или не полностью видимые, с точностью 97 % [175].

Одними из важнейших задач в «электронной вертебрологии» являются сегментация и определение счета позвонков [235]. Это базис работы алгоритмов обработки КТ-изображений позвоночника с различными целями; ранее рассмотренные алгоритмы ИИ решают эти задачи на первом этапе обработки изображений.

Применение сегментации (выделение из окружающих тканей и представление в виде набора цифровых координат) предполагается для разработки систем поддержки принятия решений при диагностике, планировании операций и популяционном скрининге костного здоровья. Варианты решения задач сегментации позвонков (VerSe) представлены на Международной конференции по обработке медицинских изображений и компьютер-ассистированным вмешательствам – Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI), 2019. В работе А. Секубойины, А. Баята и соавторов (Sekuboyina A., Bayat A. et al., 2020) суммированы результаты разработки нескольких команд [235].

Первоначально было подготовлено 160 КТ-исследований позвоночника, соответствующих обычным клиническим задачам, 11 полностью автоматизированных алгоритмов были протестированы на данных VerSe. Алгоритм с наилучшей производительностью позволил достичь уровня идентификации позвонков, равного 95 %, и коэффициента Дайса 90 % на скрытом наборе тестов.

Таким образом на основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что развитие технологий денситометрии должно лежать в направлении расширения парка ДРА сканеров для обеспечения приемлемого количества исследований. Необходима тщательно продуманная стратегия повышения качества выполняемых ДРА исследований, включая необходимый объем исследований на фантомах для обеспечения точности выполняемых исследований. Наиболее рациональной скрининговой стратегией выявления пациентов с высокими рисками переломами на фоне остеопороза является использование инструмента FRAX и последующим направлением пациентов для выполнения ДРА исследований с целью подтверждения диагноза ОП и для обеспечения контрольной точки при проведении терапии. Эффективно использование асинхронной ККТ в режиме оппортунистического скрининга состояний сниженной МПК до уровня остеопороза. С этими целями необходима разработка фантомов и подходов для асинхронной калибровки КТ сканеров. Для обеспечения оппортунистического скрининга остеопороза эффективны алгоритмы искусственного интеллекта для автоматической оценки минеральной плотности кости и выявления компрессионных переломов тел позвонков. При этом возможно использование разработанных подходов к асинхронной калибровке КТ сканеров

## Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ: МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Изготовление многофункционального фантома для денситометрических исследований

Для оценки точности и воспроизводимости денситометрических исследований, а также для проведения кросс-калибровочных испытаний при проведении ККТ (QCT) и ДРА (DXA) в лаборатории РСК и ТМ ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» был разработан высокоточный фантом, представляющий собой четыре «позвонка», состоящих из «тела» и «кортикального блока».

В ходе выполнения работы были изготовлены две копии многофункционального фантома РСК ФК2 (Разработка средств контроля, фантом калиевый) в соответствии с полученным ранее патентом [34]. Изготовление растворов гидрофосфата калия проводилось в соответствии с утвержденной методикой [44].

Модели «позвонков» – полые геометрически точные фигуры, заполненные раствором гидрофосфата калия с различной объемной концентрацией, от «нормы» до «остеопороза», Таблица 2.1, Рисунок 2.1.

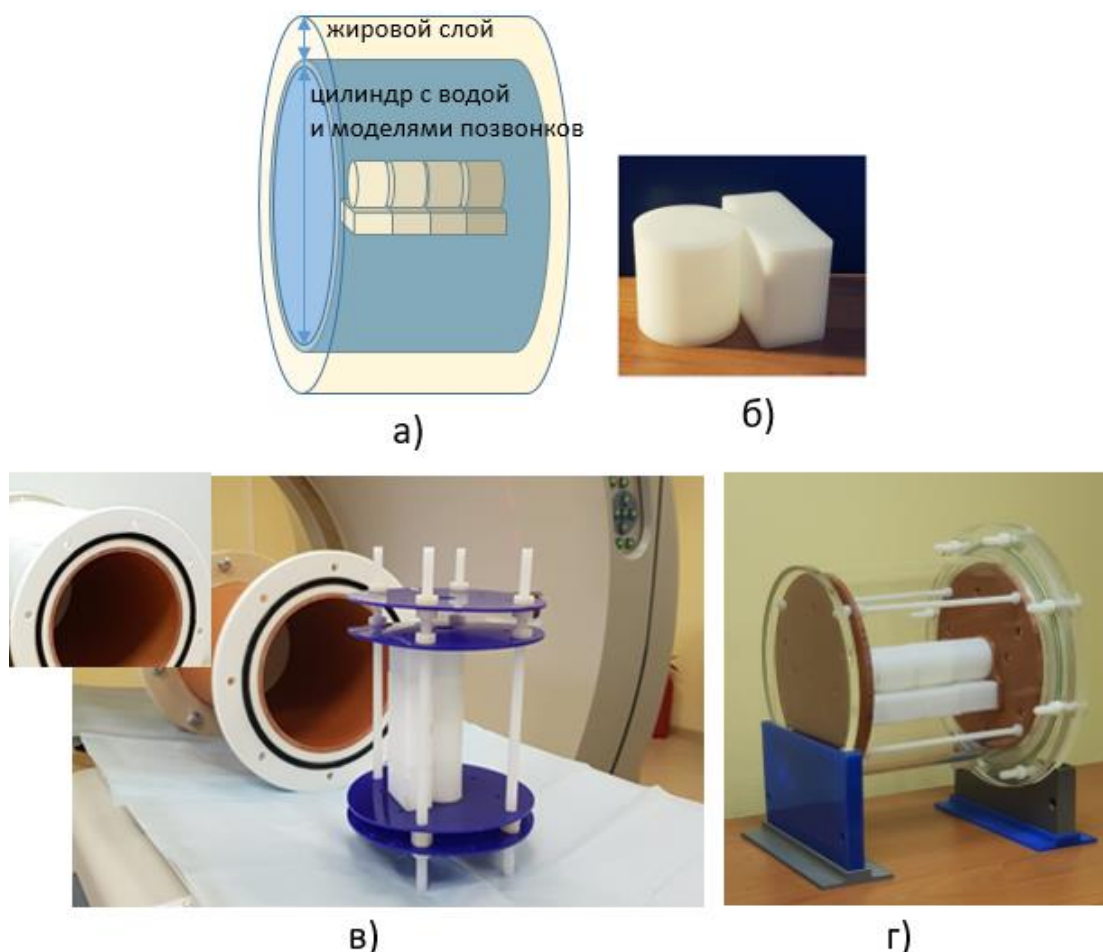
Проекционная площадь «позвонка» определяется площадью параллелограмма (наружного контура кортикального блока) и составляет  $17,50 \text{ см}^2$ . Заданный объем тела позвонка – 33,67 мл, кортикального блока – 35,00 мл. Цилиндр (тело позвонка) имеет внутренние размеры: 35x35мм, параллелепипед (кортикальный блок) – 20x50x35 (Рисунок 1, а). Толщина стенки всех моделей составляет 3 мм.

Моделирование различных проекционных концентраций проводилось путем совмещения двух секций («кортикального блока» и «тела позвонка»), Рисунок 2.1, Таблица 2.2.

В Таблицах 2.1 и 2.2 представлены характеристики объемной и проекционной МПК, т.е. концентрации гидрофосфата калия двух изготовленных моделей позвонков: копия (1) и копия (2).

При задании объемной минеральной плотности кости (оМПК) моделировались состояния от нормы до остеопороза при сканировании методом ККТ, заданные значения «остеопороз»/«остеопения»/«норма» тел позвонков соответствовали критериям ACR [51] с возможностью изменений измерений для расширенного диапазона – до 550 мг/мл. Для измерения использовались тела и кортикальные блоки моделей позвонков (Таблица 2.1).

При сканировании методом ДРА использовались интегральные характеристики проекционных показателей МСК (минерального содержимого кости) и проекционной минеральной плотности кости МПК (пМПК). Для этого были сформированы 4 составные секции с проекционной МПК, соответствующей остеопорозу, нормальным показателям (нормативная база NHANES III), что отражено в Таблице 2.2.



**Рисунок 2.1** – Результаты изготовления двух копий фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый), характеристики приведены в Таблицах 2.1 и 2.2: **а** – общая конструкция фантома; **б** – внешний вид «позвонка», объединены «тело» и «кортикальный блок»; **в** – изготовленная копия в виде цилиндра из полипропилена; **г** – изготовленная копия в виде цилиндра из полиметил метакрилата (ПММА)

**Таблица 2.1** – Заданные и полученные в ходе изготовления копий (1) и (2) фантома РСК ФК 2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) концентрации гидрофосфата калия ( $K_2HPO_4$ ) в растворе – показатели объемной минеральной плотности, оМПК\*

<i>Моделируемые состояния</i>	<i>Заданные значения оМПК (мг/мл)</i>	<i>Полученные значения оМПК (1) (мг/мл)</i>	<i>Полученные значения оМПК (2) (мг/мл)</i>
Остеопороз	50	50,13	50,09
Остеопения	100)	100,19	100,19
Норма	150	150,38	150,39
Норма	200	200,49	200,47
-	250	250,65	250,54
-	350	350,79	350,76
-	450	450,10	451,01
-	550	551,21	551,21

**Таблица 2.2** – Заданные и полученные в ходе изготовления копий (1) и (2) фантома РСК ФК 2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) показатели проекционной минеральной плотности кости (пМПК) и минерального содержимого кости (МСК)

Моделируемые состояния	Моделируемые значения T-критерия	МСК (1) (z)	МСК (2) (z)	пМПК (1) (z/cm <sup>2</sup> )	пМПК (2) (z/cm <sup>2</sup> )
Остеопороз	-5,1	10,26	10,44	0,586	0,596
Остеопороз	-2,6	15,50	15,63	0,886	0,893
Норма	-0,2	20,59	20,81	1,177	1,189
Норма	2,3	25,81	26,03	1,475	1,487

Четыре секции позвонков помещали на пластиковом кронштейне в цилиндр с водой и внутренним диаметром 186 мм. Толщина полипропиленовой стенки цилиндра составляла 7 мм, процент жира в режиме сканирования без ПЖК – 7 %.

Для моделирования подкожно-жировой клетчатки использовались циркулярные парафиновые накладки толщиной 4 см (Рисунок 2.1, а, в). При добавлении ПЖК толщина парафинового слоя составляла 38 мм, процент жира – 32,6 % (измерения приведены без учета кривизны цилиндра, суммированы толщины стенки цилиндра и жировой накладки).

Модели «позвонков» изготовлены из сверхвысокомолекулярного полиэтилена СВМПЭ путем высокоточного фрезерования (точность задания линейного размера – 0,1 мм, шероховатость – Rz20). Изготовление производилось на станке с числовым программным управлением (ЧПУ). Толщина стенок составляла 3 мм.

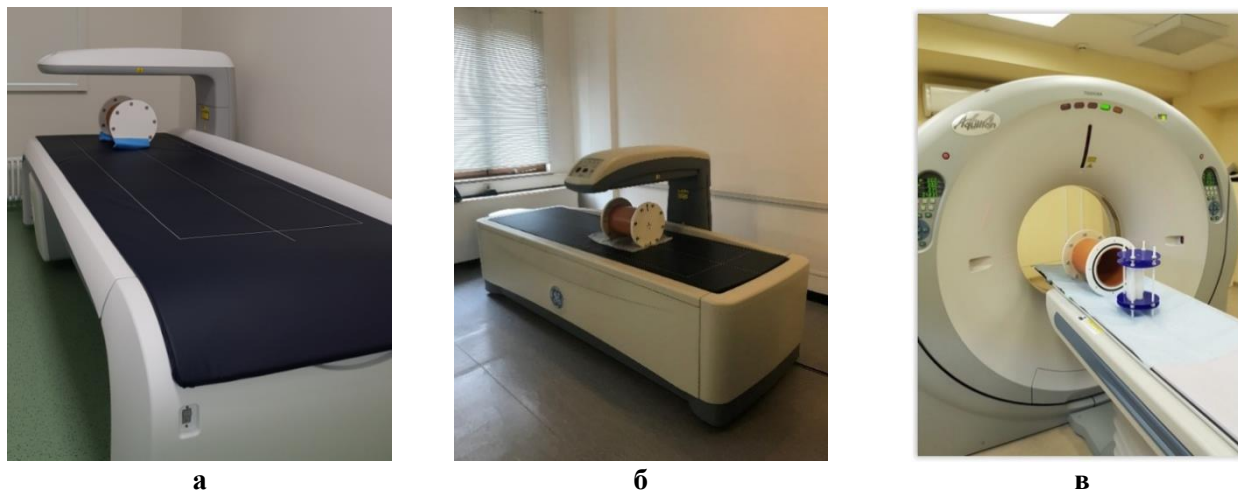
Для приготовления раствора гидрофосфата калия (номенклатура IUPAC) был использован кристаллогидрат данного вещества – гидрофосфат калия трехводный производства Pan Reac Appli-chem ITV Reagents, химически чистый (х. ч.), с содержанием основного вещества  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  более 99 %. Для взвешивания использовались весы аналитические OHAUS Pioneer (PA) (класс точности по ГОСТ – OIML R 76-1-2011 I (специальный) с дискретностью – 0,0001; воспроизводимостью – 0,0001, нелинейностью –  $\pm 0,0002$  г). Растворение навесок гидрофосфата калия трехводного проводилось дистиллированной водой и постепенным доведением до объема 50 мл в мерной колбе с точностью определения объема 30 мкл. Точный объем колбы составлял 49,89 мл. Относительная погрешность задания объема равнялась 0,06 %, при многократном перемешивании учитывался эффект уменьшения объема раствора. Перед заполнением проводилась дегазация раствора.

Точность задания проекционной МПК в разработанном фантоме определяется точностью задания размеров моделей позвонков, которая составляет 0,1 мм. Исходя из этого, определены максимальное и минимальное значения объемов с учетом данного отклонения. Получена разница объемов для двух блоков – 1,27 мл, среднее значение – 68,64 мл, размах составляет 1,8 мл, тогда

как относительная точность задания объема –  $68,64 \pm 0,9\%$ , а с учетом точности задания концентрации (0,06 %) – 0,96 % или, округляя в большую сторону,  $\pm 1\%$ . Оценка точности задания площади кортикального блока, определяющая расчет площади при установлении проекционной МПК в ходе выполнения ДРА-исследований, составляет 0,48 %.

Расширенная неопределенность аттестованного значения,  $U$  объемной минеральной плотности – 0,21 %, а для проекционной МПК – 0,9 %.

Были изготовлены две модели наборов тел позвонков, характеристики которых приведены в Таблицах 2.1 и 2.2, а также два цилиндра, один из полипропилена с двумя торцевыми фланцами, другой – из полиметилметакрилата (ПММА) одинаковых диаметров (Рисунок 2.1 в, г). Модель цилиндра из ПММА отличается большей компактностью, меньший объем заполнения водой – 6 литров (модель из полипропилена предполагает заполнение 8 л), также конструкция упрощена за счет исключения одной крышки с фланцевым соединением.



**Рисунок 2.2** – Изображения фантома при сканировании методами: **а** – двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА) Lunar, iDXA; **б** – двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА) Lunar, Prodigy; **в** – количественной компьютерной томографии (ККТ), фантом разобран для иллюстрации конструкции

Поскольку одной из значимых причин могут быть отклонения в заданной концентрации гидрофосфата калия, с целью верификации точности изготовления растворов, пять образцов, содержащих навески массой 0,4900, 0,5079, 0,5226, 0,5046, 0,4943 в герметичных контейнерах были направлены в ЦКП НО «Арктика» с целью определения катионного состава образца методом ионной хроматографии.

Определение концентрации катионов калия выполнялось с использованием ВЭЖХ системы LC-20 «Prominence» (Shimadzu, Япония) сCDD-10Avp. Для разделения применялась колонка Shodex ICYS-50 (диаметр зерна сорбента 5 мкм). В качестве элюента использовался 4 мМ водный раствор метансульфоновой кислоты. Параметры анализа: изокариотический режим элюирования, скорость потока элюента 1,0 мл/мин, температура термостата 40 °С, объем вводимой пробы 20



мкл. Построены градуировочные зависимости 0,1–20 мг/мл. Из образцов готовились растворы в соответствии с согласованной инструкцией. Полученные растворы разбавлялись в 1000 раз и после фильтрации через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,22 мкм анализировались. Результаты представлены в Таблице 2.3.

**Таблица 2.3** – Результаты анализа образцов гидрофосфата калия трехводного методом ионнообменной хроматографии

Масса, г	Конц-я раствора (г/л)	Конц-я калия (мг/л) среднее	Погрешность (мг/л)	Доля калия (%)	Отклонение (%)	Доля калия	Отклонение	Отклонение, если по навеске	Задано (%)	Относит. погрешность
0,49	9,8	3483	522	35,5	5,3	35,54	5,33	14,99	34,26	3,73
0,5079	10,2	3454	518	34	5,1	33,86	5,08	15,00	34,26	–1,17
0,5226	10,5	3458	519	33,1	5	32,93	4,94	15,01	34,26	–3,88
0,5046*	10,1	3516	527	34,8	5,2	34,81	5,22	14,99	34,26	1,60
0,4943*	9,89	3242	486	32,8	4,9	32,78	4,91	14,99	34,26	–4,33

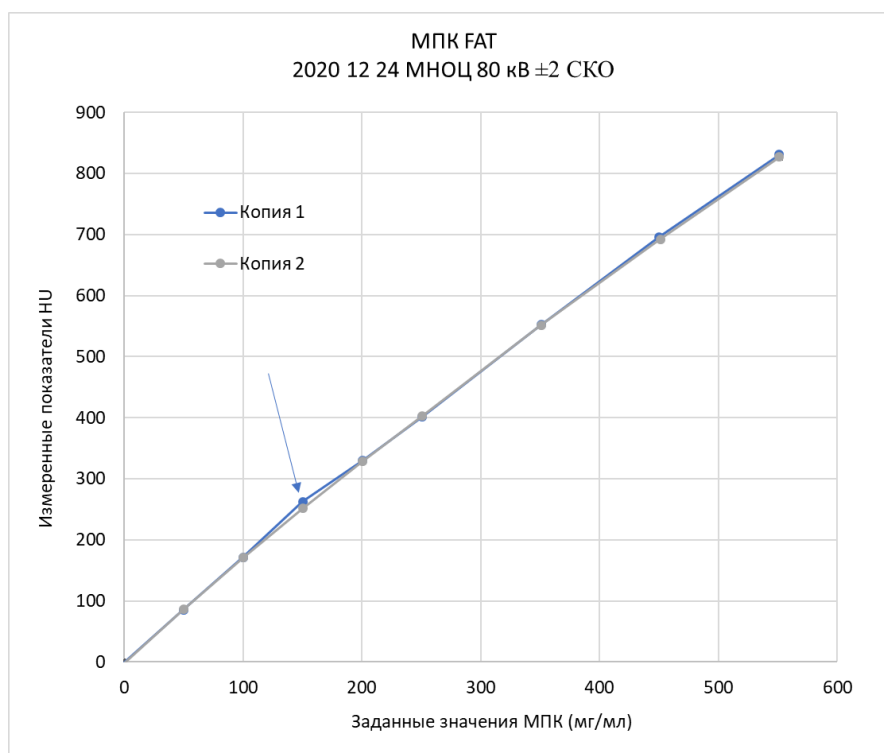
*Примечание* – Образцы инкубировались на воздухе в течении 6 часов (влажность – 20 %, температура – 23 °С). Заданное весовое отношение калия к общей молярной массе гидрофосфата калия трехводного – 34,263 %

Полученные результаты показали, что средняя относительная погрешность измеренных значений (относительно заданных значений согласно химической формуле) содержания калия составляет: –0,44 % при условии герметизации после взвешивания, и –1,36 % при длительной инкубации (6 часов). Показано хорошее согласование измеренных значений относительно заданных и недостоверное снижение процентного содержания калия при инкубации в течение 6 часов на воздухе.

Сравнение двух копий фантома копия 1 и копия 2 проводилось на двухэнергетическом томографе Somatom Drive (Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова – МНОЦ МГУ). При использовании стандартного режима для сканирования органов брюшной полости, 80 кВ, адаптивный выбор тока по данным предварительного сканирования был в диапазоне 330–340 мА. Фильтр реконструкции BR38 – для мягких тканей. Толщина среза реконструкции – 3 мм. Сканирования проводили трехкратно с репозиционированием, затем результаты усреднялись.

Измерения проведены для трубки, производящей сканирование с низкими значениями напряжения – 80 кВ, что обосновывалось линией аппроксимации, оценочно составляющей  $HU = 1,54 \times \text{МПК}$ . При сканировании с условиями 120 кВ линия аппроксимации менялась на  $HU = 1,29 \times \text{МПК}$ . Большой угол наклона (на 16 %) позволял проводить сравнения образцов более точно при режиме сканирования 80 кВ по сравнению с режимом 120 кВ.

Было показано, что результаты сканирования двух копий фантома хорошо сопоставимы (Рисунок 2.3) и демонстрируют незначительные различия при оценке относительной погрешности. Выбросом является результат для тела L3-позвонка (150 мг/мл), что связано с разгерметизацией цилиндра, формированием воздушной полости и повышением концентрации раствора, вероятно, за счет испарения воды. С учетом данного позвонка как выброса средняя абсолютная погрешность измерения составляет 1,53 НУ. При анализе значений абсолютной погрешности (по модулю величины) максимальное значение составило 4,22 НУ (кортикальный блок L4), средняя относительная погрешность (с учетом модуля величины) – 0,45 %, максимальное значение – 0,91 %.



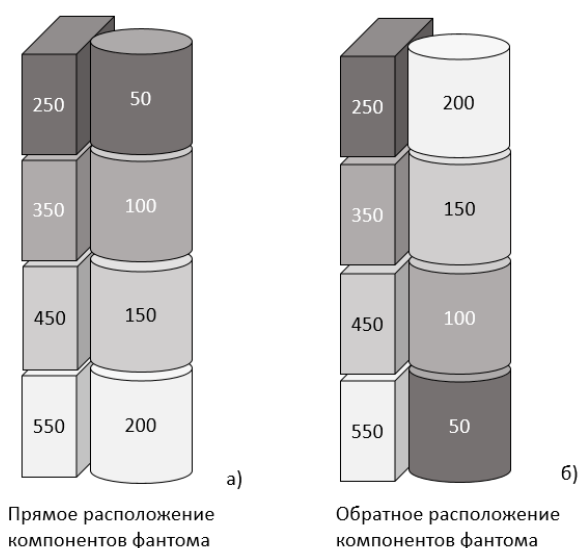
**Рисунок 2.3** – Сравнительное исследование двух копий фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый). Представлены средние величины, интервалы  $\pm 2$  среднеквадратичного отклонения. Доверительные интервалы не визуализированы ввиду незначительных относительных величин среднеквадратичного отклонения. Стрелкой указан элемент конструкции (тело позвонка в копии 1), который был негерметичен (визуально уменьшено количество раствора гидрофосфата калия – по данным КТ – формирование воздушной полости большего размера – более 2 мл)

Конструктивной особенностью разработанного фантома является возможность задать параметры МПК как в широком диапазоне, так и в узком (соответствующем популяционным данным распределению МПК). Схематически это отражено на Рисунке 2.4, соответствующие данные о проекционной МПК, общем содержании минеральной моделируемой плотности, выраженной в Т-критерии, приведены в Таблице 2.4.

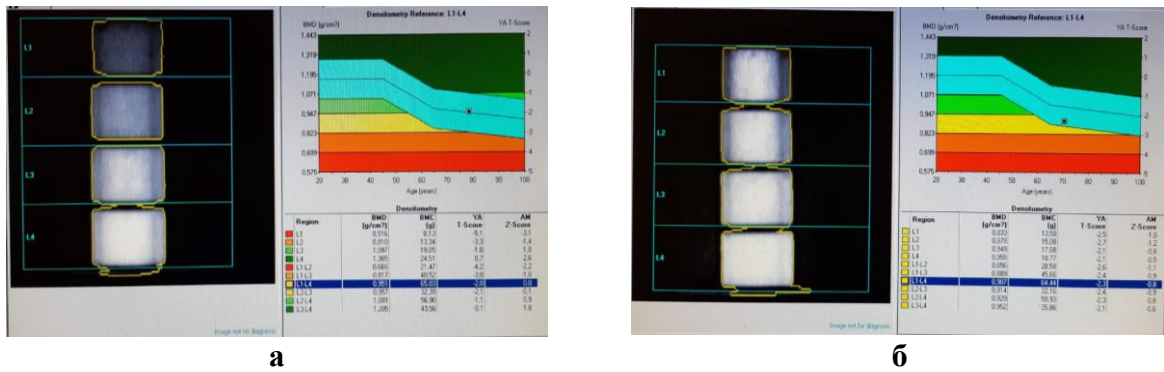
Для оценки моделируемых показателей Т-критерия взяты данные из таблиц отчетов ДРА LUNAR, где для позвоночника (L1–L4) средний показатель МПК у молодых, 20–30 летних, здоровых женщин равен  $1,195 \text{ г/см}^2$  (Т-критерий = 0 СКО); СКО =  $0,12 \text{ г/см}^2$ .

**Таблица 2.4** – Заданные и полученные в ходе изготовления образцов проекционная МПК (минеральная плотность кости) и МСК (минеральное содержимое кости)\*

Комбинация при составлении. Варианты расположения тела позвонка	Задана проекционная МПК, тело + кортикальный блок, $\text{г/см}^2$	Точно проекционная МПК, тело + кортикальный блок, $\text{г/см}^2$	Точно МСК (цилиндр + параллелепипед), г	Моделируемое значение Т-критерия
Прямое расположение				
200+550	1,5	1,475	25,82	2,34 (норма)
150+450	1,2	1,177	20,59	-0,15 (норма)
100+350	0,9	0,886	15,50	-2,58 (остеопороз)
50+250	0,6	0,586	10,26	-5,07 (остеопороз)
Обратное расположение				
50+550	1,2	1,190	20,82	-0,04 (норма)
100+450	1,1	1,080	18,90	-0,96 (норма)
150+350	1,0	0,983	17,20	-1,77 (остеопения)
200+250	0,9	0,872	15,25	-2,69 (норма)
<p><i>Примечание</i> – Во всех комбинациях площадь комбинации «тело + кортикальный блок» неизменна и определяется площадью кортикального блока <math>17,50 \text{ см}^2</math>. Данные соответствуют «прямому» и «обратному» расположению элементов фантома согласно Рисунку 2.4</p>				



**Рисунок 2.4** – Варианты моделирования минеральной плотности кости: а – прямое расположение компонентов фантома; б - обратное, при этом минеральная плотность кости моделируются в широком и узком диапазонах (в соответствии с Таблицей 2.4, Рисунком 2.5). Повышение минеральной плотности кости схематично отражено плотностью серого цвета – чем минеральная плотность кости выше, тем более светлый, более «плотный» материал



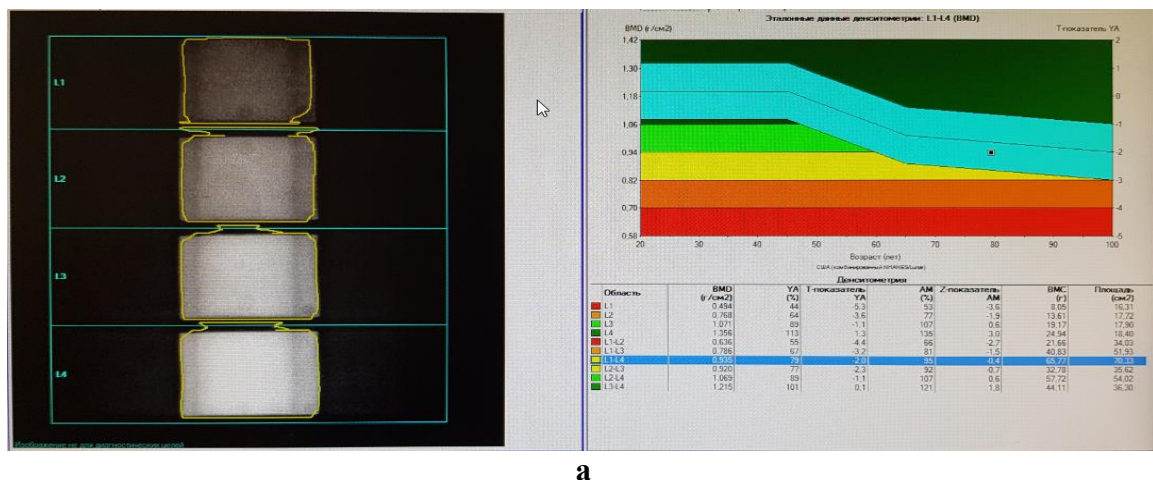
**Рисунок 2.5** – Денситометрические исследования фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый), произведенные на ДРА-сканере Prodigy Lunar: **а** – прямое расположение образцов в фантоме, **б** – обратное расположение образцов в фантоме, что соответствует Рисунку 2.4. Использовано автосегментирование

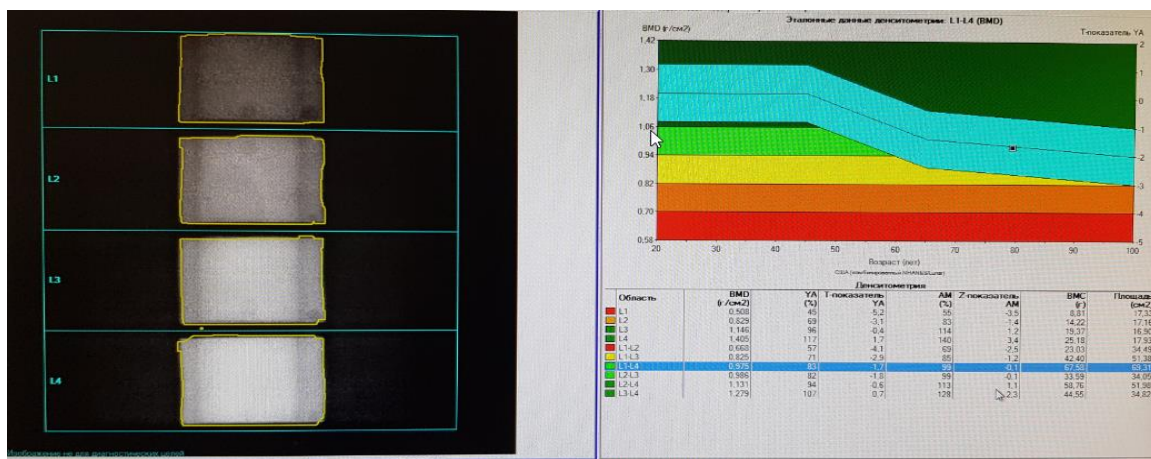
T-критерий, равный  $-1,0$  СКО, соответствует  $1,075 \text{ г/см}^2$ ; T-критерий, равный  $-2,5$  СКО, соответствует  $0,955 \text{ г/см}^2$ . Опорные значения для T-критерия установлены согласно положению ISCD 2019 [140], клиническим рекомендациям по остеопорозу [3], опирающимся на критерии ВОЗ 1993 года. При этом T-критерий рассчитывается по формуле (2.1):

$$T = (\text{заданная МПК (фантом)} - \text{заданная МПК (норматив)}) / SD. \quad (2.1)$$

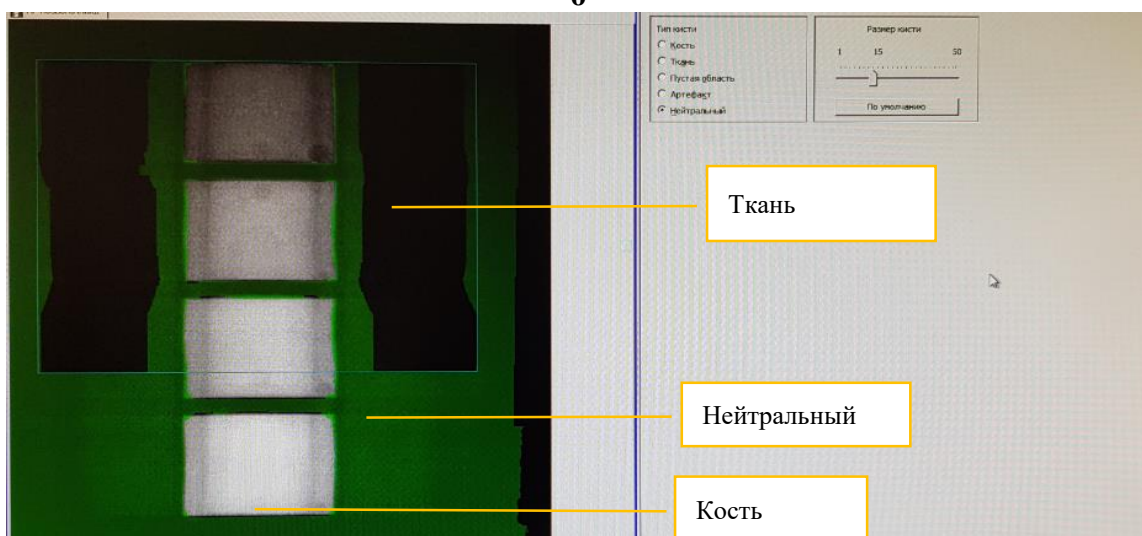
С учетом конструктивной особенности данной модели фантома – отсутствия моделирования плотных участков костных структур, предполагающих проведение автосегментирования, – проводилась ручная корректировка области выделения по образцам фантома (моделям тел позвонков).

Процедура корректировки выполнялась в соответствии с рекомендациями и алгоритмом, предложенным фирмой-производителем [117]. Изображения до и после проведения корректировки области интереса (сегментации) представлены на Рисунке 2.6, а, б. Маркировка тканей в окне редактирования представлена на Рисунке 2.6, в.





б



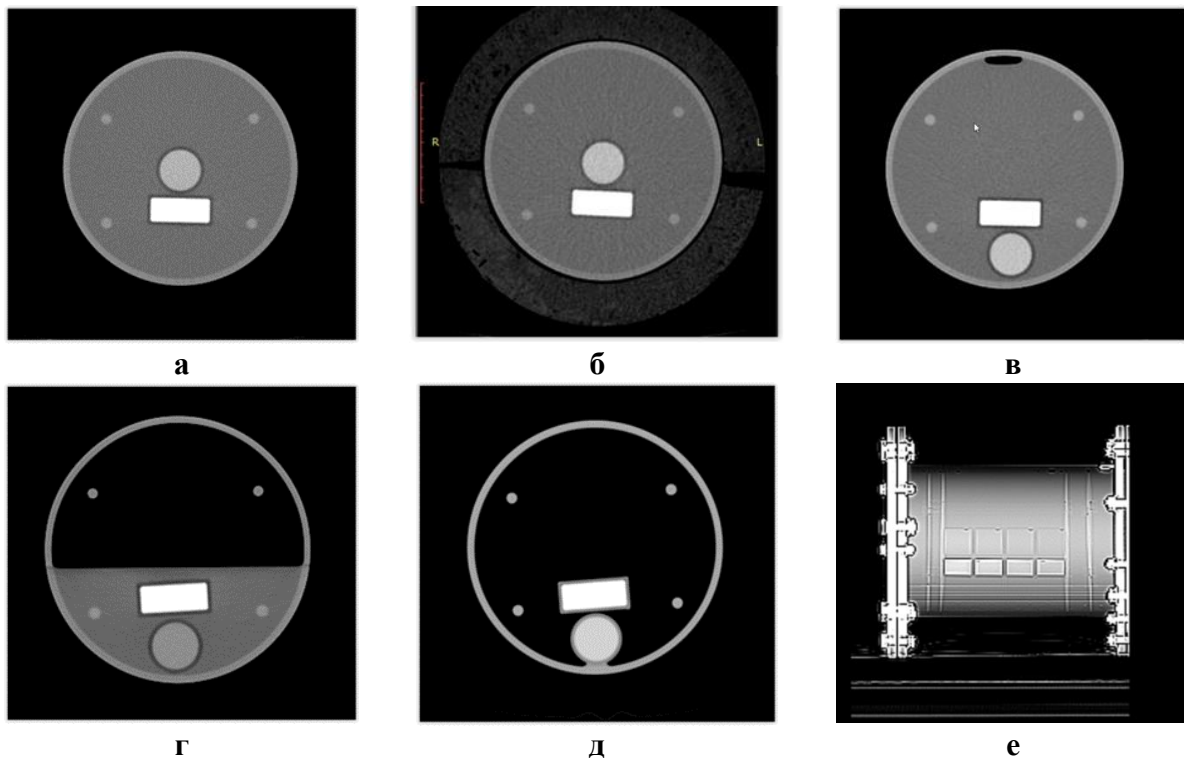
в

**Рисунок 2.6** – Изображения фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) при проведении двухэнергетической рентгеновской денситометрии: **а** – до проведения корректировки области интереса стандартными инструментами программы enCORE, GE, Lunar; **б** – после такой корректировки; **в** – окно редактирования типа ткани: основной фон – «нейтральный», область в которой вычисления не производятся, область расчета водно-жирового соотношения (паравертебральные ткани) – «ткань», область расчета минеральной плотности – «кость». Форма позвонков редактировалась добавлением/исключением пикселей, маркированных как «кость» и «нейтральный» объект

При проведении ККТ-исследования изучались визуализация моделей позвонков в центре и на периферии объема сканирования, при различном объеме водного окружения.

Проводились исследования как с моделированием ПЖК, так и без моделирования. КТ-изображения РСК ФК2\* представлены на Рисунке 2.7.

\* Автор выражает благодарность фирме ООО «АБ Универсал» за помощь в изготовлении фантома.



**Рисунок 2.7** – Компьютерно-томографические изображения фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) в аксиальной плоскости, полученные при количественной компьютерной томографии и моделировании различных условий: **а** – «позвонки» размещены в центре фантома (условия сканирования без жировых накладок); **б** – «позвонки» в центре фантома (условия сканирования с жиром); **в** – «позвонки» на периферии (без жира); **г** – «позвонки» на периферии (без жира, с объемом окружающей среды, уменьшенным вдвое); **д** – «позвонки» на периферии (без жира, с отсутствием объема окружающей среды); **е** – предварительное сканирование в боковой проекции

## 2.2. Общая характеристика обследованного контингента

### 2.2.1. Анализ результатов выполнения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА)

Исходные данные включали 173 471 запись в двух базах денситометров, содержащих информацию о 22 166 пациентах, из которых 1459 были мужчины, 20 707 – женщины. После применения критериев включения и исключения итоговая база данных содержала 5781 запись пациентов для государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением Департамента здравоохранения Москвы» (ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ») и 2038 – для государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения Москвы» (ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»), общие данные, о которых представлены в Таблице 2.5. При сравнении данных сканирования пациентов в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» с результатами нормативной базы NHANES III по возрастным диапазонам было добавлено разделение на 5-летние возрастные интервалы после 50 лет.

**Таблица 2.5** – Краткая характеристика базы данных пациентов с первичными исследованиями при помощи двухэнергетической рентгеновской денситометрии из медицинских организаций ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»

Медицинская организация	ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»	ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»
Количество пациентов	5781	2038
Диапазон возрастов	20–93 лет	20–91 год
Диапазон дат исследования	24.04.2012–19.10.2020	26.01.2015–21.10.2020
Мужчины:	448 (429 два бедра)	101*
– до 50	93 (20,7 %)	21 (20,1 %)
– после 50	355 (79,3 %)	80 (79,9 %)
Женщины:	5333 (5132 два бедра)	1937*
– до 50	443 (8,3 %)	163 (8,4 %)
– после 50	4890 (91,7 %)	1774 (91,6 %)
Женщины с данными о менопаузе (средний возраст – 48,8 лет)	315 (средний возраст – 48,8 лет)	1745 (средний возраст – 48,8 лет)
<i>Примечание</i> – Проведены исследования одного бедра		

ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» имеют сходный прикрепленный контингент населения: 249 000 и 230 000 жителей, относящихся к Северо-Восточному и Юго-Восточному округам Москвы.

ДРА-исследования были выполнены на ДРА-сканерах Lunar Prodigy (GE). Результаты сравнивались с нормативной базой данных ДРА NHANES III, которая была включена в возрастную нормативную базу Lunar Prodigy (GE), а также с результатами, предоставленными в отечественном исследовании [27].

### **2.2.2. Сравнительные результаты возрастного распределения минеральной плотности кости по данным количественной компьютерной томографии**

В данное исследование включены две городские поликлиники (условно обозначенные как ГП «А» и ГП «Б»), в которых на используемых в диагностической работе компьютерных томографах установлены программы асинхронной ККТ. Количество прикрепленного населения к каждой из данных поликлиник сопоставимо и составляет 170 тысяч человек. В исследование включены женщины в возрасте 40–85 лет.

В ГП «А» за анализируемый год было выполнено 854 ККТ двух областей позвоночника и таза. Из данного исследования были исключены все 47 мужчин и 98 женщин, которым было проведено исследование только одной области, в исследованиях которых отмечались артефакты, а также пациенты младше 40 или старше 85 лет.

В ГП «Б» за анализируемый год проведено обследование 821 пациента. Из анализа были исключены 55 мужчин и 42 женщины с выполненным сканированием только одной анатомической области, а также женщины младше 40 или старше 85 лет.

Таким образом, в исследование, соответствующее периоду наблюдения с сентября 2017 по август 2018 года, включены 1433 женщины в возрасте от 40 до 85 лет: в ГП «А» – 709 пациентов, из них 682 (95 %) в возрасте старше 50 лет; в ГП «Б» было обследовано 724 пациентки, из них – 688 старше 50 лет (96 %). Средний возраст пациенток (среднее  $\pm$  СКО) составил для ГП «А»: среднее  $\pm$  СКО: 67,62 $\pm$ 8,64; 68 (медиана) квартили: [62; 74], размах – 40–85 лет; для ГП «Б»: среднее  $\pm$  СКО: 66,4 $\pm$ 9,1, для ГП «Б»: среднее  $\pm$  СКО: 66,52 $\pm$ 9,22; 68 (медиана) квартили: [60; 73], размах – 40–85 лет.

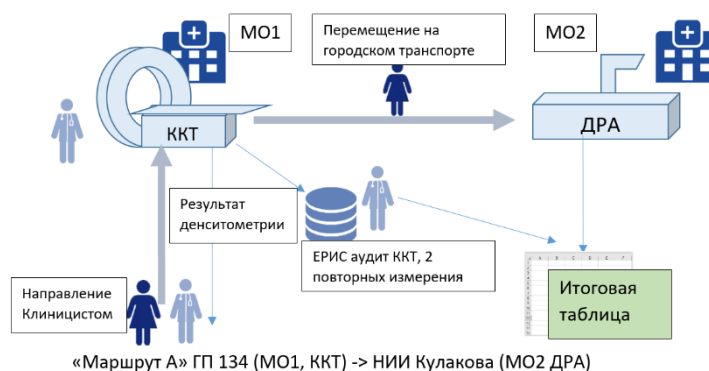
Методика проведения КТ-денситометрии являлась универсальной для всех выполненных прямых денситометрических исследований и приведена далее. В ходе выполнения исследования проводилась асинхронная калибровка с использованием фантома Model 4, согласно рекомендациям фирмы-производителя [186]. Параметры настройки сканирования ККТ для ГП «А» и ГП «Б» приведены в Таблице 2.7 (строка 1 и строка 2), различие состояло в используемых фильтрах реконструкции: в ГП «А» был фильтр FC08 – с коррекцией эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка, в ГП «Б» – фильтр FC 17, также предназначенный для визуализации мягких тканей, без компенсации данного эффекта.

### 2.2.3. Сравнение двух методик денситометрии (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии)

С целью сравнения методов ДРА и асинхронной ККТ были проведены прямые ретроспективные сравнения показателей МПК для проксимального отдела бедренной кости, выполненные для маршрута, условно обозначенного «А» (Рисунок 2.1).

Критериями включения в этот проект (раздел исследования) были: женщины, постменопаузального возраста (старше 45 лет и младше 85 лет) и женщины, имеющие направление на проведение остеоденситометрии. Прохождение пациентками противоопоротической терапии не влияло на включение в проект.

Маршрут пациенток, определенный в ходе выполнения проекта, представлен на Рисунке 2.8.



**Рисунок 2.8** – Схема маршрутизации при выполнении сравнения количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской денситометрии



Для маршрута «А» использовалось оборудование: КТ Aquilion 64 (Canon Medical Systems, Япония) с режимом выполнения ККТ, соответствующим строке 1 Таблицы 2.7; ДРА-оборудование Prodigy Lunar (GE).

В группу сравнения были включены 46 пациенток, средний возраст которых составил 70 лет, стандартное отклонение – 9,4 года, медиана – 73 года, нижний квартиль – 46 лет, верхний квартиль – 78 лет, размах – от 46 до 85 лет. Из сравнительного исследования исключена 1 пациентка с выраженными артефактами на ККТ-изображениях, которые привели к ошибочной сегментации, вследствие давних двусторонних переломов шейки бедра.

Распределение пациенток по возрасту отличалось от нормального, согласно оценке Колмогорова–Смирнова с оценкой по Лиллифорсу,  $p < 0,1$ , а также согласно оценке по Шапиро-Уилке,  $p = 0,022$ , со смещением в сторону более старших возрастов [45].

Данным пациенткам были выполнены 89 исследований проксимального отдела бедра (ШБК, ПОБ), справа и слева. У трех пациенток не были выполнены исследования ККТ (и ДРА) ввиду наличия эндопротезов тазобедренных суставов, при этом с контралатеральной стороны структуры были оценены корректно.

#### ***2.2.4. Сравнение двух методик асинхронной компьютерно-томографической денситометрии (ККТ)***

С целью сравнения двух методов асинхронной КТ-денситометрии были проанализированы результаты исследований 65 пациентов (54 женщин и 11 мужчин), средний возраст которых составил 64,5 лет, медиана – 67 лет (максимальный возраст – 84 года, минимальный – 40 лет, стандартное отклонение – 10,1 год). С учетом ненормального характера распределения исследованных пациентов по возрасту (по критерию Колмогорова – Смирнова) определены медиана (67 лет) и 25%- и 75%-квартили (60 и 71 год) [45].

Данная выборка была сформирована случайным образом из 266 обследованных пациентов, которым была выполнена прямая КТ-денситометрия по показаниям в интервале с октября по декабрь 2019 года в ГБУЗ «ГП №134 ДЗМ». Методика выполнения ККТ представлена в Таблице 2.7. Распределение по возрастным интервалам не влияло на результаты сравнения, поскольку результаты сравнения величин минеральной плотности не зависели от возраста. Были проанализированы ККТ 66 пациентов, у которых попарно (методами QCT и QCT-ФК) проанализирована МПК 174 отдельных позвонков, в диапазоне Th12–L3. Из них: у 59 пациентов (89 %) измерены L1–L2, согласно рекомендациям ISCD [140], остальные 56 позвонков соответствуют Th12 или L3, что не являлось нарушением рекомендации фирмы-производителя [186].

### ***2.2.5. Оппортунистический скрининг в оценке эффективности применения асинхронной количественной компьютерной томографии при патологии желудочно-кишечного тракта***

С целью анализа эффективности оппортунистического скрининга с оценкой МПК при патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были исследованы 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин) с различными видами оперативных вмешательств на верхних отделах ЖКТ: 8 из них имели в прошлом различные виды панкреатодуоденальных резекций, 11 – резекции желудка, включая две по Бильрот II, у одного пациента было выполнено стентирование антрального отдела желудка. Возраст пациентов составил от 53 до 84 лет, медиана – 70 лет, давность оперативного лечения на момент выполнения КТ-сканирования – от 6 мес до 8 лет, медиана – 1 год 7 месяцев.

С учетом особенностей проведения данного исследования – сканирование в оппортунистическом режиме (т. е. для анализа использовались данные оппортунистического скрининга) – в исследование включена также контрольная группа из 35 пациентов, с соответствующим соотношением мужчин (22) и женщин (13), прошедших сканирование брюшной полости без онкологической патологии, без патологии ЖКТ и без данных о снижении МПК или остеопорозе. Возрастные показатели данной группы в целом соответствовали группе пациентов с патологией ЖКТ (медиана – 65 лет, возраст – от 43 до 86 лет).

Отличие данного исследования, проведенного по результатам ранее выполненных исследований в режиме оппортунистического скрининга, от плановых исследований МПК, осуществленных по прямым показаниям, заключается в использовании более высоких показателей тока на трубке ввиду применения технологии 3D SURE, позволяющей автоматически оптимизировать ток для достижения оптимального качества. Остальные параметры сканирования были аналогичные режиму прямой КТ-денситометрии: напряжение – 120 кВ, коллимация – 0,5×64, толщина среза – 1 мм с дополнительной реконструкцией по 3 мм, фильтр реконструкции стандартный – FC08 (строка 1 Таблицы 7). Проведены измерения МПК губчатого вещества L1–L3 позвонков с помощью асинхронной количественной компьютерной томографии. Анализу подвергались нативные (бесконтрастные) изображения с толщиной среза 3 мм. На протяжении всего времени исследования выполнялась калибровка с использованием асинхронного фантома [186].

При определении отличия измеренных значений МПК от возрастных нормативных значений сравнение проводилось с референсной базой Калифорнийского университета в Сан-Франциско (University of California San Francisco, UCSF) [72; 82], которая используется в программном обеспечении ККТ. Для демонстрации снижения значений МПК в указанных группах, относительно референсных данных, определяемых UCSF, был рассчитан Z-критерий, представляющий собой разницу выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста, выраженную в стандартных отклонениях (SD) [3].

### **2.2.6. Разработка модели искусственного интеллекта для диагностики компрессионных переломов тел позвонков**

Для оценки эффективности разработанного автоматического алгоритма ИИ Comprise-G по определению патологических компрессионных переломов тел позвонков было проведено ретроспективное выборочное исследование, основанное на результатах КТ органов грудной клетки (ОГК). В связи с этим были отобраны пациенты старше 60 лет, которым была выполнена КТ ОГК по стандартному протоколу сканирования, до достижения сопоставимости количества пациентов с КП различных степеней в полученной выборке. Обучающая выборка включала 100 пациентов, медиана – 76 лет, межквартильный интервал – [66; 82], размах – 60–92 лет, соотношение мужчин и женщин – 36/54; тестовая выборка включала 60 пациентов, медиана – 78 лет, межквартильный интервал – [65 ; 82], размах – 62–91 лет, соотношение мужчин и женщин – 22/38. В соответствии с поставленной целью выборки пациентов содержали больше наблюдений с КП, чем среднепопуляционные показатели – 7 % для пациентов старше 50 лет [23]. Обследование прошли 33 пациента с нормой (20,6 %), у 30 пациентов (18,8 %) определялась компрессионная деформация 1-й степени – 25 %, у 46 пациентов (28,8 %) – 2-й степени (от 25 до 40 %), с 3-й степенью деформации (более 40 %) в исследование был включен 51 пациент (31,9 %). Степень компрессии G рассчитывалась для каждого позвонка по классификации Genant [173; 118; 136]. Разметка проводилась независимо 7 экспертами для каждого позвонка на уровне визуализации.

Для каждого позвонка на основании усредненных величин ( $h_a, h_m, h_p$ ) рассчитывали значения индекса G (2.1), количественно характеризующего степень компрессии позвонка:

$$G = \frac{\max\{h_a, h_m, h_p\} - \min\{h_a, h_m, h_p\}}{\max\{h_a, h_m, h_p\}} * 100\%, \quad (2.1)$$

где  $h_a$  – средняя высота переднего (вентрального) участка позвонка по всем разметчикам;  
 $h_m$  – средняя высота срединного участка позвонка;  
 $h_p$  – средняя высота дорсального участка позвонка.

## **2.3. Используемое оборудование**

### **2.3.1. Использование в диссертационной работе оборудования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии**

Методика проведения ДРА и анализа результатов подробно излагается в соответствующих руководствах и рекомендациях [140], [45], [3], [9], [39], например, в руководстве пользователя [117]. Используемое в работе ДРА-оборудование представлено в Таблице 2.7.

**Таблица 2.7** – Оборудование ДРА (DXA), использованное в работе

<i>Модель, тип/ год выпуска</i>	<i>Фирма-производитель/ страна-изготовитель</i>	<i>Год ввода в эксплуата- цию</i>	<i>Учреждение, где установлено</i>
Lunar Prodigy 2007	General Electric (GE), США	2011	ГБУЗ «ГВВ № 3 ДЗМ»
Lunar Prodigy 2012	General Electric (GE), США	2013	ГБУЗ «ГП №170 ДЗМ»
Lunar Prodigy 2012	General Electric (GE), США	2012	ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»
Lunar Prodigy 2013	General Electric (GE), США	2013	ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»
Lunar Prodigy 2010	General Electric (GE), США		Отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
Discovery 2015	Hologic, США		НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (г. Саратов)
DEXXUM 3 (T) 2019	OsteoSys, Республика Корея	2019	Частная сеть клиник «Семейный доктор», г. Москва
Lunar i DXA 2019	General Electric (GE), США	2017	Филиал компании ООО «Хадасса Медикал ЛТД» на территории Международного медицинского кластера Сколково, Москва

Все использованные в работе денситометры проходили ежедневную калибровку, согласно рекомендациям фирм-производителей, изложенным в руководстве пользователя. В соответствии с представленной в руководстве для денситометра Prodigy, iDXA Lunar (GE) таблицей на странице 58 [117], погрешность, рассчитанная для основных анатомических зон, составляет около 1 % (Таблица 2.6).

Под величиной погрешности подразумевается как стандартное отклонение (SD) в г/см<sup>2</sup>, так и коэффициент вариации (CV %), рассчитанный как СКО, деленное на среднее значение и выраженное в процентах.

**Таблица 2.6** – Величины погрешности для двухэнергетической рентгеновской денситометрии на Prodigy, iDXA Lunar (GE), использованного в работе [117]

<i>Анатомическая зона</i>	<i>Погрешность (г/см<sup>2</sup>)</i>	<i>Погрешность (% CV)</i>
МПК поясничного отдела позвоночника в прямой проекции	0,010	1,0
МПК проксимального отдела бедра	0,010	1,0
МПК всего тела	0,010	1,0

При выполнении клинических исследований анализировались три области (зоны) центральной денситометрии [45; 62; 9; 36]:

1) поясничный отдел позвоночника (позвонки L1–L4), МПК для каждого позвонка отдельно, и по Т-критерию – весь диапазон L1–L4. При некоторых методических особенностях, например, при превышении разницы между МПК отдельных позвонков более 1 СКО были использованы другие комбинации позвонков, но не менее 2 позвонков [105];

2) область ШБК (слева предпочтительнее);

3) ПОБ.

В целях диагностики остеопороза применялись стандартные критерии ВОЗ для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, отмеченные в базовых руководствах [275; 46; 3], что отражено в Таблице 2.8. Согласно названным критериям, соответствующим данным рассмотренных руководств, диагноз «остеопороз» может быть установлен при Т-критерии  $< -2,5$  СКО, полученного хотя бы для одной из областей центральной денситометрии, перечисленных выше: поясничный отдел позвоночника L1–L4; ПОБ; ШБК.

**Таблица 2.8** – Обоснование диагностики остеопороза на основании снижения минеральной плотности кости по критериям Всемирной организации здравоохранения [275; 46; 3]

<i>Классификация по МБК</i>	<i>МПК</i>	<i>Т-критерий</i>
Норма	В пределах 1 стандартного отклонения (SD) от среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий $-1,0$ и выше
Остеопения	От $1,0$ до $2,5$ SD ниже среднего значения по сравнению с молодыми представителями здоровой популяции	Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$
Остеопороз	На $2,5$ SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий $-2,5$ и ниже
Тяжелый остеопороз	На $2,5$ SD или ниже среднего значения у молодых представителей здоровой популяции	Т-критерий $-2,5$ и ниже с наличием одного или более переломов

Расчет доз проводился согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований» (с изменениями) [29].

В данном исследовании измерения МПК проводились для двух областей сканирования: позвоночник и проксимальный отдел бедра.

Результаты расчета эффективной поглощенной дозы приведены в Таблице 2.9, измеренные данные по ДРА-сканерам различных моделей обозначены в Таблице 2.10. Программа исследования предоставляет выбор из трех диагностических режимов, согласно регулируемому параметру – размеру поля обзора (вертикальному размеру зоны исследования): полный пациент ( $> 25$  см), стандартный ( $13–25$  см), худой пациент ( $< 13$  см).

**Таблица 2.9** – Расчет эффективной дозы при выполнении двухэнергетической рентгеновской денситометрии позвоночника L1–L4 (Lunar Prodigy, General Electric (GE), США)

Область сканирования	Поглощенная доза	Напряжение на трубке кВ	Ток, мА	Поле сканирования	Время сканирования	Эффективная доза
Полный (> 25 см)	83 мкГр	76,0	3,0	18×18 см (324 см <sup>2</sup> )	1:35 мин	5,6 мкЗв
Стандартный (13–25 см)	37,0 мкГр	76,0	3,0	18×18 см (324 см <sup>2</sup> )	0:46	2,5 мкЗв
Худой пациент (< 13 см)	9,0 мкГр	76	0,750	18×18 см (324 см <sup>2</sup> )	0:46	0,61 мкЗв

**Таблица 2.10** – Измеренные эффективные дозы при выполнении двухэнергетической рентгеновской денситометрии позвоночника L1–L4 разных моделей [129]

№	Модель, тип	Фирма / страна производитель	Страна-изготовитель	Эффективная доза для зоны L1–L4 (мкЗв)	Эффективная доза для зоны «бедро» (мкЗв)
1	Lunar Prodigy	General Electric (GE), США		0,20–1,6; 0,61–2,6 (по МУ [29])	0,15–1,20
2	Discovery	Hologic, США		4,40–13,30	3,10–9,30
3	DEXXUM 3 (T)	OsteoSys, Республика Корея		Необходим расчет	Необходим расчет
4	Lunar iDXA	General Electric (GE), США		3,37	3,09

### 2.3.2. Методики проведения количественной компьютерной томографии

ККТ основана на измерении плотности костной ткани по данным КТ, выполняемой специально с целью денситометрии (прямое исследование), либо анализа МПК по ранее проведенным КТ-исследованиям (оппортунистические исследования).

Асинхронная ККТ – новая технология ККТ, при ее реализации наличие фантома под пациентом во время сканирования не требуется [79].

В данной работе использована QCT PRO™ с асинхронным калибровочным модулем QCT PRO, версия 2 и асинхронным фантомом, модель 4, Mindways Software, Inc. США [186].

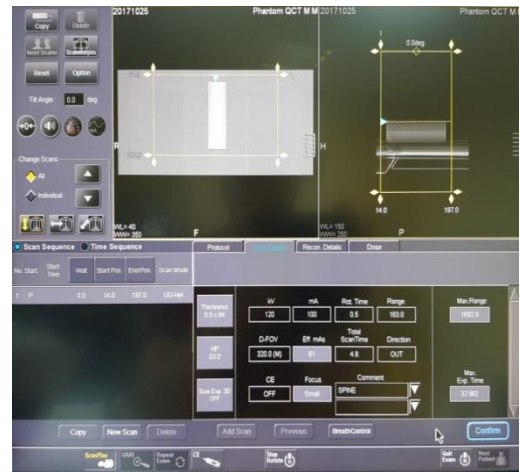
Для калибровки томографа проводились ежемесячные периодические сканирования фантома (Рисунок 2.9). Надо отметить, что асинхронная ККТ значительно упрощает рабочий процесс и обеспечивает внеплановое и ретроспективное измерение МПК по результатам КТ-сканирования, выполненного с другими, отличными от денситометрии, целями [79].

Калибровочный фантом представляет собой эталонный раствор гидрофосфата калия, предназначенный для применения с модулем калибровки программного обеспечения QCT PRO в соответствии с инструкцией по применению [186].

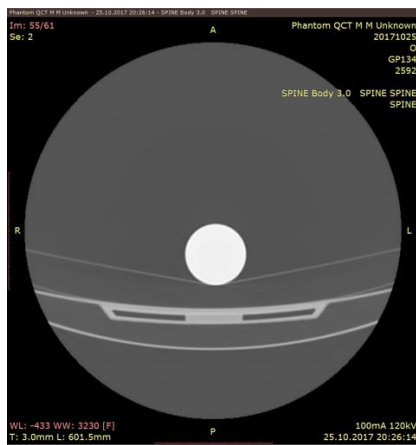
Для внешнего контроля точности измерений МПК по данным ККТ применялся фантом РСК ФК2, разработанный ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ».



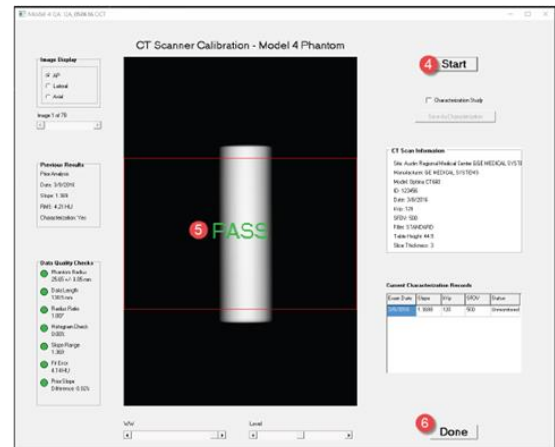
а



б



в



г

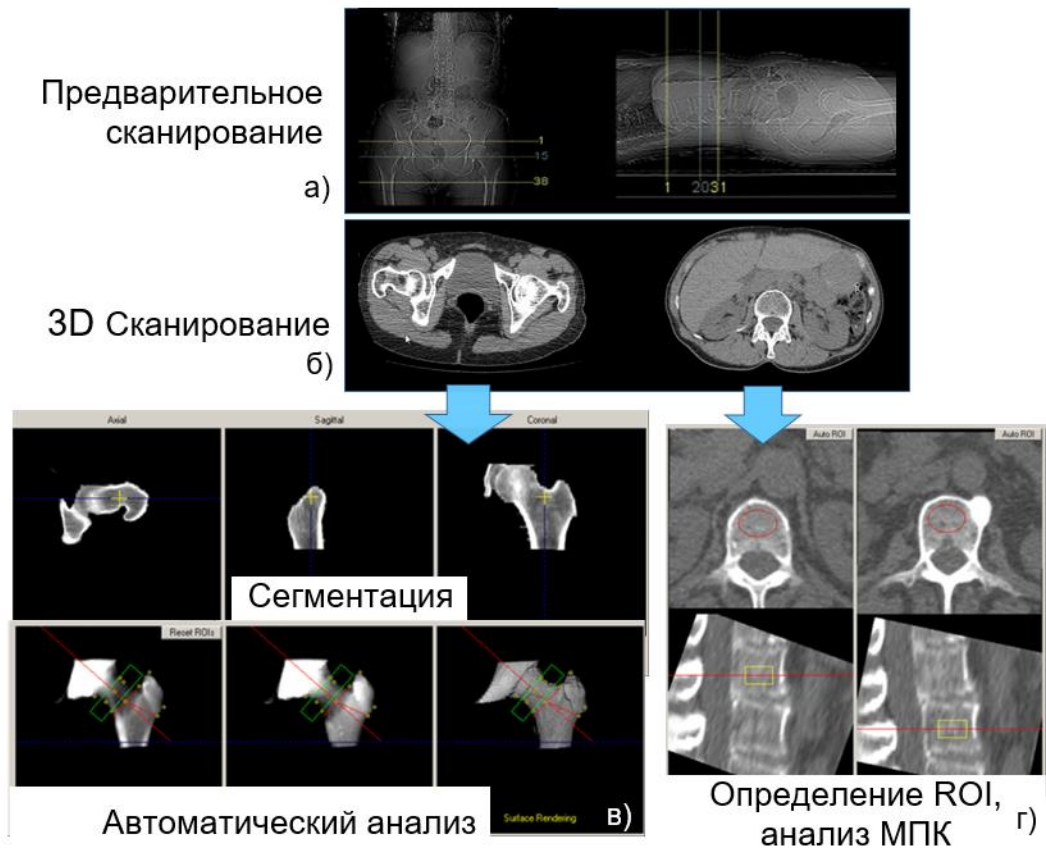
**Рисунок 2.9** – Процедура калибровки компьютерного томографа при проведении асинхронной ККТ: **а** – размещение фантома на ложементе томографа; **б** – выбор режима сканирования и зоны интереса по данным, полученным на прескани; **в** – поперечный срез фантома; **г** – асинхронный калибровочный модуль программного обеспечения с успешно проведенной калибровкой

Для проведения плановой ККТ были разработаны и согласованы с фирмой-производителем два режима:

- 1) для пациентов с нормальным или сниженным ИМТ, обозначенный как 50/70, при этом ток для области позвоночника составлял 50 мА, для тазобедренных суставов – 70 мА;
- 2) для пациентов с повышенным ИМТ, обозначенный как 100/100, при этом ток для региона позвоночника составлял 100 мА, для тазобедренных суставов – 100 мА.

Средняя эффективная доза равнялась 2,50 мЗв (с нормальным или сниженным ИМТ) и 4,18 (с повышенным ИМТ), соответственно 1,25 и 2,09 мЗв /анатомическая область.

Процедура выполнения ККТ-исследования показана на Рисунке 2.10.



**Рисунок 2.10** – Алгоритм выполнения компьютерной томографии: **а** – предварительное сканирование; **б** – спиральное сканирование; **в** – анализ определения минеральной плотности кости для области проксимального отдела бедра; **г** – разметка и анализ объемной МПК для области позвоночника при проведении прямой количественной компьютерной томографии по показаниям

Оценка результатов сканирования для позвоночника проводилась согласно ACR 2018 [52], критериями ISCD [140] и рекомендациям фирмы-производителя [186], при этом оценивался показатель объемной МПК. При МПК менее 80 мг/мл определялось состояние, соответствующее остеопорозу, при МПК > 80 мг/мл и менее 120 мг/мл – состояние, соответствующее остеопении, при МПК более 120 мг/мл отмечалось состояние нормы.

При анализе ПОБК оценка проводилась в соответствии с Т-критерием, данные представлялись в  $\text{г/см}^2$  и СКО от показателей здоровых молодых женщин, что соответствовало данным NHANES III.

### **2.3.3. Обеспечение качества проводимых исследований двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии**

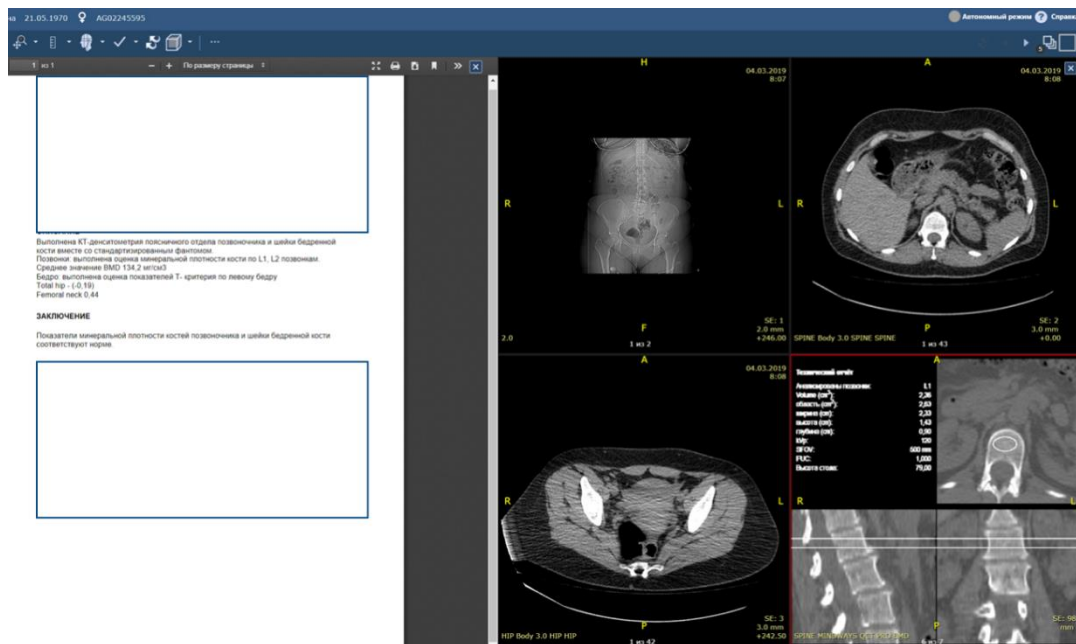
Качество проводимых ДРА и ККТ-исследований поддерживалось:

- 1) регулярной калибровкой: ежедневной при ДРА-исследованиях и ежемесячной при ККТ с помощью асинхронного фантома;
- 2) периодической проверкой стабильности работы с помощью внешнего фантома РСК ФК2 с расчетом кратковременной и долговременной точности проводимых исследований;



3) аудитом проводимых исследований в системе АРИ (аудит радиологических исследований в ЕРИС ЕМИАС) с оценкой примерно 10 % выполняемых исследований ККТ.

Пример выполненного аудита ККТ-исследования приведен на Рисунке 2.11. Отмечены методические неточности при выполнении ККТ позвоночника: 1) зона сканирования составляет 4 позвонка (по рекомендации ISCD и фирмы-производителя, должно быть включено только L1–2 при использовании спирального режима сканирования) 2) не проведена трехмерная корректировка расположения тел позвонков для оптимального измерения МПК. Типы КТ-оборудования и примененные режимы сканирования, использованные в работе, указаны в Таблице 2.11.



**Рисунок 2.11** – Пример проведения аудита количественной компьютерной томографии в системе аудита радиологических исследований Единого радиологического информационного сервиса Единой медицинской информационно-аналитической системы. Отмечены недостатки: захват большей чем необходимо области исследования для позвоночника, что приводит к повышению дозовой нагрузки; не выполнена процедура 3-мерной ориентации срезов анализа для отдельных позвонков

#### 2.4. Статистическая обработка полученных результатов

При оценке возрастного распределения МПК, полученного для двух медицинских организаций (МО) (ГП «А» и ГП «Б»), применялся метод множественного регрессионного анализа с использованием медицинской организации в качестве категориального фактора модели. Также выполнено сравнение измеренных значений МПК для трех анатомических областей центральной денситометрии: «позвоночник», «проксимальный отдел бедра», «шейка бедра» с определением коэффициента линейной корреляции по Пирсону [38].

**Таблица 2.11** – Типы компьютерно-томографического оборудования и примененные режимы сканирования, использованные в работе. На всех томографах установлен QCT PRO™ с асинхронным калибровочный модулем QCT PRO (версия 2) и асинхронным фантомом (модель 4), Mindways Software, Inc. США

№	Модель	Фирма	Режимы сканирования				Где установлен	
			кВ	Ток	FOV/ толщина среза	Фильтр реконструкции (Kernel)		Питч Pitch
1	Aquilion 64	Canon	120	100/100; 50/70; 3D–Sure off	L/LL 3 мм	FC 08	0,828	ГБУЗ «ГП №134 ДЗМ», ГП «А»
2	Aquilion 64	Canon	120	100/100; 50/70; 3D –Sure off	L/LL 3 мм	FC 17 (FC 08)	0,828	ГБУЗ «ГП №6 ДЗМ», ГП «Б»
3	Aquilion 64	Canon	120	100/100; 50/70; 3D –Sure off	L/LL 3 мм	FC 17 (FC 08)	0,828	ГБУЗ «ГП № 22 ДЗМ»,
4	Aquilion 64	Canon	120	3D –Sure on	L/LL 3 мм, 1 мм	FC 03, FC17	0,828	НИИТОН ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (г. Саратов), ГБУЗ «ГП №3»
5	Aquillion 64	Canon	120	100/100; 50/70	L/LL 3 мм	FC 08	0,828	ГБУЗ «ГП №134 ДЗМ»,
6	Brivo CT 385	GE	120	20–200 мА, ав- том. выбор тока	430 мм 2,5 мм	BODY FILTER, Convo- lution Kernel Standard		Московский медицинский центр Spectra, г. Москва

Методика сравнения полученных данных МПК с референсными базами для указанных трех анатомических областей (зон центральной денситометрии) была основана на расчете Z-критерия для возрастного периода 40–85 лет, разделенного на 5-летние возрастные интервалы.

Сравнение проводили с референсной базой Калифорнийского университета в Сан-Франциско (University of California San Francisco, UCSF) [72; 82], которая используется в программном обеспечении ККТ, а для проекционной МПК шейки бедра и проекционного отдела бедра – с базой, включенной в программное обеспечение ККТ используемых аппаратов [186].

В сравнении двух методик КТ-денситометрии использовались различные статистические подходы.

При сравнении МПК позвонков пациентов методами ККТ и ККТ ФК был определен коэффициент линейной корреляции Пирсона [38]. Также применялся анализ различий между методами ККТ (принят за основной) и ККТ ФК – сравнение по методу Блэнда – Алтмана с оценкой средней разницы, расчетом СКО и оценкой зависимости разности измерений от среднего значения МПК (расчет коэффициенты линейной регрессии с анализом статистически значимого отличия от нуля) [38]. Распределение пациентов по группам «остеопороз»/«остеопения»/«норма» с помощью двух методов ККТ и ККТ ФК с коррекцией на систематическое смещение проведено с использованием непараметрического критерия Уилкоксона [38]. Во всех тестах уровень значимости  $p < 0,05$ .

При анализе эффективности оппортунистического скрининга в оценке изучения МПК Для сравнения двух групп – с оперативным лечением верхних отделов контрольной применялась многофакторная регрессионная модель, учитывающая все три фактора, достоверно (пол, возраст) и предположительно (наличие операции) влияющих на переменную МПК ( $p < 0,05$ ).

С помощью статистического анализа и визуализации полученных результатов осуществлялись сравнения разработанного алгоритма ИИ Comprise-G и результатов разметки на языке программирования Python 3. Для оценки диагностической значимости количественных данных, полученных моделью при морфометрическом анализе позвонков, применялся метод анализа ROC-кривых [7]. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать позвонки и пациентов по степени компрессии, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Анализ результатов измерений фантома РСК ФК 2 методом ДРА (МПК, МСК и площадь позвонков) проводился для двух его конфигураций: с или без подкожной жировой клетчатки (ПЖК) по результатам каждого из пяти независимых сканирований фантома. С учетом различных подходов к количеству сканирований фантома, например, 10 независимых

исследований фантома [146], [119], работа А. Ложеретта (Laugerette A. et al., 2019 [170]), применяли последовательно 20 независимых измерений на фантоме для определения кратковременной точности (CV).

Также были выполнены работы с калибровкой по 5 независимым сканированиям без репозиционирования [37] и 10 независимых сканирований (5 – с моделированием ПЖК и 5 – без моделирования ПЖК).

Алгоритмы расчета кратковременной воспроизводимости приведены в публикации [37].

По результатам сканирования формировался отчет, в котором указывались измеренные показатели для каждого элемента фантома в отдельности и средний по результатам оценки четырех секций. Рассчитывались среднее значение (формула 2.2) и СКО (формула 2.3), по которым в дальнейшем проводилась оценка показателей точности путем расчета воспроизводимости (CV, %) по формуле 2.4 и относительной ошибки ( $\epsilon$ , %) по формуле 2.5. При расчете относительной ошибки для отдельных позвонков не использовался модуль величины, т. е. если средняя измеренная величина являлась ниже заданной, то  $\epsilon < 0$ , а если выше, то  $\epsilon > 0$ . Оценочные средние значения  $\epsilon$  % для интервала четырех секций рассчитывались как средние абсолютные значения для отдельных позвонков.

При обработке результатов калибровочных испытаний в период проведения ККТ и ДРА были использованы принятые в рекомендациях и научных публикациях критерии оценки [170].

Для всех полученных серий сканирований оценивалось среднее значение ( $m$ ) МПК для каждого «позвонка» (L1, L2, L3, L4), а также среднее значение для всего диапазона L1–L4, что отражено в формуле (2.2):

$$m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad (2.2)$$

где  $x_i$  – это измеренные значения для  $i$ -ой серии сканирований;  
 $n$  – общее число серий сканирований.

После этого рассчитывалось стандартное отклонение ( $\sigma$ ) по формуле (2.3):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - m)^2}{n - 1}}. \quad (2.3)$$

Производилось вычисление коэффициента вариации (CV), 2.4 и относительной погрешности ( $\epsilon$ ), 2.5.

Общепринятым термином для оценки качества проводимых ККТ- и ДРА-исследований является: кратковременная точность (short-term precision), которая может быть определена как коэффициент вариации по формуле (2.4):

$$CV = \frac{\sigma}{m} 100\%, \quad (2.4)$$

$$\varepsilon = \frac{m - M}{M} 100\%, \quad (2.5)$$

где  $M$  – заданные значения МПК в позвонках,  
 $m$  – рассчитанные средние значения по формуле (2.2).

С учетом особенности конструкции фантома РСК ФК2 – отсутствие краевых фрагментов, моделирующих кортикальный слой кости – было проведено сравнение количественных показателей точности для двух методов сегментирования области позвонков: автоматического и после коррекции (Рисунок 2.12).

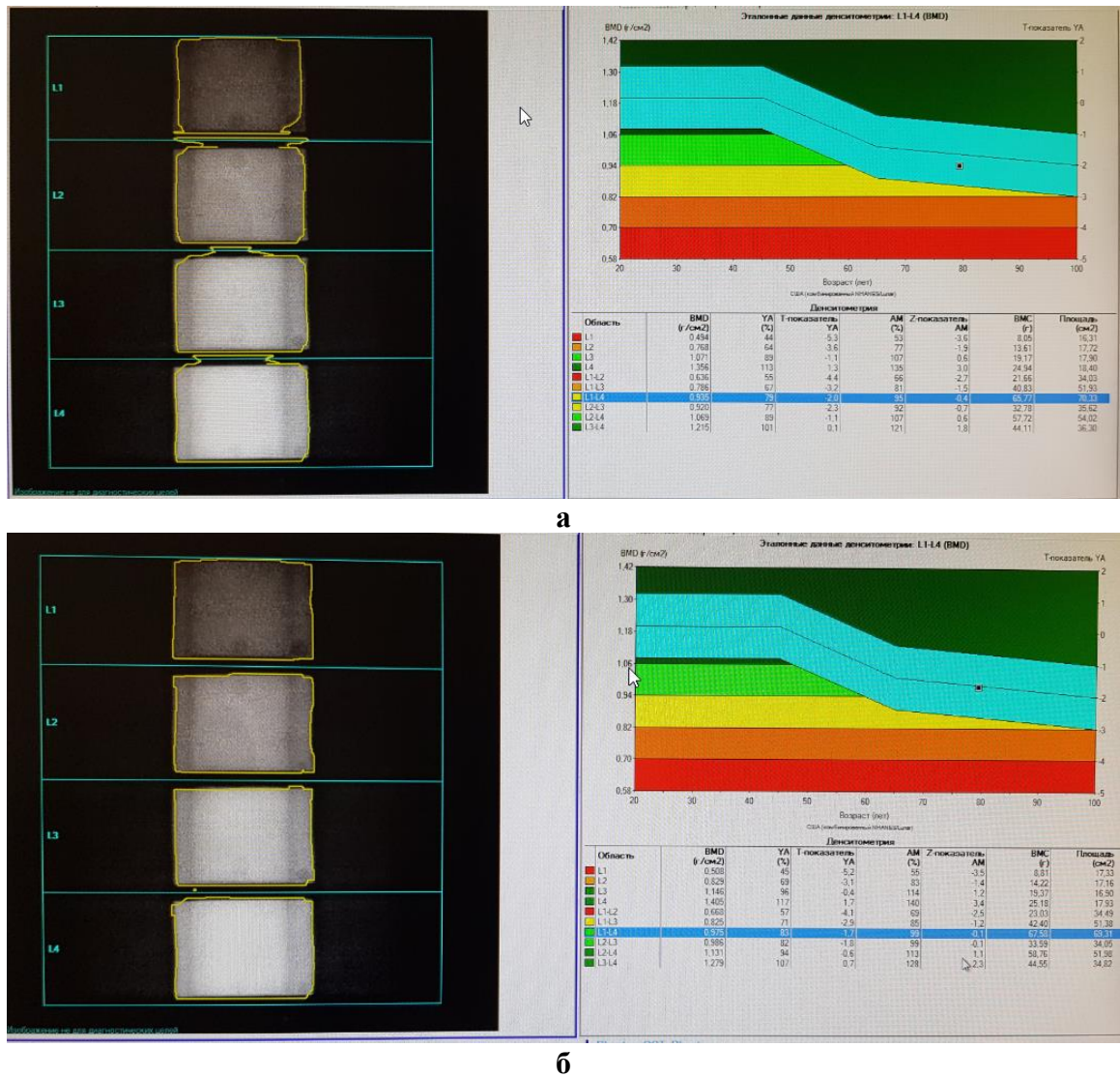
Формулы 2.6 и 2.7 демонстрируют расчет показателей (СКО) и CV при изучении показателей для ряда последовательных экспериментов (в данном случае их 5) в целях объединенных значений МПК в диапазоне L1–L4, предоставляемых в отчетах денситометров (строка отчета L1–4, Рисунок 2.12 а, б).

$$СКО_{L1-4} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N=5} (\text{МПК}_{L1-4,i} - \overline{\text{МПК}_{L1-4}})^2}{N - 1}}, \quad (2.6)$$

$$CV_{L1-4} = \frac{СКО_{L1-4}}{BMD_{L1-4}} * 100\%. \quad (2.7)$$

Ошибки кратковременной и долговременной воспроизводимости – формулы (2.8 и 2.9) – были рассчитаны как среднеквадратичные (RMS) средние значения СКО повторных измерений и стандартных ошибок оценки изменений МПК во времени (SEE) соответственно публикации [121], в которой представлено теоретическое обоснование применение данных подходов.

Относительная погрешность повторных измерений позвонков показана в формуле (2.10).



**Рисунок 2.12** – Изображения фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) при проведении денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии: **а** – до проведения ручной корректировки границ объектов инструментами программы enCORE, GE, Lunar; **б** – после проведения названной корректировки. Форма позвонков редактировалась добавлением/исключением пикселей, маркированных как «кость» и «нейтральный» объект

$$RMS\ SKO_{L1,2,3,4} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{M=4} \sum_{i=1}^{N=5} (\overline{MПК}_{Lj,i} - \overline{MПК}_{Lj})^2}{M(N-1)}} \quad (2.8)$$

$$RMS\ CV_{L1,2,3,4} = \frac{RMS\ SKO_{L1,2,3,4}}{(\sum_{j=1}^{M=4} \overline{MПК}_{Lj})/M} * 100\% \quad (2.9)$$

$$\varepsilon = \frac{\overline{MПК}_{measured,L1-4} - MПК_{real}}{MПК_{real}} * 100\% \quad (2.10)$$

Формулы (2.8) и (2.9) предоставляют расчет показателей RMS SKO и RMS CV (коэффициента вариации) при изучении показателей для ряда последовательных экспериментов (в данном

случае их 5) для МПК отдельных 4 секций позвонков L1, 2, 3, 4 предоставляемых в отчетах денситометров (строки отчета L1, 2, 3, 4, Рисунок 2.5, а, б) и затем расчета производного показателя RMS SKO и RMS CV по данным отдельных значений МПК для каждой секции позвонков.

По данным формулам также можно проводить расчеты минерального содержимого (МСК) и измеренной площади позвонков.

Возможно применение обоих критериев, при этом значения RMS SD и RMS CV демонстрируют более высокие значения данных показателей (до 50 %) [121].

При расчете объема выборки в процессе сравнения методов измерения МПК асинхронной ККТ в низкодозовом режиме и ДРА была определена нулевая статистическая гипотеза, заключающаяся в том, что оба показателя, полученные двумя методами для каждого пациента, равны между собой:  $H_0: \theta(\text{ККТ}) = \theta(\text{ДРА})$ .

Альтернативная гипотеза является двусторонней:  $H_A: \theta(\text{ККТ}) \neq \theta(\text{ДРА})$ .

Согласно имеющимся литературным данным, стандартное отклонение (sd) для показателя МПК может достигать 0,14 г/см<sup>2</sup> (норматив Lunar). Исследование планируется с целью выявления минимальной клинически значимой разницы ( $\Delta$ ) в 5 % от среднего значения.

Средние показатели МПК для шейки 0,8 г/см<sup>2</sup> (норматив Lunar до ожидаемого возраста 70 лет), что составляет приблизительно  $\Delta = 0,8 * 0,05 = 0,04$  г/см<sup>2</sup>, при мощности не менее 80 % ( $Z_\beta = 0,842$ ) и двустороннем уровне значимости 0,05 ( $Z_{\alpha/2} = 1,96$ ). Для расчета размера выборки было использовано следующее выражение (2.11):

$$n = \frac{sd^2 (Z_{\alpha/2} + Z_\beta)^2}{\Delta^2}, \quad (2.11)$$

где  $n = 96$  (округленно 100 исследований).

С учетом вероятной неявки пациентов и возможности проведения исследования двух тазобедренных суставов в технические погрешности добавлено 20 % – не менее 60 пациентов.

В качестве дополнительного методического материала при выполнении статистической обработки данных использовались обучающие материалы Казанского национального исследовательского технического университета им. А. Н. Туполева [18].

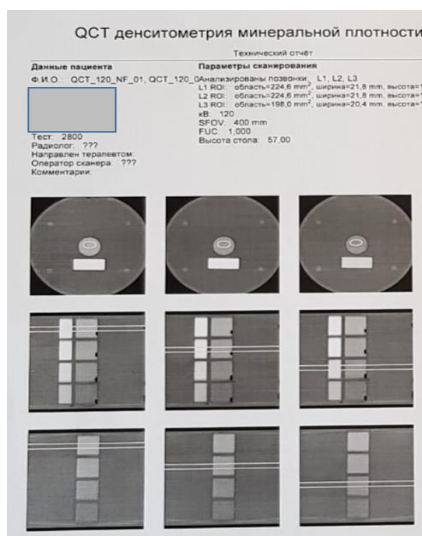
### Глава 3. СОБСТВЕННАЯ РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ФАНТОМНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ (ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ВНЕДРЕНИЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ФАНТОМА РСК ФК2)

#### 3.1. Оценка точности и воспроизводимости исследований двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии с помощью разработанного фантома РСК ФК2

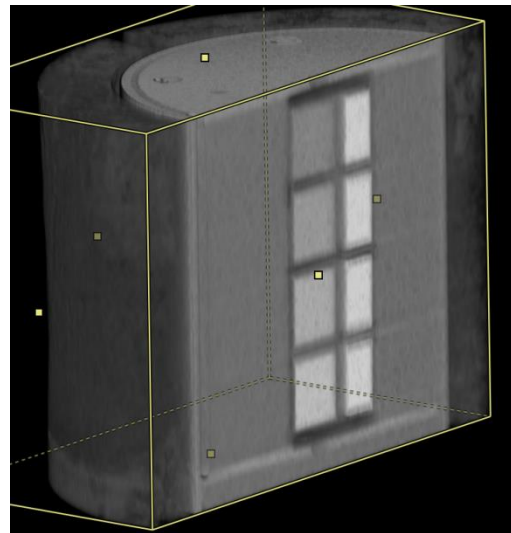
Разработанный фантом применим для оценки точности как ККТ-, так и ДРА- исследований. Далее последовательно представлены результаты использования данного инструмента для оценки ККТ и ДРА-денситометрических исследований.

##### 3.1.1. Оценка точности асинхронной компьютерной денситометрии по данным фантомного моделирования

Исследования были выполнены с использованием разработанного фантома РСК ФК2 (Рисунок 3.1, а), который имитирует поясничный отдел позвоночника с включением гидрофосфата калия со значениями минеральной концентрации в диапазоне от 50 до 200 мг/мл. Исследования проводились с/без имитирования ПЖК, которое осуществляется благодаря парафиновой накладке (Рисунок 3.1, а); измерения осуществлялись пятикратно с репозиционированием фантома.



а



б

**Рисунок 3.1** – Фантом РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) при сканировании методом асинхронной компьютерной томографической денситометрии: **а** – пример данных отчета количественной компьютерной томографии (ККТ); **б** –VRM 3D-реконструкция фантома по данным КТ-сканирования с парафиновой накладкой, имитирующей подкожно-жировую клетчатку (ПЖК)

В целях проведения сравнительных испытаний были выбраны три медицинские организации, условно обозначенные как клиники А, Б и В. Для получения информации о МПК по данным КТ-сканирования (асинхронная ККТ) применялся программно-аппаратный комплекс QST



PRO™ с асинхронным калибровочным модулем (глава 2). Исследование проводилось на 64-срезовых компьютерных томографах (Canon Aquilion 64) с параметрами сканирования, применяемыми в клинической практике, согласно рекомендациям производителя: напряжение –120 кВ, область сканирования – FOVL 400 мм, толщина среза – 3 мм. В клиниках А и В применялись фильтры реконструкции, ядра свертки, Kernel FC17 без коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка, в клинике Б – с коррекцией данного эффекта FC08. Условно клиникой А обозначена медицинская организация, где установлено оборудование, представленное в строке 3 Таблицы 2.7 второй главы данной работы, клиникой Б – МО, оборудование которой представлено в строке 1 Таблицы 2.7, оборудование клиники В указано в строке 4 данной таблицы.

Для каждого исследования были рассчитаны следующие показатели точности: кратковременные (short term) воспроизводимость – коэффициент вариации (CV %) и точность – относительная погрешность ( $\epsilon$  %), согласно методикам, описанным в главе 2; также оценены и показатели CV, и RMS-CV-измерений для усредненной МПК 125,3 мг/мл. Данные представлены в Таблице 3.1.

**Таблица 3.1** – Воспроизводимость и точность измерения объемной минеральной плотности кости по данным асинхронной количественной компьютерной томографии, полученные методом фантомного моделирования в клиниках А, Б, В, сканирование без/с моделированием подкожной жировой клетчатки

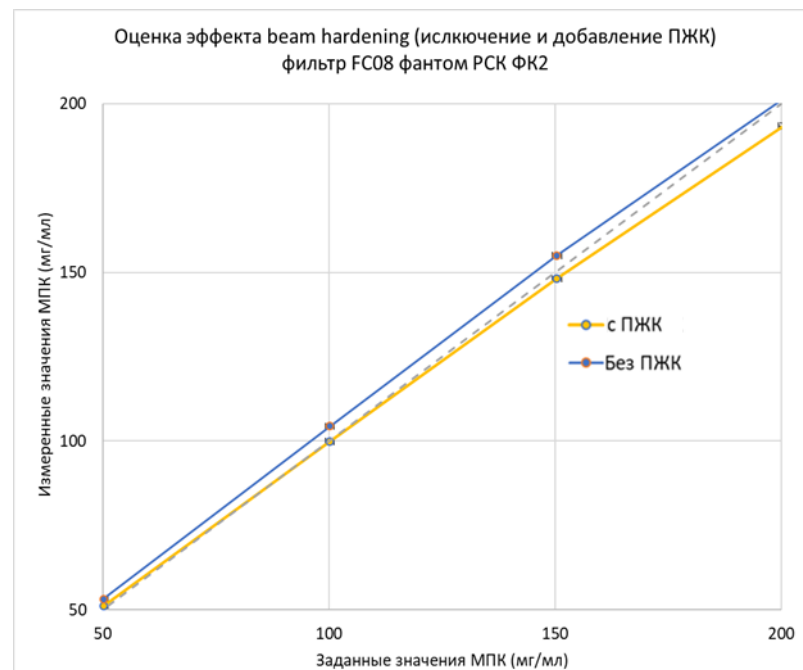
Заданные значения МПК (мг/мл)	Воспроизводимость, CV%			Точность, относительная погрешность, $\epsilon$ %		
	Клиника А	Клиника Б	Клиника В	Клиника А	Клиника Б	Клиника В
	Без моделирования подкожно-жировой клетчатки					
50	0,59	0,16	0,28	10,77	4,51	4,94
100	0,28	0,38	0,13	5,54	3,04	1,79
150	0,18	0,17	0,06	3,21	2,94	0,61
200	0,18	0,14	0,06	0,41	-0,14	-2,09
Среднее	0,31	0,21	0,13	4,98	2,66	2,36
Среднее (по СКО)	0,24	0,19	0,09	-		
Среднее (по RMS СКО)	0,24	0,22	0,10			
С моделированием подкожно-жировой клетчатки						
50	0,46	0,86	0,77	4,05	0,94	-3,33
100	0,54	0,70	0,43	0,35	-0,96	-4,61
150	0,16	0,45	0,27	-1,72	-1,32	-4,86
200	0,11	0,62	0,28	-4,49	-3,92	-7,18
Среднее	0,32	0,66	0,44	2,6525	1,785	4,995
Среднее (по СКО)	0,24	0,61	0,35	-		
Среднее (по RMS СКО)	0,27	0,66	0,36			
<i>Примечание</i> – При подсчете средних значений точности учитывался модуль величины						

Для клиники Б произведена оценка долговременных (long term) показателей воспроизводимости и точности по результатам сканирования через 70 и 160 дней наблюдения. При этом дополнительно были рассчитаны показатели SEE (Standard Errors of the Estimate) для всех проведенных повторных измерений для средней величины МПК 125,3 мг/мл. Для проведенных ККТ-исследований также рассчитывался показатель LSC (Least Significant Change), характеризующий наименьшее значимое изменение МПК, определенное с 95 % надежностью, и который можно оценить как:

$$LSC = 1,96 \times \sqrt{2} \times CV = 2,8 \times CV. \quad (3.1)$$

Расчет по формуле (3.1) проводится согласно публикации 2008 года, в которой описывались подходы к оценке точности ККТ-исследований [106]. Данный расчет демонстрирует оценочные значения, поскольку методика расчета этого показателя основана на повторных исследованиях пациентов для ДРА, представлена на сайте ISCD и описана в соответствующих позициях ISCD 2019 [140].

Результаты сканирования фантома РСК ФК2 для клиники Б представлены на Рисунке 3.2.

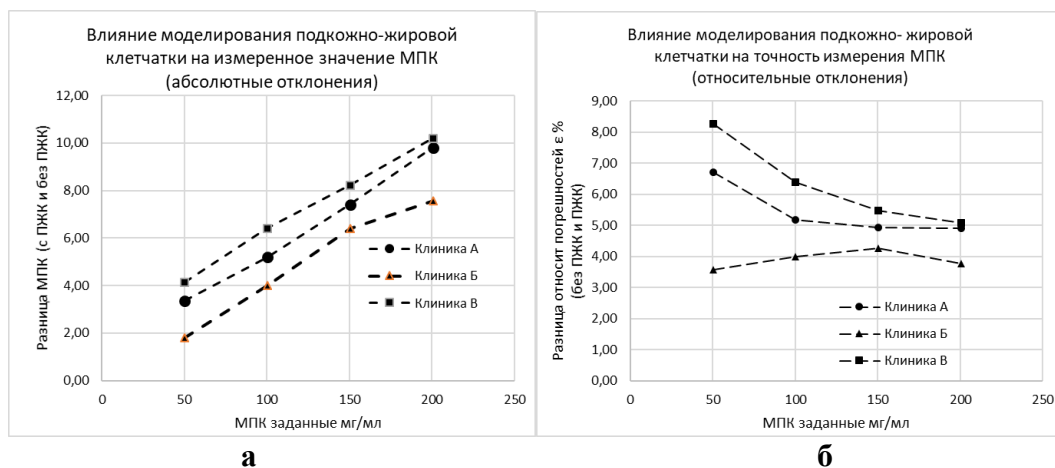


**Рисунок 3.2** – Результаты определения минеральной плотности кости методом асинхронной количественной компьютерной томографии с использованием фантома РСК ФК 2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) в клинике Б, без подкожной жировой клетчатки (голубая линия) и с подкожной жировой клетчаткой (желтая линия)

Визуализируется хорошее совпадение кривой с «идеальной калибровкой» для варианта сканирования с моделированием ПЖК на интервале 50–150 мг/мл (отмечено желтым цветом), при удалении парафиновых накладок происходит достоверное завышение результатов измерения (отмечено голубым цветом). На указанном рисунке представлены данные для фильтра FC 08 (клиника Б). Это можно объяснить тем, что при отсутствии ПЖК снижается эффект усиления жесткости

рентгеновского пучка, спектр излучения рентгеновской трубки смещается в более «мягкую» область, что приводит к повышению коэффициента поглощения (единицы Хаунсфилда, HU) и некоторому «завышению» измеряемой минеральной плотности. Данные изменения достоверны на уровне значимости  $p < 0,05$  (оценка методом GLM) [45]. Также достоверно различие углов наклона  $p = 0,000$  и недостоверны различия смещений  $p = 0,8$ . Для клиник А и В, где применялись фильтры FC17, различия также достоверны на уровне значимости  $p < 0,05$ . При добавлении ПЖК также происходит закономерное увеличение CV, поскольку уменьшается шум на изображении, выраженный в виде среднего квадратичного отклонения (СКО). Относительная ошибка и воспроизводимость представлены в Таблице 3.1.

Результаты сравнения данных, полученных на трех томографах, в отношении влияния моделирования ПЖК представлены на Рисунке 3.3. Во всех случаях регистрировалось повышение МПК при удалении ПЖК в интервале от 3,57 % для клиники Б (50 мг/мл), до 8,26 % – для клиники В (50 мг/мл).



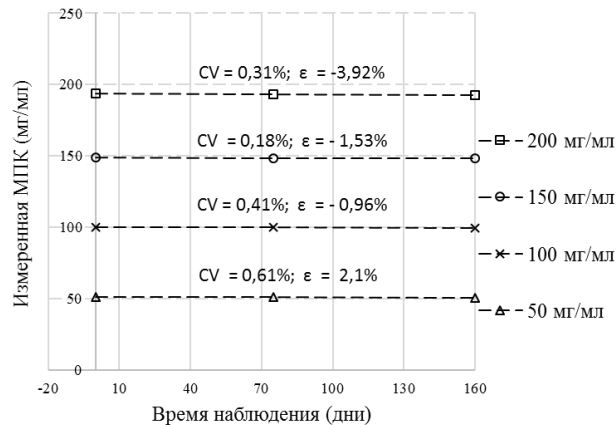
**Рисунок 3.3** – Оценка влияния моделирования подкожно-жировой клетчатки на точность измерения подкожной жировой клетчатки. Сравнение результатов в трех клиниках А, Б, В: **а** – оценка абсолютной погрешности; **б** – оценка относительной погрешности

Различие в поведении кривых можно предварительно связать с применением различных фильтров реконструкции.

Следует отметить, что при проведении ДРА без моделирования ПЖК происходит не завышение, а занижение МПК, при этом разброс разности относительной ошибки составляет 4,21–13,9 % для сканеров с узковерным пучком.

Оценка долговременной стабильности сканирования фантома в клинике Б производилась трижды в течение 6 месяцев, один раз в 2 месяца. Результаты представлены на Рисунке 3.4. Оценен коэффициент вариации CV для трех значений и показана наибольшая по абсолютной величине относительная погрешность. Также продемонстрирована достаточно высокая временная

стабильность сканера. Коэффициент вариации и относительная погрешность сопоставимы с результатами для отдельных измерений МПК.



**Рисунок 3.4** – Оценка долговременной стабильности измерения объемной минеральной плотности кости по данным асинхронной количественной компьютерной томографии в клинике Б. Рассчитанный суммарный SEE среднеквадратичного отклонения = 0,68 HU; SEE CV = 0,55 %.

Измерения проведены с моделированием подкожной жировой клетчатки

Воспроизводимость для денситометрических исследований является наиболее важным показателем [121; 140]. В ходе выполненных исследований были получены данные о воспроизводимости собранных результатов для трех сканеров (Таблица 3.1).

При исследовании без моделирования ПЖК воспроизводимость была наилучшей: наименьшая (CV 0,06 %) у позвонков 150 и 200 мг/мл – в клинике В, а наибольшая (0,59 %) у позвонков 50 мг/мл – в клинике А. С имитированием ПЖК воспроизводимость несколько ухудшилась, т. к. увеличились все средние показатели по позвонкам.

Наименьшая CV составила 0,11 % у позвонка 200 мг/мл в клинике А, а наибольшая (0,86 %) – у позвонка 50 мг/мл в клинике Б. Таким образом, определенный в данной работе показатель воспроизводимости находится в интервале 0,06–0,86 %, с тенденцией увеличения при моделировании ПЖК (вероятно, за счет снижения отношения «сигнал/шум» и увеличения СКО). Усредненные CV, оцененные методом RMS, были несколько ниже средних оценок CV по четырем позвонкам (Таблица 3.1).

При оценке долговременной стабильности сканера было показано, что воспроизводимость, оцененная как среднее арифметическое трех последовательных измерений, изменялась от 0,31 % до 0,63 % в зависимости от МПК позвонка.

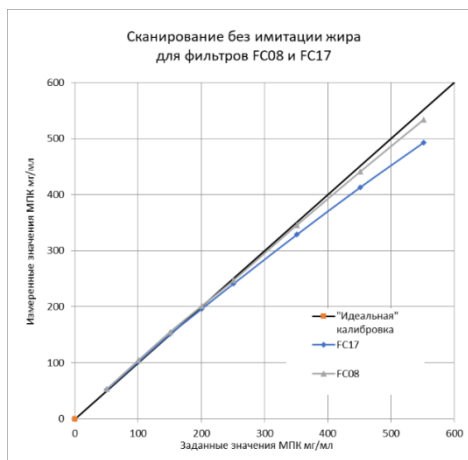
Измеренная усредненная воспроизводимость, определенная методом SEE CV, для всех измерений равнялась 0,55 %. При этом отмеченные колебания относительной погрешности составили от 2,1 до –3,92 %, что соответствует данным Таблицы 3.1, в которой представлены результаты кратковременной воспроизводимости и относительной погрешности.

### 3.1.2. Сравнительная оценка различных фильтров реконструкции и условий сканирования на результаты количественной компьютерной томографии. Выбор оптимальных фильтров реконструкции

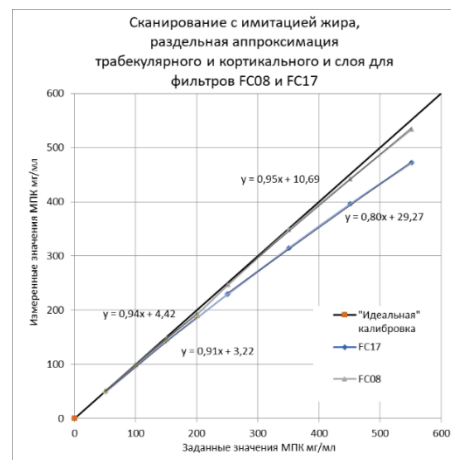
#### А. Сравнение фильтров реконструкции

В целях оценки влияния фильтров реконструкции на результаты ККТ-исследований, выполняемых для проксимального отдела бедренной кости, использовалась конструктивная особенность разработанного фантома – точное моделирование МПК для широкого диапазона от 50 до 550 мг/мл.

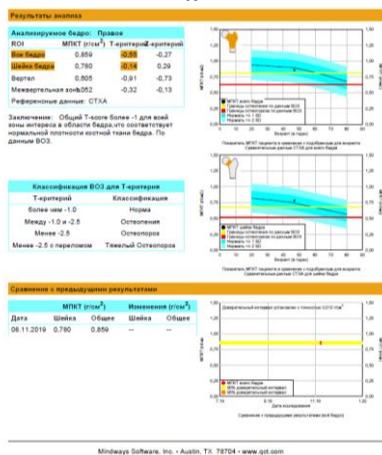
Результаты сканирования без жировой накладки и с жировой накладкой представлены на Рисунке 3.3, а, б.



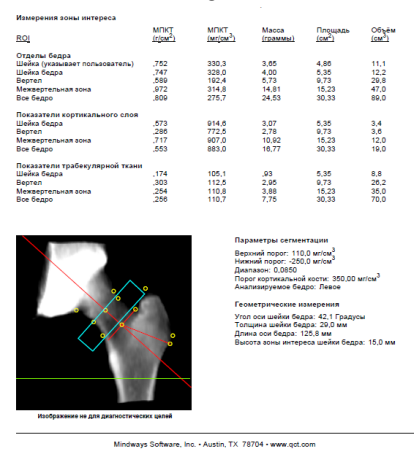
а



б



г



д

**Рисунок 3.3** – График зависимости измеренных значений минеральной плотности кости от заданных для фильтров FC08 и FC17 при двух конфигурациях фантома: **а** – сканирование без парафиновой накладки; **б** – сканирование с парафиновой накладкой, имитирующей подкожно-жировую клетчатку (ПЖК); **в** – пример клинического отчета ККТ (СТХА) для проксимального отдела бедренной кости с определением интегральных характеристик проекционной минеральной плотности кости (МПК) и Т-критерия; **г** – технический отчет количественной компьютерной томографии проксимального отдела бедра (СТХА, по аналогии с DXA) с предоставлением отдельных данных объемного сканирования – показателей МПК для трабекулярного и кортикального слоев различных отделов проксимального отдела бедра, объемов данных областей, средних значений объемной МПК и других показателей

Для проверки предположения о влиянии выбора фильтра реконструкции на измерение МПК и определение Т-критерия для диагностики остеопороза, определенного по итогам сканирования ПОБ, были проанализированы результаты ранее проведенной ККТ в рамках сравнения результатов ККТ и ДРА (Рисунок 2.2, глава 2, маршрут А).

Первоначально КТ-сканирование проводили с использованием фильтра FC08, результаты измерений представлены в Таблице 3.2, столбцах «Измеренные параметры МПК проксимального отдела бедра»: проекционная площадь  $S$  (см<sup>2</sup>), пМПК и Т-критерий. Также для трабекулярной и кортикальной тканей определялись объем  $V$  (мл) и объемная оМПК (мг/мл). Т-критерий определялся стандартно как выраженная в величине стандартного отклонения (SD) разница полученного значения пМПК с пМПК у здоровой женщины в возрасте 30 лет. Нормальные значения МПК были определены по референсной базе производителя QCT Pro, соответствующей NHANES III [107], [52] (Рисунок 3.3, в). Для расширенного анализа минеральной плотности кости был использован технический отчет ККТ, включающий отдельно данные по кортикальному слою и губчатому веществу проксимального отдела бедренной кости (Рисунок 3.3, г).

Моделирование МПК проводилось для разных фильтров реконструкции. По полученным значениям оМПК пациентов были проведены самостоятельные расчеты с моделированием результатов для двух фильтров FC08 и FC17, используемых для реконструкции мягких тканей (Таблица 3.2). По зависимостям заданных и измеренных значений оМПК фантома были построены аппроксимирующие прямые для двух интервалов 50–200 мг/мл (губчатое вещество) и 250–550 мг/мл (кортикальный слой). Рассчитанные коэффициенты линейной регрессии использовались для моделирования оМПК в кортикальном слое (оМПК'кор) и трабекулярной кости (оМПК'траб) для фильтров реконструкции FC08 и FC17, при этом для расчетов использовались зависимости с моделированием жирового окружения (Рисунок 3.3, б).

Проведен расчет Т-критерия для оценки вклада фильтров реконструкции в показатель, используемый для последующей постановки диагноза. Соответствующие расчеты предоставлены в столбцах «Результаты моделирования» Таблицы 3.2. Расчеты оМПК для двух фильтров проводились по линиям аппроксимации, полученным при сопоставлении заданных и измеренных оМПК фантома РСК ФК2.

Для оценки точности определения МПК с помощью методики асинхронной ККТ были выбраны фильтры, рекомендуемые фирмой-производителем компьютерного томографа: FC08 (с коррекцией эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка) и FC17 (без коррекции данного эффекта). Сравнение результатов реконструкции с использованием данных фильтров и измерения МПК предоставлены на Рисунке 3.3, а, б; приведены зависимости измеренных показателей МПК от заданных значений для состояния без моделирования ПЖК (Рисунок 3.3, а) и с моделированием ПЖК (Рисунок 3.3, б).

**Таблица 3.2** – Результаты моделирования измерений минеральной плотности кости при реконструкции компьютерных томографических изображений с использованием разных фильтров: FC17 без коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка, FC 08 с коррекцией данного эффекта

Пациент	Анатомическая область	Измеренные параметры МПК проксимального отдела бедра					Результаты моделирования и расчетов параметров МПК проксимального отдела бедра								Разница Т-критерий' – Т-критерий (СКО)	
		Площадь S(см <sup>2</sup> )	пМПК (г/см <sup>2</sup> )	Объем V(мл)	оМПК (мг/мл)	Т-критерий (СКО)	оМПК' (мг/мл)		МСК' (г)		пМПК' (г/см <sup>2</sup> )		Т-критерий' (СКО)			
							FC08					FC17	FC08	FC17	FC08	FC17
К., жен., 47 лет	корт. лев.**	30,33	0,81	19,00	883,00	-0,99	742,76	849,25	14,11	16,14	0,71	0,78	-1,86	-1,20	-0,87	-0,21
	траб. лев.			70,00	110,70		105,04	109,57	7,35	7,67						
	корт. прав.	29,97	0,86	20,40	872,00	-0,56	733,88	838,80	14,97	17,11	0,70	0,78	-1,49	-0,78	-0,93	-0,22
	траб. прав.			69,40	114,60		108,63	113,27	7,54	7,86						
С., жен., 60 лет	корт. лев.	35,76	0,93	20,40	804,10	0,04	679,01	774,30	18,94	21,60	0,81	0,93	-0,95	-0,21	-0,99	-0,25
	траб. лев.			69,40	144,00		135,68	141,20	10,18	10,59						
	корт. прав.	38,38	0,96	30,70	841,00	0,32	708,83	809,35	21,76	24,85	0,84	0,93	-0,73	0,05	-1,05	-0,27
	траб. прав.			78,80	140,40		132,37	137,78	10,43	10,86						
Р., жен., 60 лет	корт. лев.	30,59	0,83	21,00	799,90	-0,82	675,62	770,31	14,19	16,18	0,73	0,80	-1,71	-1,06	-0,89	-0,24
	траб. лев.			59,90	141,90		133,75	139,21	8,01	8,34						
	корт. прав.	31,66	0,85	22,60	822,70	-0,66	694,04	791,97	15,69	17,90	0,74	0,82	-1,58	-0,89	-0,92	-0,23
	траб. прав.			62,70	131,30		124,00	129,14	7,77	8,10						
												<b>Среднее*</b>		<b>-0,94</b>	<b>-0,24</b>	
												<b>СКО</b>		<b>0,07</b>	<b>0,02</b>	
<i>Примечание – * p &lt; 0,05 (0,000); ** корт. – кортикальный слой, траб. – трабекулярный слой, лев. – левая сторона, прав. – правая сторона</i>																

С учетом нелинейного характера зависимости измеренной МПК от заданной (более выраженного для фильтра FC17) для дальнейших расчетов данная зависимость была разбита на два сегмента, которые аппроксимировались отдельно: начальный участок, 50–200 мг/мл, соответствующий губчатому веществу, и 250–550 мг/мл, соответствующий кортикальному слою кости. Параметры линейной аппроксимации данных отрезков представлены на Рисунке 3.3, б, отдельно для фильтров FC08 и FC17.

### **Б. Оценка влияния различного водно-жирового окружения на результаты исследования количественной компьютерной томографии**

Следующий этап моделирования проводился для условий сканирования «на воздухе» и в условиях водно-жирового окружения, имитирующего тело человека.

Конструкция фантома РСК ФК2 позволяет сканировать позвонки как вне фантома («на воздухе»), так и в водном и жировом окружении («в фантоме»). Это отличает данную конструкцию от европейского фантома ESP, который также предназначен для оценки точности измерения МПК при ККТ и ДРА. Однако ESP является неразборным, потому что модели позвонков окружены твердой эпоксидной резиной, имитирующей коэффициент поглощения рентгеновского излучения воды (Solid Water) [146]. Возможность последовательного моделирования МПК в широком диапазоне (50–550 мг/мл) также является одним из преимуществ разработанного фантома, другие фантомы, созданные с целью калибровки ДРА и ККТ-оборудования, имеют ограниченный набор моделируемых значений МПК для губчатого вещества.

Для оценки влияния различных фильтров реконструкции (Kernel) образцы (модели тел позвонков) РСК ФК2 пятикратно сканировались как вне, так и внутри фантома, заполненного водой и окруженного циркулярной парафиновой накладкой.

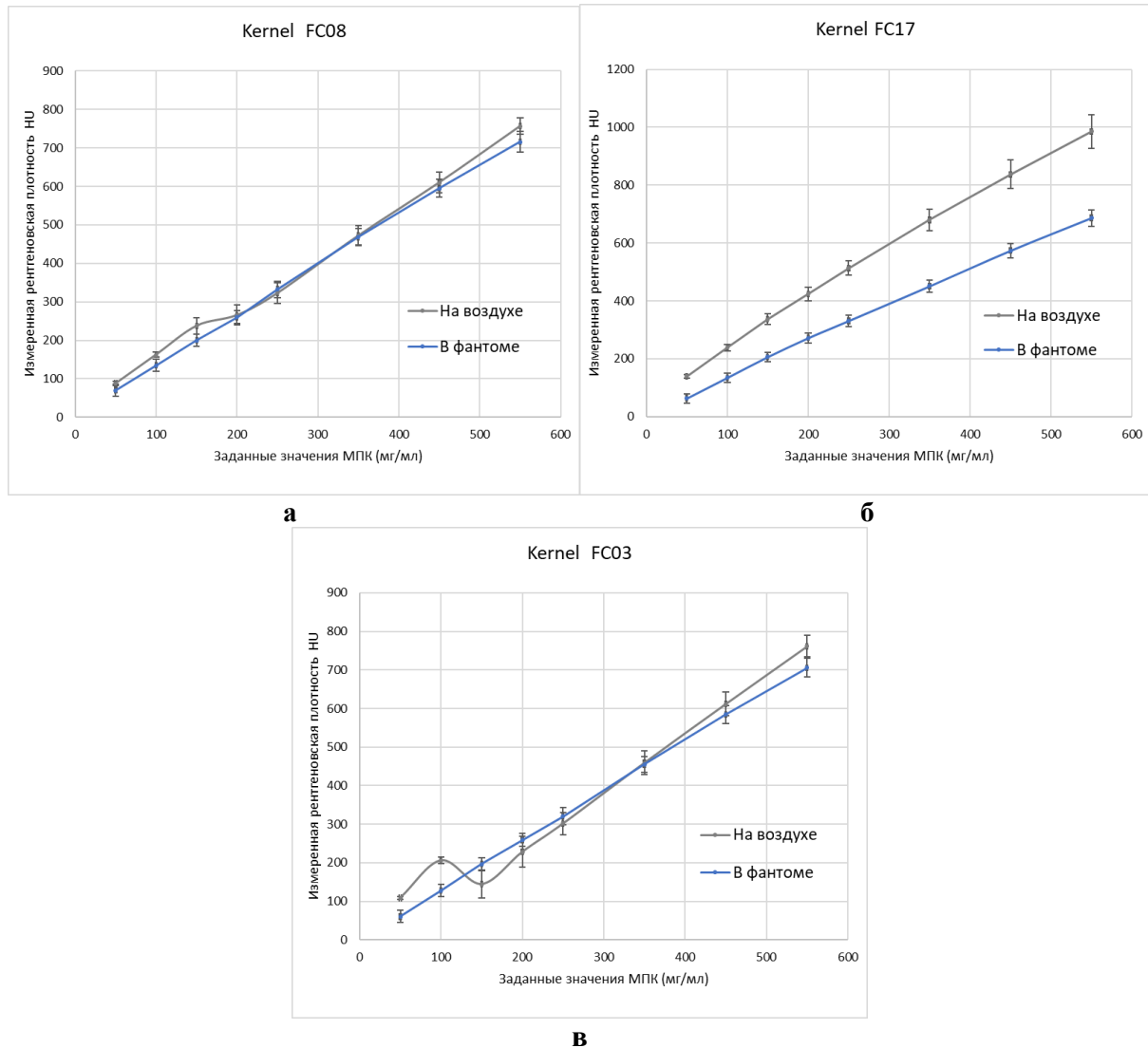
При сканировании «на воздухе» цилиндры и кортикальные блоки «позвонков» располагались на столе сканирования томографа без дополнительного окружения, спектр излучения трубки при этом не искажался окружающими тканями.

При сканировании позвонков в фантоме был выражен эффект увеличения жесткости рентгеновского пучка, при котором окружение позвонков задерживает наиболее жесткую часть спектра излучения трубки [35; 36]. Все рассмотренные в данном фрагменте работы фильтры FC03, FC08, FC17 относят к «мягкотканым» (Soft tissue) и применяют для реконструкции изображений грудной клетки и брюшной полости в клинике, согласно данным фирмы-производителя КТ (Aquilion 64, Canon Medical System, Япония).

Результаты применения различных фильтров реконструкции при сканировании образцов в двух условиях (на воздухе и в фантоме) приведены на Рисунке 3.4. На данных графиках пред-



ставлены зависимости рентгеновской плотности «позвонков» РСК ФК2 от заданной МПК. Приведены средние величины по трем независимым экспериментам, а также доверительные интервалы: два усредненных стандартных отклонений.

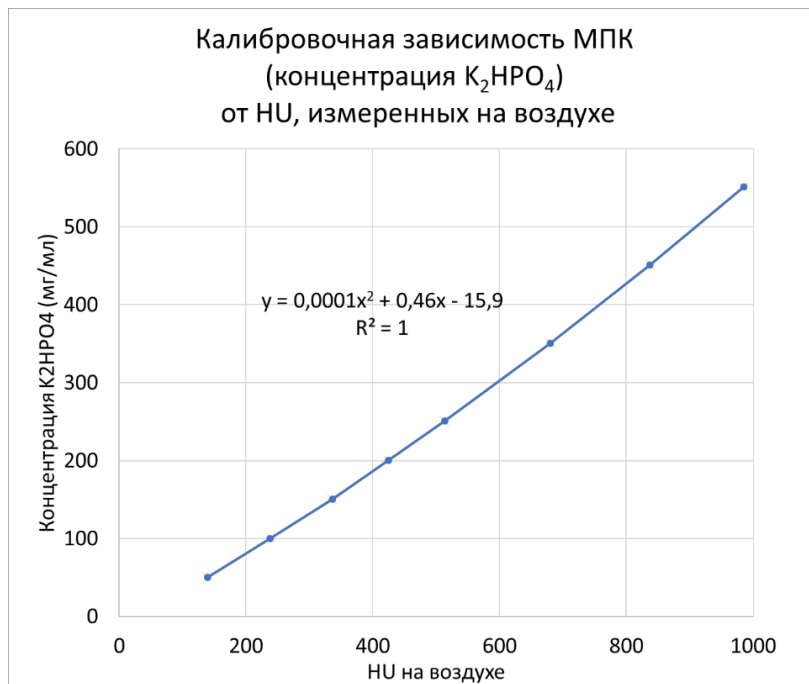


**Рисунок 3.4** – Результаты сканирования «позвонков» РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) внутри фантома, имитирующего водно-жировое окружение, и на воздухе при использовании трех фильтров реконструкции: **а** – FC17 (без коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка); **б** – FC08 (со средней степенью коррекции данного эффекта); **в** – FC 03 (с сильной коррекцией данного эффекта)

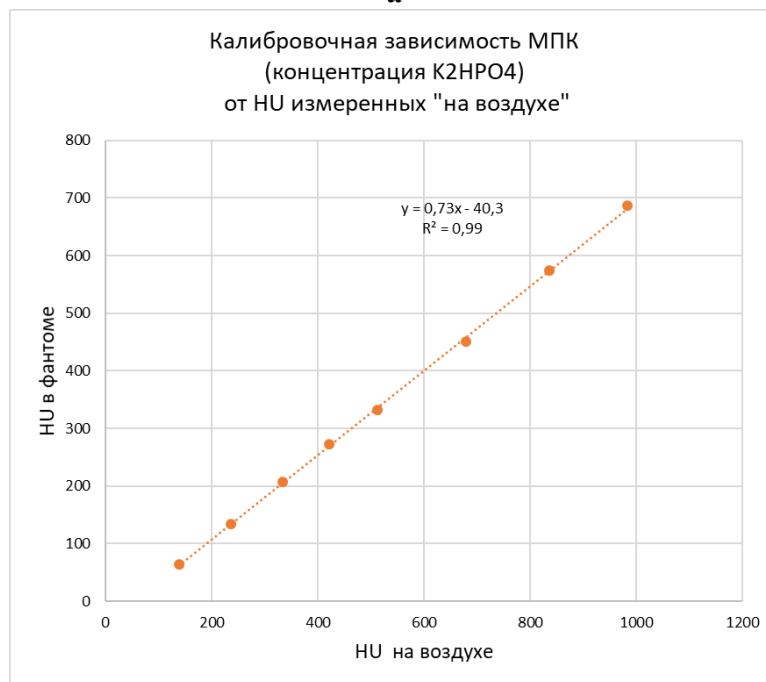
**Таблица 3.3** – Сравнение результатов сканирования образцов с различной минеральной плотностью кости на воздухе и в водно-жировом окружении методом GLM [141]

Показатели	Использованные фильтры реконструкции		
	FC17	FC 08	FC 03
Коэффициент смещения (b)	0,000029	0,060130	0,905687
Коэффициент наклона (a)	0,011134	0,550730	0,398703
Зависимость HU от МПК	0,000000	0,000000	0,000000
Объединенные различия для смещения и угла наклона	0,000005	0,550431	0,271093

Соответствующие калибровочные зависимости представлены на Рисунке 3.5, а, б.



**а**



**б**

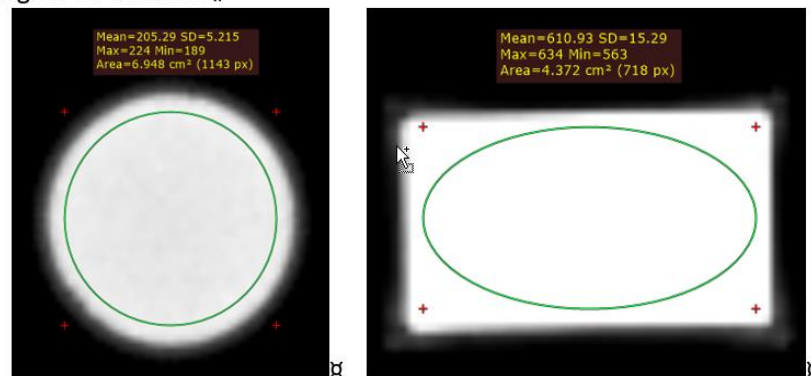
**Рисунок 3.5** – Калибровочные зависимости для оценки минеральной плотности кости и НУ при сканировании «в фантоме» по данным результатов сканирования образцов на воздухе: **а** – калибровочная зависимость минеральной плотности кости от НУ, измеренного по образцам РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) на воздухе; **б** – калибровочная зависимость НУ, измеренного по образцам РСК ФК2 в фантоме, от НУ, измеренного по образцам РСК ФК2 на воздухе, использован фильтр FC17

Следует отметить, что полученные результаты расчетов СКО и RMS-SD достаточно близки. Кроме того, имеется закономерность – значительно большая разница в измерении СКО для фильтра FC 17 для низких и высоких концентраций при сканировании образцов на воздухе.

**Таблица 3.4** – Величины среднеквадратичного отклонения для всего интервала минеральной плотности кости 50–550 мг/мл (RMS SD), а также для высоких и низких значений минеральной плотности кости

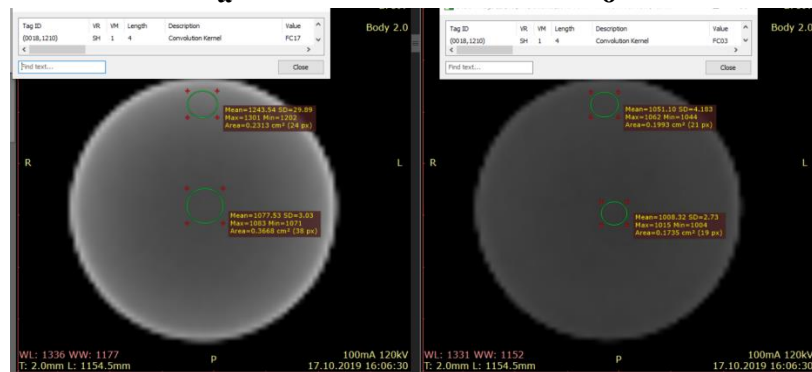
Значения представлены в HU	Фильтр реконструкции (Kernel) FC17		Фильтр реконструкции (Kernel) FC08		Фильтр реконструкции (Kernel) FC03	
	на воздухе	в фантоме	на воздухе	в фантоме	на воздухе	в фантоме
Среднее СКО (50–550 мг/мл), 8 значений	14,32	10,01	10,03	9,85	13,05	9,70
RMS-SD, 8 значений	16,70	10,26	10,85	10,04	14,37	9,84
Большие значения МПК средняя (450, 550 мг/мл)	26,95	13,35	11,98	12,58	14,90	11,82
Малые значения МПК средняя (50, 100 мг/мл)	4,33	7,83	3,12	7,92	3,13	8,00

Region-Of-Interest. ¶



**а**

**б**



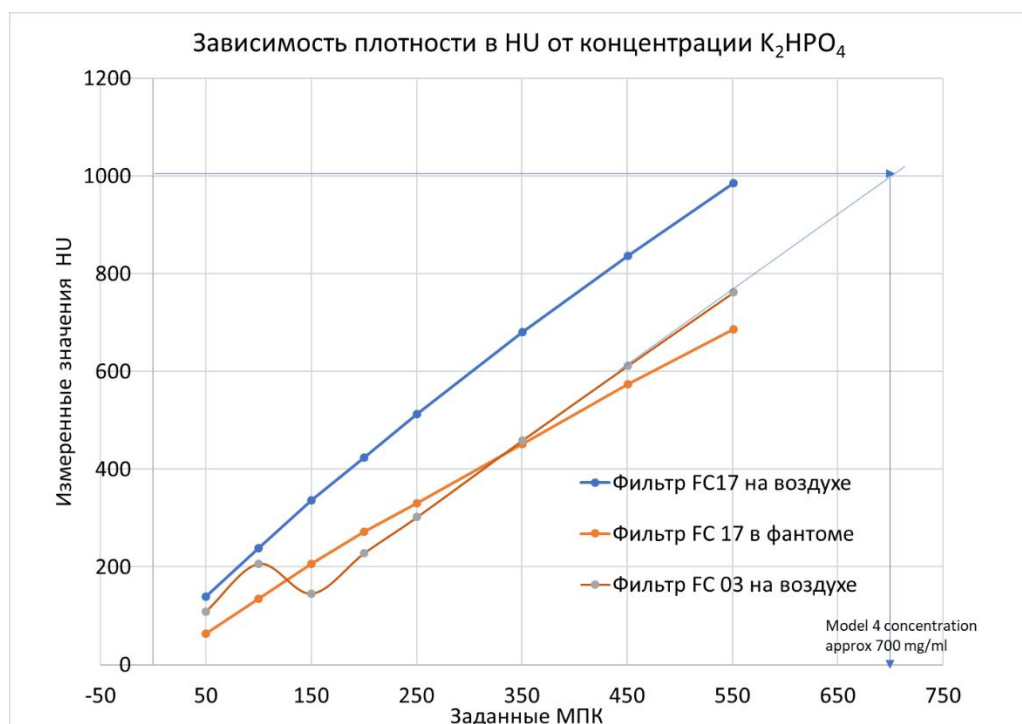
**в**

**г**

**Рисунок 3.6** – Область интереса (ROI) измерения рентгеновской плотности в фантоме РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) (**а, б**), в фантоме Model 4 Mind ways, используемом для калибровки компьютерного томографического сканера для выполнения асинхронных исследований при помощи количественной компьютерной томографии (**в, г**)

На Рисунке 3.6, а, б, представлены области интереса (ROI) при оценке МПК в элементах фантома РСК ФК2. Так, для цилиндрической модели тела позвонка площадь ROI равна 6,7 см<sup>2</sup>, что составляет 69 % от площади позвонка в поперечной плоскости (9,6 см<sup>2</sup>). Значит, в ROI

входили как области высокой плотности, находящиеся по периферии образца, так и области с более низкой плотностью, находящиеся в центральной части. Градиент плотности обусловлен эффектом увеличения жесткости рентгеновского пучка, проявляющимся при сканировании образцов, размеры которых отличны от «идеальных точечных». Например, диаметр цилиндра составляет 3,5 см, кортикальный блок в сечении имеет размеры 2x5 см. Наиболее выражен эффект увеличения жесткости рентгеновского пучка в центральной части образца и обусловлен фильтрацией рентгеновского излучения с низкой энергией, при этом плотность образца снижается в центральной части, а по периферии плотность образца выше, где эффект увеличения жесткости рентгеновского пучка менее выражен. Поэтому при сканировании в режиме «на воздухе» в достаточно большую область интереса входят области с различной плотностью – высокой по периферии и более низкой в центральной части образцов, что наиболее наглядно представлено для фантома Model 4, используемого для калибровки асинхронной ККТ с целью выполнения ККТ (Рисунок 3.6, в). При этом фильтры с высокой степенью коррекции увеличения жесткости рентгеновского пучка демонстрируют однородную плотность как на периферии, так и в центральной части фантома (Рисунок 3.6, г). Это приводит к высоким значениям СКО для образцов с применением фильтра FC 17 без увеличения жесткости рентгеновского пучка (Таблица 3.4). Закономерно, что этот эффект более выражен для образцов с большей МПК.



**Рисунок 3.7** – Определение минеральной плотности кости (концентрации  $K_2HPO_4$ ) в асинхронном калибровочном модуле QCTPRO MindWays и фантоме с разными фильтрами реконструкции. Минеральная концентрация, полученная по данным прямого измерения плотности в данном фантоме, соответствует 700 мг/мл

**Таблица 3.5** – Оценка эффективного диаметра фантома Model 4 по результатам сканирования фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) на воздухе и в фантоме\*

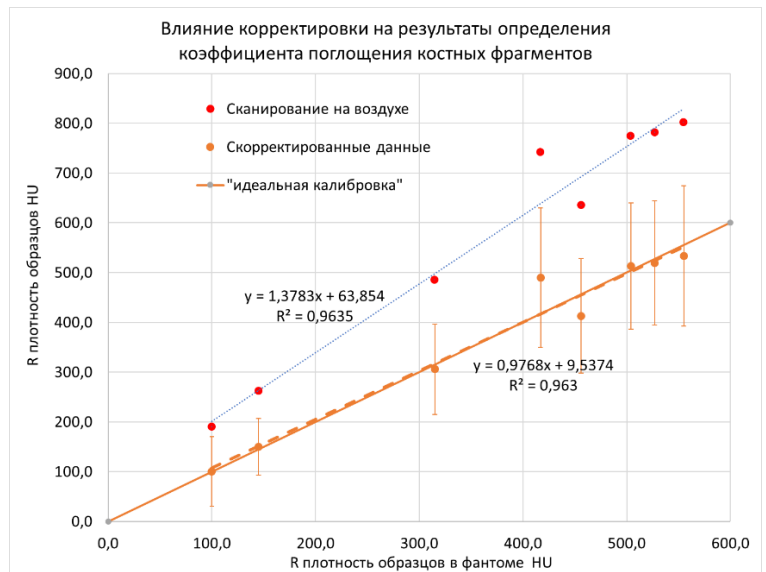
Тип фантома	Воздух	Фантом	Отношение	Диаметр (см)
РСК ФК2 (550мг/мл)	985,4	686,8	0,69	28 (заданный)
Model 4 (700 мг/мл)	1243	1077	0,86645213	22,52392

*Примечание* – \* – Оценка проводилась при использовании фильтра FC 17 без коррекции увеличения жесткости рентгеновского пучка

Полученные данные позволили рассчитать МПК, соответствующую значениям концентрации  $K_2HPO_4$  в фантоме Model 4, используемом для асинхронной калибровки КТ-сканера в программно-аппаратном комплексе QCT Pro Mindways. Для этого использованы конечные точки калибровочной зависимости МПК с тремя наибольшими концентрациями для фантома РСК ФК2 (Рисунок 3.7) при сканировании с фильтром FC 03, демонстрирующим наибольший ВН коррекции, когда плотность однородна в плоскости сечения фантома при сканировании в штатном режиме – на воздухе (Рисунок 3.6, г). При этом измеренным НУ, соответствует значение МПК (концентрации  $K_2HPO_4$ ) 700 мг/мл.



а



б

**Рисунок 3.8** – Анализ минеральной плотности образцов костных структур ex-vivo при сканировании на воздухе: **а** – компоненты фантома РСК ФК2 и костные фрагменты при сканировании на воздухе; **б** – результаты применения калибровки с помощью фантома РСК ФК 2 на воздухе и в фантоме с применением фильтра FC 17 и калибровочной прямой (Рисунок 3.5, б); по результатам совместной публикации с Д. В. Ивановым и соавторами [141]

При КТ-сканировании образцов с растворами гидрофосфата калия, имитирующего костные структуры, без водно-жирового окружения на воздухе, для фильтров FC03, FC08 показан нелинейный характер зависимости измеренных величин рентгеновской плотности от заданных значений МПК. При низких концентрациях одному значению НУ могут соответствовать несколько

значений МПК для фильтра FC03. При этом для фильтра FC08 искажение кривой менее выражено. В отличие от фильтров FC03, FC08 с корректировкой эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка использование фильтра FC17 без корректировки данного эффекта приводит к выраженному повышению, в среднем на 63 % рентгеновской плотности, выраженной в HU, по сравнению со сканированием в водно-жировом окружении (рис. 3.4 б, 3.4 б). При этом характер зависимости сохраняется. Это позволяет предложить фильтр FC17 для оценки МПК костных образцов ex-vivo при наличии калибровочных кривых. Оптимальным фильтром для корректной оценки МПК у пациентов является фильтр FC 08 (для реконструкции мягких тканей со средним уровнем коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка).

### ***3.1.3. Оценка влияния коррекции автосегментирования на точность исследований двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с применением фантома РСК ФК2***

Следующим разделом фантомного моделирования была оценка точности (воспроизводимости и относительной погрешности) ДРА-исследований. Разработанный фантом РСК ФК 2 позволяет выполнять данные оценки благодаря суммарной проекционной МПК, соответствующей остеопорозу, остеопении и норме для поясничного отдела позвоночника.

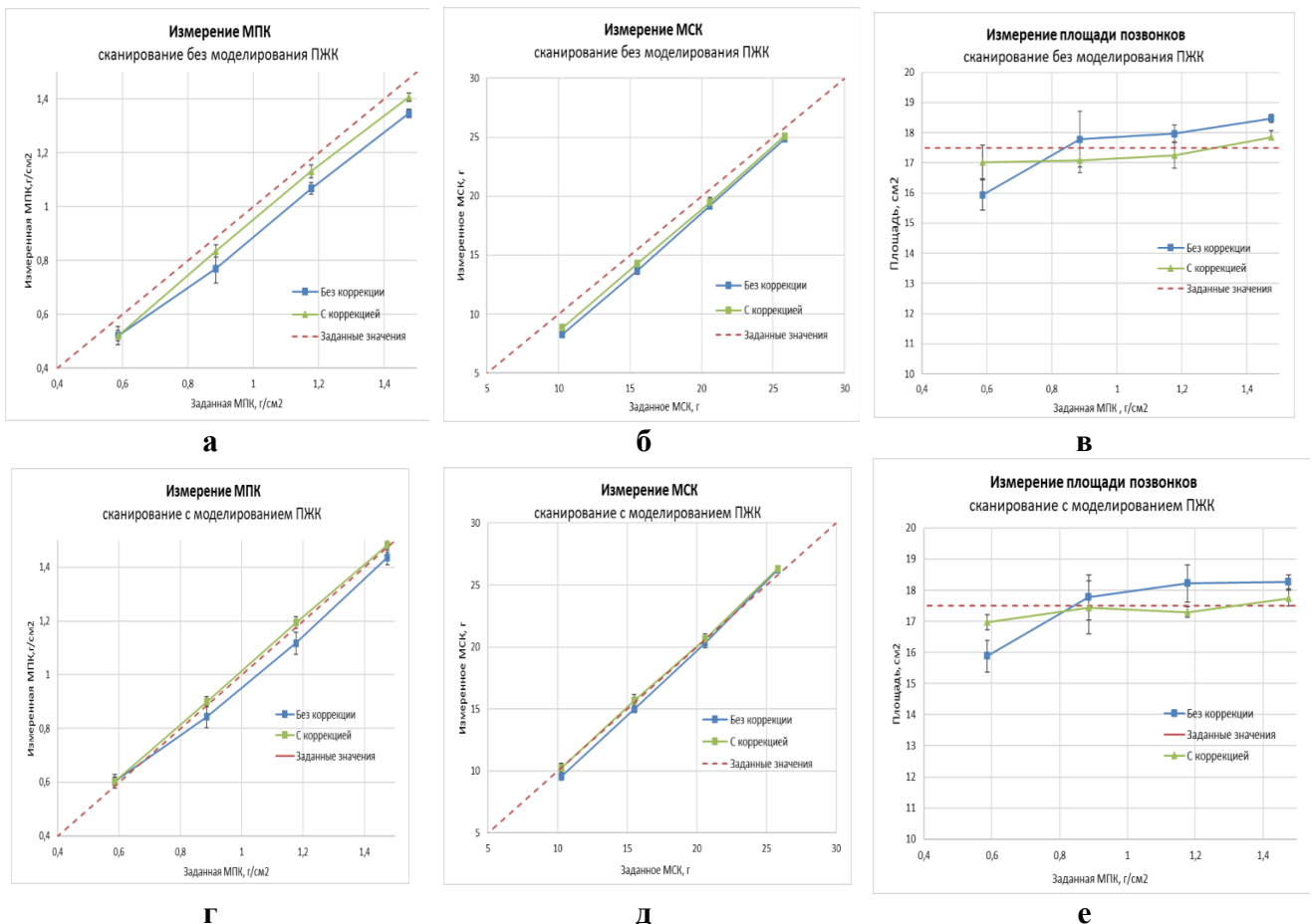
При исследовании фантома РСК ФК2 задавались следующие параметры: возраст – 79 лет, вес – 70 кг. Выполнено пятикратное сканирование путем снятия фантома со стола сканирования и последующего его позиционирования. Сканирование фантома проводилось для двух его конфигураций: с/без моделирования ПЖК.

Процедура автосегментирования при сканировании пациентов: после завершения процесса сканирования производится автоматическое выделение области, включающей позвонки (или сегментируется проксимальный отдел бедра), с последующим расчетом показателей МПК. В рамках данной работы для сравнения результатов измерения МПК была проведена коррекция автосегментирования, что стало возможным благодаря заданной прямоугольной форме кортикального блока.

Рассчитывалось среднее значение и СКО, по которому в дальнейшем проводилась оценка показателей точности путем расчета воспроизводимости (оцененной как CV%) и относительной ошибки ( $\epsilon$ , %), представленных в главе 2. Оценочные средние значения  $\epsilon$  % для интервала четырех секций рассчитаны как средние абсолютные значения для отдельных позвонков.

Разработанный фантом РСК ФК2 имеет характеристики проекционной МПК, измеренные с погрешностью, не превышающей 0,9 %. На Рисунке 3.9 представлены результаты проведенных исследований фантома РСК ФК2: зависимости измеренной МПК от заданной (а, г), МСК (Рисунок 3.9, б, д) и площади позвонков (Рисунок 3.9, в, е). Пунктирная линия соответствует «идеальной» пря-

мой при совпадении заданных и измеренных значений. Верхний ряд графиков представляет результаты экспериментов в условиях без ПЖК, нижний ряд – с ПЖК. На всех графиках синие линии соответствуют значениям при автоматической сегментации области позвонков, а зеленые – после коррекции. Были оценены показатели ошибки не только для всего интервала L1–L4, но и отдельно для каждого позвонка. Выявлено, что при автосегментировании наблюдается увеличение ошибки измерений МСК за счет позвонков L1, L2 (Рисунок 3.9, д), для которых относительные ошибки равны (–6,80 %) и (–3,38 %) соответственно. Это вызвано недооценкой площади данных позвонков: относительная ошибка определения площади для L1 достигает –8,97 % (Рисунок 3.7, а, Рисунок 3.9, е), в результате чего минеральное вещество в краевых участках позвонка исключается. Между тем для позвонка L1 при автосегментации значение МПК определяется достаточно точно, так как сниженное значение МСК компенсируется меньшим значением площади, поскольку  $МПК = МСК / \text{Площадь}$ .



**Рисунок 3.9** – Графики зависимости измеренных значений минеральной плотности кости (а, г), минерального содержания кости МСК (б, д) и площади позвонков (в, е) от соответствующих заданных показателей пунктирная линия соответствует «идеальной» калибровочной прямой, когда заданные измеренные значения совпадают. Верхний ряд графиков (а, б, в) – измерения в условиях отсутствия жировой клетчатки (без ПЖК), нижний ряд (г, д, е) – в условиях моделирования подкожно-жирового слоя (с ПЖК). Отмечены средние значения величин (n = 5) и 95 % доверительный интервал. На всех графиках синие линии – значения, полученные в ходе работы алгоритма автосегментирования области позвонков, зеленые линии – значения, полученные после его коррекции

Для позвонков с высокой плотностью L3 и L4, наоборот, происходит переоценка площади при автосегментировании с относительной ошибкой  $\varepsilon = 5,57\%$  (Рисунок 3.19, е). Однако это мало влияет на регистрируемые значения МСК. Например, для наблюдения без учета ПЖК относительная ошибка выделяемой площади  $\varepsilon = -3,72\%$  (автосегментирование) и  $\varepsilon = -2,75\%$  (его коррекция), но отмечается существенное занижение МПК:  $\varepsilon = -8,79\%$  (автосегментитирование) и  $\varepsilon = -2,75\%$  (его коррекция), поскольку МПК – это расчетная величина, согласно формуле  $\text{МПК} = \text{МСК} / \text{Площадь}$ . Размах относительной погрешности определения площади для интервала позвонков от L1 до L4 при автосегментировании без ПЖК равен 14,54 %, а с его коррекцией – 4,7 %. При моделировании ПЖК размах относительной погрешности составляет при автосегментировании 13,61 %, с его коррекцией – 4,4 %. Таким образом, моделирование ПЖК не оказывает влияния на выделение области позвонков ни при автосегментировании, ни с его коррекцией. Размах относительной погрешности определения площади позвонков после ручной коррекции автосегментатора снизился в 3,1 раза в обоих вариантах сканирования.

Усредненное значение СКО для средних значений МПК в интервале L1–L4 в четырех вариантах измерений (с учетом/без учета ПЖК, автосегментирование / его коррекция) составило  $0,0097 \text{ г/см}^2$ , что значительно меньше величины  $0,01 \text{ г/см}^2$ , заявленной фирмой-производителем ДРА-сканера. Полученные значения воспроизводимости МПК в широком диапазоне значений также не превышают заявленные производителем ДРА-сканера величины:  $CV = 1\%$ . Таким образом, показано, что автосегментирование и его коррекция незначительно влияют на показатель воспроизводимости измеренных значений МПК.

При проведении ДРА большое значение имеет оценка точности измерений, поскольку проекционная МПК ( $\text{г/см}^2$ ) и рассчитанный Т-критерий лежат в основе диагностики остеопороза согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу [148; 140; 3]. Рекомендуемый производителем метод автосегментирования области интереса обусловлен требованиями минимизации времени сканирования и снижения влияния оператора на результаты измерения. В литературе нет сравнительных исследований оценок МПК при разных методах сегментирования. Алгоритмы автосегментирования оказывают существенное влияние на все измеряемые параметры при ДРА.

Полученные данные многократного сканирования фантома позволяют провести анализ точности исследований, согласно рекомендациям ISCD [140], т.е. косвенно оценить показатель LSC, который соответствует 95 % перцентили дисперсии измеренных значений, или  $LSC \sim (\text{СКО} \times 1,96)$ . Это 95%-й доверительный интервал значений МПК для последующих измерений. Так, при условии сканирования без ПЖК, с автосегментированием для интервала позвонков L1–L4  $\text{СКО} = 0,0094 \text{ г/см}^2$ , тогда как оценка  $LSC = 0,0094 \times 1,96 = 0,018 \text{ г/см}^2$ . При моделировании ПЖК и выполнении ручной коррекции выделения площади  $LSC = 0,0101 \times 1,96 = 0,019 \text{ г/см}^2$ . Эти данные



сопоставимы, хотя несколько выше результатов многократных измерений LSC по рекомендациям ISCD, выполненным на iDXA ( $LSC = 0,014 \text{ г/см}^2$ ) [136]. Фантом РСК ФК2 перспективен для разработки методики оценки LSC без сканирования пациентов, которое актуально в условиях отсутствия нормативно-правовой базы для подобного рода исследований (без медицинских показаний), так как по рекомендациям ISCD необходимо проведение повторных сканирований 30 пациентов.

Проводимые исследования показали высокую точность для денситометра iDXA. При измерениях с имитацией подкожно-жировой клетчатки наблюдались наиболее достоверные показатели, коэффициент вариации при повторных измерениях не превышал 1 % и соответствовал заявленному производителем диапазону. При исследовании фантома без имитации подкожно-жировой клетчатки наблюдалось занижение показателей минеральной плотности и содержимого костной ткани на 10,6 % и 10,4 % соответственно. При автосегментировании происходило занижение оценки площади у моделей позвонков с низкой плотностью и завышение – у позвонков с высокой плотностью, что снижало точность определения МПК. Также была достигнута сопоставимость показателей точности с имеющимися в литературе отечественными и зарубежными данными при сканировании других фантомов. Можно отметить, что при выполнении процедуры корректировки автосегментирования разработанный фантом РСК ФК2 перспективен для определения кратковременной и долговременной воспроизводимости денситометрических исследований, для оптимизации условий сканирования, сравнения ДРА-сканеров в ходе кросс-калибровочных испытаний. Повышение точности измерений МПК будет способствовать повышению качества диагностики и лечения остеопороза.

#### ***3.1.4. Применение фантома РСК ФК2 для сравнения денситометров двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии различных моделей***

Учитывая диагностику ОП по T-критерию согласно рекомендациям ВОЗ [53], позиции ISCD 2019 [140], федеральным клиническим рекомендациям [3], актуальна необходимость максимально точного измерения плотности костной ткани с помощью методов ДРА.

С учетом предполагаемого расширения количества денситометров до 81 в 2021–2023 гг., в рамках обеспечения жизненного цикла оборудования и соответствия стандартам оснащения медицинских организаций, обеспечение качества проводимых денситометрических исследований представляется особенно актуальным.

Разработанный фантом основан на комбинации «тела позвонка» и «кортикального блока», обеспечивающих в сумме заданную проекционную плотность «позвонка», что представлено в Таблице 3.2 данной главы.

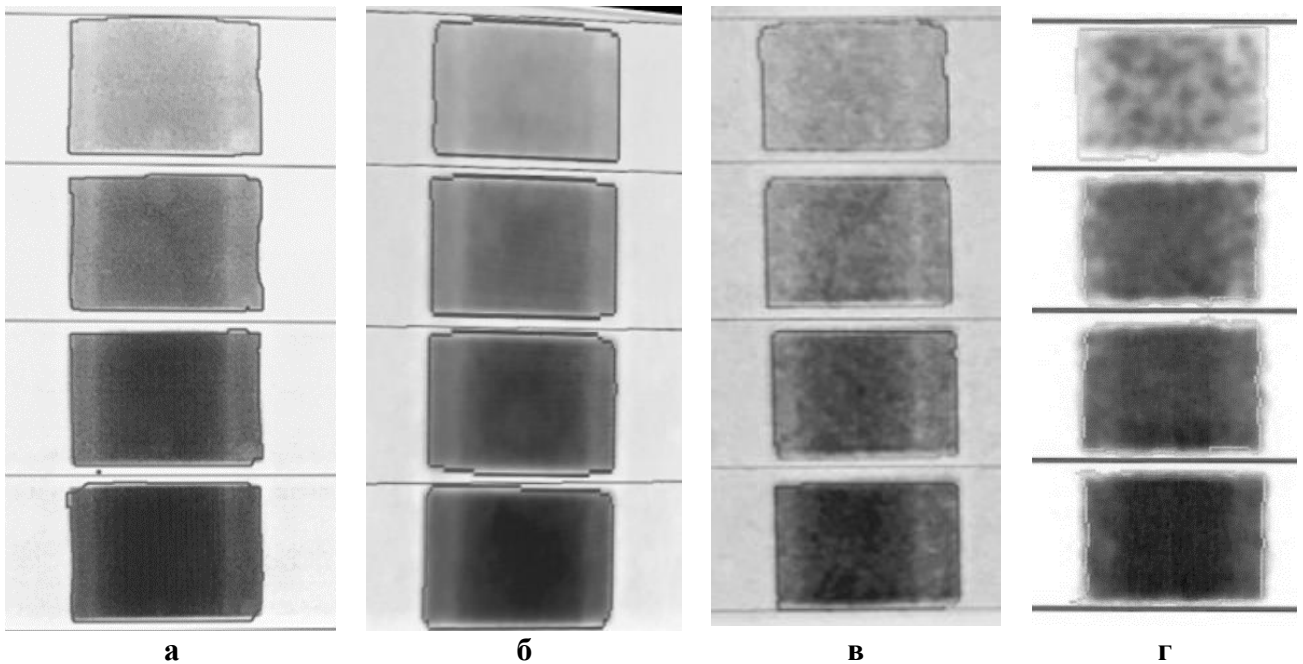
Первоначально использовать дигидрофосфат калия ( $K_2HPO_4$ ) в фантомах для моделирования костной ткани предложили в своей работе Р. М. Витт и Дж. Р. Кэмероненд (Witt R. M., Cameronand J. R.) [263], показав высокую воспроизводимость результатов измерений с помощью фантомов на основе водного раствора гидрофосфата калия.

Эти исследования продемонстрировали хорошую сопоставимость результатов использования двух материалов для денситометрических исследований. Фантомы из твердых материалов на основе гидроксиапатита CIRS и эпоксидной резины с добавлением гидроксиапатита кальция более практичны, однако, точность задания МПК относительно паспортных значений составила  $\pm 1\%$  [146]. Разработанный нами фантом на основе гидрофосфата калия обеспечивает точность задания объемной МПК  $\pm 0,21\%$  (отмечено выше). При этом имеются технические сложности изготовления герметичных форм для заполнения раствором гидрофосфата калия, которые были решены авторским подходом путем высокоточного фрезерования заготовок из СВМПЭ.

Исследования по сравнению различного денситометрического оборудования проводятся при использовании только фантома [209], на добровольцах с целью кросс-калибровки с использованием рекомендаций ISCD 2019 [140], при оценке новых моделей денситометров [211; 168], либо с использованием как фантомов, так и исследования пациентов при разработке новых денситометрических методик [170].

Исследования фантома проведены на четырех ДРА-приборах различной конструкции. Сканирования проводили пятикратно в режиме без моделирования ПЖК и с моделированием ПЖК.

Были сравнены денситометры с пучком рентгеновского излучения узкоугольного типа, narrow-angle fan-beam, с матрицей детекторов 64 ряда iDXA Lunar GE (УВ 64) и 16 рядов Prodigy Lunar, GE (УВ 16), денситометр широкоугольного типа, fan beam, Discovery, Hologic (ШВ), а также денситометр карандашного типа, DEXXUM-3, OsteoSys (К). Выбиралась стандартные параметры сканирования. ДРА-изображения фантома в режиме сканирования без жировых накладок и после ручной корректировки представлены на Рисунке 3.10.

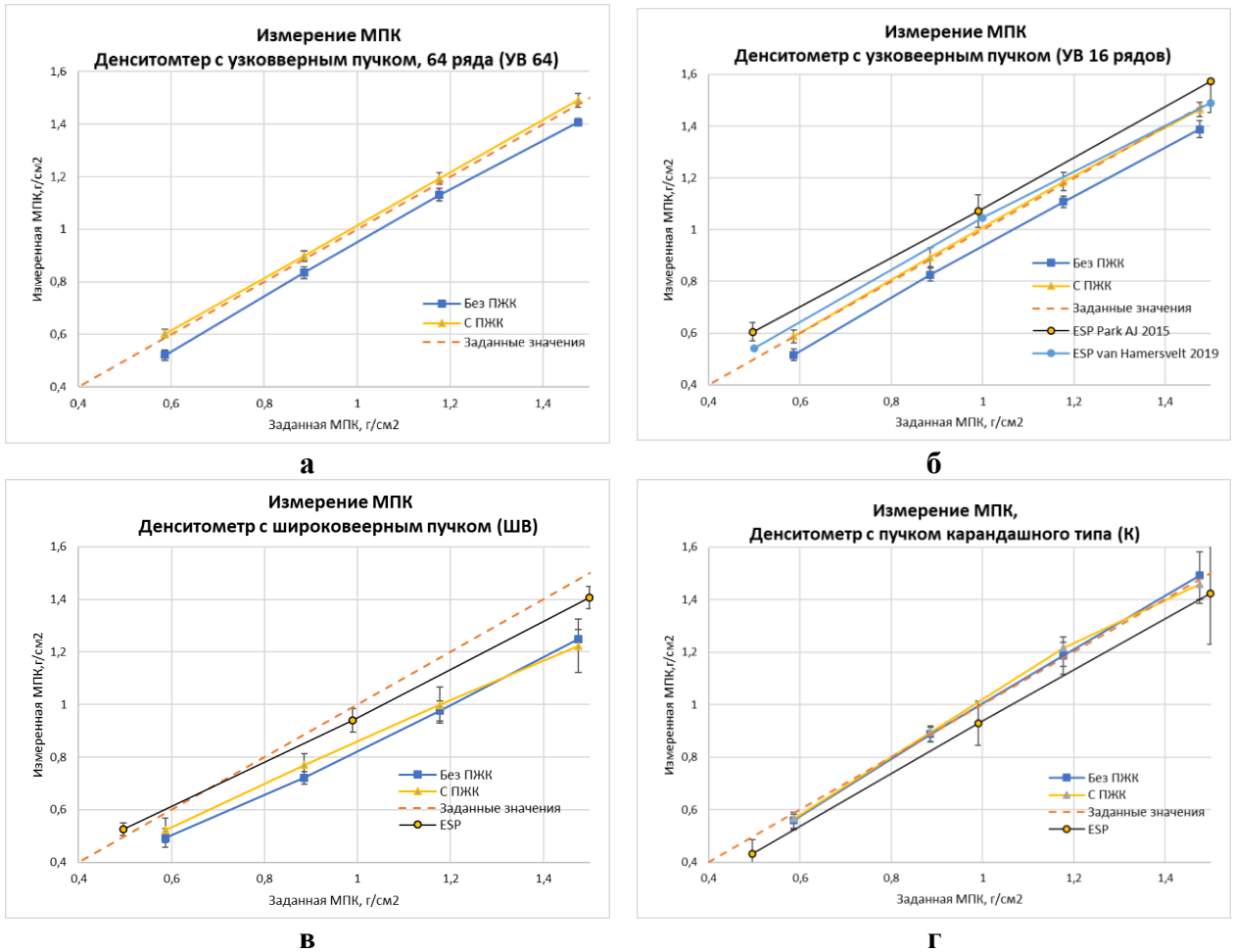


**Рисунок 3.10** – Результаты сканирования фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) без моделирования подкожно-жировой клетчатки (без ПЖК) на сканерах двухэнергетической рентгеновской денситометрии различных моделей: – **а** – узковерный пучок, 64 ряда детекторов (УВ 64); **б** – узковерный пучок, 16 рядов детекторов (УВ 16); **в** – широковерный пучок (ШВ); **г** – пучок карандашного типа (К)

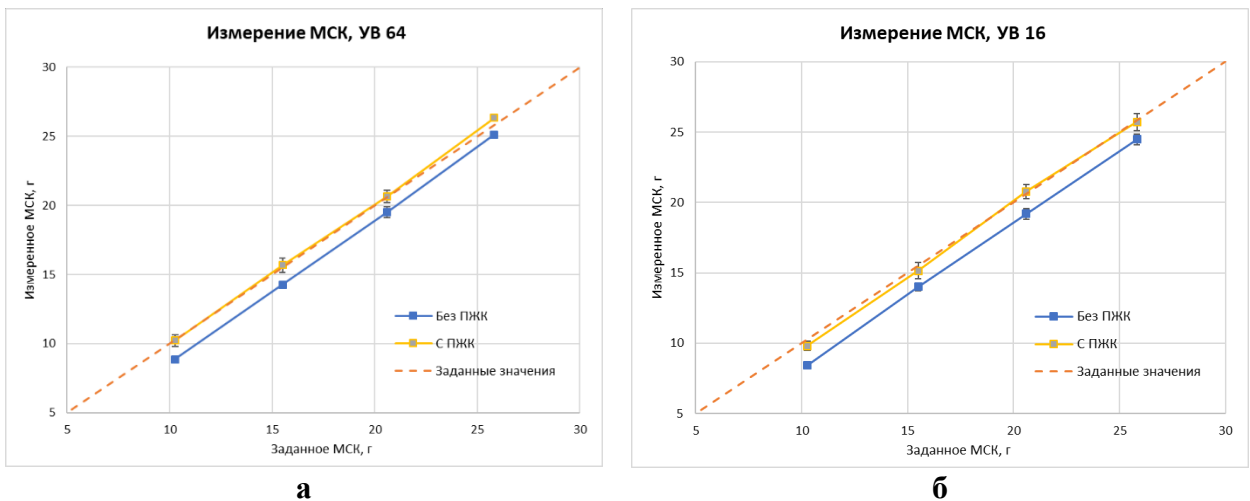
Отсутствие в фантоме РСК ФК2 высокоплотных вставок не позволяет корректно оценить работу алгоритма автосегментирования ДРА-оборудования и требует проведения ручной корректировки по прямоугольному профилю кортикального блока (см. выше Рисунок 3.7), включающей во всех случаях более точное формирование границ объекта и исключаяющей зоны вне проекции секции позвонка, позволяющие сформировать границы объекта. В фантомах ESP для корректного автосегментирования применяются максимальные концентрации гидроксиапатита для моделирования кортикального слоя, дужек позвонков с использованием эпоксидной резины (800 мг/мл), поперечных, остистых отростков и других структур (400 мг/мл). В фантоме ASP и BFP используются увеличенные вертикально границы из алюминия и композита с гидроксиапатитом соответственно [211].

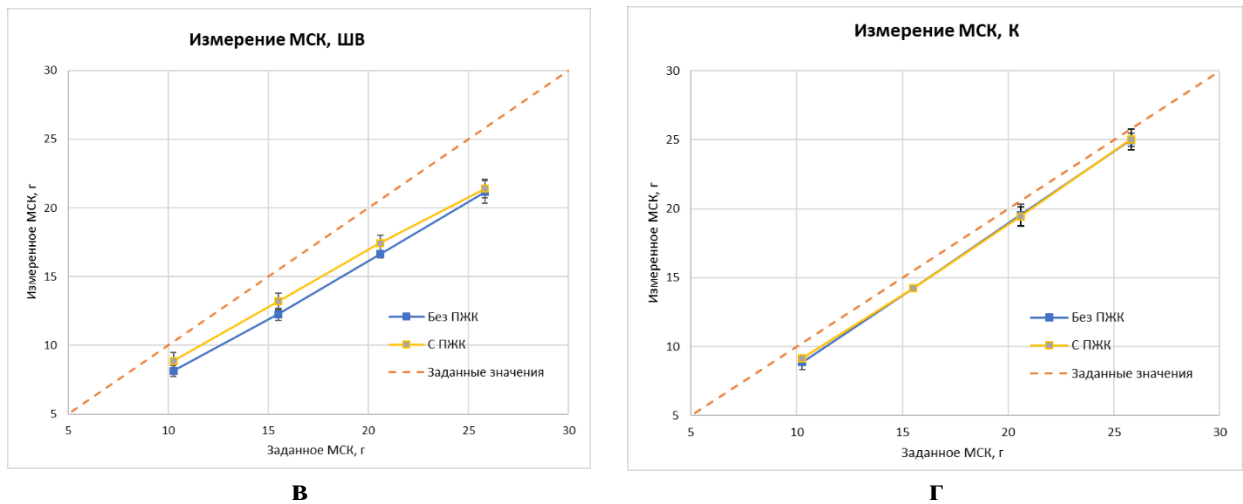
Примененный для сравнения денситометров фантом РСК ФК 2 достаточно подробно описан в предыдущем разделе и в публикации [37], где обосновано проведение ручной коррекции выполненных измерений МПК.

Проведенные нами исследования отличаются от проводимых ранее двумя позициями: 1) разработанная фантомная модель РСК ФК2 позволяет моделировать подкожно-жировую клетчатку и сравнивать результаты сканирования в двух режимах; 2) разработанный фантом позволяет оценить точность измерения прибором основных величин при исключении работы автосегментатора [37]. Это позволяет независимо оценить алгоритм работы измерительной схемы денситометров.

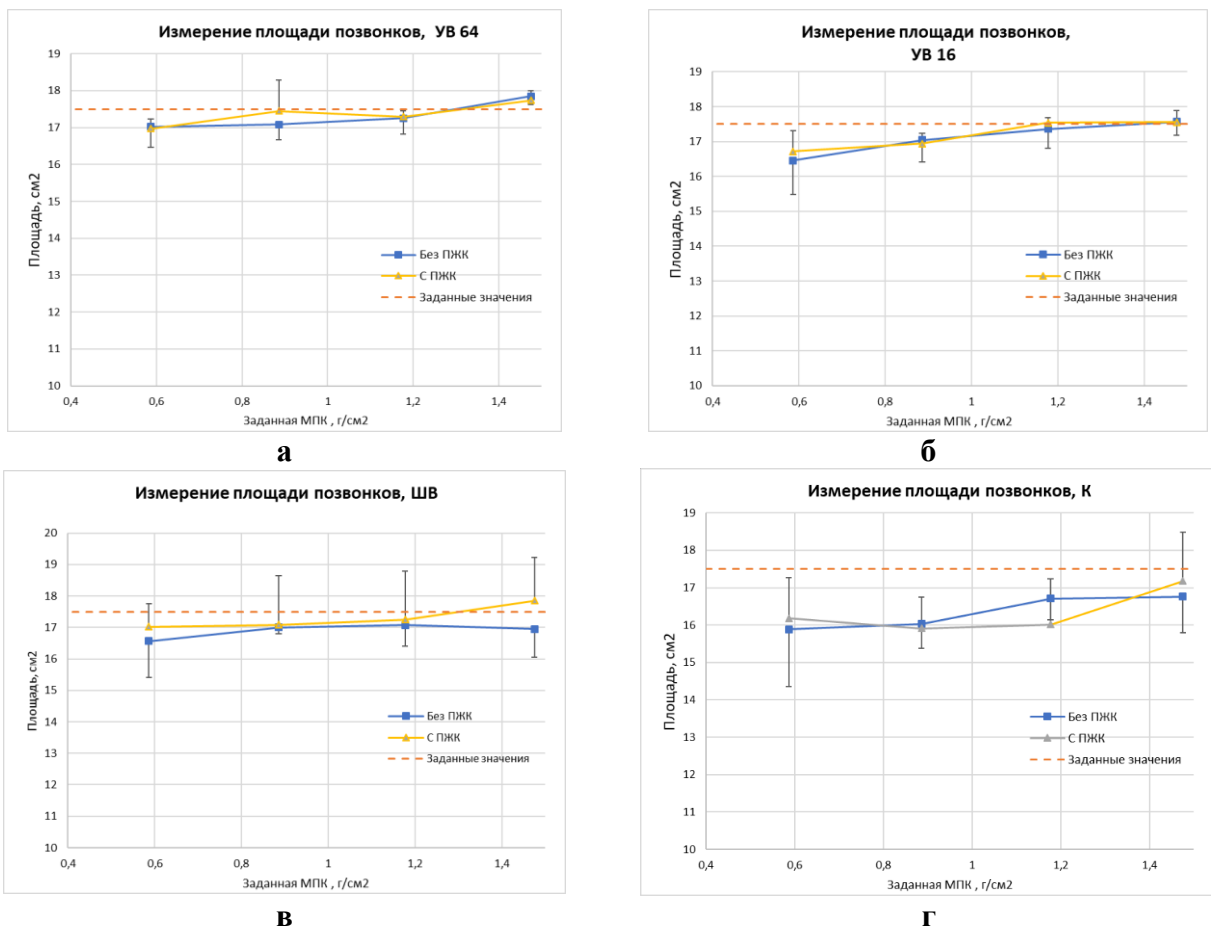


**Рисунок 3.11** – Результаты определения минеральной плотности кости (МПК) при сканировании фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) без моделирования подкожно-жировой клетчатки (без ПЖК) и с моделированием ПЖК на сканерах двухэнергетической рентгеновской денситометрии различных моделей: **а** – узковерный пучок, 64 ряда детекторов (УВ 64); **б** – узковерный пучок, 16 рядов детекторов (УВ 16); **в** – широковерный пучок (ШВ); **г** – пучок карандашного типа (К). На графиках также отмечены результаты, полученные согласно данным публикации [209], где приведены сравнения для соответствующих моделей денситометров, фантом ESP, автоматическое сегментирование



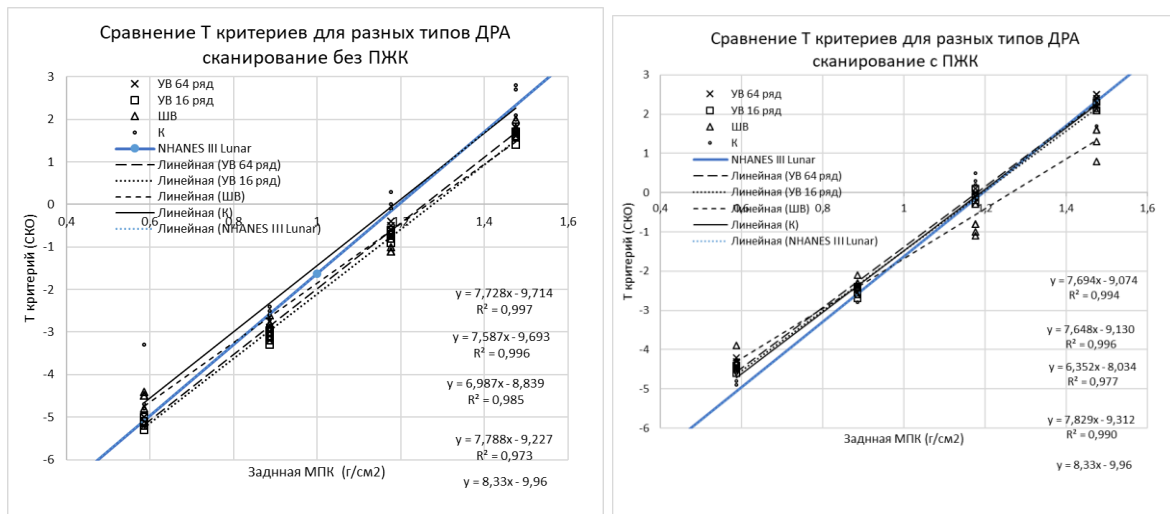


**Рисунок 3.12** – Результаты определения минерального содержимого кости (МСК) при сканировании фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) без моделирования подкожно-жировой клетчатки (без ПЖК) и с моделированием МПЖ (с ПЖК) на сканерах двух-энергетической рентгеновской денситометрии различных моделей: **а** – узковерный пучок, 64 ряда детекторов (УВ 64); **б** – узковерный пучок, 16 рядов детекторов (УВ 16); **в** – широковерный пучок (ШВ); **г** – пучок карандашного типа (К)

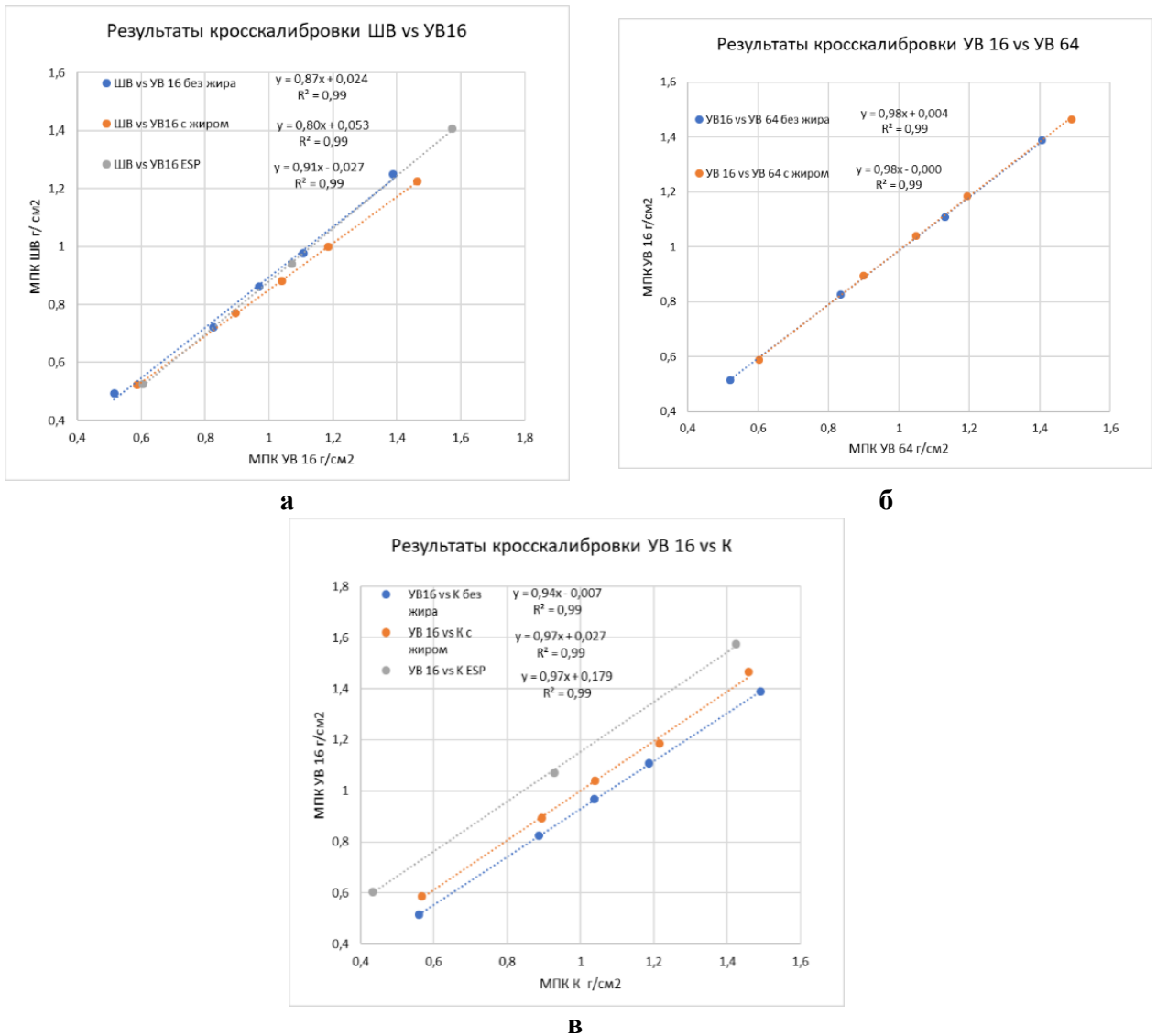


**Рисунок 3.13** – Результаты определения площади моделей позвонков без моделирования подкожно-жировой клетчатки (без ПЖК) и с моделированием МПЖ (с ПЖК) на сканерах двух-энергетической рентгеновской денситометрии различных моделей: **а** – узковерный пучок, 64 ряда детекторов (УВ 64); **б** – узковерный пучок, 16 рядов детекторов (УВ 16); **в** – широковерный пучок (ШВ); **г** – пучок карандашного типа (К)

Кросс-калибровочные измерения на сканерах различных моделей рекомендуется выполнять при сканировании групп пациентов (до 30 пациентов должны пройти сканирование на двух сравниваемых сканерах), далее используются алгоритмы расчета параметров кросс-калибровки. Исследования пациентов в качестве добровольцев при лучевых методах диагностики, даже сопряженных с небольшой дозой поглощенного рентгеновского излучения, в сложившихся условиях российского законодательства выполнить весьма затруднительно. В дальнейшем рекомендуется проводить исследования на фантомах, при этом разность в определении МПК не должна превышать 0,5 % [140].



**Рисунок 3.14** – Сравнение Т-критериев, определенных по результатам фантомного моделирования, сравнение с нормативной калибровочной зависимостью NHANES III, представленной для нормативной базы денситометра Lunar. Представлены результаты определения Т-критерия для различных денситометров при сканировании фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) без моделирования подкожно-жировой клетчатки (без ПЖК): **а** – и с моделированием МПЖ (с ПЖК); **б** – сканерах двухэнергетической рентгеновской денситометрии различных моделей: 64 ряда детекторов (УВ 64); узковерный пучок, 16 рядов детекторов (УВ 16); широковерный пучок (ШВ); пучок карандашного типа (К). Приведены соответствующие уравнения линейной регрессии с коэффициентами детерминации



**Рисунок 3.15** – Результаты кросс-калибровки между различными денситометрами по данным сканирования фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) без моделирования подкожно-жировой клетчатки (без ПЖК) и с моделированием МПЖ (с ПЖК), сопоставление с данными ESP для сканеров двухэнергетической рентгеновской денситометрии различных моделей: **а** – двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (ДРА) с широковеерным пучком относительно узковеерного, 16 рядов детекторов (УВ 16); **б** – узковеерный пучок, 16 рядов детекторов (УВ 16) относительно узковеерного, 64 ряда детекторов (УВ 64); **в** – узковеерный пучок, 16 рядов детекторов (УВ 16) относительно ДРА с пучком карандашного типа (К)

Проведенные исследования четырех денситометров продемонстрировали следующие результаты. Денситометры с узковеерным пучком УВ 64 и УВ 16 демонстрировали наибольшую воспроизводимость результатов последовательных измерений по сравнению с двумя другими видами денситометров. Этот показатель оценивался как относительные коэффициенты вариации CV% при сканировании с моделированием ПЖК (0,68 %; 1,0 %) и без моделирования ПЖК для УВ 64 и УВ 16 (0,56 %; 1,0 %) и соответственно. При оценке методом CV RMS эти показатели несколько выше, но не более чем на 50 % (Таблица 3.7).

**Таблица 3.6** – Показатели воспроизводимости (short-term precision, CV %); точности (относительная ошибка accuracy, ε %) для показателей минеральной плотности кости, минерального содержания кости и площади для сканеров двухэнергетической рентгеновской денситометрии различных моделей

Позвонок	МПК (минеральная плотность кости), МПК, г/см <sup>2</sup>				МСК (минеральное содержание кости), г				Площадь, см. кв.															
	Воспроизводимость, short-term precision, CV %		Точность, относительная ошибка accuracy, ε %		Воспроизводимость, short-term precision, CV %		Точность, относительная ошибка accuracy, ε %		Воспроизводимость, short-term precision, CV %				Точность, относительная ошибка accuracy, ε %											
Моделирование широкого диапазона МПК (прямое расположение), без моделирования подкожно-жировой клетчатки (ПЖК)																								
	УВ 64	УВ 16	ШВ	К	УВ 64	УВ 16	ШВ	К	УВ 64	УВ 16	ШВ	К	УВ 64	УВ 16	ШВ	К	УВ 64	УВ 16	ШВ	К	УВ 64	УВ 16	ШВ	К
L1	1,87	2,15	3,60	2,73	-11,27	-12,12	-16,08	-4,52	0,74	1,41	2,34	2,99	-13,66	-17,87	-20,65	-13,36	1,66	2,98	3,47	4,84	-2,71	-2,97	-2,35	-9,20
L2	1,35	1,53	1,63	1,72	-5,70	-6,79	-18,57	0,17	0,72	1,02	1,79	0,89	-7,98	-9,61	-20,90	-8,22	1,18	1,86	0,57	2,02	-2,40	-2,61	-2,86	-8,38
L3	1,04	1,05	1,92	3,02	-3,95	-5,89	-17,09	0,81	1,00	1,00	0,78	2,06	-5,35	-6,81	-19,17	-5,11	1,25	1,59	1,93	1,70	-1,43	-0,79	-2,47	-4,50
L4	0,54	1,17	1,46	3,00	-4,64	-5,92	-15,32	1,07	0,24	0,80	1,94	0,96	-2,75	-5,19	-18,04	-3,25	0,61	1,10	2,64	2,90	1,99	0,37	-3,18	-4,22
L1-L4	0,56	1,00	0,91	2,10	-5,11	-6,12	-16,44	0,71	0,34	0,47	1,33	0,86	-6,16	-8,40	-19,35	-6,29	0,44	5,67	1,26	2,37	-1,16	-1,01	-2,5	-6,90
Моделирование широкого диапазона МПК (прямое расположение) с моделированием подкожно-жировой клетчатки (ПЖК)																								
L1	1,30	2,20	4,42	3,72	2,75	0,15	-11,07	-3,39	1,99	1,76	3,58	1,28	-0,35	-4,36	-13,56	-10,75	0,74	1,75	2,15	3,37	-3,02	-4,48	-2,81	-7,53
L2	1,09	2,05	2,85	1,91	1,43	0,96	-13,09	1,00	1,63	1,93	2,29	0,75	1,12	-2,25	-14,80	-8,16	2,41	0,87	4,57	2,60	-0,30	-3,17	-1,91	-9,05
L3	0,91	1,48	3,46	2,90	1,40	0,74	-15,18	3,31	1,05	1,20	1,71	1,70	0,18	0,95	-15,34	-5,54	0,48	0,41	4,42	3,82	-1,18	0,21	-0,07	-8,49
L4	0,85	0,93	4,19	2,47	1,04	-0,69	-17,06	-1,17	0,35	1,18	1,59	1,48	1,95	-0,39	-17,12	-3,05	0,74	0,93	3,93	3,82	1,38	0,31	0,07	-1,89
L1-L4	0,68	1,05	2,60	1,47	1,74	0,85	-14,56	0,87	0,854	0,87	1,31	0,57	0,95	-0,97	-15,61	-5,95	0,97	0,67	2,90	1,40	-0,78	-1,78	-1,18	-6,73



**Таблица 3.7** – Заданные величины, воспроизводимость, точность показателей минеральной плотности кости, минерального содержимого кости и площади для сканеров различных моделей (средние показатели для L1–4)\*

Показатель для L1–L4 Заданные величины	ДРА-сканер	Измеренные значения (L1–4)		Воспроизводимость, precision, CV% <sub>L1-4</sub> / RMSCV% <sub>L1,2,3,4</sub>		Точность, accuracy, relative error (ε), %	
		Без жира	Имитация жира	Без жира	Имитация жира	Без жира	Имитация жира
МПК (г/см <sup>2</sup> ) 1,031	УВ 64	0,978	1,049	0,56/1,05	0,68/0,99	-5,11	1,74
	УВ 16	0,968	1,039	1,00/1,36	1,05/1,52	-6,12	0,85
	ШВ	0,861	0,881	0,91/1,95	2,60/3,96	-16,44	-14,56
	К	1,038	1,040	2,10/2,97	1,47/2,77	0,71	0,87
МСК (г) 72,17	УВ 64	67,73	72,86	0,34/0,70	0,85/1,10	-6,16	0,95
	УВ 16	66,11	71,47	0,47/1,00	0,87/1,45	-8,4	-0,97
	ШВ	58,21	60,91	1,33/1,78	1,31/2,07	-19,35	-15,6
	К	67,64	67,88	0,86/1,63	0,57/1,53	-6,29	-5,95
Площадь (см <sup>2</sup> ) 70	УВ 64	69,18	69,45	0,44/1,22	0,97/1,34	-1,16	-0,78
	УВ 16	68,51	68,74	0,70/1,97	0,67/1,08	-1,01	-1,78
	ШВ	67,57	69,17	1,26/2,38	2,90/3,90	-2,5	-1,18
	К	65,18	65,29	2,37/3,07	1,40/3,45	-6,9	-6,73

*Примечание* – Коэффициенты вариации оценены как CV и RMS SD, формулы для расчетов приведены в главе 2

При оценке относительной погрешности отмечено практически полное совпадение при измерении МПК с заданными значениями в широком диапазоне значений МПК во время сканирования с моделированием ПЖК (состояние, наиболее близкое к реальным условиям сканирования пациентов). При этом денситометр УВ 64 демонстрировал минимальное завышение показателей (рис 3.11, а, б). Средние относительные ошибки, рассчитанные как средние абсолютные значения для диапазона L1–L4 позвонков для УВ 64 и УВ 16 составили 1,74 % и 0,85 % (Таблица 3.7). Без моделирования ПЖК отмечалось занижение результатов измерения МПК, и средние относительные ошибки составили -5,11 % и -6,12 % для УВ 64 и УВ 16 соответственно. Определенное методом множественной регрессии занижение МПК при сканировании без ПЖК, для денситометров УВ 64 и УВ 16 было достоверным ( $p = 0,00$  и  $0,00$ ). Данное занижение было обусловлено значимым снижением результатов измерений МСК ( $p = 0,00$  и  $0,00$ ), при этом достоверных различий измерения площади получено не было ( $p = 0,43$  и  $0,36$ ).

Для денситометра с широковерным пучком были продемонстрированы достаточно хорошие показатели воспроизводимости при сканировании без ПЖК (0,91 %), сопоставимые с денситометрами с узковерным пучком, и неудовлетворительные результаты при сканировании с моделированием ПЖК (2,60 %). При оценке методом RMS эти показатели были еще больше (Таблица 3.7).

При оценке относительной погрешности измерений МПК было показано существенное занижение результатов во всем диапазоне измеренных величин: средние относительные погрешности составили при сканировании без ПЖК 16,44 %, а при сканировании с ПЖК – 14,56 %. При этом сохранялась хорошая линейная зависимость измеренной МПК от заданной (Рисунок 3.11, в).

Для данного денситометра с широковеерным пучком было показано достоверное занижение МСК при сканировании без ПЖК ( $p = 0,00$ ), без достоверного занижения измеряемой площади ( $p = 0,022$ ).

Денситометр с пучком карандашного типа демонстрировал достаточно низкие показатели воспроизводимости, коэффициент вариации составил при сканировании без ПЖК 2,10 %, с ПЖК – 1,47 %. При этом при сканировании в режимах без и с ПЖК измеренные значения МПК хорошо соответствовали заданным значениям (Рисунок 3.11, г) для диапазона L1–L4, относительная ошибка составляла 0,71 и 0,87 %. Следует отметить, что в обоих условиях сканирования достоверных различий в измерении МПК не было установлено. Различий в определении МСК не было показано ( $p = 0,489$ ), не было различий и при определении площади позвонков ( $p = 0,87$ ). При этом отмечалось заниженное значение показателей как измеренной площади, так и МСК (см Таблицу 3.7), однако рассчитанное значение МПК было близко к истинному.

При сравнении Т-критериев в исследованиях с моделированием ПЖК были выявлены достоверные различия смещений линий регрессии для всех четырех моделей ( $p = 0,009$ ). При исключении из сравнения широковеерного прибора (ШВ), достоверного различия в смещении линий регрессии остальных трех приборов (УВ 64, УВ 16 рядов и К) не было выявлено ( $p = 0,236$ ), (Рисунок 3.14, д). На данном рисунке зависимость Т-критерия от МП, для отдельных позвонков сравнена с эталонной зависимостью (прямая синего цвета), полученной из базы данных NHANES III и представленной во всех денситометрах типа Lunar.

При исключении ПЖК отмечается достоверное различие линий регрессии для всех четырех моделей ( $p = 0,000$ ). При исключении прибора ШВ и прибора К различия в смещении линий регрессии между оставшимися приборами сохраняются (не более  $p = 0,01$ ). При этом качественный анализ показывает, что значения Т-критерия для приборов (УВ 64, УВ 16 рядов и ШВ) достаточно близки для всего диапазона МПК, оказываясь все-таки более близкими по отношению к прибору К.

### 3.1.5. Проведение кросс-калибровки

Выполненные исследования позволили провести кросс-калибровку между рассмотренными сканерами.

Проведение кросс-калибровки между сканерами ШВ и УВ 16 хорошо согласуется с результатами исследования на фантоме ESP выполненных идентичных моделей сканеров (Рисунок 3.15, а).

Для сканеров карандашного типа от соответствующих производителей H-Hologic, L-Lunar были получены сходные результаты [211].

Формулы для кросс-калибровок следующие (3.2–3.3):

$$(PCK \text{ ФК2 без жира}) ШВ = 0,87 \text{ УВ 16 } x + 0,024 \text{ (МПК, } g/cm^2), \quad (3.2)$$

$$(PCK \text{ ФК 2 с жиром}) ШВ = 0,80 УВ 16 x + 0,053 \text{ (МПК, г/см}^2\text{)} \quad (3.3)$$

Другие исследования – формулы (3.4)–(3.7):

ESP, аналогичные сканеры [163]

$$ШВ = 0,91 УВ x - 0,027 \text{ (МПК, г/см}^2\text{)} \quad (3.4)$$

Фантом ВРН, сканеры карандашного типа H-Hologic, L-Lunar:

$$H = 0,8898 L - 0,0009 \text{ (МПК, г/см}^2\text{)} \quad (3.5)$$

Фантом ASP, сканеры карандашного типа H-Hologic, L-Lunar:

$$H = 0,7992 L + 0,0876 \text{ (МПК, г/см}^2\text{)} \quad (3.6)$$

Фантом ESP, сканеры карандашного типа H-Hologic, L-Lunar:

$$H = 0,8626 L + 0,0328 \quad (3.7)$$

При проведении кросс-калибровки с помощью фантома PCK ФК 2 между сканерами УВ 16 и УВ 64, по нашим данным, не требуется проведение кросс-калибровки. Похожие результаты об отсутствии необходимости кросс-калибровки между сканерами аналогичных моделей при использовании фантомов ESP, ASP и Leeds pediatric spine phantom показали в своем исследовании К. Хинд и соавторы (Hind K. et al.) [136]. Однако более детальный анализ, выполненный этими же авторами для 85 добровольцев (одобрен этическим комитетом), показал необходимость проведения кросс-калибровки, результаты которой по методу линейной регрессии показаны ниже в формулах (3.8)–(3.10):

$$УВ 64 = 0,942 УВ 16 + 0,065 \text{ (85 пациентов, L1-4, МПК г/см}^2\text{)}, \quad (3.8)$$

$$УВ 64 = 0,970 УВ 16 + 0,024 \text{ (85 пациентов, ШБК МПК г/см}^2\text{)}, \quad (3.9)$$

$$УВ 64 = 0,961 УВ 16 + 0,039 \text{ (85 пациентов, ПОБ МПК г/см}^2\text{)} \quad (3.10)$$

Следует отметить, что данные различия являются небольшими. Авторы [136] обосновывают необходимость проведения кросс-калибровки для позвоночника и не требуют проведения кросс-калибровки для шейки бедренной кости, где данные наиболее сопоставимы. В то же время две другие публикации о проведении кросс-калибровок сканеров УВ 16 и УВ 64 [168; 89], выполненных для групп добровольцев, показали необходимость проведения кросс-калибровки для всех трех областей центральной денситометрии.

Полученные данные о возможности проведения кросс-калибровок для сканера карандашного типа неоднозначны и показали большие возможные зависимости кросс-калибровок для сканера К относительно наиболее распространенного сканера УВ 16 (Lunar Prodigy).

Полученные нами данные о независимости результатов определения МПК-сканера типа К в соотношении с жировым окружением и хорошее соответствие заданным показателям отличаются от полученных на фантоме ESP, где было показано занижение результатов измерения МПК на данном сканере. Это приводит к различным показателям в попытках установить единый подход к кросс-калибровке по результатам выполненного исследования на фантоме РСК ФК2. Полученные результаты отечественными исследователями [32] также показали занижение результатов определения МПК на денситометре К относительно денситометра УВ 16. Предложенное ими уравнение кросс-калибровки для представительной выборки из 102 пациентов позволило получить следующие уравнения (3.11–3.13) для кросс-калибровок по Т-критерию для моделей УВ 16 относительно модели К.

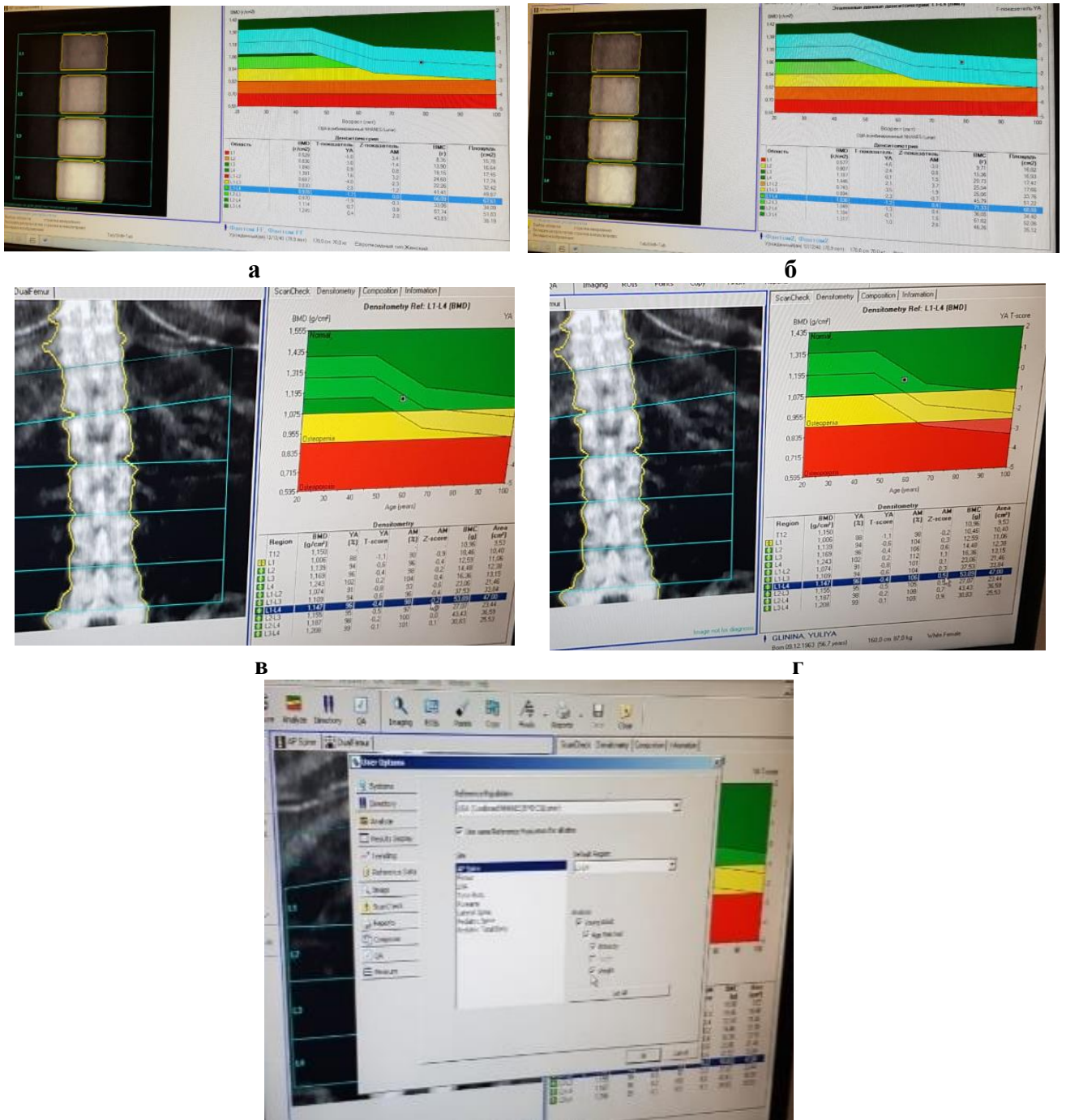
$$\text{Позвоночник: УВ 16 Т-критерий} = 0,959 \times (\text{К Т-критерий}) + 0,226 \quad (3.11)$$

$$\text{Шейка бедренной кости УВ 16 Т-критерий} = 0,877 \times (\text{К Т-критерий}) + 0,225 \quad (3.12)$$

$$\text{Весь ПОБК УВ 16 Т-критерий} = 0,649 + 0,917 \times (\text{К Т-критерий}) + 0,649 \quad (3.13)$$

Автоматические измерения процента жира в зоне сканирования (зоны, располагающиеся паравертбрально) показали, что при сканировании без ПЖК, процент жировой ткани, определенный денситометрами УВ 64, УВ 16, и карандашного типа был одинаковый и составил 4 % при заданных 7 %. При этом отмечается недооценка заданных показателей на 43 %. При моделировании ПЖК оказалось, что все данные денситометры достаточно хорошо автоматически определяют процент жира в зоне сканирования: 30,3 % для УВ 64; 30,5 для УВ 16 и 31 % для карандашного типа, при заданных 33,5 %, при этом отмечалась недооценка заданных показателей на 7,1 %, 6,3 % и 4,9 %. Следует отметить, что для ESP процент жира в окружающей позвонки среде (solid water) составляет 9 % [136], однако, оценочно должен превышать 15 % (только добавка полиэтилена) [146].

Несмотря на достаточно точно определяемый состав мягких тканей, измерительные схемы сканеров УВ 16 и УВ 64, ШВ не производят поправок на данный показатель (Рисунок 3.16, а, б), вследствие чего полученные нами данные при моделировании/исключении ПЖК демонстрируют достоверное относительное снижение МПК при исключении жировой накладки. По-видимому, это связано с необходимостью поддерживать высокую воспроизводимость результатов определения МПК, и дополнительные вычисления неизбежно вносили бы вклад в повышение коэффициента вариации (CV%) измеряемого показателя МПК.



**Рисунок 3.16** – Методические особенности влияния жировой слоя - сканирование фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый) без моделирования подкожной жировой клетчатки (ПЖК) (а) и с моделированием (б), индекс массы тела (ИМТ) при сканировании задан одинаковый. При исследовании пациентов: включение автокорректировки по Z-критерию: **в** – корректировка по ИМТ включена; **г** – корректировка по ИМТ отключена; **д** – элемент меню управления, включающий автокорректировку Z-критерия по МПК (при этом T-критерий определялся не изменным)

Между тем Z-критерий претерпевает существенные изменения при представлении данных с учетом веса пациента либо без учета. При учете веса пациента (Рисунок 3.16, в) происходит более точное представление данных (компенсируя завышенные показатели вследствие повышенного ИМТ). В данном примере разница в Z-критерии у пациентки с существенным содержанием

жира в измеренной области интереса достигает  $0,7 \text{ SD}$ :  $-0,3 \text{ SD}$  с учетом ИМТ и  $+0,5$  без учета ИМТ (Рисунок 3.16). Следует отметить, что корректировка производится с учетом введенных оператором данных, без учета реального вклада жировой составляющей в измерение МПК (Рисунок 3.16, д).

Таким образом, в ходе выполнения данной части работы были получены следующие результаты: установлена эффективность применения фантома РСК ФК 2 для определения показателей точности денситометрических исследований на разных моделях ДРА-сканеров. Полученные показатели согласуются с опубликованными данными для соответствующих моделей.

Оценено влияние жирового окружения на результаты проведения ДРА-исследований. Показано достоверное занижение результатов измерения МПК во всем диапазоне моделируемых показателей для денситометров iDXA, Prodigy (Lunar GE), Discovery (Hologic) при исключении модели подкожно-жирового слоя. Полученные результаты для кросс-калибровки между моделями iDXA, Prodigy (Lunar GE), Discovery (Hologic) сходны с опубликованными данными, что позволяет рекомендовать применение фантома РСК ФК 2 для целей кросс-калибровки. Отмеченное занижение результатов определения МПК для модели Hologic относительно моделей Lunar соответствовало результатам, полученным другими исследователями. Результаты измерения МПК денситометра Dexxum3 (Osteosys) демонстрировали значения МПК, близкие к нормативным, что противоречит данным других источников, в которых показано занижение результатов относительно денситометров Lunar. Кросс-калибровка данного прибора с другими изученными денситометрами требует дополнительных исследований на аналогичных моделях.

Показана высокая точность измерения жирового слоя всеми моделями денситометров, за исключением Discovery Hologic, на которых данные исследования не проводились.

Отмечено ограничение разработанного подхода: невозможность корректно проводить автодетектирование краев фрагментов позвонков при использовании фантома РСК ФК2, что приводило к необходимости ручной корректировки площади позвонков. Перспективным направлением является комплектация моделей кортикального блока высокоплотными краевыми вставками.

## **Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ АБСОРБИОМЕТРИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ**

### **4.1. Оценка возрастного распределения минеральной плотности кости по данным количественной компьютерной томографии**

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (1994 г.) [148] и российским клиническим рекомендациям [3], диагноз остеопороза и назначение антиостеопоротической терапии определяются по данным ДРА при снижении МПК, измеренной у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по Т-критерию на  $-2,5$  и более СКО.

С 2018 года в Москве в трех медицинских организациях поликлинического профиля проводятся исследования методом асинхронной ККТ [79], при этом выполнялись сканирования как ПОб, так и позвоночника. Всего до пандемии Covid-19 (когда в данных медицинских организациях начали работать амбулаторные КТ-центры) было выполнено 4436 КТ-исследований по технологии асинхронной ККТ.

Цель данного раздела работы – сравнение показателей МПК, полученных за год применения асинхронной ККТ в двух городских поликлиниках г. Москвы: оценка зависимости МПК от возраста для трех областей центральной денситометрии и сравнение этих данных с референсными значениями, используемыми в алгоритмах программ ККТ. Подобные исследования не проводились до настоящего времени.

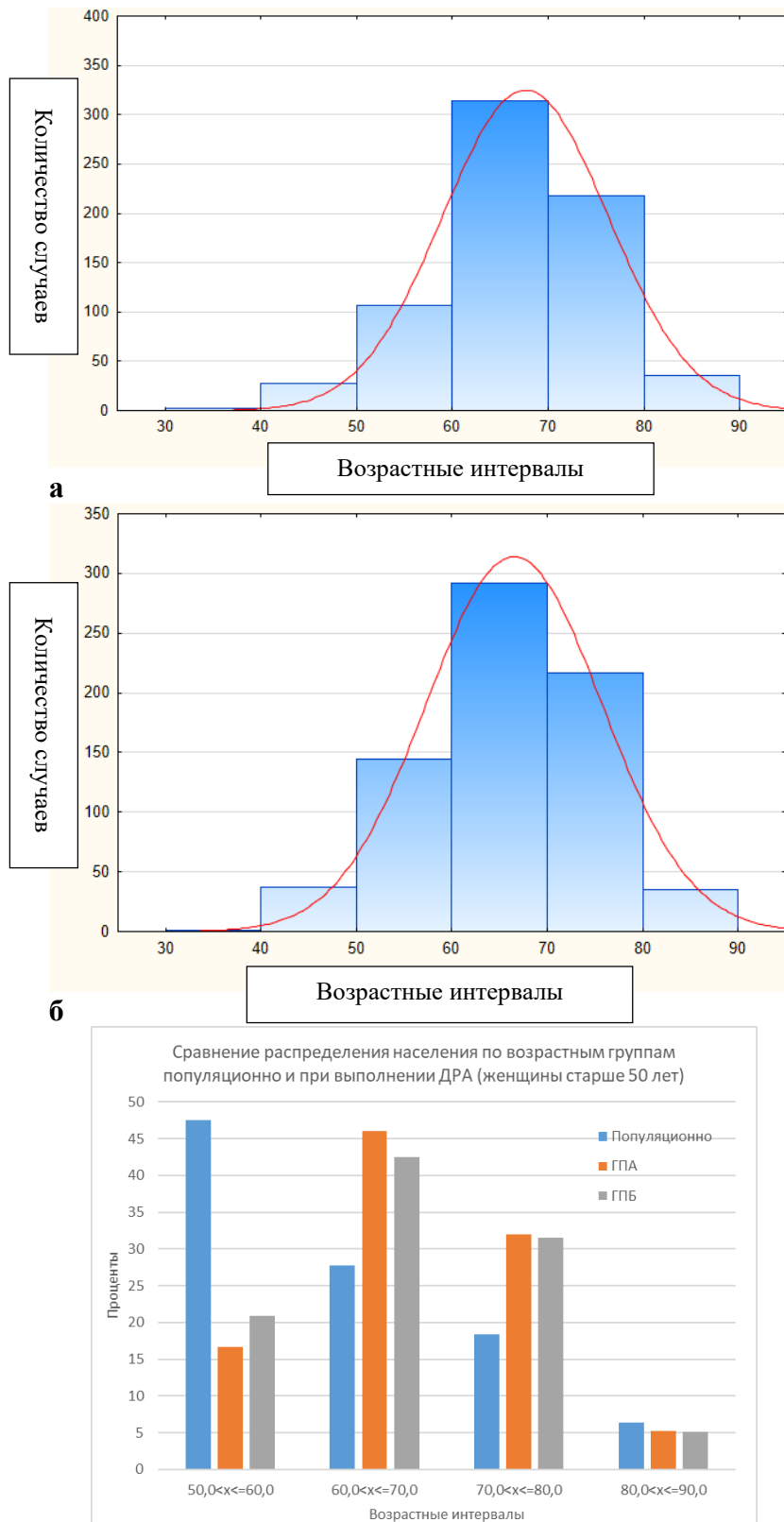
#### ***4.1.1. Методология исследования***

В данное исследование были включены две городские поликлиники (условно ГП «А» и ГП «Б»), в которых на используемых в диагностической работе компьютерных томографах установлены программы асинхронной ККТ. Количество прикрепленного населения к каждой из поликлиник сопоставимо и составляет 170 тысяч человек. В исследование вошли данные о женщинах-пациентках в возрасте 40–85 лет.

В исследование, соответствующее периоду наблюдения (с сентября 2017 по август 2018 года), включены 1433 женщины в возрасте от 40 до 85 лет: в ГП «А» – 709 пациентов, из них 682 (95 %) – в возрасте старше 50 лет; в ГП «Б» было обследовано 724 пациентки, из них 688 – старше 50 лет (96 %). Средний возраст пациенток (среднее  $\pm$  СКО) составил для ГП «А»: среднее  $\pm$  СКО:  $67,62 \pm 8,64$ ; 68 (медиана), квартили – [62; 74], размах – 40–85 лет; для ГП «Б»:  $66,4 \pm 9,1$ , среднее  $\pm$  СКО:  $66,52 \pm 9,22$ ; 68 (медиана), квартили – [60; 73], размах – 40–85 лет.

Исследования проводили на 64-рядных компьютерных томографах, представленных в Таблице 2.7 главы 2. Протокол сканирования: 120 кВ; 0,828 питч, 50–100 мА (в зависимости от индекса массы тела). Разница состояла в применяемых фильтрах реконструкции (Kernels) FC 08 и FC 17, в ГП «А» и ГП «Б» соответственно. Поле обзора – от 320 до 500 мм.

Распределение пациентов по возрастным группам в ГП «А» и ГБ «Б» представлено на Рисунке 4.1, а, б.



**Рисунок 4.1** – Распределение пациентов по возрастным группам: **а** - в городской поликлинике «А»; **б** - городской поликлинике «Б»; **в** - сравнение распределения с популяционными данными (в) [42]



**Таблица 4.1** – Распределение пациентов (женщин) в городской поликлинике «А» и городской поликлинике «Б» по возрастным группам

<i>Возрастной диапазон</i>	<i>ГП «А»</i>	<i>ГП «Б»</i>
$40,0 < x \leq 50,0$	27	36
$50,0 < x \leq 60,0$	114	144
$60,0 < x \leq 70,0$	314	292
$70,0 < x \leq 80,0$	218	217
$80,0 < x \leq 90,0$	36	35
Итого	709	724

При анализе исследований пациентов старше 50 лет достоверных различий между группами не обнаружено (Т-тест,  $p = 0,086$ ); однако, при оценке по непараметрическому критерию Манна – Уитни [7], было получено различие на уровне  $p = 0,028$ ).

На Рисунке 4.1, в показано распределение пациентов по возрастным диапазонам в сравнении с популяционными данными [42].

Таким образом, характер распределения пациенток по возрастным группам был сходный в обеих медицинских организациях и отличался от среднепопуляционного распределения (Рисунок 4.1) [44].

#### **4.1.2. Кросс-калибровка с использованием фантома РСК ФК**

Для оценки сопоставимости получаемых в обеих поликлиниках данных ККТ, было выполнено исследование фантома РСК ФК1, собственной разработки [37].

Фантом РСК ФК1 является моделью предшествовавшей модели РСК ФК2, без моделирования жирового окружения с изготовлением моделей тел позвонков по упрощенной технологии. Фантом сканировали пятикратно, с использованием параметров, применяемых для сканирования пациентов в обеих клиниках.

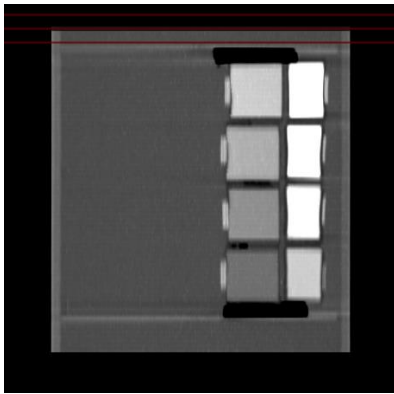
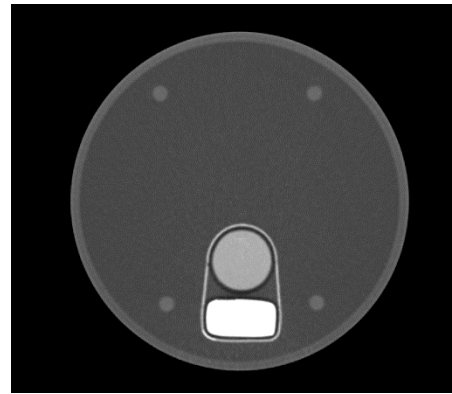
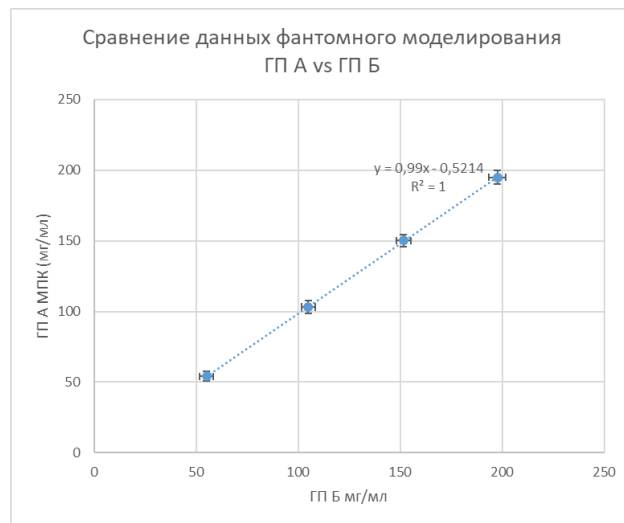
Результаты сканирования представлены на Рисунке 4.2.

Показаны сагиттальная реконструкция и аксиальный срез фантома.

Достоверных различий между результатами определения МПК для фантома в диапазоне 50-200 мг/мл не было показано.

Зависимость МПК ГП «А» = 0,99 МПК; ГП «Б» – 0,51; 0,418 SEE = 2,03 мг/мл; RMSSD ГП «А» = 2,17 мг/мл; RMSSD ГП «Б» = 1,80 мг/мл.

Различия между значениями МПК для ГП «Б» и ГП «А» недостоверны: для образцов с МПК: 50 мг/мл  $p = 0,23$ ; 100 мг/мл  $p = 0,23$ ; 150 мг/мл  $p = 0,32$ ; 200 мг/мл  $p = 0,139$ .

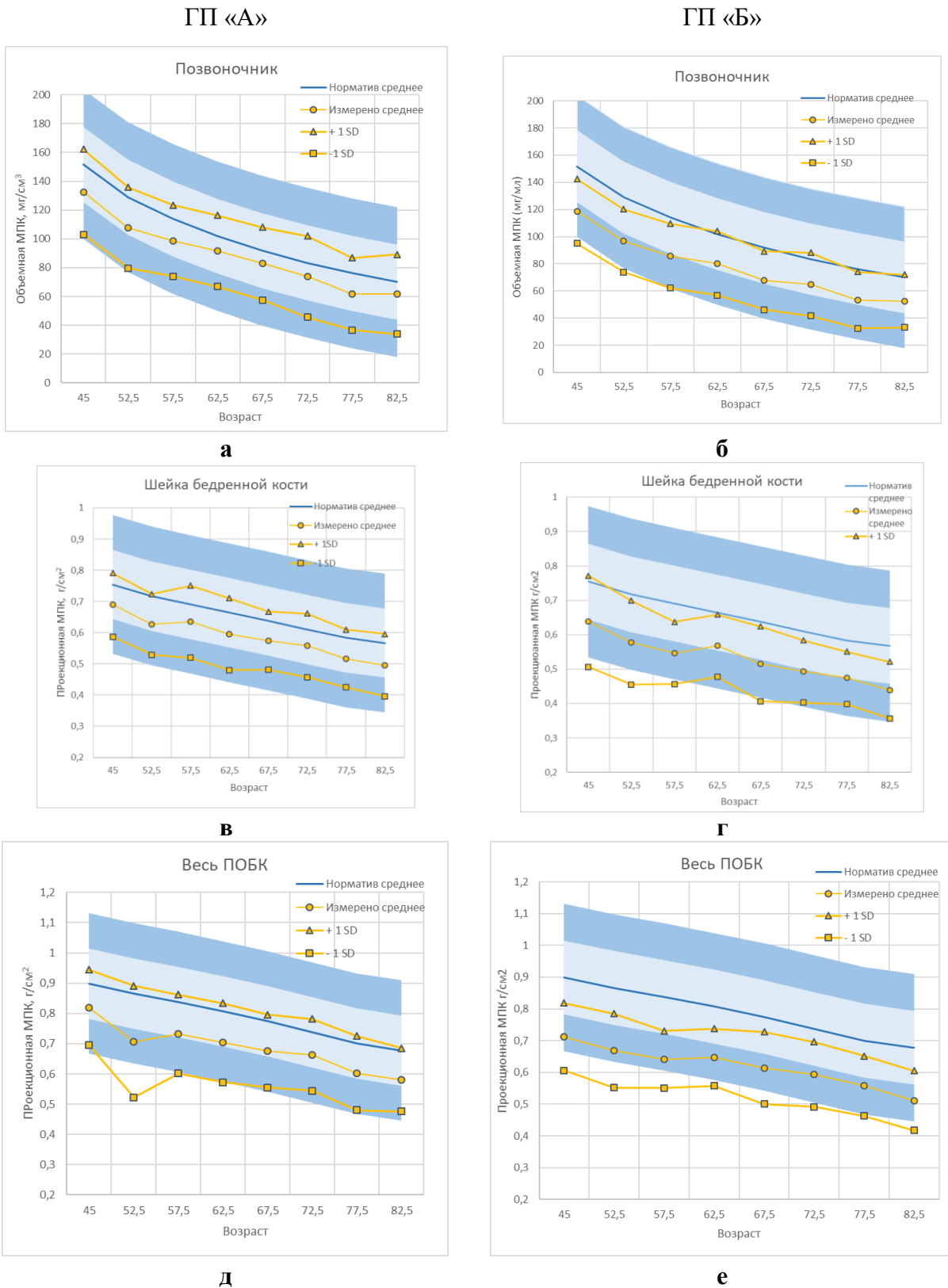
**а****б****в**

**Рисунок 4.2** – Компьютерные томографические изображения фантома РСК ФК1 (разработка средств контроля – фантом калиевый, первая модификация): **а** – в сакиттальной плоскости; **б** – в аксиальной; **в** – кросс-калибровочный график измерения объемной минеральной плотности кости при сравнении данных двух городских поликлиник: «А» и «Б». Показаны средние значения, доверительные интервалы соответствуют  $\pm 2$  СКО

#### 4.1.3. Сравнение возрастных зависимостей

Анализ результатов кросс-калибровки фантома показал, что измерения значений МПК не зависят от типа аппарата КТ (максимальная разница измеренных средних значений составила 2,7 мг/мл для модели позвонка плотностью 200 мг/мл). Смещение линии аппроксимации составило 0,52 мг/мл. КТ-изображения фантома РСК ФК1 представлены в аксиальной и сакиттальной проекции на Рисунке 4.2, а, б. Относительная погрешность  $\epsilon$  изменялась от 5,6 % (для 50 мг/мл) до –2,7 % мг/мл (для 200 мг/мл) для ГП «А», и от 7,6 % (для 50 мг/мл) до –1,4 % мг/мл для ГП «Б».

Полученные данные позволили достоверно сравнивать возрастное распределение МПК для трех зон центральной денситометрии методом ККТ для двух ГП «А» и Б. Результаты представлены на Рисунке 4.3.



**Рисунок 4.3** – Сравнение возрастной зависимости минеральной плотности кости для трех зон центральной денситометрии: городская поликлиника «А» (а, в, д); городская поликлиника «Б» (б, г, е). Результаты сравнены с нормативными кривыми для соответствующего возрастного диапазона

Методика сравнения полученных данных МПК с референсными базами, для указанных трех анатомических областей (зон центральной денситометрии) основана на расчете Z-критерия

для возрастного периода 40–85 лет, разделенного на 5-летние возрастные интервалы. Z-критерий характеризует отличие значения МПК относительно возрастной нормы, измеренного в долях соответствующего возрастного стандартного отклонения (СКО). Сравнение показателей проводилось для МПК позвоночника с нормативной базой Калифорнийского университета в Сан-Франциско (UCSF), а для проекционной МПК шейки бедра и проекционного отдела бедра – с базой, включенной в программное обеспечение ККТ используемых аппаратов (Рисунок 4.3).

Были рассчитаны средние значения МПК для одного 10-летнего интервала (40–49 лет) и последующих 5-летних интервалов (50–85) в обеих поликлиниках, примеры сопоставления для трех областей центральной денситометрии предоставлены на Рисунке 4.4. На графиках для каждой изучаемой анатомической области отмечены средние значения референсных показателей МПК; интервал  $\pm 1$  SD в виде полос, маркированных светло-синим цветом и  $\pm 2$ SD в виде полос, маркированных темно-синим цветом. На графиках отмечены, измеренные для соответствующих возрастных интервалов средние значения МПК для обследованных в двух ГП с отмеченным  $\pm$ СКО.

**Таблица 4.2** – Сравнение средних показателей Z-критерия, измеренных в единицах среднеквадратичного отклонения (СКО) относительно нормы, для соответствующих возрастных интервалов

Область сканирования	Среднее смещение относительно нормативных данных: Z-критерий (СКО) (достоверность смещения)		Среднее СКО, для позвоночника мг/мл, для бедра г/см <sup>2</sup> (отличие от нормативных в %)		Нормативное СКО, для позвоночника мг/мл, для бедра г/см <sup>2</sup>
	ГП «А»	ГП «Б»	ГП «А»	ГБ Б	
Позвоночник	-0,37 p = 0,033	-0,84 p = 0,002	25,69 -1,16%	23,36 -13,98	26 UCSF
ПОБ	-0,70 p = 0,014	-1,22 p = 0,000	0,127 9,50%	0,100 -13,66	0,116 NHANES III
ШБК	-0,54 p = 0,005	-1,06 SD p = 0,000	1,000 -9,8%	0,098 -11,29	0,111 NHANESIII

Были также оценены коэффициенты линейной регрессии для зависимостей МПК от возрастного интервала для трех центральных зон сканирования (ПОБ, ШБК, позвоночник) (Таблица 4.3).

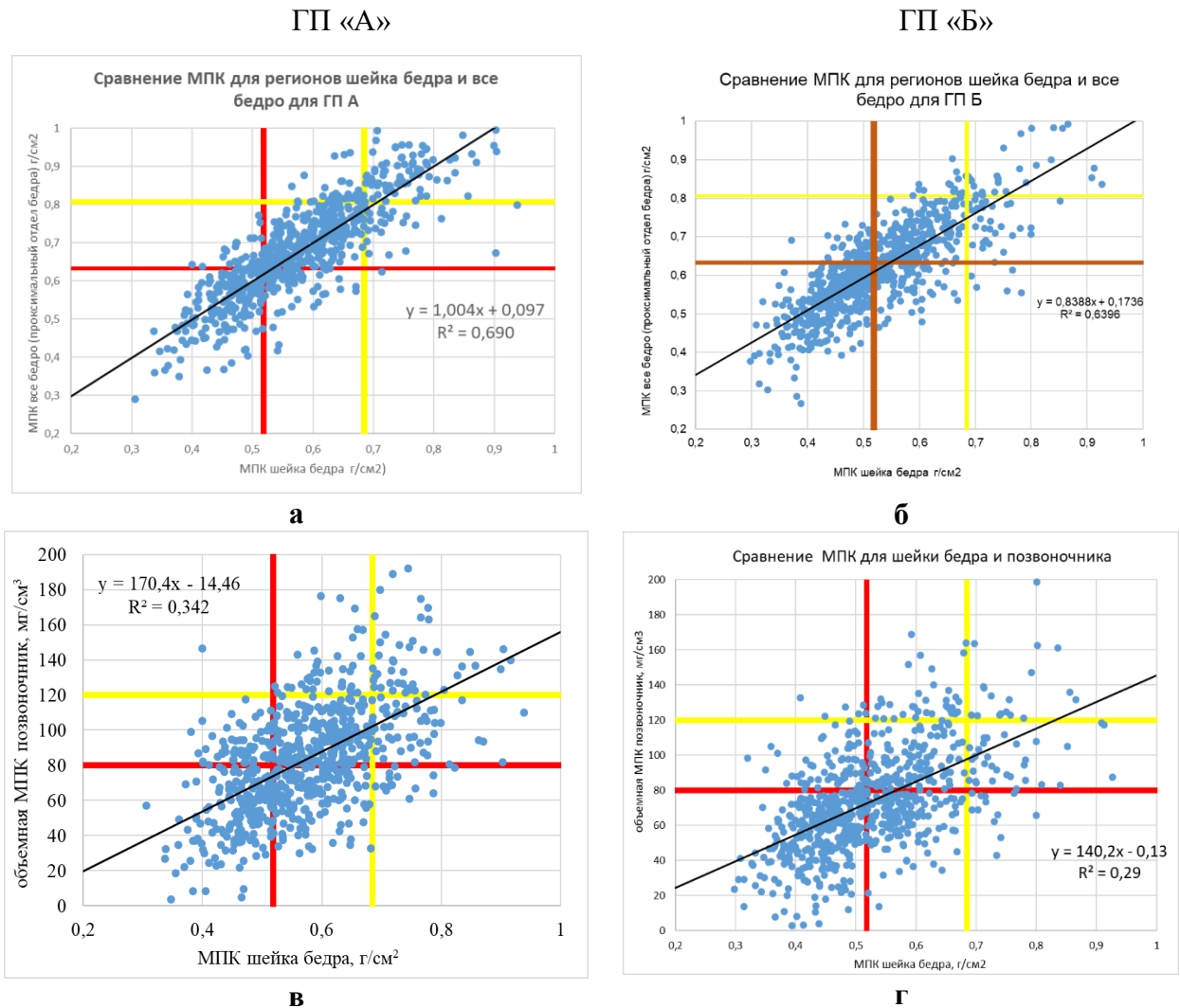
**Таблица 4.3** – Результат сравнения коэффициентов линейной регрессии для городских поликлиник «А» и «Б»

Область сканирования	Коэффициент наклона			Коэффициент смещения		
	ГП «А»	ГП «Б»	p-value	ГП «А»	ГП «Б»	p-value
ПОБ	-0,005	-0,004	0,06	1,05	0,92	0,01*
ШБК	-0,004	-0,003	0,26	0,855	0,812	0,43
Позвоночник	-1,81	-1,64	0,09	206,0	188,8	0,011*

*Примечание* – \* – отмечены достоверные различия

Рассматриваемые коэффициенты для уравнения линейной регрессии  $y = ax + b$ , где  $a$  – коэффициент наклона,  $b$  – коэффициент смещения. Помимо сравнения полученных показателей МПК

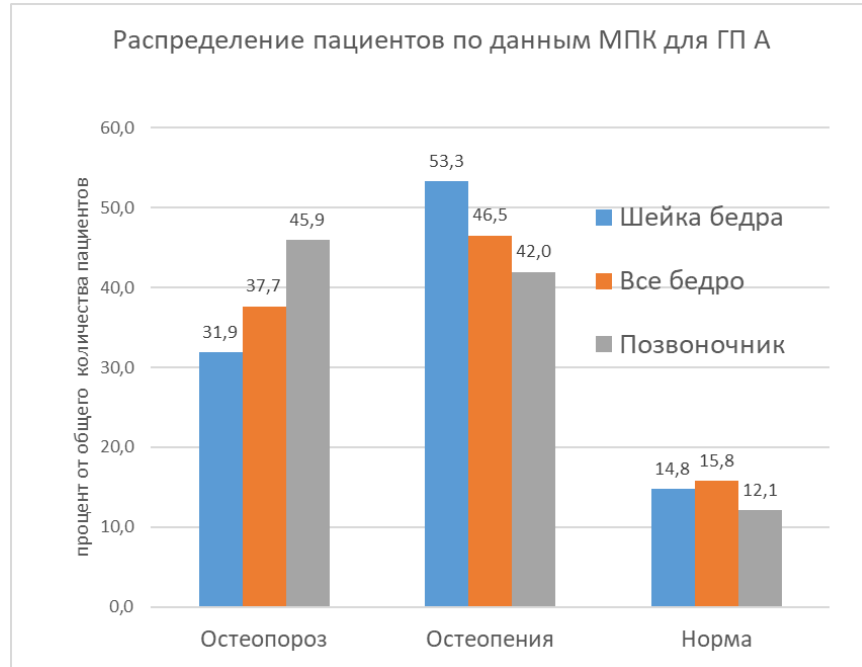
с нормативными значениями, было выполнено сравнение показателей МПК в различных областях ККТ, которое представлено на Рисунке 4.4.



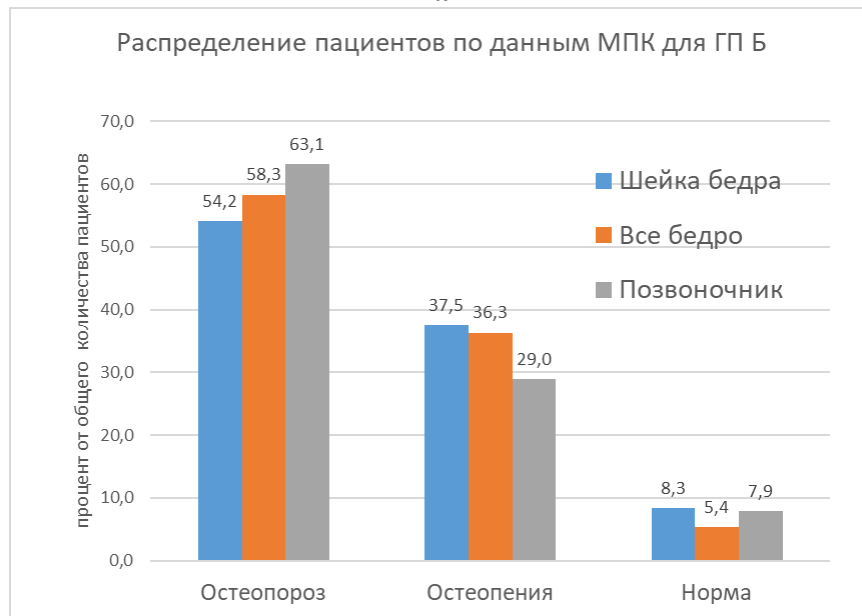
**Рисунок 4.4** – Сравнение результатов измерения минеральной плотности кости в трех областях центральной денситометрии: сравнения проводились с шейкой бедренной кости и проксимальным отделом бедра для городских поликлиник «А» (а) и «Б» (б); сравнения шейки бедренной кости и позвоночника для городских поликлиник «А» (в) и «Б» (г)

Для ГП «А»: показана выраженная достоверная корреляция между МПК всего ПОБК и шейки бедренной кости:  $R^2 = 0,69$ ;  $p = 0,00$ ; 95%-й доверительный интервал (ДИ): для смещения ( $b = 0,097$ ;  $p = 0,00$ ) ДИ  $[0,068; 0,127]$ , для угла наклона ( $a = 1,004$ ) ДИ  $[0,954; 1,053]$ ;  $p = 0,00$  (Рисунок 4.4, а). Показана достоверная, хотя и меньше, чем для ПОБК и шейки, корреляция между объемной МПК позвоночника и проекционной МПК для шейки бедренной кости  $R^2 = 0,34$ ;  $p = 0,00$ . Доверительный интервал для смещения ( $b = -14,46$ ) ДИ  $[-24,7; 4,2]$   $p = 0,005$  для угла наклона ( $a = 170,4$ ) ДИ  $[152,9; 187,9]$ ,  $p = 0,00$  (Рисунок 4.4, в). Для ГП «Б»: также была показана выраженная достоверная корреляция между МПК всего ПОБК и МПК шейки бедренной кости  $R^2 = 0,623$ ;  $p = 0,00$ . Доверительный интервал для смещения ( $b = 0,173$ ;  $p = 0,00$ ) ДИ  $[0,156; 0,207]$  для угла наклона ( $a = 0,838$ ;  $p = 0,00$ ) ДИ  $[0,777; 0,870]$  (Рисунок 4.4, б). Для ГП «Б» была показана

достоверная, хотя и меньшая чем для ПОБК и шейки корреляция между объемной МПК позвоночника и проекционной МПК для шейки бедренной кости  $R^2 = 0,29$  ( $p = 0,00$ ). Доверительный интервал для смещения ( $b = -0,136$ ;  $p = 0,97$ ) ДИ  $[-8,6; 8,4]$  – определение не достоверно. Для угла наклона ( $a = 140,2$ ;  $p = 0,00$ ) ДИ  $[124,3; 156,2]$  (Рисунок 4.4, г). Были оценены распределения пациентов по группам «остеопороз»/«остеопения»/«норма» (Рисунок 4.5).



а



б

**Рисунок 4.5** – Сравнение результатов возрастной зависимости минеральной плотности кости при выполнении количественной компьютерной томографии для трех областей центральной денситометрии по критериям «остеопороз»/«остеопения»/«норма» для городских поликлиник «А» (а) и «Б» (б). При исследовании минеральной плотности кости проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости оценка по Т-критерию согласно позициям ISCD 2019 [140], при оценке минеральной плотности кости позвоночника использованы критерии ACR 2018 [51]

Состояния «остеопороз»/«остеопения»/«норма» были оценены по критериям ВОЗ для проекционной МПК для ПОБК, что отражено в позиции ISCD 2019 [140] и нормативных данных ACR 2018 [51] для объемной МПК позвоночника. Без учета возрастного распределения исследованных пациентов в ГП «А» остеопороз был установлен у 413 из 582 пациентов старше 50 лет, что составляет 60 %; остеопения – у 238 (34 %), а нормальная МПК наблюдалась только у 40 человек (6 %). В ГП «Б» диагноз ОП был выставлен 560 из 698 пациентам старше 50 лет, что составляет 80,0 %, остеопения – у 132 пациентов (18 %), норма наблюдалась у 6 пациентов (менее 1 %).

После учета особенностей распределения пациентов в поликлиниках по возрастам, в сравнении с популяционным распределением [42] (Рисунок 4.1, в) были получены несколько меньшие показатели распределения ОП у пациенток относительно нормы и остеопении (Таблица 4.4). Количество пациенток с остеопорозом достоверно выше в ГП «Б». Однако полученные результаты превышают данные, отраженные в публикациях для ДРА [26] и ККТ позвоночника [88].

**Таблица 4.4** – Показатели распространенности остеопороза у женщин старше 50 лет, с учетом различных областей центральной денситометрии и корректировки по возрастному распределению [26; 88]

Женщины старше 50 лет (в %)	Данные литературы		Собственные результаты		
	DXA 3 анатомических зон (Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. [26])	ККТ позвоночника (Xiaoguang Cheng и др. [88])	ККТ только ШБК ГП «А»/ГП «Б»	ККТ только позвоночник ГП «А»/ГП «Б»	ККТ 3 анатомических зон ГП «А»/ ГП «Б»
Остеопороз	33,8	28,9	36,4/51,4	39,6/41,2	52/73
Остеопения	43,3	41,07	49,1/42,8	46,4/49,8	41/26

При сравнении собственных результатов исследования МПК, измеренных методом ККТ, с референсными показателями, отмечено статистически значимое снижение возрастных показателей МПК в обеих анализируемых поликлиниках. При сравнении результатов изменения МПК для двух поликлиник, достоверно показаны более низкие результаты МПК для всех зон центральной денситометрии в одной из поликлиник. Это можно объяснить разной стратегией назначения пациентам денситометрии, а также сканированием с различными фильтрами реконструкции (Kernel). При оценке клинических показаний к исследованию минеральной плотности кости не учитывались данные инструмента FRAX.

При выполнении ККТ показаны значимые коэффициенты корреляции между зонами центральной денситометрии (ШБК и ПОБ), которые соответствовали ранее опубликованным данным для ДРА. Полученные результаты позволяют рекомендовать выполнение ККТ только с фильтрами реконструкции, обеспечивающими корректировку эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка.

## **4.2. Анализ возрастного распределения минеральной плотности кости при выполнении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии**

Анализ распределения МПК в популяционных группах представляется актуальным для установления закономерностей распределения состояний «норма»/«остеопения»/ «остеопороз» у пациентов старших возрастных групп (старше 50 лет), в которых наибольший удельный вес имеет постменопаузальный остеопороз. Интерес представляет сравнение результатов денситометрии для различных МО поликлинического профиля в пределах одного региона проживания. Выделение групп с остеопорозом/остеопенией/нормой позволит проводить дальнейшие исследования таких пациентов в динамике. С учетом поступления данных в ЕРИС после 2018 года и ведения медицинской документации в ЕМИАС это может быть дополнительным источником данных для формирования групп риска. Сопоставление с данными FRAX способствует получению новых данных о распределении факторов риска в популяции и их значении в предсказании риска переломов. Это исследование актуально и для оценки экономического обоснования стоимости лечения остеопороза в масштабе мегаполиса.

### **4.2.1. Методология исследования**

Методология данного исследования: обработка данных денситометрии представлена в Таблице 4.5. Для анализа возрастной зависимости были выбраны пациенты, удовлетворяющие следующим критериям включения: мужчины и женщины, старше 20 лет, которым впервые выполнялась ДРА-денситометрия в выбранных медицинских учреждениях: ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ». Включены пациенты, которым проводились исследования трех зон центральной денситометрии, причем исследования ПОВ, ШБК и позвоночника выполнялись либо одномоментно, либо с интервалом не более 1 недели.

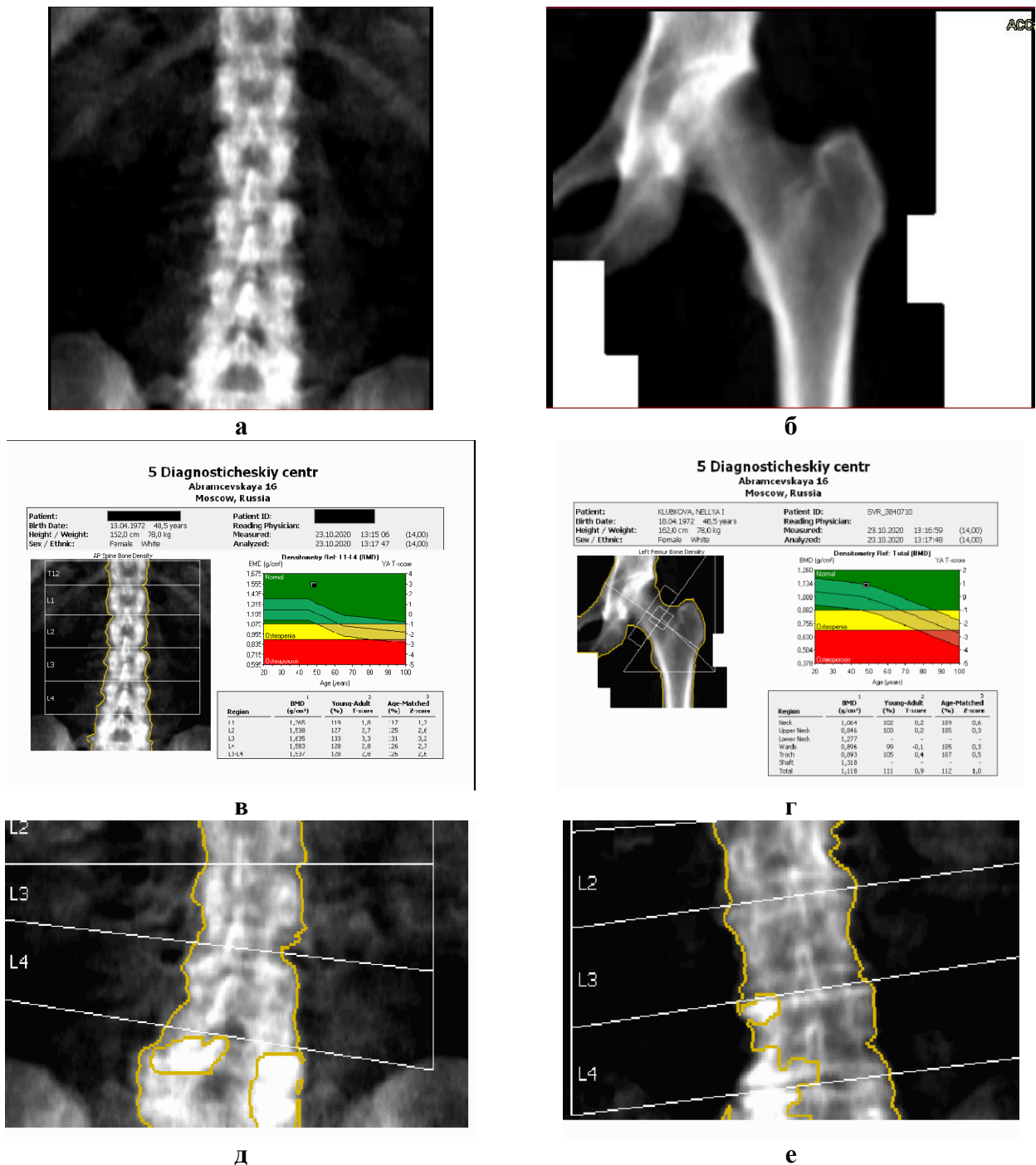
В соответствии с этапом 1 обработки данных была получена база данных в формате \*.mdb с ДРА Lunar Prodigy Advance, текущая версия программного обеспечения en CORE 14.00, установленного в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и «ГП № 2 ДЗМ», с прикрепленным контингентом 249 000 и 230 000 жителей, относящихся к Северо-Восточному и Юго-Восточному округам Москвы.

С 2020 года результаты исследований поступают в ЕРИС ЕМИАС, при этом экспортируются как сами изображения в формате DICOM (Рисунок 4.6, а, б), позволяющие более точно получить картину двухмерной визуализации, так и в составе отчетов, с возможностью оценки корректности разметки (Рисунок 4.6, в, г). Следует отметить, что большая часть артефактов, сопряженная с аномально высокими МПК вследствие возрастных дегенеративно-дистрофических изменений, корректировалась автоматически (Рисунок 4.6, д, е).



**Таблица 4.5** – Методология обработки данных двухэнергетической рентгеновской денситометрии

Этапы	Анализ базы данных для денситометра, установленного в поликлиническом звене МО города Москвы	Анализ базы данных NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey, Третье национальное исследование здоровья и питания) [195]
1	Получение данных с денситометра в формате *.mdb (Microsoft Access). Проведение калибровочных испытаний с помощью фантома РСК ФК2. Аудит выполненных исследований	Выгрузка данных NHANES III о МПК, МСК, площади для ШБК и ПОБ в формате CSV, TXT
2	Первичная обработка данных – формирование таблиц в формате *.xlsx в единообразном формате, анонимизация	Пересчет данных МПК в соответствии с публикацией (N. Binkley et al., 2005) (NHANES III в применении к Lunar GE)
3	Формирование групп для анализа; критериев включения: мужчины и женщины, старше 20 лет. Наличие данных МПК, МСК, площадь, Т-критерий для трех областей ШБК, ПОБ, позвоночник. Периодичность исследования: все исследования первичные – исследование каждой зоны либо в один день, либо с разницей не более 1 недели	Формирование групп для анализа; критерии включения, мужчины и женщины: Наличие данных МПК, МСК, площадь для исследуемых областей: ШБК, ПОБ, позвоночник
4	Распределение на возрастные интервалы, проверка на нормальность в пределах возрастных групп	Распределение на возрастные интервалы, проверка на нормальность в пределах возрастных групп
5	Анализ полученных результатов для анатомических областей. Сравнение данных: позвоночник; ПОБ и ШБК слева и справа; сравнение трех областей между собой. Оценка распределения количества состояний «остеопороз»/«остеопения»/«норма» у пациентов выбранной группы	Анализ полученных результатов для анатомических областей. сравнение ШБК и ПОБ между собой. Оценка распределения количества состояний «остеопороз»/«остеопения»/«норма» у пациентов выбранной группы по данным ПОБ, ШБК и позвоночника
6	Анализ возрастного распределения МПК для трех областей и сравнение с данными ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» и NHANES III (ШБК, ПОБ), NHANES 2005–2008 – позвоночник. Оценка достоверности различий по критериям дисперсионного анализа, критерию Стьюдента для выборок с разными дисперсиями	
7	Выделение групп для дальнейшего анализа (снижение МПК в трех регионах до уровня ОП, нормальные значения)	



**Рисунок 4.6** – Пример отчета исследований при помощи двухэнергетической рентгеновской денситометрии, выполненных в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», данные Единого радиологического информационного сервиса: **а, б** – в формате DICOM; **в, г** – в виде отчетов; **д, е** – примеры проявлений дегенеративно-дистрофических изменений и автоматического исключения склерозированных участков тел позвонков

#### 4.2.2. Результаты сканирования фантома

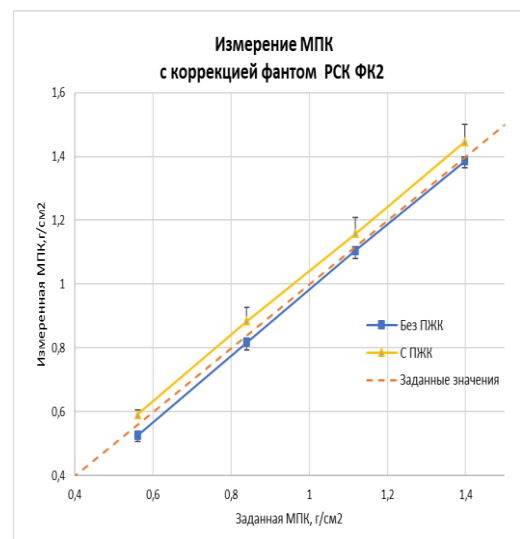
Для оценки точности и воспроизводимости выполнения исследований было проведено сканирование фантома РСК ФК2 (Рисунок 4.7, а, б) и получено хорошее согласование измеренных значений МПК с заданными (Рисунок 4.7, б). Воспроизводимость, измеренная как CV %, составила 0,83 % и 0,58 % в режимах с/без моделирования ПЖК и ручной коррекцией площади по-

звонков. Ранее были получены данные CV % 0,56 % и 0,68 % в аналогичных условиях сканирования и анализа результатов фантома для ДРА iDXA и 1,00 % и 1,05 % для ДРА Lunar Prodigy. Средняя относительная ошибка точности оценки МПК  $\epsilon$  % составила:  $-1,17$  % при сканировании без ПЖК и  $4,94$  % при сканировании с ПЖК. Полученные ранее данные ( $5,11$  % и  $1,74$ ) для аналогичных условий сканирования и анализа результатов фантома составили для ДРА iDXA и  $-6,12$  % и  $0,85$  % для ДРА Lunar Prodigy: сравнение с данными Таблицы 3.7 и собственными данными (Петряйкин А. В. и соавторы, 2018) [35]. Смещение МПК в сторону более высоких значений в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» связано с несколько заниженной измеряемой площадью кортикального блока.

В целом, получены хорошо согласующиеся данные с предыдущими результатами сканирования фантома РСК ФК2 на ДРА-сканере модели Lunar GE, коэффициенты вариации не превышают  $1$  %.



а



б

**Рисунок 4.7** – Результаты сканирования фантома РСК ФК2 (разработка средств контроля, фантом калиевый): **а** – сканирование фантома РСК ФК2 на ДРА-сканере в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» с учетом требований противоэпидемических мероприятий; **б** –линейная зависимость и соответствие измеренных значений от заданных на всем диапазоне моделирования минеральной плотности кости (МПК)

На этапе 2 (Таблица 4.6) было проведено объединение таблиц формата Access, полученных в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», в единую сводную таблицу и проведен пересчет результатов NHANES III. Пересчет МПК для ПОБ и ШБК проводился по формулам для конвертирования данных NHANES III в результаты ДРА Lunar [70]. Для пересчета данных МПК позвоночника L1–4 были использованы формулы (4.1–4.4), представленные в публикациях [262] и [119]:

$$\text{ШБК: } GELunar = 0,045 + 1,158 \times Hologic, \quad (4.1)$$

$$\text{ПОБ: } GELunar = 0,038 + 1,030 \times Hologic, \quad (4.2)$$

$$\text{Позвоночник: } GELunar = 0,0414 + 1,089 \times Hologic, \quad (4.3)$$

$$\text{Позвоночник: } GELunar = 0,054 + 1,074 \times Hologic \quad (4.4)$$

Результаты, с которыми проводилось сравнение, были получены на денситометрах Hologic: карандашного типа QDR-1000 в NHANES III [98], веерного типа QDR-4500 для NHANES 2005–2008 [70].

Данные о возрастном распределении МПК для позвоночника были получены из публикации [180], без проведения выгрузки данных.

#### 4.2.3. Алгоритм пересчета показателей МПК

На этапах 3 и 4 были сформированы группы для анализа с критериями включения: мужчины и женщины старше 20 лет, наличие данных МПК, МСК, площадь, Т-критерии для трех областей ШБК, ПОБ, позвоночник. Следует отметить, что согласно принятому внутреннему регламенту, в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» выполнялись исследования правого и левого бедра, что позволило провести их сравнение в дальнейшем. В ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» проводили сканирования только одного бедра (справа или слева). Для пациентов с исследованием двух конечностей в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» общее число исследований несколько ниже (Таблица 4.6).

**Таблица 4.6** – Краткая характеристика базы данных пациентов с первичными исследованиями при помощи двухэнергетической рентгеновской денситометрии из медицинских организаций ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»

Медицинские организации:	ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»	ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»
Количество пациентов	5781	2038
Диапазон возрастов	20–93 лет	20–91 год
Диапазон дат исследования	24.04.2012–19.10.2020	26.01.2015 21.10.2020
Мужчины:	448 (429 два бедра)	101*
– до 50	93 (20,7 %)	21 (20,1 %)
– после 50	355 (79,3 %)	80 (79,9 %)
Женщины:	5333 (5132 два бедра)	1937*
– до 50	443 (8,3 %)	163 (8,4 %)
– после 50	4890 (91,7 %)	1774 (91,6 %)
Женщины с данными о менопаузе (средний возраст – 48,8 лет)	315 (средний возраст – 48,8 лет)	1745 (средний возраст – 48,8 лет)
<i>Примечание</i> – * – проведены исследования одного бедра		

Были отобраны только первичные исследования, т.е. исследования бедра и позвоночника либо в один день, либо с разницей не более 1 недели. Разные сроки выполнения исследования позвоночника и ПОБ связаны с особенностями взаимодействия с фондом ОМС, осуществляющим оплату исследований. В настоящее время все исследования выполняются при одном посещении кабинета ДРА. Из анализа были исключены «выбросы», нулевые значения, а также значения МПК менее 0,3 г/см<sup>2</sup>, также были исключены повторные исследования.

Исходные данные включали 173 471 запись в двух базах денситометров, которые содержали информацию о 22 166 пациентах, из которых 1459 – мужчины, 20 707 – женщины. После применения критериев включения и исключения итоговая база данных содержала 5781 запись пациентов для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и 2038 – для ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ», общие данные о которых представлены в Таблице 4.6. Распределение исследованных пациентов по полу, возрастным диапазонам с данными о росте, весе и ИМТ представлено в Таблице 4.7.

При сравнении данных сканирования пациентов в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» с результатами нормативной базы NHANES III по возрастным диапазонам было добавлено разделение на 5-летние возрастные интервалы после 50 лет.

**Таблица 4.7** – Распределение пациентов по возрасту, среднему росту, весу и индексу массы тела в соответствующих возрастных группах в медицинских организациях ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»

Возрастные интервалы (В – возраст, годы)	Популяционные данные (чел.)	Объем группы (чел.)	Средний рост (см)	Средний вес (кг)	Средний ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Средний ИМТ по возрастным интервалам (кг/м <sup>2</sup> )
<b>Мужчины</b>						
20 < В ≤ 30	–	16	176,7	73,7	23,4	25,6
30 < В ≤ 40	–	32	176,5	76,6	24,4	
40 < В ≤ 50	–	45	180,4	88,1	29,2	
50 < В ≤ 60	766 010	106	190,1	95,4	31,5	29,4
60 < В ≤ 70	446 278	153	193,7	98,0	32,1	
70 < x ≤ 80	295 412	78	175,0	81,6	27,6	
80,0 < x ≤ 100	103 711	18	168,5	75,4	26,5	
	Итого: 1 611 411	Итого: 448	Общее среднее: 180,1	Общее среднее: 84,1	Общее среднее: 27,8	–
<b>Женщины (ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»)</b>						
20 < В ≤ 30	-	28	164,5	60,6	22,4	23,5
30 < В ≤ 40	-	95	171,3	66,3	22,6	
40 < В ≤ 50	-	320	173,5	76,9	25,5	
50 < В ≤ 60	951 529	1138	166,7	78,3	28,2	27,6
60 < В ≤ 70	639 431	2138	166,7	79,0	28,4	
70 < x ≤ 80	559 041	1272	166,6	75,8	27,3	
80,0 < x ≤ 100	290 460	342	162,8	70,9	26,7	
	Итого: 2 440 461	Итого: 5333	Общее среднее: 167,4	Общее среднее: 72,5	Общее среднее: 25,9	

Женщины (ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»)						
$20 < B \leq 30$	-	9	161,2	54,1	20,9	23,3
$30 < B \leq 40$	-	23	167,9	65,0	22,9	
$40 < B \leq 50$	-	131	165,9	70,8	26,1	
$50 < B \leq 60$	951 529	429	162,1	72,7	27,7	28,72
$60 < B \leq 70$	639 431	728	160,6	75,1	29,4	
$70 < x \leq 80$	559 041	489	157,9	72,7	29,3	
$80,0 < x \leq 100$	290 460	128	154,5	68,3	28,5	
	Итого: 2 440 461	Итого: 1937	Общее сред- нее: 161,4	Общее сред- нее: 68,4	Общее сред- нее: 26,4	

#### 4.2.4. Нормативные данные для определения состояний «остеопороз»/«остеопения» по T-критерию

В ходе работы были сопоставлены стандартное отклонение и пиковая костная масса у молодых пациентов 20–30 лет, используемые для расчета T-критерия для разных вариантов подсчета данных критериев.

Поскольку T-критерий определяется по формуле:

$$T\text{-критерий} = (MПК_{\text{измерение}} - MПК_{\text{норматив}}) / SKO_{\text{норматив}},$$

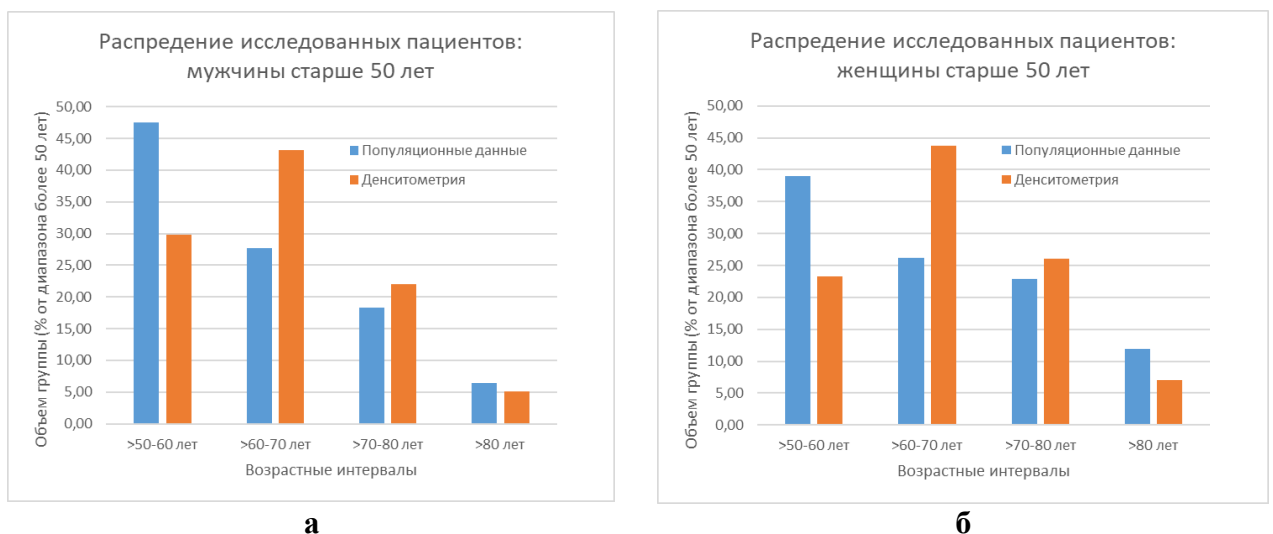
ключевое значение для корректного определения T-критерия имеет точное задание MПК и SKO у молодых пациентов в возрасте 20–30 лет, согласно позициям ISCD 2019. Эти результаты для различных источников представлены в Таблице 4.8, из которой следует, что данные, предоставляемые в графических отчетах Lunar, соответствуют обратным расчетам из полученной базы данных, и полностью соответствуют данным, полученным в публикации [70], посвященной корректировке внутренних стандартов Lunar, после обновления программного обеспечения и перехода к использованию унифицированной базы данных NHANES III для ПОБ и ШБК. Мы также показали, что полученные нами данные, с пересчетом согласно приведенным выше формулам нормативной базы NHANES III, хорошо согласуются с данными величинами, введенными в качестве референсных значений при расчете MПК. Относительные отклонения не превышают 0,5 % – для MПК ШБК. Полученные данные более значимо различаются относительно приведенных в диссертационной работе [17], так для MПК ШБК разница составляет 3,9 %, а для SD она составляет –9,7 %. Это может служить потенциально причиной гипердиагностики количества выявленных состояний сниженной MПК до уровня остеопороза.

**Таблица 4.8** – Сравнение полученных данных в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» с нормативными данными минеральной плотности кости у молодых пациентов, женщин 20–29 лет, из базы данных NHANES III, скорректированными в соответствии с алгоритмами пересчета для Lunar [70]

Нормативные данные/ Области сканирования		Собственные данные ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»		ШБК, ПОБ: N. Binkley [70]	NHANES III (исходные данные [195]) 20–29 лет, позв: А.С. Looker [180], пересчет по Н. Genant [119]	И. Захаров, Кемерово [17]
		Графические отчеты Lunar Prodigy	Lunar Prodigy, рассчитано по случайным данным N = 30			
ШБК	МПК <sub>макс</sub>	1,038	1,038	1,039	1,032	1,079
	СКО	0,139	0,139	0,139	0,138	0,101
ПОБ	МПК <sub>макс</sub>	1,008	1,008	1,008	1,003	–*
	СКО	0,126	0,126	0,126	0,124	–*
Позв. L1–L4	МПК <sub>макс</sub>	1,195	1,195	–*	1,190	1,177
	СКО	0,120	0,124	–*	0,118	0,177

*Примечание* – \* – данные не представлены

Для позвоночника, данные NHANES 2005–2008, пересчитанные по формуле, приведенной в публикации [56], отличаются на 0,5 % для средних значений МПК и на 1,6 % для СКО. Приведенные в диссертационной работе [17] различия составили 1,5 % для МПК и наиболее значительное из всех отмеченных расхождений – 47 % для СКО. Это в свою очередь могло приводить к гиподиагностике остеопороза, отмеченной в указанной работе. На этапе 5 при анализе распределения пациентов по возрастным группам, наибольшее внимание было уделено пациентам старше 50 лет, поскольку именно в старших возрастных группах развивается постменопаузальный остеопороз. На диаграммах (Рисунок 4.8, а, б) представлено относительное распределение пациентов в возрастных группах после 50 лет в сравнении с популяционным распределением. Несоответствие, отмеченное для групп >50–60 лет и >60–70 лет, потребовало корректировки полученного распределения на относительный объем возрастных групп. Популяционное распределение пациентов получено из данных переписи населения 2010 года с последующим уточнением (2012 год) [42].



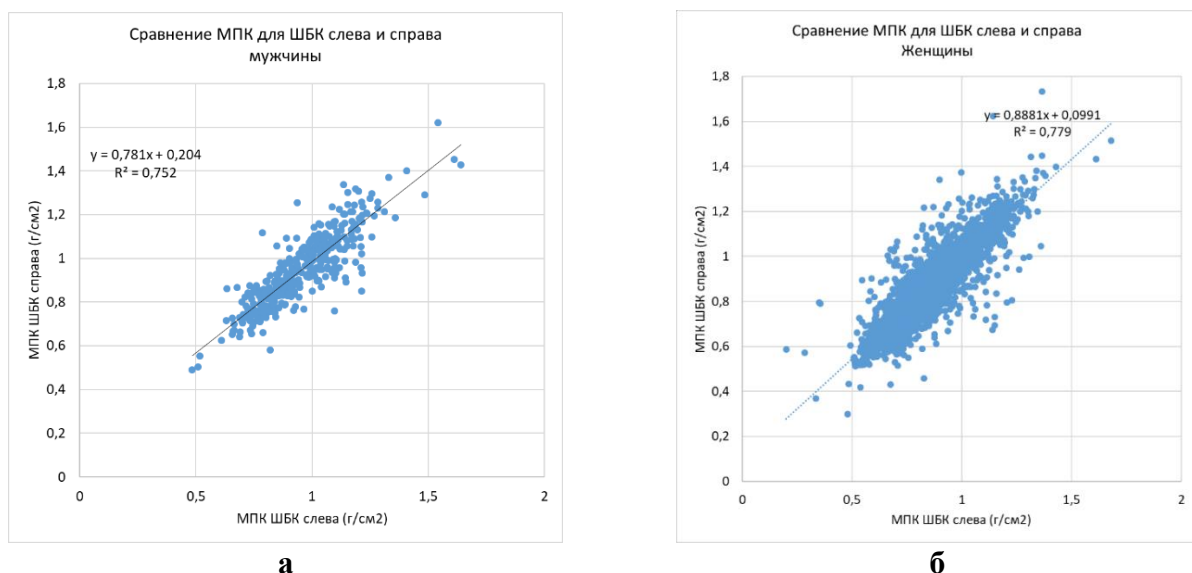
**Рисунок 4.8** – Распределение пациентов по возрастным группам (ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»), в процентах от общего количества населения и пациентов старше 50 лет: **а** – мужчины; **б** – женщины

При анализе распределения Т-критерия в возрастной группе старше 50 лет были получены данные о распределении пациентов по группам «остеопороз»/«остеопения»/«норма», представленные в Таблице 4.9.

**Таблица 4.9** – Распределение результатов выполненных исследований с определением состояний «остеопороз»/«остеопения»/«норма» при снижении минеральной плотности кости менее  $T = -2,5$  среднеквадратичного отклонения в одной из трех областей центральной денситометрии по данным ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»

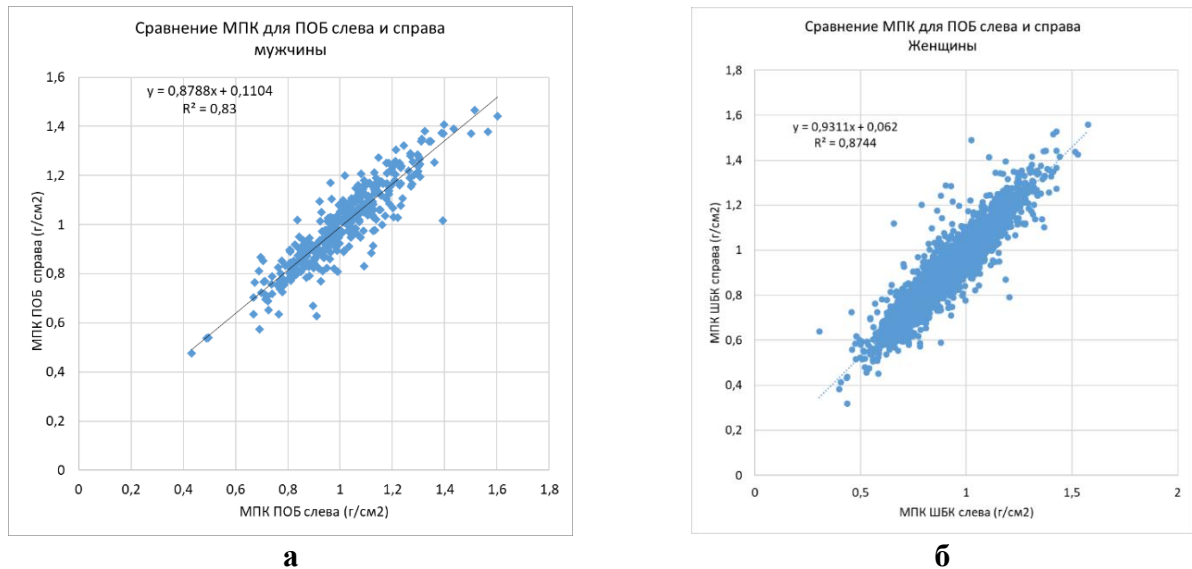
Состояния	По результатам денситометрии в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» (%)			Скорректированные на популяционное распределение (%)			
	Мужчины, N = 355	Женщины ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», N = 4890	Женщины ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ», N = 1974	Мужчины	Женщины ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»	Женщины ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»	Среднее/женщины
Доля с остеопорозом > 50 лет	18,87	28,18	29,65	<b>18,81</b>	27,25	28,82	<b>28,03</b>
Доля с остеопенией > 50 лет	47,04	51,92	54,00	<b>48,19</b>	51,17	53,50	<b>52,33</b>
Доля с нормой > 50 лет	34,08	19,90	16,35	<b>33,00</b>	21,58	17,68	<b>19,64</b>

При сравнении результатов МПК по анатомическим зонам ШБК и ПОБ при выполнении ДРА-исследования для правого и левого бедра были получены результаты, представленные на Рисунках 4.8 и 4.9. Разница данных показателей представлена в Таблицах 4.10, 4.11.



**Рисунок 4.8** – Сравнение минеральной плотности кости для анатомической области шейки бедренной кости, измеренные справа и слева у мужчин (а) и женщин (б) – ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»





**Рисунок 4.9** – Сравнение минеральной плотности кости для анатомической области проксимального отдела бедра: **а** - измеренных справа и слева у мужчин ; **б** - у женщин (медицинская организация ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»)

**Таблица 4.10** – Показатели средних значений, разницы и коэффициента линейной корреляции для минеральной плотности кости, измеренной для анатомической области шейки бедренной кости, справа и слева у мужчин и женщин

	МПК ШБК	Среднее (г/см <sup>2</sup> )	СКО (г/см <sup>2</sup> )	Разница (г/см <sup>2</sup> )	N	p (различие)	R <sup>2</sup>	p, коэфф. регрессии
Мужчины	Слева	0,951	0,170	0,0065	388	0,000	0,752	0,000
	Справа	0,945	0,163					
Женщины	Слева	0,839	0,138	-0,005	4788	0,000	0,779	0,000
	Справа	0,845	0,139					

**Таблица 4.11** – Показатели средних значений, разницы и коэффициента линейной корреляции для МПК, измеренной для анатомической области проксимального отдела бедра, справа и слева у мужчин и женщин

	МПК ПОБ мужчины	Среднее	СКО	Разница (г/см <sup>2</sup> )	N	p (различие)	R <sup>2</sup>	p коэфф. регрессии
Мужчины	Слева	1,007	0,171	0,011	388	0,0013	0,83	0,000
	Справа	0,995	0,165					
Женщины	Слева	0,902	0,151	0,0001	4788	0,825	0,874	0,000
	Справа	0,902	0,150					

#### 4.2.5. Сравнение показателей минеральной плотности кости при сканировании обоих бедер

Как уже отмечалось, особенность выполнения исследований в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» состояла в том, что сканирования выполнялись для обеих конечностей. При сравнении показателей МПК справа и слева, измеренных для анатомической области ШБК, получены небольшие, но достоверные различия у мужчин: МПК слева на 0,20 % выше, у женщин – на 0,14 % МПК слева ниже (Таблица

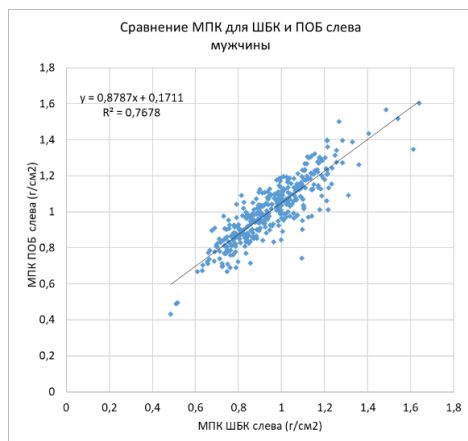
4.10). Для области ПОБ при сравнении измерений справа и слева показана небольшая достоверная разница для мужчин (слева на 0,27 % выше) и недостоверная разница у женщин (слева на 0,011 % выше). Следует отметить высокую чувствительность примененного статистического метода – парного критерия Стьюдента, допустимого в данном случае, поскольку измерения проводились у одних и тех же пациентов. Максимальное среднее значение разницы измеренных значений относительно усредненных показателей у мужчин для ПОБ: 0,27 % меньше, чем минимальный коэффициент вариации  $CV = 0,58 \%$ , полученный при исследованиях на фантоме при сканировании без ПЖК. Данные различия несут незначительный характер, что в целом согласуется с позицией ISCD 2019 [140] о возможности измерений МПК в проксимальном отделе бедра для любой из сторон.

#### 4.2.6. Сопоставление показателей минеральной плотности кости для различных анатомических областей

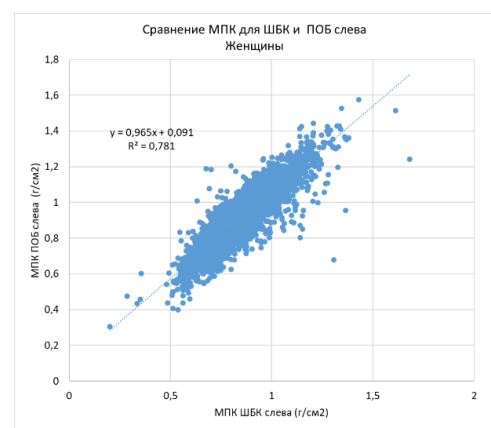
Были сопоставлены данные МПК в различных анатомических областях: в ШБК и ПОБ (слева) у мужчин и женщин (Рисунок 4.10, Таблица 4.12), а также сравнительные данные о МПК в ШБК (слева) и позвоночнике у мужчин и женщин (Рисунок 4.11, Таблица 4.13).

**Таблица 4.12** – Показатели коэффициента линейной корреляции для минеральной плотности кости, а также параметров линейной регрессии, при сравнении измерений для двух анатомических областей – шейки бедренной кости и проксимального отдела бедра слева у мужчин и женщин

Группы	$r$ (коэфф. линейной корреляции)	СКО $r$	$p$ (R)	Коэфф. линейной регрессии	СКО коэфф.	$p$
Мужчины	0,876	0,024	0,000	(b) 0,171	0,0237	0,000
				(a) 0,876	0,0246	0,000
Женщины	0,884	0,007	0,000	(b) 0,091	0,0062	0,00
				(a) 0,965	0,0074	0,00

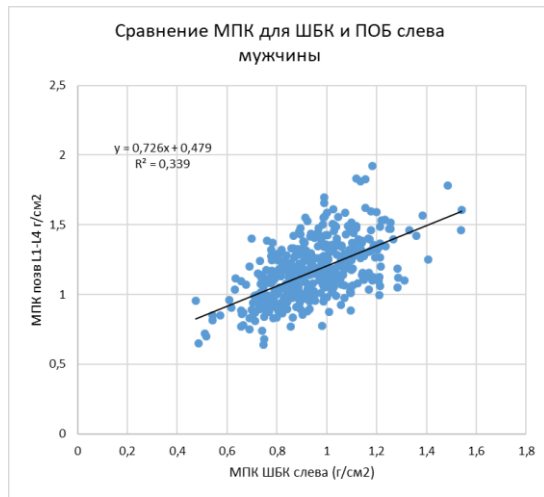


а

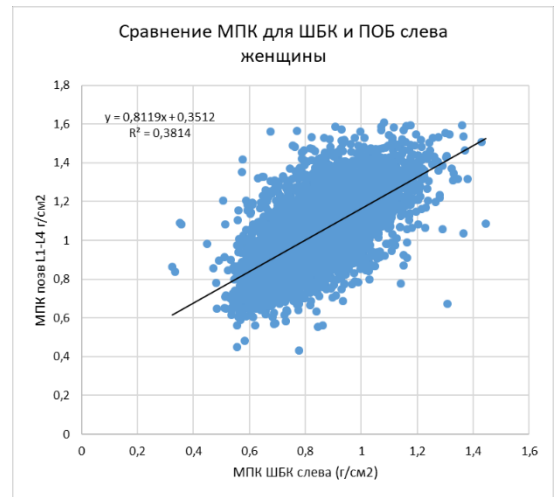


б

**Рисунок 4.10** – Сравнение минеральной плотности кости для анатомических областей шейки бедренной кости и проксимального отдела бедра: **а** - измеренные слева у мужчин; **б** - у женщин

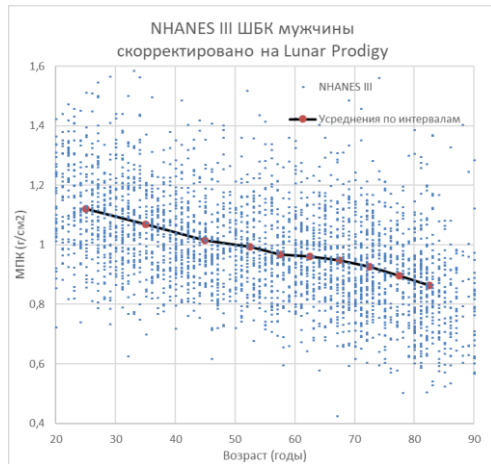


а

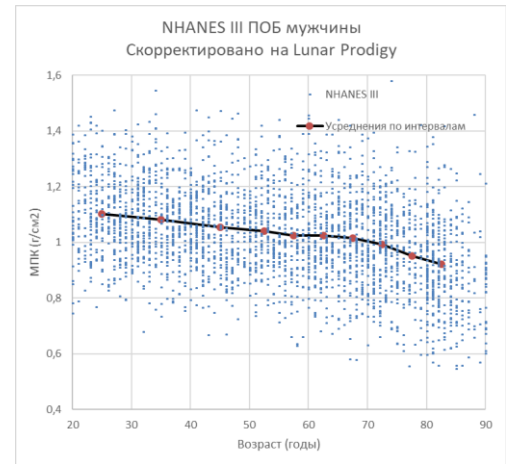


б

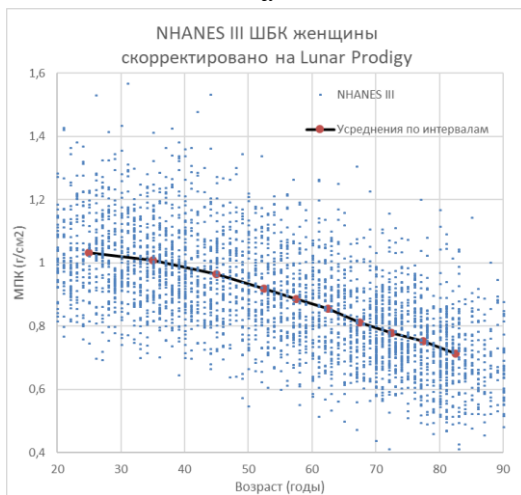
**Рисунок 4.11** – Сравнение минеральной плотности кости для анатомических областей шейки бедренной кости и позвоночника (L1–L4), проксимальный отдел бедра: **а** – измеренные слева у мужчин; **б** – у женщин



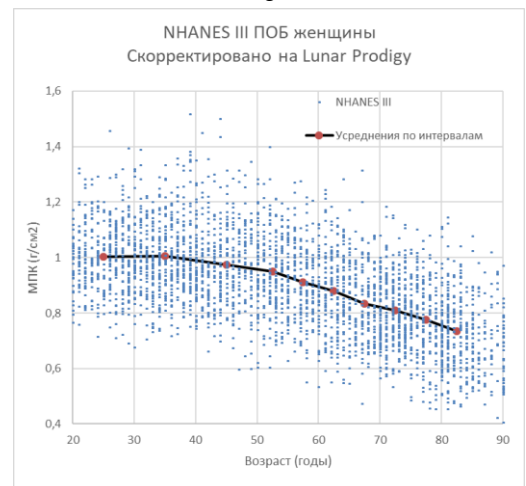
а



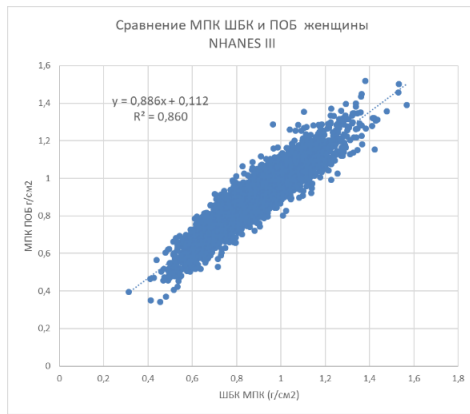
б



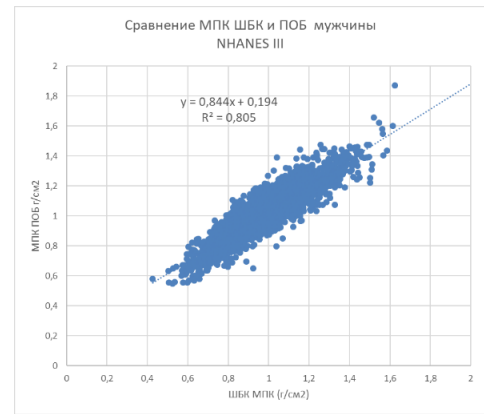
в



г



д



е

**Рисунок 4.12** – Распределение значений минеральной плотности кости в базе данных NHANES III в зависимости от возраста у мужчин и женщин для анатомических областей: (а, в) – шейка бедренной кости; (б, г) – проксимальный отдел бедра. Приведены индивидуальные измерения и усредненные значения по возрастным интервалам. Дополнительно приведены зависимости минеральной плотности кости проксимального отдела бедра от шейки бедренной кости: д – для женщин; е – для мужчин

**Таблица 4.13** – Показатели коэффициента линейной корреляции для минеральной плотности кости, а также параметров линейной регрессии, при сравнении измерений для двух анатомических областей – шейки бедренной кости (слева) и позвоночника (L1–L4) у мужчин и женщин

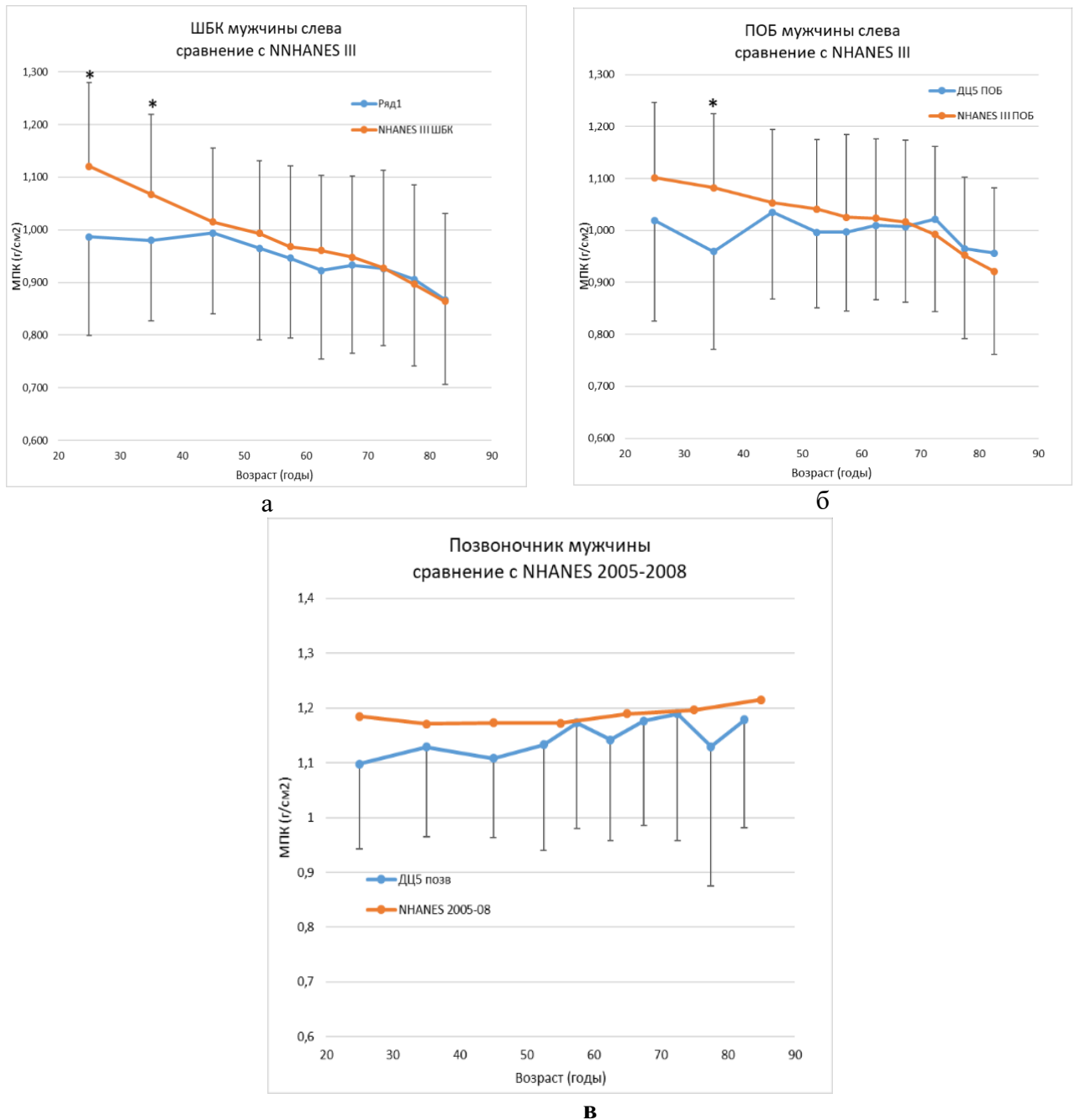
Группы	<i>R</i> (коэфф. линейной корреляции)	СКО <i>r</i>	<i>p</i> ( <i>R</i> )	Коэфф. линейной регрессии	СКО коэфф.	<i>p</i>
Мужчины	0,582	0,039		(б) 0,479	0,0469	0,00
				(а) 0,726	0,0490	0,00
Женщины	0,617	0,011		(б) 0,351	0,0123	0,00
				(а) 0,812	0,0145	0,00

На 6-м этапе выполнения исследования проводилось сравнение результатов МПК для трех областей центральной денситометрии по возрастным диапазонам в сопоставлении с данными нормативной базы пациентов, полученными при выгрузке из базы данных NHANES III [195], имеющейся в свободном доступе. Возрастные зависимости МПК для мужчин и женщин, полученные на основании данных NHANES III, представлены на Рисунке 4.11. На этих рисунках приведен весь пул значений МПК в зависимости от возраста, для мужчин и женщин.

#### 4.2.7. Оценка возрастного распределения минеральной плотности кости для различных анатомических областей

Выполнено сравнение значений МПК для возрастных интервалов от 20 до 90 лет с нормативными данными. Полученные значения для трех анатомических областей: ШБК, ПОБ, позвоночника (L1–L4), в сравнении с нормативными значениями NHANES III, NHANES 2005–2008 у мужчин представлены на Рисунке 4.12 и в Таблице 4.14. Для женщин – результаты показаны на

Рисунке 4.13 и в Таблице 4.15. Анализ возрастной зависимости МПК представлен для мужчин и женщин ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», для ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» – данные только для женщин ввиду небольшой выборки исследования мужчин.



**Рисунок 4.13** – Сравнение средних значений минеральной плотности кости и стандартных отклонений по возрастным интервалам для мужчин, обследованных в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», и данных NHANES III (шейка бедренной кости и проксимальный отдел бедра), NHANES 2005–2008 (позвоночник). Представлены данные для анатомических областей: **а** – шейка бедренной кости слева; **б** – проксимальный отдел бедра слева; **в** – позвоночник. Дополнительно указаны среднеквадратичное отклонение. Символом \* – отмечены достоверные отличия на уровне  $p < 0,05$

**Таблица 4.14** – Средние показатели минеральной плотности кости, среднеквадратичного отклонения (СКО), объемы групп сравнения и достоверность различий (для шейки бедренной кости и проксимального отдела бедра, где имеются исходные данные NHANES III) по возрастным интервалам, для шейки бедренной кости (**а**), проксимального отдела бедра (**б**), позвоночника L1–4 (**в**) для мужчин

**а**

Возрастные интервалы	Собственные исследования ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»			NHANES III			При $p < 0,05$ различия достоверны*
	ШБК, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ШБК СКО	Объемы групп	ШБК, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ШБК СКО	Объемы групп	
≥ 20–30	0,987	0,188	16	1,121	0,160	382	0,013*
≥ 30–40	0,980	0,153	32	1,068	0,151	415	0,003*
≥ 40–50	0,994	0,154	44	1,015	0,141	408	0,386
≥ 50–55	0,965	0,174	43	0,993	0,139	199	0,324
≥ 55–60	0,946	0,152	55	0,968	0,153	194	0,342
≥ 60–65	0,923	0,168	60	0,961	0,143	228	0,110
≥ 65–70	0,933	0,168	84	0,948	0,154	248	0,467
≥ 70–75	0,927	0,187	50	0,927	0,148	278	0,980
≥ 75–80	0,906	0,180	27	0,896	0,155	167	0,806
≥ 80	0,867	0,163	18	0,864	0,158	284	0,934
<b>Среднее</b>	<b>0,943</b>	<b>0,169</b>	-	<b>0,976</b>	<b>0,150</b>	-	-

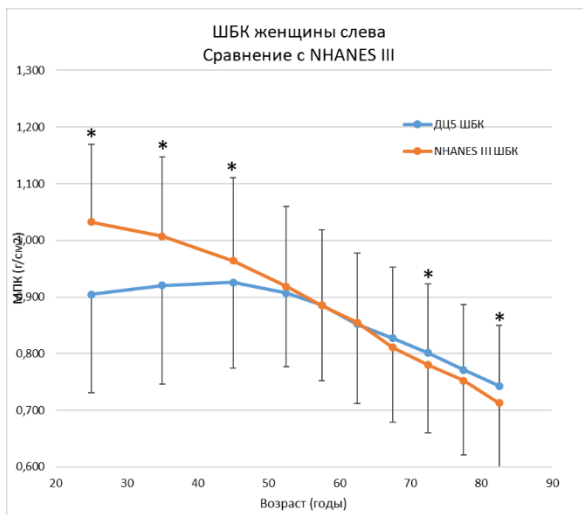
**б**

Возрастные интервалы	Собственные исследования ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»			NHANES III			При $p < 0,05$ различия достоверны*
	ПОБ, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ПОБ СКО	Объемы групп	ПОБ, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ПОБ СКО	Объемы групп	
≥ 20–30	1,019	0,188	16	1,102	0,144	382	0,101
≥ 30–40	0,959	0,149	32	1,082	0,142	415	0,000*
≥ 40–50	1,035	0,138	44	1,053	0,141	408	0,416
≥ 50–55	0,996	0,164	43	1,041	0,134	199	0,098
≥ 55–60	0,997	0,184	56	1,025	0,159	194	0,297
≥ 60–65	1,009	0,187	62	1,024	0,153	228	0,582
≥ 65–70	1,007	0,175	85	1,016	0,158	248	0,685
≥ 70–75	1,022	0,187	50	0,992	0,149	278	0,291
≥ 75–80	0,965	0,214	27	0,953	0,161	167	0,775
≥ 80	0,957	0,155	18	0,921	0,160	284	0,363
<b>Среднее</b>	<b>0,997</b>	<b>0,174</b>	-	<b>1,021</b>	0,150		

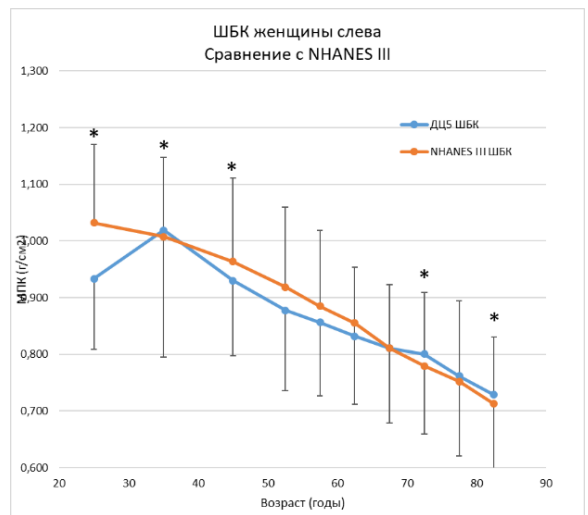
Продолжение таблицы 4.14

**В**

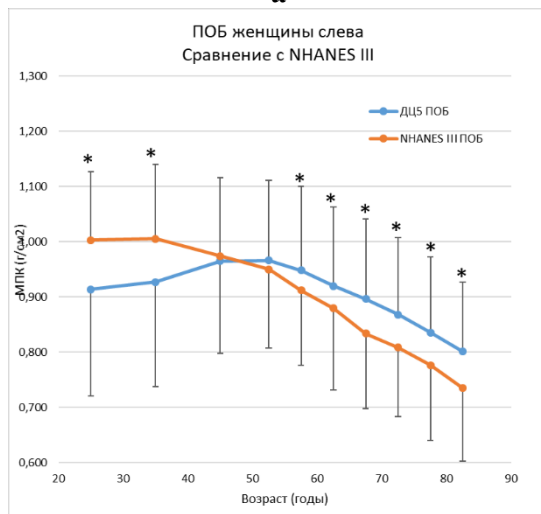
<i>Возрастные интервалы</i>	<i>Собственные исследования ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»,</i>			<i>NHANES III</i>
	<i>Позв. L1-L4, МПК (г/см<sup>2</sup>)</i>	<i>Позв L1-L4 СКО</i>	<i>Объемы групп</i>	<i>Позв. L1-L4, среднее МПК</i>
<i>≥ 20–30</i>	1,098	0,155	16	1,185
<i>≥ 30–40</i>	1,129	0,163	32	1,171
<i>≥ 40–50</i>	1,108	0,145	44	1,173
<i>≥ 50–55</i>	1,133	0,193	45	1,172
<i>≥ 55–60</i>	1,173	0,193	60	0,968
<i>≥ 60–65</i>	1,142	0,185	66	1,189
<i>≥ 65–70</i>	1,176	0,191	87	0,948
<i>≥ 70–75</i>	1,190	0,232	45	1,197
<i>≥ 75–80</i>	1,130	0,255	25	0,896
<i>≥ 80</i>	1,179	0,197	18	1,215
<i>Среднее</i>	1,146	0,191	–	1,186



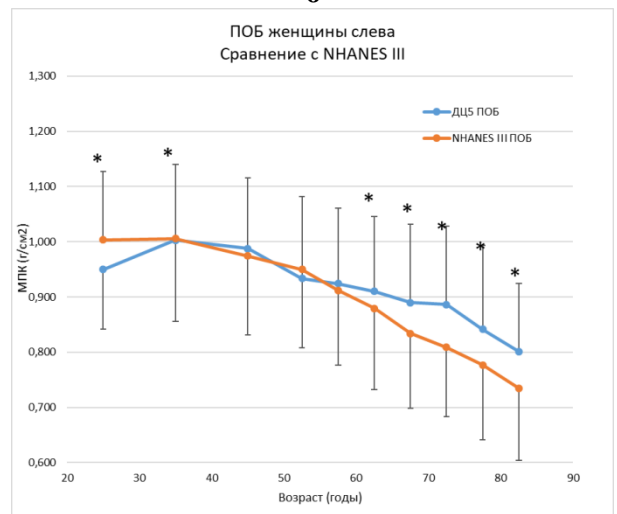
а



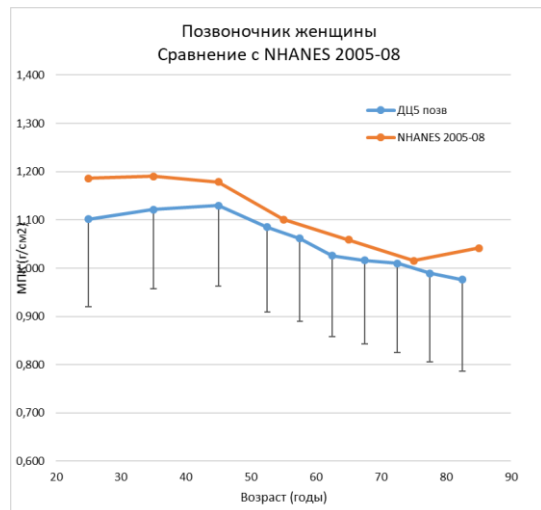
б



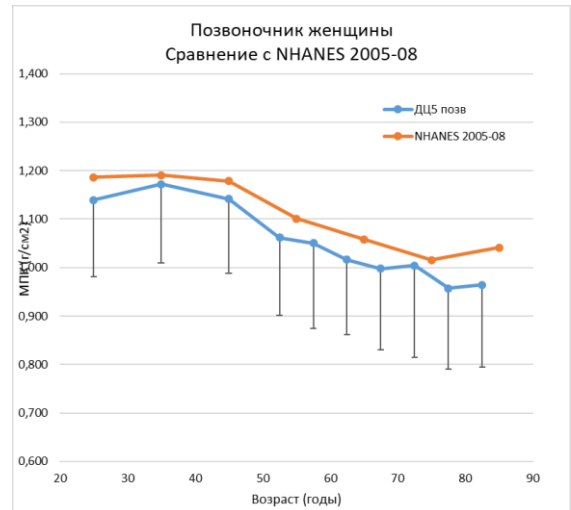
в



г



д



е

**Рисунок 4.13** – Сравнение средних значений минеральной плотности кости и стандартных отклонений отклонений по возрастным интервалам для женщин: (а, в, д) – обследованных в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»; (б, г, е) – ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» в сравнении с NHANES III; (а, б) – шейка бедренной кости; (в, г) – проксимальный отдел бедра; (г, д) – позвоночник, сравнение с NHANES 2005–2008



**Таблица 4.15** – Средние показатели минеральной плотности кости, среднеквадратичных отклонений (СКО), объемы групп сравнения и достоверность различий (для шейки бедренной кости и проксимального отдела бедра, где имеются исходные данные NHANES III) по возрастным интервалам, для шейки бедренной кости (**а**), проксимального отдела бедра (**б**), позвоночника L1–4 (**в**) у женщин

**а**

Возрастные интервалы	Собственные исследования ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»,			NHANES III			При $p < 0,05$ различия достоверны*
	ШБК, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ШБК СКО	Объемы групп	ШБК, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ШБК СКО	Объемы групп	
≥ 20–30	0,904	0,174	28	1,032	0,138	409	0,001*
≥ 30–40	0,920	0,174	92	1,007	0,140	518	0,000*
≥ 40–50	0,926	0,151	305	0,964	0,147	444	0,001*
≥ 50–55	0,907	0,130	439	0,918	0,141	230	0,298
≥ 55–60	0,886	0,134	675	0,885	0,134	220	0,924
≥ 60–65	0,852	0,126	940	0,855	0,143	246	0,734
≥ 65–70	0,827	0,125	1110	0,811	0,131	208	0,090
≥ 70–75	0,801	0,122	674	0,780	0,120	323	0,010*
≥ 75–80	0,771	0,116	538	0,752	0,132	233	0,059
≥ 80	0,743	0,108	331	0,713	0,124	266	0,002*
<b>Среднее</b>	<b>0,854</b>	<b>0,136</b>		<b>0,872</b>	<b>0,135</b>		

Продолжение таблицы 4.15

**б**

Возрастные интервалы	Собственные исследования ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»,			NHANES III			При $p < 0,05$ различия достоверны*
	ПОБ, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ПОБ СКО	Объемы групп	ПОБ, среднее МПК (г/см <sup>2</sup> )	ПОБ СКО	Объемы групп	
≥ 20–30	0,914	0,193	27	1,003	0,124	409	0,025*
≥ 30–40	0,927	0,189	93	1,006	0,134	518	0,000*
≥ 40–50	0,965	0,167	305	0,974	0,142	444	0,430
≥ 50–55	0,966	0,145	440	0,950	0,142	230	0,164
≥ 55–60	0,949	0,152	676	0,912	0,135	220	0,001*
≥ 60–65	0,920	0,143	940	0,880	0,148	246	0,000*
≥ 65–70	0,897	0,145	1113	0,834	0,135	208	0,000*
≥ 70–75	0,868	0,139	672	0,809	0,125	323	0,000*
≥ 75–80	0,836	0,137	540	0,777	0,136	233	0,000*
≥ 80	0,802	0,125	330	0,735	0,132	266	0,000*
<b>Среднее</b>	<b>0,904</b>			<b>0,888</b>	<b>0,135</b>		

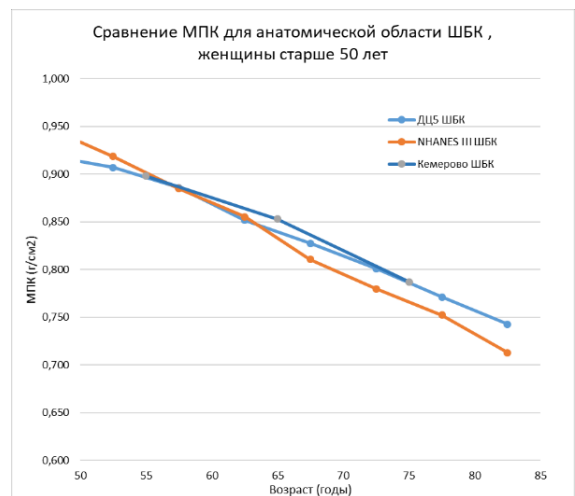
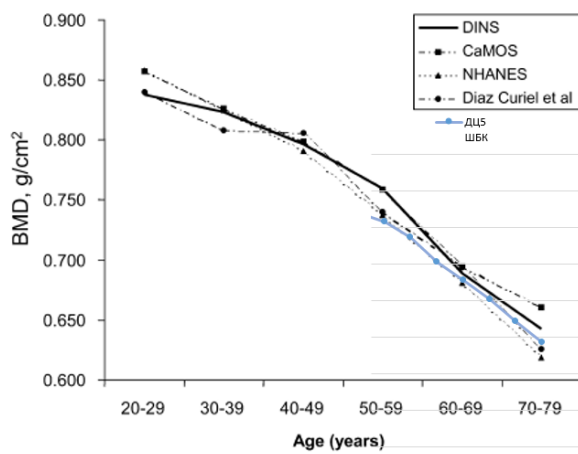
**В**

Возрастные интервалы	Собственные исследования ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»			NHANES 2005–2008
	Позв. L1–L4, МПК (г/см <sup>2</sup> )	Позв L1–L4 СКО	Объемы групп	Позв. L1–L4, среднее МПК
≥ 20–30	1,102	0,182	28	1,18604
≥ 30–40	1,122	0,165	94	1,19036
≥ 40–50	1,130	0,167	317	1,17848
≥ 50–55	1,085	0,176	448	1,10072
≥ 55–60	1,061	0,171	686	1,10072
≥ 60–65	1,026	0,167	971	1,0586
≥ 65–70	1,016	0,173	1156	1,0586
≥ 70–75	1,010	0,185	706	1,0154
≥ 75–80	0,990	0,184	560	1,0154
≥ 80	0,976	0,189	340	1,04132
<b>Среднее</b>	<b>1,052</b>	<b>0,176</b>	-	1,110

В Таблице 4.16 представлены данные сравнения с нормативными базами NHANES III, NHANES 2005–2008 для возрастных интервалов 20–50 лет и старше 50 лет. Средняя разность МПК приведена в абсолютных значениях (в г/см<sup>2</sup>), рассчитанных по формуле МПК = (среднее (МПК ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» – МПК NHANES III), и относительных (%). Также показатели выражены в значениях СКО. Собственные данные представлены для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» (мужчины и женщины) и для ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» (женщины).

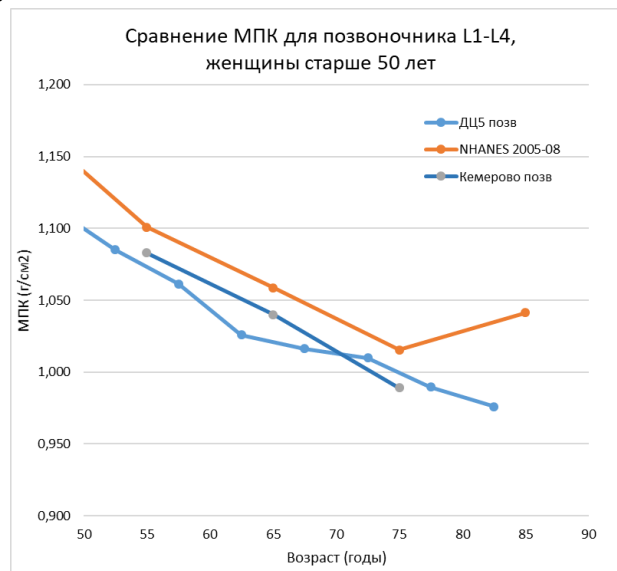
**Таблица 4.16** – Разница минеральной плотности кости между собственными данными и NHANES III, выраженная в абсолютных и относительных показателях

Возрастной интервал	Хар-ки выборки (пол, МО)	ΔШБК			ΔПОБ			ΔПозвоночник		
		г/см <sup>2</sup>	%	СКО	г/см <sup>2</sup>	%	СКО	г/см <sup>2</sup>	%	СКО
20–50 лет	М.	–0,08	–7,42	–0,58	–0,07	–6,88	–0,59	–0,02	–2,03	–0,20
Старше 50 лет	М.	–0,01	–1,34	–0,09	0,00	–0,17	–0,02	0,00	0,02	0,00
20–50 лет	Ж, ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»	–0,08	–8,32	–0,61	–0,06	–5,89	–0,47	–0,07	–5,68	–0,56
	Ж, ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»	–0,04	–3,97	–0,29	–0,04	–1,41	–0,11	–0,03	–2,88	–0,28
Старше 50 лет	Ж, ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»	0,01	1,42	0,07	0,05	5,99	0,39	–0,04	–3,46	–0,30
	Ж, ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»	–0,01	–0,59	–0,05	–0,01	5,24	0,33	–0,05	–4,93	–0,43



а

б



в

**Рисунок 4.14** – Графическое сопоставление данных собственных исследований (ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ») при анализе возрастного распределения минеральной плотности кости у женщин старше 50 лет в сравнении с литературными источниками: **а** – для шейки бедренной кости в сравнение с зарубежными данными по публикациям [213, 249, 101] (для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» данные пересчитаны на Hologic); **б** – для шейки бедренной кости сравнение с российскими данными для Кемеровской области [16] и NHANES III; **в** – для позвоночника сравнение с российскими данными для Кемеровской области [16]

Таким образом, исследование с использованием фантома показало хорошую согласованность измеренных и заданных значений МПК. Воспроизводимость, измеренная как коэффициент вариации CV %, в режимах с/без моделирования подкожно-жировой клетчатки составила 0,83 % и 0,58 % соответственно. Возрастная зависимость минеральной плотности кости, без гендерных различий закономерно делится на два возрастных интервала:

1) от 20 до 50 лет – со сниженными, относительно нормативных, показателями МПК, что, вероятно, соответствует состояниям вторичного остеопороза;

2) старше 50 лет – отмечено хорошее соответствие полученных собственных и нормативных данных NHANES III 2005–2008, что вероятно, соответствует популяционному распределению минеральной плотности.

Для женщин старше 50 лет показано хорошее соответствие возрастного распределения МПК для шейки бедренной кости относительно данных NHANES III. Для всего проксимального отдела бедра выявлено превышение полученных значений МПК относительно нормативных значений NHANES III. Для МПК позвоночника показано занижение полученных данных относительно NHANES 2005–2008. Для мужчин старше 50 лет установлены недостоверные возрастные изменения относительно NHANES III для проксимального отдела бедра. Для МПК позвоночника выявлено занижение полученных данных относительно NHANES 2005–2008. Показаны близкие значения МПК для бедренной кости справа и слева, что подтверждает позицию ISCD об идентичности данных измерений. Показана высокая корреляция МПК между анатомическими областями ШБК и ПОБ  $R = 0,88$ ; и меньшая для ШБК и позвоночник L1–4 R = (0,58 – 0,62).

#### **4.3. Сравнение асинхронной количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии**

Согласно данным федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу [3] и положений Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2019 г.), основным методом измерения МПК является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) [140].

Следует отметить что метод ДРА обладает рядом недостатков, например, исследования поясничного отдела позвоночника (в меньшей степени проксимального отдела бедра) чувствительны к дегенеративным изменениям (костные разрастания при остеохондрозе и спондилезе, обызвествления сосудистого характера) [177; 45]. Другим достоверным методом измерения МПК является количественная компьютерная томография (ККТ), основной недостаток которой – большая дозовая нагрузка на пациента [96; 177]. Высокая стабильность параметров сканирования современных сканеров, позволяет помимо синхронного сканирования фантома с пациентом [83], проводить асинхронную ККТ [79], с периодическим сканированием калибровочного фантома,

которую возможно применять для оппортунистического скрининга, т. е. ретроспективно, на основе результатов КТ-исследований, выполненных с другими целями, например, КТ органов брюшной полости, грудной клетки, позвоночника, и др.

Результаты сравнительных исследований – синхронной ККТ, выполненной при стандартных дозовых нагрузках, и ДРА [83; 159; 273] демонстрируют хорошую сопоставимость методов при оценке проекционной МПК для ПОБ и ШБК. Эти данные позволили сформировать позиции ISCD в отношении возможности диагностики ОП, назначения, мониторинга лечения и контроля возрастных измерений МПК по данным ККТ. При анализе данных публикаций было показано, что объем выборок был относительно небольшим – от 33 до 152 человек, не проводились сравнения значений проекционной МПК области проксимального отдела бедра при проведении прямой асинхронной ККТ и ДРА.

Таким образом, целью работы является сравнение методов измерения минеральной плотности кости: асинхронной ККТ в режиме со сниженной дозовой нагрузкой и ДРА для подтверждения гипотезы о сопоставимости измерений.

В выполнение исследовательского проекта сравнения ККТ и ДРА включались пациенты, имеющие следующие признаки:

- возраст старше 45 лет и младше 85 лет;
- наличие направления на остеоденситометрию.

Критерии исключения из исследования:

- наличие инородных металлических объектов в области поясничных позвонков и тазобедренного сустава;
- наличие противопоказаний к проведению исследований на компьютерном томографе;
- заболевания, связанные с распространенной деструкцией костной ткани (лейкозы, миеломная болезнь, множественные метастазы в кости и др.);
- посттравматические изменения в местах проведения измерений МПК.

Проведение у пациентов противоостеопоротической терапии не влияло на выполнение исследований, однако уделялось внимание заполнению соответствующих разделов анкеты FRAX. Проводимое исследование не предполагало ограничений включения пациента в зависимости от имеющихся у диагнозов по основным соматическим заболеваниям, однако для проспективного наблюдения за выбранной когортой пациентов они учитывались.

Исследования были выполнены на базе двух медицинских организаций.

Для проведения асинхронной ККТ использовался программно-аппаратный комплекс – QSTPRO™. С целью снижения лучевой нагрузки на пациента были реализованы два протокола сканирования, описанные в главе 2.

Для проведения исследования пациентов по методу ДРА использованы принятые в практике методики в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Исследования выполнены на денситометре модели Prodigy Advance (Lunar, GE), который проходил ежедневную проверку качества.

На КТ калибровка проводилась 1 раз в месяц с помощью асинхронного калибровочного модуля Model 4 при использованном для исследований пациентов напряжении 120 кВ и для трех полей обзора M, L, LL, согласно рекомендациям производителя программы QCTPro.

На использованном при исследовании пациентов ДРА также проводился ежедневный контроль качества с применением внутреннего фантома, в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Проводился сравнительный анализ методик ККТ и ДРА для области проксимального отдела бедра. В сравнение включены следующие параметры для области шейки бедра и проксимальный отдел бедра в целом («все бедро»):

- проекционная МПК;
- минеральное содержание кости (МСК);
- площадь;
- Т-критерий.

С целью увеличения объема выборки в сравнение включались данные как по левому бедру, так и по правому. Для метода ККТ Т-критерий рассчитывался с применением популяционной базы производителя (manufacturer's CTXA reference data) [217].

Проведено также сравнение распределения числа пациентов в соответствии с установленным диагнозом (остеопороз, сниженная минеральная плотность костной ткани, норма) по критериям ВОЗ для ДРА [155] и аналогичным критериям для ККТ проксимальной отдела бедра, согласно позициям ISCD 2019 [140]. Для распределения пациентов по диагнозам, для ККТ позвоночника использовали критерии ACR, предложенные Американской коллегией рентгенологов [51], данные показатели в проведенном исследовании не анализировались.

Была выполнена проверка на соответствие распределения полученных значений – нормальному закону распределения по критерию Колмогорова – Смирнова [7]. Сравнение указанных параметров (МПК, МСК, площади и Т-критерия) проводилось по методу Блэнда – Альтмана с оценкой наличия тренда. Проверка гипотезы о равенстве нулю смещения между соответствующими данными для DXA и QCT выполнялась по одновыборочному Т-критерию. Также рассчитывались коэффициент корреляции Пирсона [7] и параметры линейной зависимости между ДРА и ККТ для показателей состояния костной ткани (МСК, площади, МПК и Т-критерия). Уровень статистической значимости установлен  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 12.0.

В исследование включены 40 женщин, 6 мужчин, возраст которых составлял (среднее  $\pm$  стандартное квадратичное отклонение, СКО)  $69,9 \pm 9,9$  лет (медиана –72 года), и индекс массы тела  $28,0 \pm 5,0$  кг/м<sup>2</sup> (медиана 28,1 кг/м<sup>2</sup>). 30 человек имели ИМТ выше нормального значения (25 кг/м<sup>2</sup>).

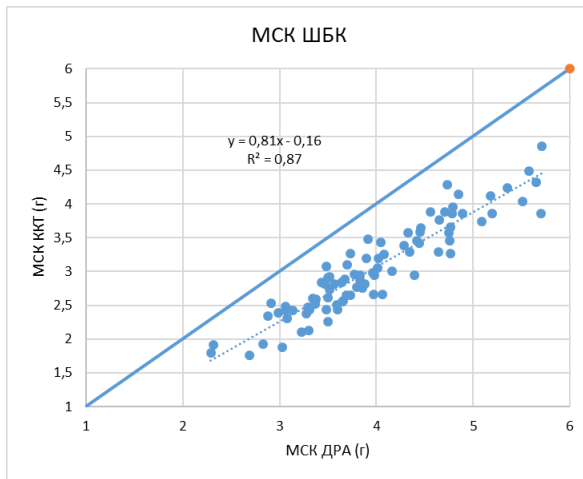
Исследование полученных показателей костной ткани (МПК, МСК, площадь, Т-критерий) у пациентов на соответствие нормальному закону распределения продемонстрировало соответствие по критерию Колмогорова – Смирнова. Для всех параметров критерий оказался незначим ( $p > 0,05$ ).

В Таблице 4.17 приведены результаты сравнения методов ККТ и ДРА для проксимального отдела бедра (ШБК и ПОБ). Результаты представлены в виде анализа линейной зависимости между параметрами, полученными методами ККТ и ДРА (коэффициент корреляции и параметры линейной регрессии). Полученные результаты демонстрируют статистически значимую корреляцию между параметрами костной ткани (МПК, МСК, площади и Т-критерия): для МПК шейки бедра  $r = 0,98$ ; для области «все бедро»:  $r = 0,91$ .

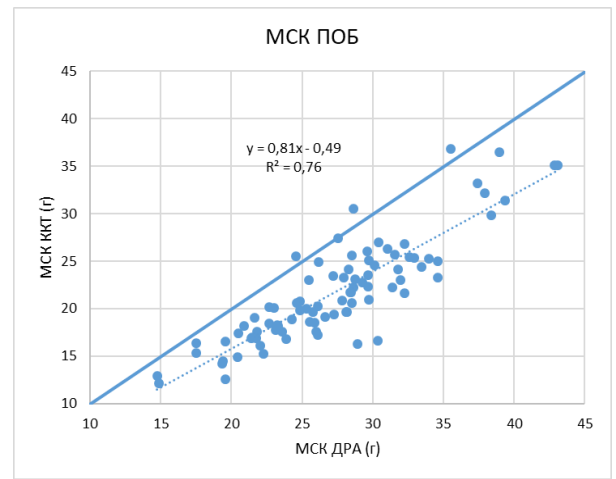
**Таблица 4.17** – Результаты расчета коэффициента корреляции и анализа по графику Блэнда – Альтмана при сравнении ККТ и ДРА Lunar

Параметр	ККТ/ДРА			Анализ по Блэнду-Альтману			
	Коэф. корр. *	Линейная регрессия (ККТ – ДРА)	p-value *	Смещение ККТ–ДРА *	ДИ –95%	ДИ +95%	СКО
<b>Шейка бедренной кости</b>							
МСК, г	0,93	$y = 0,81 \times x - 0,17$	0,000	–0,92	–0,98	–0,86	0,29
Площадь, см <sup>2</sup>	0,71	$y = 0,97 \times x - 0,53$	0,000	0,38	0,29	0,47	0,41
МПК, г/см <sup>2</sup>	0,98	$y = 0,87 \times x - 0,12$	0,000	–0,22	–0,23	–0,21	0,05
Т-критерий, SD	0,93	$y = 1,04 \times x - 0,22$	0,000	–0,29	–0,38	–0,21	0,40
<b>Все бедро</b>							
МСК, г	0,87	$y = 0,81 \times x - 0,49$	0,000	–5,63	–6,24	–5,02	2,86
Площадь, см <sup>2</sup>	0,85	$y = 1,11 \times x - 4,40$	0,000	–0,68	–1,14	–0,22	2,14
МПК, г/см <sup>2</sup>	0,91	$y = 0,88 \times x - 0,06$	0,000	–0,16	–0,17	–0,14	0,06
Т-критерий, SD	0,91	$y = 0,95 \times x - 0,78$	0,000	–0,72	–0,82	–0,62	0,48
<i>Примечание – ДИ – доверительный интервал; * – статистически значимый показатель</i>							

Линейные зависимости значений МСК/площади приведены на Рисунках 4.15 и 4.16. Проиллюстрированы полученные значения в Таблице 4.17: для шейки бедра показаны меньшие значения МСК, полученные по методу ККТ относительно ДРА, и большая площадь для области ШБК; для области ПОБ.

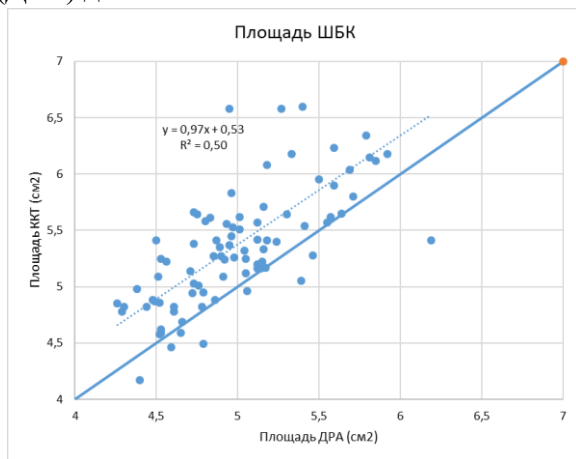


а

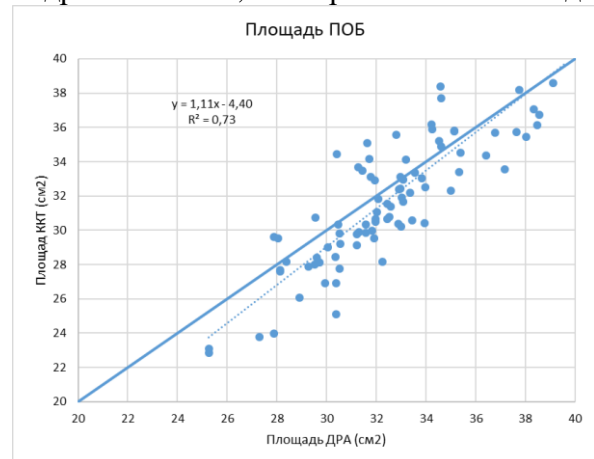


б

**Рисунок 4.15** – Линейная зависимость минерального содержания кости, оцененное по количественной компьютерной томографии (ККТ) и двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА) для анатомических областей : **а** – шейки бедренной кости; **б** – проксимального отдела бедра

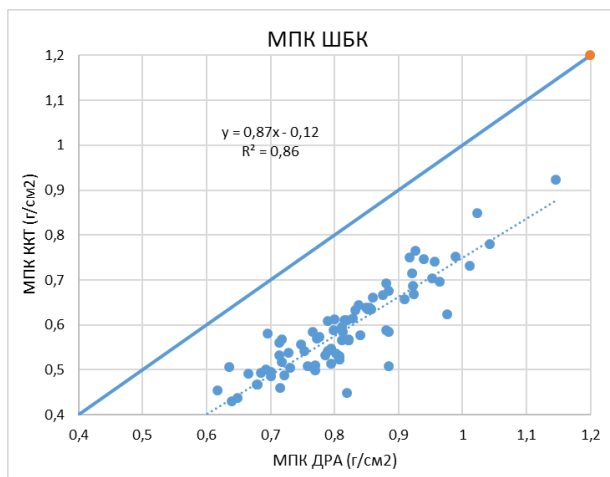


а

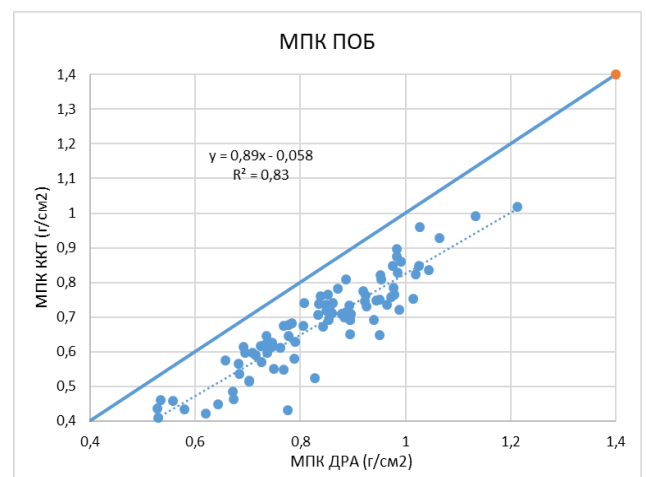


б

**Рисунок 4.16** – Линейная зависимость площади, оцененной по количественной компьютерной томографии (ККТ) и двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА) для анатомических областей : **а** – шейки бедренной кости; **б** – проксимального отдела бедра



а



б

**Рисунок 4.17** – Линейная зависимость минеральной плотности кости, оцененной по количественной компьютерной томографии (ККТ) и двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА) для анатомических областей : **а** – шейки бедренной кости; **б** – проксимального отдела бедра

В Таблице 4.17 приведены результаты сравнения двух методов с использованием графика Блэнда – Альтмана [7].

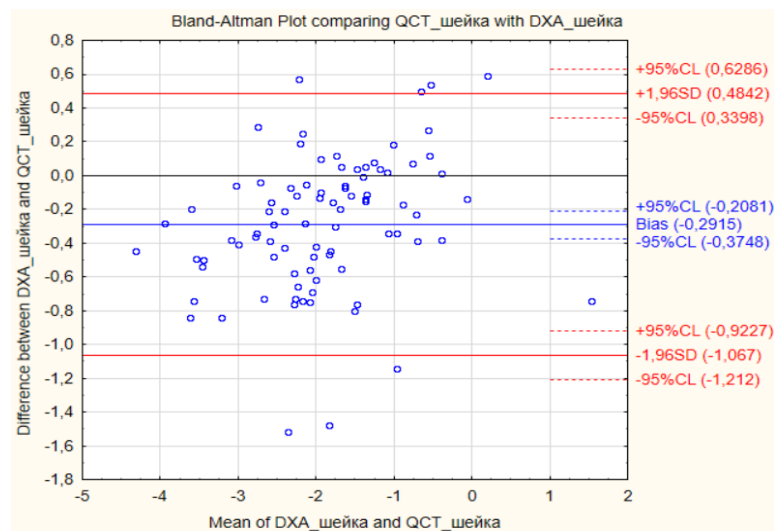


При анализе по Блэнду-Альтману для ККТ и ДРА показано, что метод ККТ занижает оценку МСК шейки бедра (смещение  $-0,923$  г), но при этом охватывает большую площадь интереса (смещение  $0,376$  см<sup>2</sup>).

Поскольку МПК является результатом деления величины МСК на площадь исследования, постольку для ШБК данный показатель, полученный по методу ККТ, ниже, чем для ДРА, в большей степени, чем при оценке анатомической области ПОБ –  $0,224$  г/см<sup>2</sup> (Рисунок 4.17).

Стоит отметить, что 95%-й доверительный интервал измерений МПК шейки бедра и всего бедра составляет  $\pm 0,010$  и  $0,012$  г/см<sup>2</sup>.

Значение Т-критерия для шейки бедра имеет смещение (ТQСТ–ТDXА) –  $0,29$  СКО, которое является статистически значимым (Рисунок 4.18).

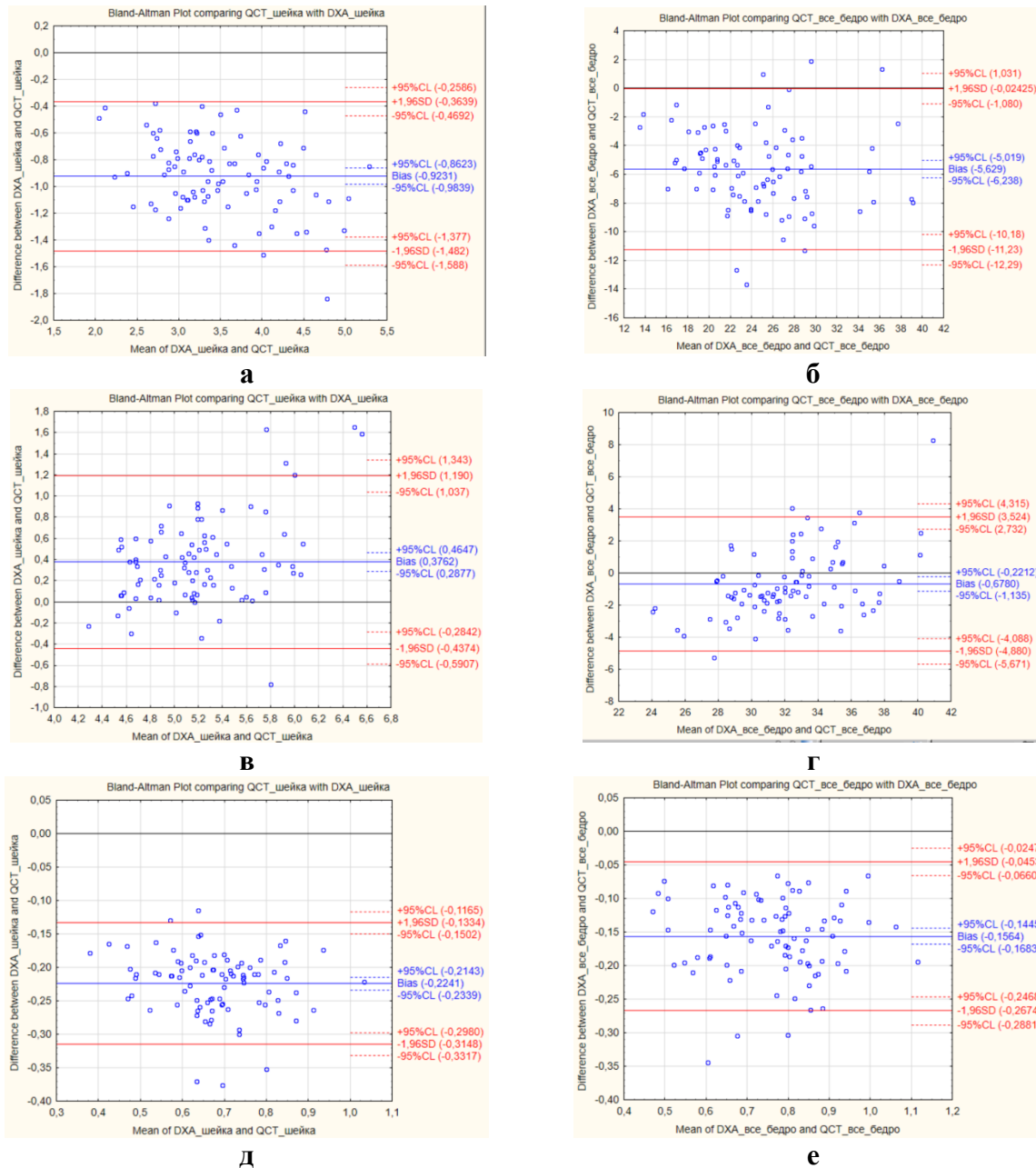


**Рисунок 4.18** – График Блэнда – Альтмана, сравнение значений Т-критерия для шейки бедренной кости, полученных методами количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

На Рисунке 4.19 приведены результаты анализа по методу Блэнда – Альтмана для таких показателей костной ткани, как МСК, площадь и МПК.

Была выполнена проверка гипотезы о равенстве нулю смещения (средней разности между методами ДРА и ККТ) по одновыборочному Т-критерию.

Рассчитанное значение Т-критерия для всех показателей костной ткани по модулю было больше установленного значения для критерия Стьюдента при уровне значимости  $0,05$ , поэтому гипотеза о равенстве нулю смещения на графике Блэнда – Альтмана была отвергнута и принята альтернативная гипотеза о том, что средняя разность между методами ДРА и ККТ не равна нулю с уровнем значимости  $0,05$ .

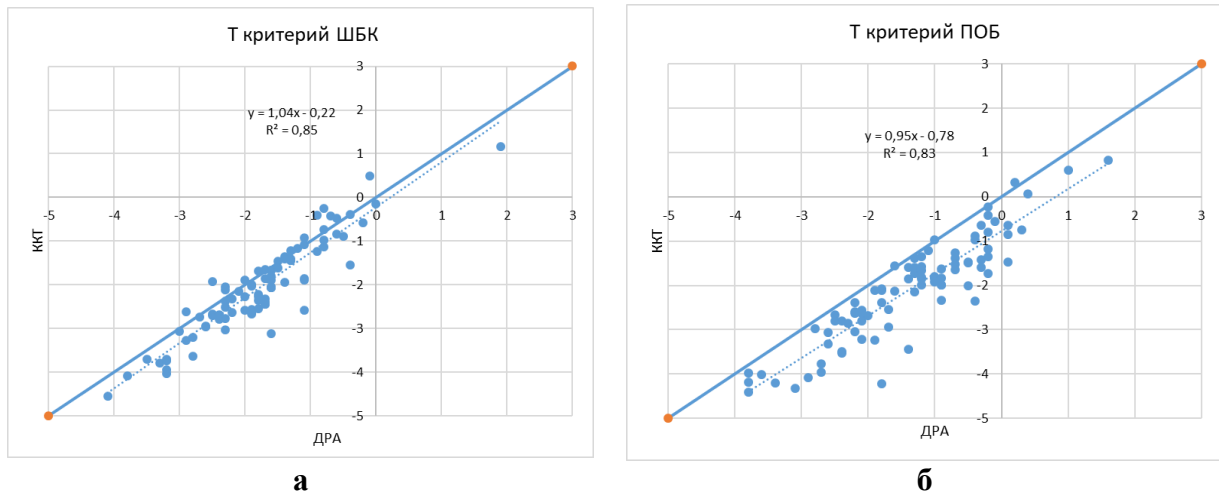


**Рисунок 4.19** – Графики Блэнда – Альтмана для сравнения методов двухэнергетической рентгеновской денситометрии и количественной компьютерной томографии (по оси вертикальной оси графика: разница = (количественная компьютерная томография – двухэнергетическая рентгеновская денситометрия): **(а, в, д)** – в области шейки бедренной кости; **(б, г, е)** – области проксимального отдела бедра; **(а, б)** – минеральное содержание кости; **(в, г)** – площади; **(д, е)** – минеральной плотности кости

На Рисунке 4.20 приведены графики зависимости Т-критерия для ШБК и ПОБ.

При расчете Т-критерия встроенными программными средствами ККТ разница становится менее заметной.

Пациенты разделялись на группы по результатам сопоставления значений Т-критерия, рассчитанного по методу ДРА, с пороговыми значениями (–2,5 СКО, –1,0 СКО для остеопороза и остеопении соответственно).



**Рисунок 4.20** – Графики зависимости значения Т-критерия для шейки бедра (а) и «всего бедра» (б), полученного методами количественной компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской денситометрии

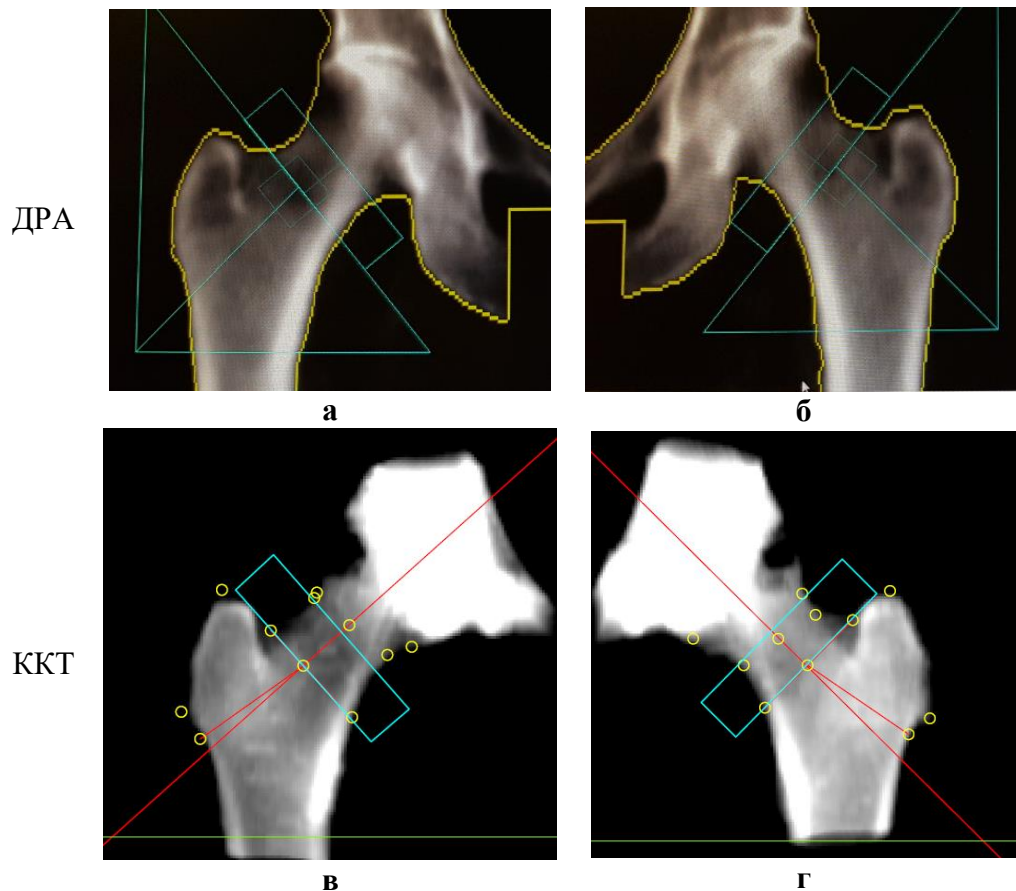
По критериям ВОЗ и рекомендациями ISCD, пациенты были распределены в соответствии с результатами ККТ по группам «остеопороз», «остеопения», «норма» (Таблица 2.1). Число некорректно определенных пациентов в группах «остеопороз», «остеопения» по методу ККТ было выше на 22,5 %, чем по методу ДРА. Это связано с заниженными значениями Т-критерия по области ШБК и ПОБ (см. Рисунок 4.18, Таблица 4.17). Согласно определенному отрицательному смещению Т-критерия для ККТ, относительно «золотого» стандарта ДРА, на  $-0,29$  СКО для ШБК и  $-0,72$  СКО для ПОБ, была проведена коррекция значения Т-критерия для соответствующих анатомических областей на указанные величины, путем добавления соответствующих величин к измеренным показателям Т-критерия к измеренным при ККТ показателям. Применение данного подхода обосновано: на Рисунке 4.20 отмечается практически параллельный ход линий аппроксимации к «идеальным» калибровочным прямым, а полученные смещения при оценке линий кросс-корреляции  $-0,22$  для ШБК и  $-0,78$  для ПОБ (Таблица 4.17) хорошо сопоставимы с оценкой смещения, полученной при анализе по методу Блэнду – Альтмана:  $-0,29$  для шейки и  $-0,72$  для всего бедра. В Таблице 4.18 представлены результаты распределения пациентов после введения коррекции Т-критерия, которые демонстрируют уменьшение случаев выявления сниженной МПК и остеопороза по результатам ККТ при введении данной коррекции.

**Таблица 4.18** – Распределение пациентов по группам «остеопороз»/«остеопения»/«норма» для методов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА); количественной компьютерной томографии (ККТ) и ККТ с корректировкой

Метод	Остеопороз	Остеопения	Норма
ДРА	15	24	7
ККТ	19	21	4
ККТ после корректировки	17	22	7

Общая точность диагностики (отношение пациентов с некорректным отнесением по группам к общему числу) повысилась с 84,8 % до 91,4 %.

На примере пациентки Д., женского пола, 57 лет, ИМТ 28,2 кг/м<sup>2</sup>, показаны ККТ и ДРА-изображения, а также автоматически выполненные разметки в соответствующем программном комплексе (Рисунок 4.21). Значения Т-критерия для левого бедра по ШБК составили  $-1,4$  СКО для ДРА;  $-1,35$  СКО для ККТ; для ПОб:  $-1,0$  СКО; для ДРА,  $-0,97$  для ККТ. Соответствующие значения для правого бедра: по ШБК  $-1,8$  СКО для ДРА,  $-1,68$  СКО для ККТ; ПОб  $-1,30$  СКО для ДРА,  $-1,39$  СКО для ККТ



**Рисунок 4.21** – Пациентка Д., 57 лет, без данных за нарушения минеральной плотности кости. Сравнение изображений для методов: (а, б) – двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА); (в, г) – ККТ; (а, в) – справа; (б, г) – слева

В рамках данного исследования выполнено сравнение прямой асинхронной ККТ и ДРА. При этом показано, что полученные результаты обладают высокой корреляцией и хорошей сопоставимостью. Выявленное смещение Т-критерия по данным ККТ относительно ДРА свидетельствует о наличии разных подходов в основе рассматриваемых методов, однако введение корректировки позволяет компенсировать данные различия.

Оценка состояния костной ткани производится по T-критерию, который должен быть одинаковым даже при использовании разных методов оценки. Однако в данном исследовании была продемонстрирована статистически значимая разница T-критерия  $KKT_{QCT} - T-score_{DXA} = -0,29$  СКО для шейки бедра. Сходные данные ранее были получены в работе П. Дж. Пикхардта и соавторов (Pickhard et al.), которые объясняли различие T-критериев, рассчитанных по методу ККТ и ДРА, использованием разных референсных баз для значений нормальных МПК [216]. Так, для расчета T-критерия в ККТ используются показатели база производителя с данными нормальных МПК женщин белой расы, в возрасте от 20 до 39 лет, а в ДРА используется база NHANES III с возрастным интервалом 20–29 лет. Поэтому значение МПК у здоровых людей и СКО по ККТ выше, чем по ДРА. Это один из факторов, в результате которого оценка по T-критерию по методу ККТ может быть занижена. Другим влияющим фактором, авторы отмечают разные области интереса для измерений по шейке бедра. На Рисунке 8 можно увидеть, что для метода ККТ область интереса автоматически устанавливается ниже, чем для ДРА [215]. Также возможным источником занижения результатов по данным ККТ может быть неполная коррекция эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка, продемонстрированная нами ранее при исследовании фантома РСК ФК2 (глава 3), которая составляла  $-0,24$  СКО для ПОБ при использовании аналогичного фильтра реконструкции

Б. Ху и соавторы (B. Khoo et al.) продемонстрировали в своем исследовании сравнения синхронного метода ККТ и денситометра HologicQDR 2000 [159], и также показали смещение значений МПК для первого метода относительно второго на  $0,01$  г/см<sup>2</sup>, при высоком значении корреляции как показателей МПК, так и T-критерия, и линейной зависимости для ШБК:  $KKT = 0,958 \times ДРА - 0,173$ , для области ПОБ:  $KKT = 0,867 \times ДРА - 0,374$ . Незначительные различия линейных коэффициентов, полученных в нашей работе, и в работе Khoo и соавт., объяснимы разными рассматриваемыми ДРА-сканерами. В то же время, авторами были проанализированы другие факторы, влияющие на различие методов. Они выделяли разные методы калибровки: для ККТ минеральная плотность определяется в единицах гидрофосфата калия ( $K_2HPO_4$ ), тогда как для ДРА применяется гидроксиапатит. Ранее было продемонстрировано сопоставимые данные рентгеновской плотности для этих веществ, однако небольшое различие существует и его вклад в оценку МПК увеличивается с ростом минеральной плотности [81]. Также на измеренные значения МСК влияет площадь области интереса и окружающие ткани. Так в методе ККТ применяется технология автоматического исключения окружающих мягких тканей при подготовке к анализу, тогда как в ДРА в оценку включено все изображение, а костная ткань определяется по границе плотностей. Такое различие в технике предобработки изображений приводит к разному выделению костной ткани, а соответственно и выделяемой площади для ее оценки. С этим может быть связано снижение площади области ПОБ по данным ККТ относительно ДРА, и соответственно МСК для данной области.

Аналогичные данные получили К. Э. Канн и соавторы (Cann C. E. et al.), которые сравнивали синхронную QCT и HologicQDR 1000 [82]. В данной работе продемонстрированы следующие линейные зависимости между двумя методами: для ШБК:  $KKT = 0,888 \times ДРА - 0,004$  и области ПОБ:  $KKT = 1,006 \times ДРА - 0,106$ . В работе Х. Ченга и соавторов (Cheng X. et al.) сравнивались результаты ККТ на КТ-сканере Toshiba с 16 срезами и денситометром Lunar (GE) [87]. При этом Т-критерий был рассчитан не по базе NHANNES III, которая применялась для расчетов на денситометре, использованном в нашей работе, а по национальным популяционным данным. Авторы также получили сопоставимые с нашими результаты по данным графиков Блэнда – Альтмана (для шейки бедра  $KKT-ДРА = -0,005 \text{ г/см}^2$  (при СКО = 0,06); для области «все бедро»  $KKT-ДРА = -0,002 \text{ г/см}^2$  (при СКО = 0,05)) [7].

Помимо сравнения показателей минеральной плотности костной ткани, в некоторых работах выполнялись исследования чувствительности, специфичности методов в прогнозировании переломов [243; 267], в результате которых для метода ККТ были показаны сопоставимые значения с методом ДРА или выше.

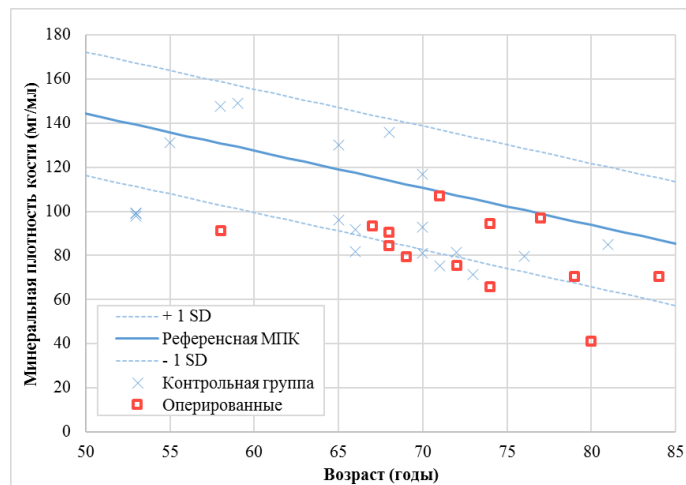
Необходимо отметить, что результаты определения МПК для шейки бедра, полученные методом QCT MindWays включены в калькулятор FRAX, при этом автоматически учитываются заниженные показатели ККТ путем введения дополнительного поправочного коэффициента 0,2 СКО. Это означает более корректное заполнение в данном калькуляторе показателя МПК.

Некоторые ограничения нашей работы связаны с лимитированным временем исследования, которое не позволило оценить предсказательную способность методов в отношении риска возникших переломов. Однако целью являлось поперечное сопоставление значений показателей костной ткани, поэтому мы оставили за пределами исследования вопрос прогнозирования. Также в нашей работе рассмотрена только одна модель денситометров, что не дает полноценной экстраполяции данных на денситометры других моделей ДРА-сканеров.

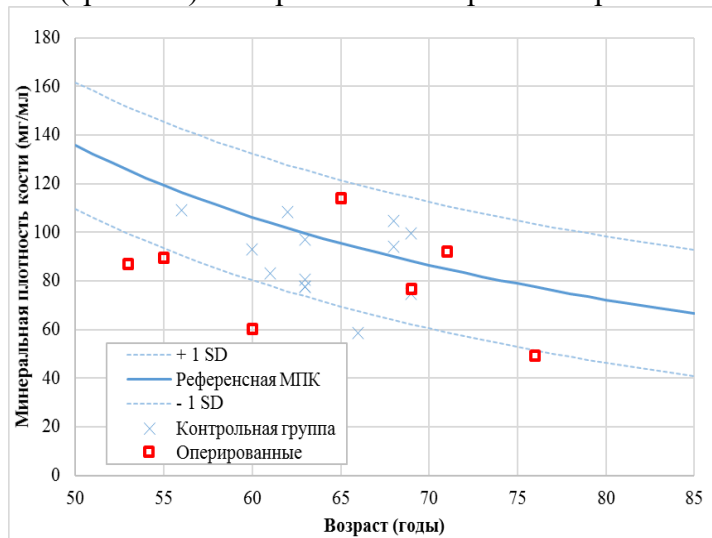
Показан высокий линейный коэффициент корреляции при определении Т-критерия методами асинхронной ККТ и ДРА:  $r = 0,93$  для ШБК и  $r = 0,91$  для ПОБ, при этом отмечалось занижение данных показателей для ККТ на  $-0,29$  СКО для ШБК и на  $0,72$  СКО для ПОБ. С учетом проведенного исследования можно сформулировать рекомендации по внедрению асинхронной ККТ в клиническую практику, которые заключаются в необходимости предварительного сканирования с установленным протоколом синхронного фантома; сравнении полученных данных с рутинным методом ДРА, с определением данных кросс-калибровки и расчетом необходимых поправочных коэффициентов.

#### 4.4. Применение количественной компьютерной томографии в диагностике снижения минеральной плотности кости при патологии желудочно-кишечного тракта

Использование ККТ с асинхронным калибровочным модулем – перспективное направление для проведения оппортунистического скрининга и получения дополнительной информации относительно МПК у пациентов, направленных на исследование по другим показаниям [107; 217; 79; 72]. КТ с мультифазным контрастным усилением входит в стандарт обследования пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака желудка и поджелудочной железы, и применяется как при первичной диагностике, так и для контроля отдаленных результатов лечения [1], что создает предпосылки для проведения оппортунистической оценки МПК у данной группы пациентов. В ходе выполненного исследования изучены сравнительные значения МПК пациентов основной группы ( $n = 20$ ), которым было проведено хирургическое лечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и контрольной групп ( $n = 35$ ) отдельно для мужчин (Рисунок 4.22) и женщин (Рисунок 4.23).



**Рисунок 4.22** – Распределение минеральной плотности кости мужчин основной группы (квадраты) и контрольной группы (крестики) на нормативной возрастной кривой USCF (голубые линии)



**Рисунок 4.23** – Распределение минеральной плотности кости женщин основной группы (квадраты) и контрольной группы (крестики) на нормативной возрастной кривой USCF (голубые линии)

После проверки на нормальность распределения значений МПК был рассчитан Z-критерий и 95%-й доверительный интервал в двух группах: значение Z-критерия в основной группе  $Z_{осн.} = -0,83 \pm 0,29$  СКО и в контрольной  $Z_{контр.} = -0,44 \pm 0,25$  СКО.

У мужчин значение МПК в среднем на 13,3 мг/мл выше, по сравнению с женщинами, что соответствует эпидемиологическим данным.

**Таблица 4.19** – Параметры регрессионной модели зависимости переменной «Минеральная плотность кости» от «пола», «возраста» и «наличия операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта»

Фактор	$\beta$ (коэффициент регрессии) [95%-й ДИ]	Стандартная ошибка	p-value
Пол (муж = 1)	13,3 [2,6; 24,0]	5,4	0,015
Возраст (рассчитано на 1 год)	-1,0 [-1,6; -0,4]	0,3	0,001
Наличие операции	-12,3 [-23,2; -1,4]	5,6	0,027
Свободный коэффициент	155,0 [116,0; 194,0]	19,9	< 0,001

Распределение пациентов по группам «остеопороз»/«остеопения»/«норма» в объединенной выборке мужчин и женщин представлено в Таблице 4.20.

**Таблица 4.20** – Распределение пациентов по категориям снижения минеральной плотности кости\*

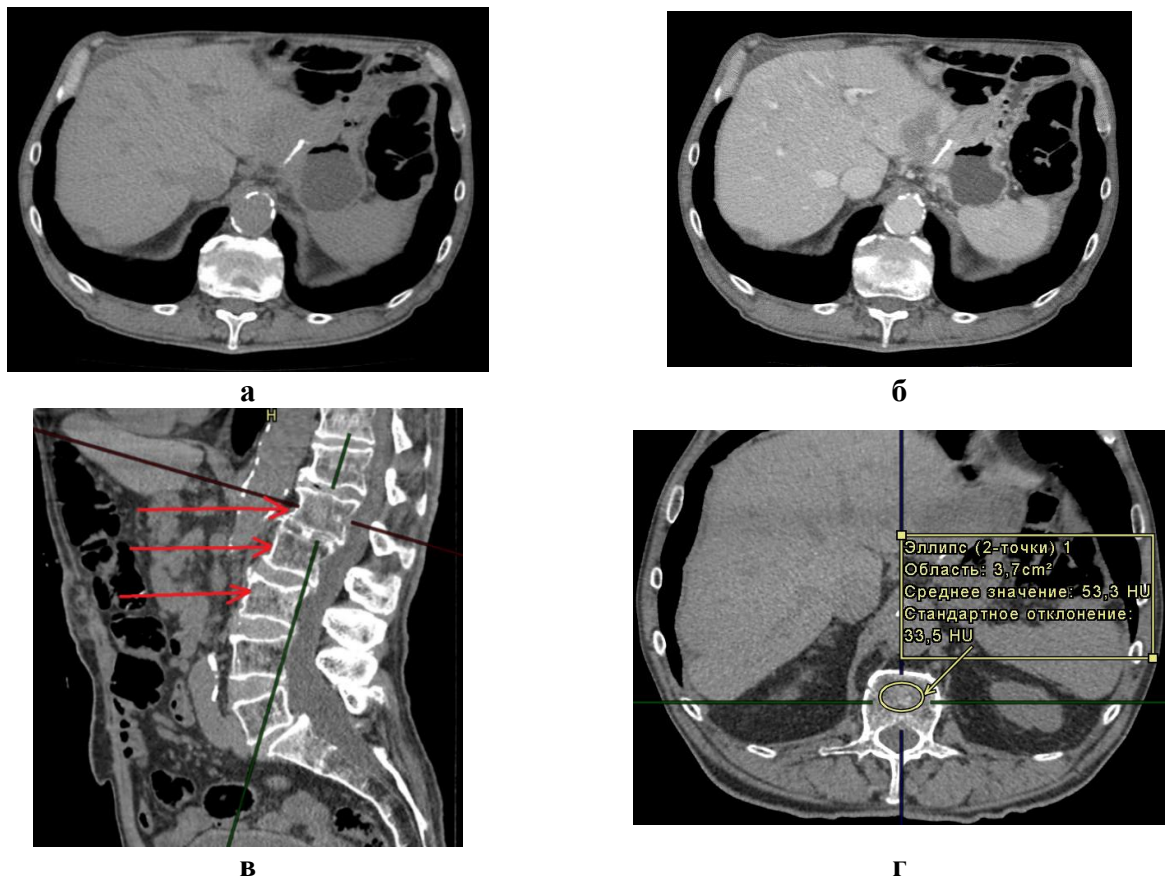
Группа пациентов, объем выборки	Остеопороз МПК < 80 мг/мл	Остеопения МПК от 80 до 120 мг/мл	Норма МПК > 120 мг/мл
<i>Оперированные, n = 20</i>	6 (0,3 [0,203; 0,397])	14 (0,7 [0,603; 0,797])	0 (0)
<i>Контроль, n = 35</i>	7 (0,2 [0,136; 0,264])	22 (0,63 [0,552; 0,708])	6 (0,17 0,11; 0,23)
<i>Примечание</i> – Абсолютные и относительные значения с 95%-м ДИ. Пороговые значения определены согласно критериям Американской коллегии радиологов [52]			

**Клинический пример:** КТ поясничного отдела позвоночника с контрастным усилением пациента 80 лет из основной группы (Рисунок 4.24). За три года до данного исследования пациенту была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка по поводу рака желудка, лимфодиссекция D2 и проведено 4 курса химиотерапии. В области оперативного лечения отмечаются металлический шов, утолщение стенок сохранного фрагмента желудка, нечеткость контура, данный участок прилежит к печени, спаян с капсулой, в S3 левой доли отмечается метастаз (Рисунок 4.24, а, б). Измерение МПК у данного пациента проводилось в L1–L3 позвонках (Рисунок 4.24, в, г). Усредненное значение МПК для пациента составило 41,02 мг/мл (<80 мг/мл, что соответствует выраженному остеопорозу), Z-критерий = -2,3 СКО.

Анализ результатов выполненного исследования выявил, что значения МПК имеют статистически значимую связь с такими независимыми факторами, как возраст, пол и наличие оперативного



лечения верхних отделов ЖКТ. Показано, что МПК у мужчин в среднем выше, чем у женщин; отмечено снижение МПК с возрастом, что согласуется с результатами популяционных исследований, проводимых для формирования референсных данных [83]. В данной модели большую роль играет фактор наличия операции в области верхних отделов ЖКТ, что подтверждает гипотезу о предрасположенности к снижению МПК у пациентов после хирургического вмешательства.



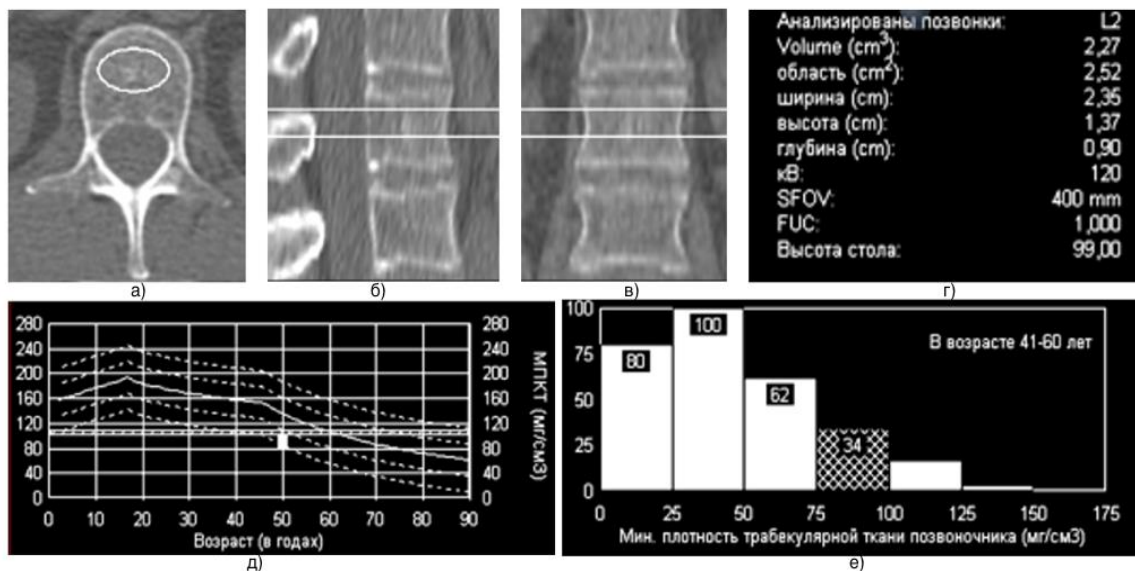
**Рисунок 4.24** – компьютерная томография поясничного отдела позвоночника пациента основной группы с резекцией желудка: **а** – аксиальный срез, нативная фаза; **б** – аксиальный срез, артериальная фаза; **в** – сагиттальный срез, стрелками отмечены позвонки (L1–L3), в которых проведено измерение минеральной плотности кости; **г** – аксиальный срез, демонстрирующий область интереса, где производилось измерение минеральной плотности кости

В ходе выполнения исследования выявлено статистически значимое снижение минеральной плотности кости у пациентов с полной или частичной резекцией органов верхних отделов ЖКТ по сравнению с контрольной группой. Таким образом, можно предположить, что хирургические вмешательства являются одной из предпосылок развития остеопороза или остеопении вследствие формирующегося синдрома мальабсорбции. Диагностику и мониторинг данного осложнения можно проводить по результатам выполненных КТ с помощью асинхронной ККТ. С учетом системных проявлений такого состояния рекомендовано выполнение ДРА данной группе пациентов с целью углубленного изучения состояния костной ткани и необходимости проведения антирезорбтивной терапии.

#### 4.5. Применение метода количественной компьютерной томографии, фантома калиевого для выявления снижения минеральной плотности кости методом асинхронной количественной компьютерной томографии

##### 4.5.1. Методика асинхронной количественной компьютерной томографии

Измерения МПК по методу асинхронной ККТ производились в соответствии с рекомендациями производителя программного обеспечения КТ-сканеров на уровне L1–L2 позвонков, в некоторых случаях – на уровне L1–L3 позвонков [79]. Для измерения области интереса выбирался аксиальный срез, соответствующий середине высоты позвонка (Рисунок 4.25, а), производилась его реконструкция до толщины 9 мм (Рисунок 4.25, б, в), позволяющей провести корректное измерение объемной МПК за счет увеличения соотношения «сигнал – шум». Область интереса локализовалась в передней части тела позвонка и включала максимально возможную площадь губчатой кости над позвоночной венной без включения кортикального слоя (Рисунок 4.25, а). Значения МПК в полученном эллипсоиде автоматически усреднялись и откладывались на возрастной нормативной кривой (Рисунок 4.25, д), просчитывались риски повторных переломов (Рисунок 4.25, е), полученные данные экспортировались в виде стандартизованных отчетов в ЕРИС. Калибровка КТ-сканера по асинхронному фантому Model 4 проводилась ежемесячно, в соответствии с рекомендациями производителя [79].



**Рисунок 4.25** – Методика асинхронной количественной компьютерной томографии для определения минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника в Едином радиологическом информационном сервисе: **а** – аксиальный срез L2-позвонка, соответствующий середине высоты позвонка, овалом обведена область интереса; **б** – сагиттальный срез, линиями обозначены верхняя и нижняя границы реконструированного среза (высота – 9 мм); **в** – коронарный срез, линиями обозначены верхняя и нижняя границы реконструированного среза (высота – 9 мм); **г** – технический отчет; **д** – положение измеренной минеральной плотности кости на нормативной возрастной кривой UCSF; **е** – индивидуальная оценка риска переломов позвонков для конкретного пациента

#### **4.5.2. Методика асинхронной ККТ, фантома калиевого (ККТ ФК)**

Повторно производились измерения МПК у той же группы пациентов в тех же позвонках. В программе просмотра изображений в ЕРИС выделяли трехмерную эллиптическую область интереса, объем и локализация которой соответствовали измеренным для стандартной ККТ (Рисунок 4.25). Усредненные по объему значения плотности конвертировали в МПК с помощью умножения на поправочные коэффициенты, полученные по результатам калибровки с помощью фантома РСК ФК2.

Возможность проведения оппортунистического определения МПК при выполнении КТ грудной клетки и органов брюшной полости с диагностикой состояния остеопороза по критериям ACR, а также целесообразность асинхронной калибровки для автоматического определения МПК тел позвонков алгоритмами искусственного интеллекта, закономерно обусловили разработку методики ККТ (ККТ ФК, количественная компьютерная томография, фантом калиевый) с помощью изготовленного фантома. С целью верификации точности измерений ретроспективно были выполнены сравнения МПК, независимо измеренной двумя методами.

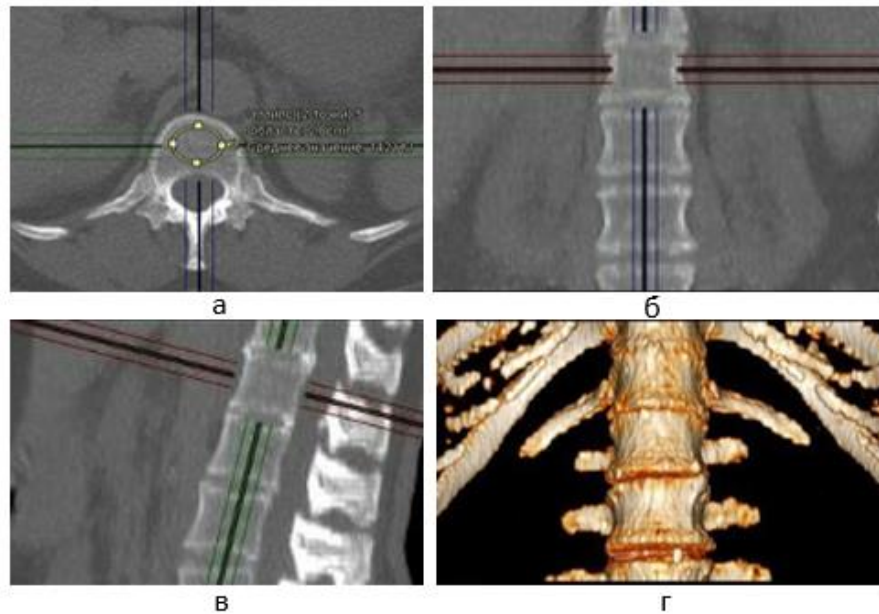
При сравнении двух методов производились повторные измерения МПК у той же группы пациентов в тех же позвонках. В программе просмотра изображений в ЕРИС выделяли трехмерную эллиптическую область интереса, объем и локализация которой соответствовали измеренным для стандартной ККТ (Рисунок 4.26). Усредненные по объему значения плотности конвертировали в МПК с помощью умножения на поправочные коэффициенты, полученные по результатам калибровки с помощью фантома РСК ФК2.

Для построения калибровочной прямой проводилось сканирование многофункционального фантома РСК ФК2 (Рисунок 4.27, а) [37].

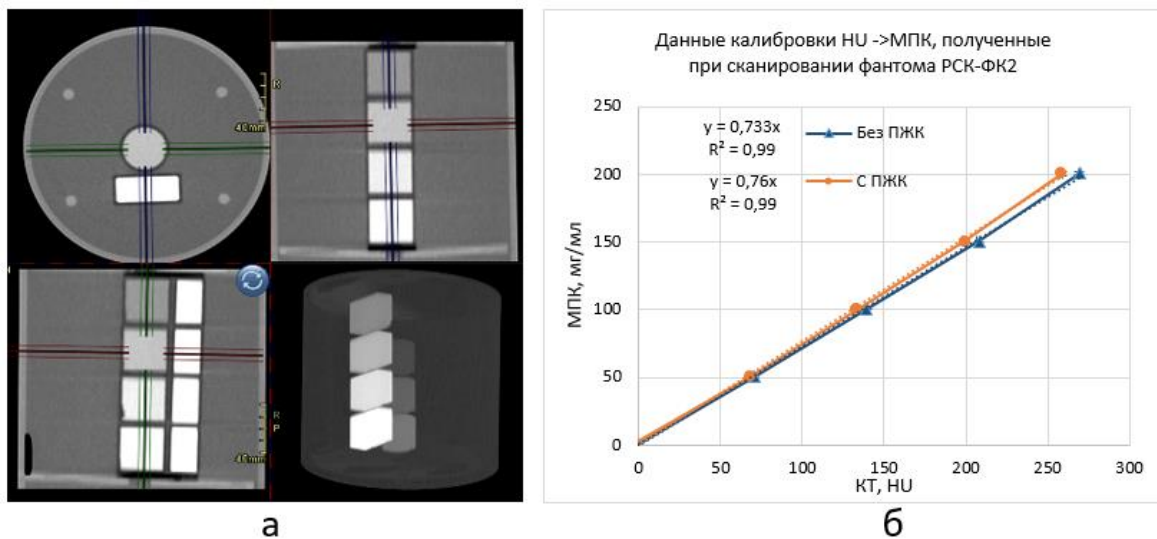
Фантом содержал четыре цилиндра, заполненные раствором  $K_2HPO_4$  в концентрации 50,13 мг/мл, 100,18 мг/мл, 150,38 мг/мл и 200,49 мг/мл (точность задания объемной концентрации составляла 0,5 %), имитирующих позвонки с остеопорозом, остеопенией и нормальной МПК. В конструкцию фантома также входили две парафиновые накладки толщиной 38 мм, моделирующие подкожно-жировую клетчатку (ПЖК).

Калибровочная прямая строилась по усредненным результатам пятикратного сканирования фантома с ПЖК, поскольку он точнее отражал тканевый состав поясничного отдела позвоночника человека. Поправочный коэффициент перевода плотности (НУ) в значения МПК (мг/мл), соответствующий углу наклона прямой (Рисунок 4.27, б), равен  $a = 0,765$ .

Исследования выполнялись в течение одного месяца после калибровок КТ-сканера для методик ККТ и ККТ ФК, без проведения повторной калибровки, что позволило снизить потенциальные погрешности.

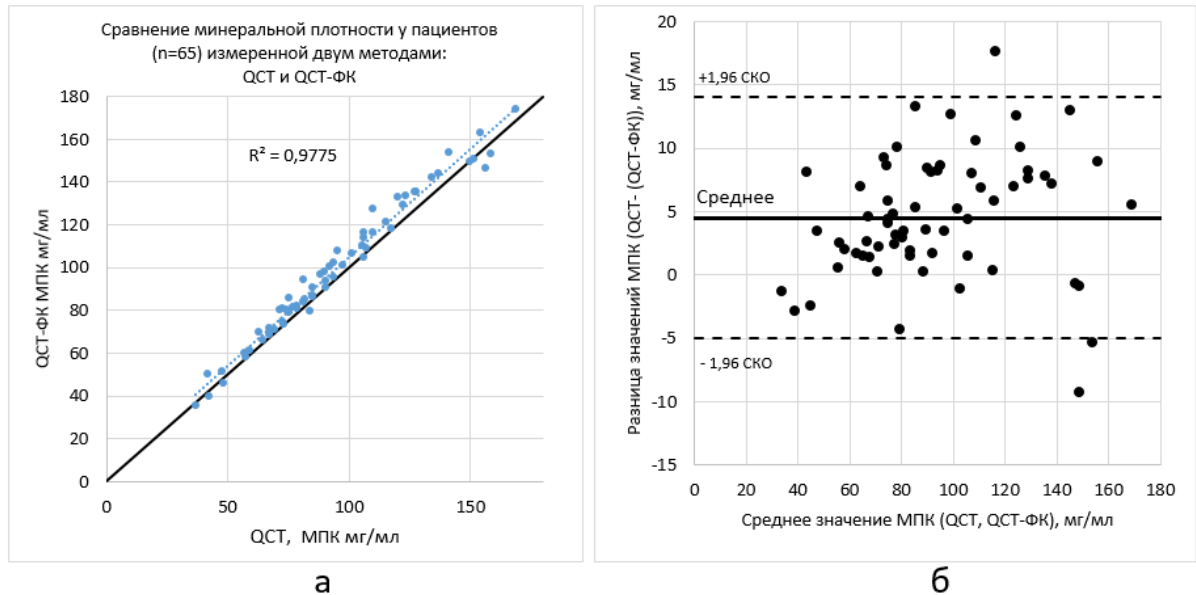


**Рисунок 4.26** – Разработанная методика асинхронной количественной компьютерной томографии, фантома калиевого для определения минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника : **а** – аксиальный срез L1-позвонка, соответствующий середине высоты позвонка, овалом обведена область интереса; **б** – коронарный срез, тонкими бордовыми линиями обозначены верхняя и нижняя границы реконструированного среза (высота – 9 мм), толстая бордовая линия соответствует середине высоты позвонка; **в** – сагиттальный срез, тонкими бордовыми линиями обозначены верхняя и нижняя границы реконструированного среза (высота – 9 мм), толстая бордовая линия соответствует середине высоты позвонка; **г** – 3D-реконструкция



**Рисунок 4.27** – Сканирование многофункционального фантома РСК ФК2 **а** – КТ-изображения фантома РСК ФК2 (мультипланарная реконструкция); **б** – калибровочная прямая для перевода плотности (HU) в значения МПК (мг/мл), оранжевая линия – с имитацией подкожной жировой клетчатки, синяя – без имитации подкожной жировой клетчатки

Произведено сравнение результатов измерений МПК позвонков пациентов по методам ККТ и ККТ ФК. При регрессионном анализе получен высокий коэффициент детерминации (основанный на линейном коэффициенте корреляции Пирсона)  $R^2 = 0,977$  ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 4.28, а). Сравнения двух методов с помощью анализа Блэнда – Альтмана [7] показало отсутствие зависимости разности измерений от среднего значения МПК (Рисунок 4.28, б), а также статистически значимое смещение МПК при измерении методом ККТ ФК, равное  $+4,50$  мг/мл ( $p < 0,001$ ), которое было учтено при коррекции значений МПК, полученных методом ККТ ФК.

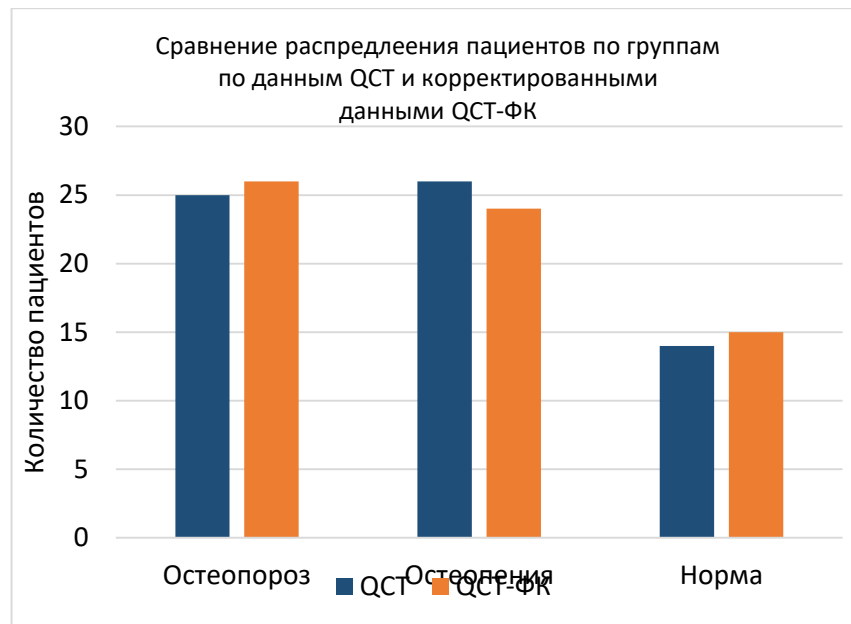


**Рисунок 4.28** – Сравнение измерений минеральной плотности кости методами количественной компьютерной томографии и количественной компьютерной томографии, фантома калиевого: **а** – линейная регрессия при сравнении минеральной плотности кости методами количественной компьютерной томографии и количественной компьютерной томографии, фантома калиевого; **б** – график Блэнда – Альтмана для измерений методами количественной компьютерной томографии и количественной компьютерной томографии, фантома калиевого

Стандартное отклонение разностей МПК, полученных методами ККТ и ККТ ФК, составило 4,86 мг/мл, что соответствует 6 % для значения МПК 80 мг/мл (уровень границы –остеопороз/остеопения) и 4 % для 120 мг/мл (уровень границы – остеопения/норма).

Распределение пациентов по группам, согласно критериям ACR, при анализе по методу ККТ составило 25 пациентов (38 %) в группе «остеопороз» (МПК < 80 мг/мл), 26 пациентов (40 %) – в группе «остеопения» (МПК 80 < 120 мг/мл) и 14 пациентов (21 %) – в группе «норма» (МПК > 120 мг/мл) (Рисунок 4.29). Для ККТ ФК с корректировкой на 4,50 мг/мл распределение по группам составило 26 (40 %), 24 (37%) и 15 (23 %) человек соответственно (Рисунок 4.29). При сравнении распределения пациентов по группам «остеопороз», «остеопения», «норма» показано отсутствие статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ; критерий Уилкоксона).

Таким образом, разработка предложенной в данной работе методики ККТ ФК определения МПК по данным КТ-сканирования соответствует позиции Международного общества клинической денситометрии 2019 г., согласно которой КТ-денситометрия, основанная на измерении рентгеновской плотности с использованием сканируемого совместно с пациентом фантома, может быть заменена асинхронной калибровкой при условии поддержания стабильности работы сканера [240].



**Рисунок 4.29** – Классификация пациентов по группам «остеопороз», «остеопения», «норма» с помощью методик количественной компьютерной томографии и количественной компьютерной томографии, фантома калиевого (пороговые значения соответствуют критериям ACR)

Предложенная в данной работе методика асинхронной КТ-денситометрии ККТ ФК позволяет оценивать МПК тел поясничных позвонков в сопоставлении с принятой в клинической практике методикой асинхронной КТ с использованием программного обеспечения от известного производителя. При регрессионном анализе данных использованными методами РСК ФК2 и имеющейся в распоряжении технологии ККТ получен высокий коэффициент детерминации (рассчитанный по линейному коэффициенту корреляции Пирсона)  $R^2 = 0,977$  ( $p < 0,05$ ). Сравнения двух методов с помощью анализа Блэнда – Альтмана показало статистически значимое смещение МПК при измерении методом ККТ ФК, равное +4,50 мг/мл ( $p < 0,001$ ), которое было учтено при коррекции значений МПК, полученных методом ККТ ФК.

Данная методика может быть использована при проведении оппортунистического скрининга остеопороза, оценки минеральной плотности кости при выполнении КТ-исследования с другими целями (КТ органов грудной клетки, брюшной полости), а также применяться в алгоритмах искусственного интеллекта, автоматически определяющих МПК тел позвонков.

## **Глава 5. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ**

### **5.1. Методология исследования**

Определение искусственного интеллекта дано в ГОСТ Р 59277–2020 [11], п. 3.18: «Искусственный интеллект (artificial intelligence): комплекс технологических решений, позволяющий имитировать когнитивные функции человека (включая самообучение, поиск решений без заранее заданного алгоритма и достижение инсайта) и получать при выполнении конкретных практически значимых задач обработки данных результаты, сопоставимые, как минимум, с результатами интеллектуальной деятельности человека».

Также в указанном стандарте в п. 3.5 определено понятие алгоритма (algorithm): «конечное упорядоченное множество точно определенных правил для решения конкретной задачи (с цитированием по [ГОСТ 33707–2016, статья 4.3.9])».

Таким образом, в дальнейшем изложении может быть использовано описание: алгоритм для автоматического определения компрессионной деформации тел позвонков у пациентов по данным КТ органов грудной клетки морфометрическим методом с использованием искусственного интеллекта, или сокращенно – «алгоритм искусственного интеллекта».

Определение «модель искусственного интеллекта», согласно ГОСТ Р 59277–2020 [11], не корректно (определены модель знаний 3.32 и модель жизненного цикла 3.33).

В другом актуальном документе, Указе Президента Российской Федерации «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» [48] наряду с определением ИИ п. 5, а), близком к приведенному выше, вводится понятие технологии искусственного интеллекта как «технологии, основанной на использовании искусственного интеллекта, включая компьютерное зрение, обработку естественного языка, распознавание и синтез речи, интеллектуальную поддержку принятия решений и перспективные методы искусственного интеллекта».

По смыслу определения «алгоритм искусственного интеллекта» по ГОСТ Р 59277–2020 [11] и «технология искусственного интеллекта» являются близкими и допустимыми для употребления понятиями. Во избежание использования дополнительных терминов, далее будет употребляться определение «алгоритм искусственного интеллекта».

Исследование по применению алгоритма искусственного интеллекта Comprise-G для оппортунистического скрининга компрессионных переломов по данным КТ ОГК было проведено в несколько этапов (Рисунок 5.1) [214].

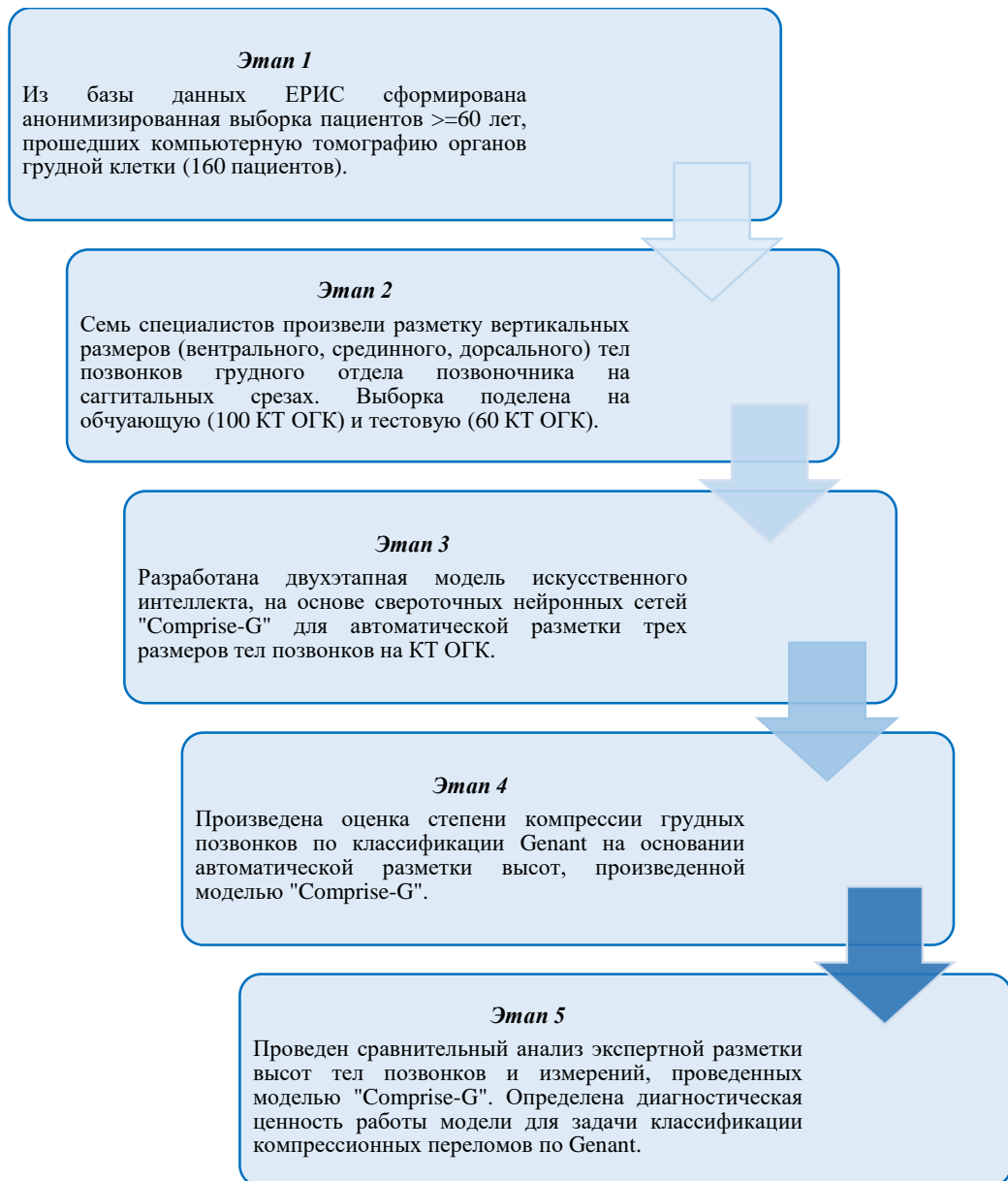
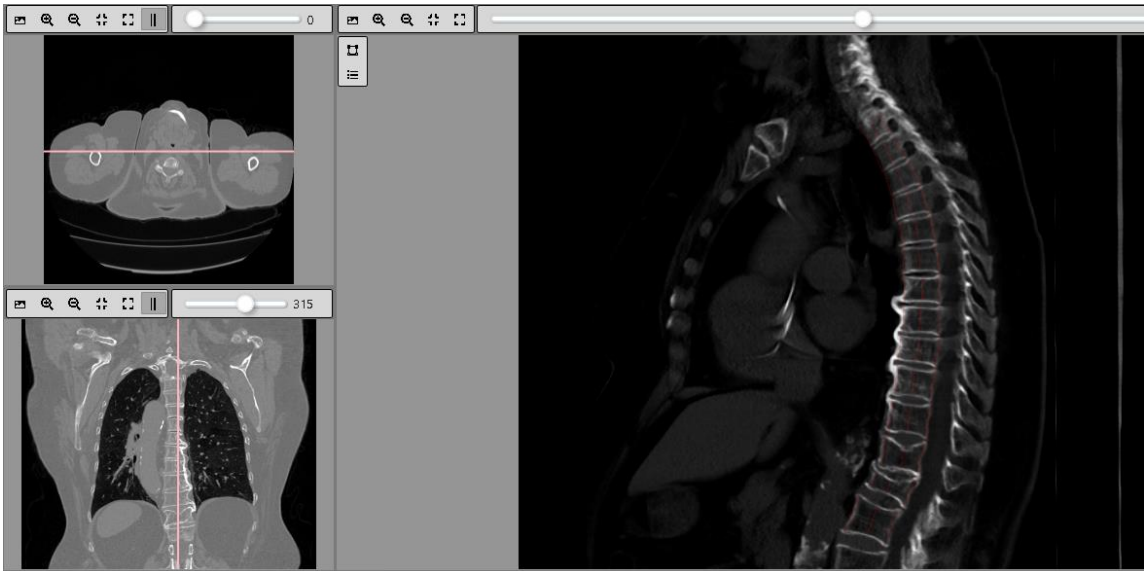


Рисунок 5.1 – Этапы исследования применения алгоритма искусственного интеллекта Comprise-G для диагностики переломов позвонков при выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки

### **5.1.1. Формирование набора данных для обучения и тестирования модели искусственного интеллекта Comprise-G для выявления компрессионных переломов позвонков**

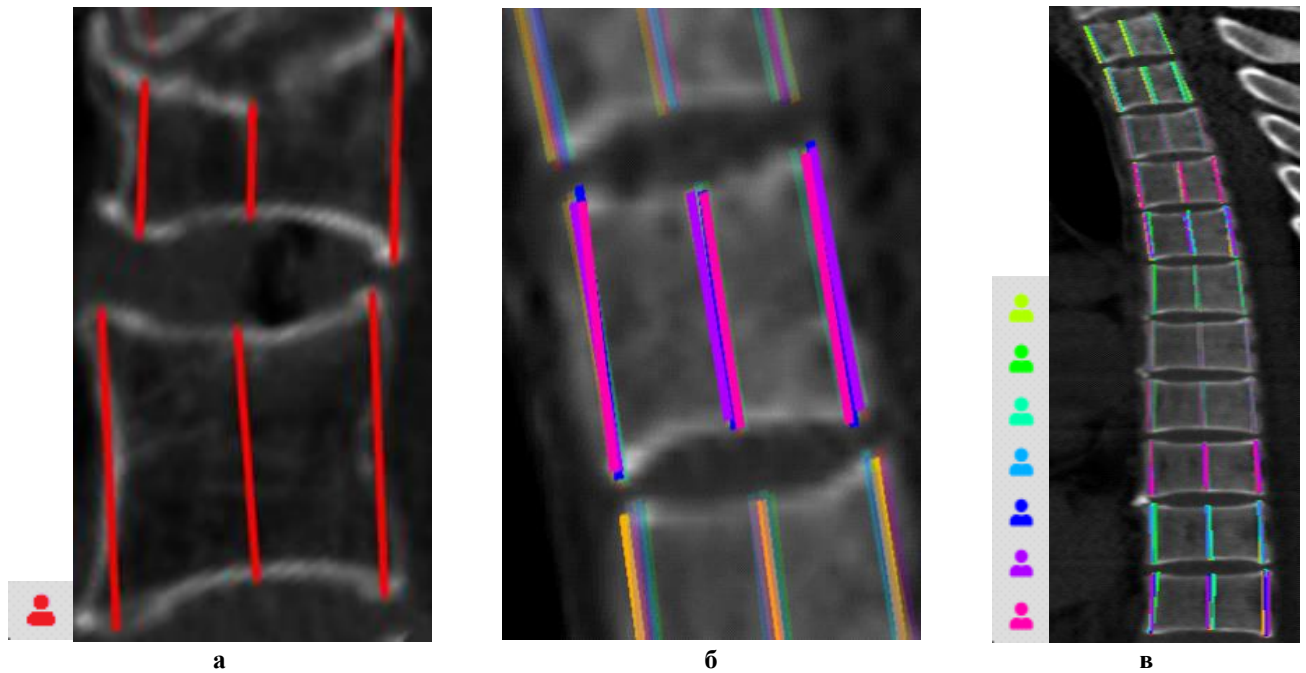
Разметка КТ-изображений производилась в специально разработанном ИППИ РАН и Сколковским институтом науки и технологий программном обеспечении NeuroML. Программа-аннотатор имела web-доступ и персональные аккаунты для каждого разметчика (Рисунок 5.2). Разметка в аннотаторе NeuroML проводилась в единых параметрах, соответствующих «костному» окну: ширина +540 HU, центр +460 HU, толщина среза реконструкции –10 мм.





**Рисунок 5.2** – Интерфейс программы-аннотатора Neuro ML (разработчики – ИППИ РАН и Сколтех, Россия), вход выполнен с учетной записи разметчика

Разметку выполняли на анонимизированных наборах данных семь специалистов по разметке, независимо друг от друга (каждый разметчик видел только свои измерения) (Рисунок 5.3, а). Все измерения проводились согласно собственному разработанному единому методическому подходу к разметке, который позволил достичь высокой согласованности между экспертами. Разметка производилась в сагиттальной плоскости: высоты каждого позвонка измерялись на срезе с наибольшей шириной позвоночного канала, условно соответствующему середине тела позвонка. Разметку начинали с первого грудного позвонка (Th1) и проводили до дистальных позвонков, полностью вошедших в область сканирования (Th12/L1). Разметчик отмечал высоту каждого позвонка в вентральном ( $h_a$ ), медиальном ( $h_m$ ), дорсальном ( $h_p$ ) отделах. Каждый разметчик измерил 2066 позвонков (общее число аннотаций на одного разметчика составило 6198, суммарное число аннотаций по всем разметчикам – 43 386). Средняя относительная погрешность измерений вертикальных и сагиттальных размеров в аннотаторе Neuro ML составляла 0,02 % и 0,04 % соответственно. По результатам сравнения с измерениями, проведенными в зарегистрированном ПО на платформе AGFA Enterprise v 9.0, абсолютная погрешность определения линейных размеров составляла 0,5 мм (половина толщины среза реконструкции, 1,0 мм). Согласованность результатов измерений между разметчиками, рассчитанная как средний коэффициент вариации по всем разметчикам, равнялась 3 %, средняя абсолютная погрешность измерений –0,6 мм, что приближается к приборной погрешности 0,5 мм.



**Рисунок 5.3** – Пример разметки в программе-аннотаторе NeuroML : **а** – интерфейс разметчика: разметка вентрального, медиального и дорсального размеров отдельных позвонков (верхний позвонок с компрессионным переломом 3-й степени); **б** – интерфейс валидатора: разметка вентрального, медиального и дорсального размеров отдельного позвонка семью разметчиками; **в** – интерфейс валидатора: разметка грудного отдела позвоночника от ThI до ThXI семью разметчиками. На рисунках **б**, **в** – аннотация одного разметчика маркирована индивидуальным цветом; ярким цветом обозначены измерения, находящиеся в плоскости реконструкции, более темным – измерения в параллельных плоскостях, отображаемые проекционно

Валидацию разметки проводили врачи-рентгенологи со стажем работы 35 и 12 лет. Они согласовывали разметку сложных случаев (позвонков с наличием узлов Шморля, грыжи Поммера, спондилеза, позвончиков со сколиотической деформацией и прочих) и осуществляли финальную проверку корректности аннотирования (Рисунок 5.3, б), после чего каждое измерение усреднялось по всем разметчикам и принималось в качестве истинных значений (groundtruth) для обучения и тестирования алгоритма искусственного интеллекта Comprise-G. Для каждого позвонка на основании усредненных величин  $(h_a, h_m, h_p)$  рассчитывали значения индекса  $G$ , количественно характеризующего степень компрессии позвонка по классификации Genant [118]:

$$G = \frac{\max\{h_a, h_m, h_p\} - \min\{h_a, h_m, h_p\}}{\max\{h_a, h_m, h_p\}} * 100, \quad (5.1)$$

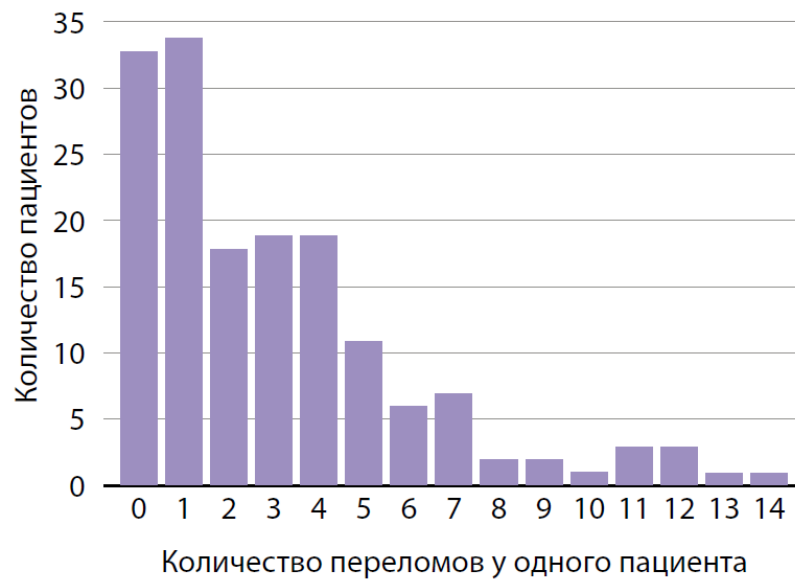
где  $h_a$  – средняя высота переднего (вентрального) участка позвонка по всем разметчикам;  
 $h_m$  – средняя высота срединного участка позвонка;  
 $h_p$  – средняя высота дорсального участка позвонка.

На основании полученного значения  $G$  для каждого позвонка производилось сопоставление степени деформации с полуколичественной шкалой Genant, рекомендованной международной организацией остеопороза – International Osteoporosis Foundation (Таблица 5.1). Согласно данной

классификации степень 0 указывает на отсутствие перелома – снижение высоты позвонка менее чем на 20 %; степень 1 – минимальный перелом при уменьшении высоты в диапазоне 20–24 %; степень 2 – умеренный перелом с уменьшением высоты в пределах 25–40 %; степень 3 – тяжелый перелом с уменьшением высоты более чем на 40 %. Пациенту присваивалась степень компрессии, соответствующая максимальной среди всех степеней его позвонков (Таблица 5.1). Распределение количества переломов тел позвонков у отдельных пациентов представлено на Рисунке 5.4.

**Таблица 5.1** – Распределение позвонков и пациентов по степеням компрессионных переломов по классификации Genant в полученном наборе данных согласно экспертной разметке (n /%)

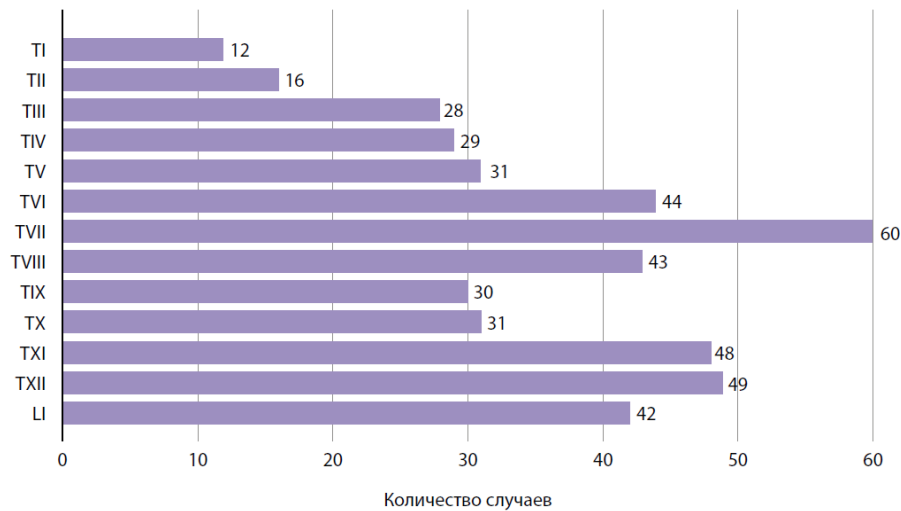
<i>Степень КП</i>	<i>Количество позвонков</i>	<i>Количество пациентов</i>
0 – норма	1583 (76,6)	33 (20,6)
1 – легкая	221 (10,7)	30 (18,8)
2 – умеренная	175 (8,5)	46 (28,8)
3 – тяжелая	87 (4,2)	51 (31,9)



**Рисунок 5.4** – Распределение пациентов по количеству переломов (всех степеней) согласно экспертной разметке (n = 160 пациентов)

Распределение позвонков с компрессионными переломами – бимодальное, с локальными максимумами в средне-грудном отделе (локализации Th6–Th8) и нижней части грудного отдела с переходом в поясничный отдел (Th11–L1) позвоночника (Рисунок 5.5). Самый распространенный тип деформации в выборке – срединная (максимальная разница между дорсальными и срединными размерами), значительно реже встречалась передняя; позвонки с деформацией, когда дорсальный размер был минимальным, при наборе данных отсутствовали

(Таблица 5.2). Полученный набор данных был разделен на обучающую и тестовую выборки в соотношении 100 : 60.



**Рисунок 5.5** – Распределение компрессионных переломов в грудном отделе позвоночника и первом поясничном позвонке согласно экспертной разметке (n = 160 пациентов)

**Таблица 5.2** – Распределение позвонков по форме деформации по классификации Genant в полученном наборе данных согласно экспертной разметке, (n/%)

Тип компрессии	Все степени	1-я степень	2-я степень	3-я степень
Срединная деформация	411 (85)	183 (83)	147 (84)	81 (93)
Передняя деформация	72 (15)	38 (17)	28 (16)	6 (7)

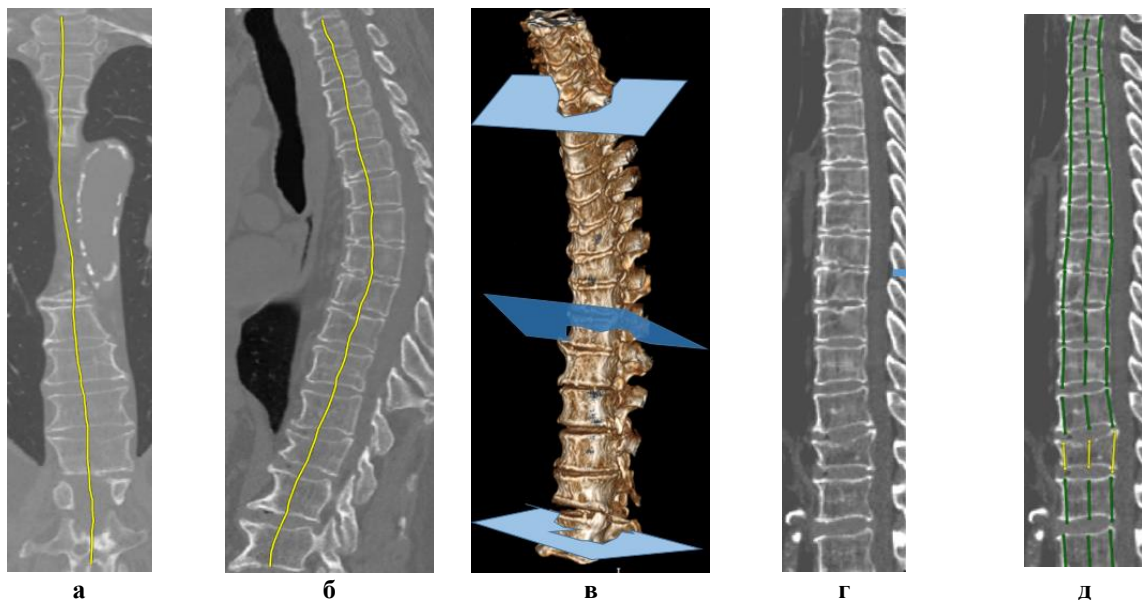
## 5.2. Алгоритм Comprise-G для морфометрического анализа тел позвонков грудного отдела позвоночника

ТТТ. Алгоритм искусственного интеллекта для морфометрического анализа тел позвонков грудного отдела позвоночника Comprise-G с целью диагностики компрессионных переломов, разработанный экспертами «Айра Лабс», Россия является двухэтапным.

*Первый этап* работы модели состоит в нахождении центров тел позвонков и «выпрямлении» позвоночника. За основу модели была взята нейронная сеть с архитектурой, схожей с U-net [229] и 2D-soft-argmax-функцией в конце, позволяющей выделить координаты предсказанного центра. В качестве функции потерь использовалась средняя абсолютная ошибка, которая вычисляет среднюю сумму абсолютной разницы между истинными и прогнозируемыми значениями. Соединяя единой линией центры позвонков, формируется трехмерная кривая – кривая центров (Рисунок 5.6, а, б), перпендикулярно которой находятся плоскости позвонков (Рисунок 5.6, в). Отображение данных плоскостей параллельно друг другу позволяет получить «выпрямленный» позвоночник, центральный сагиттальный срез которого (Рисунок 5.6, г) используется для проведения измерений высоты позвонка на втором этапе (Рисунок 5.6, д). Простое выделение цен-

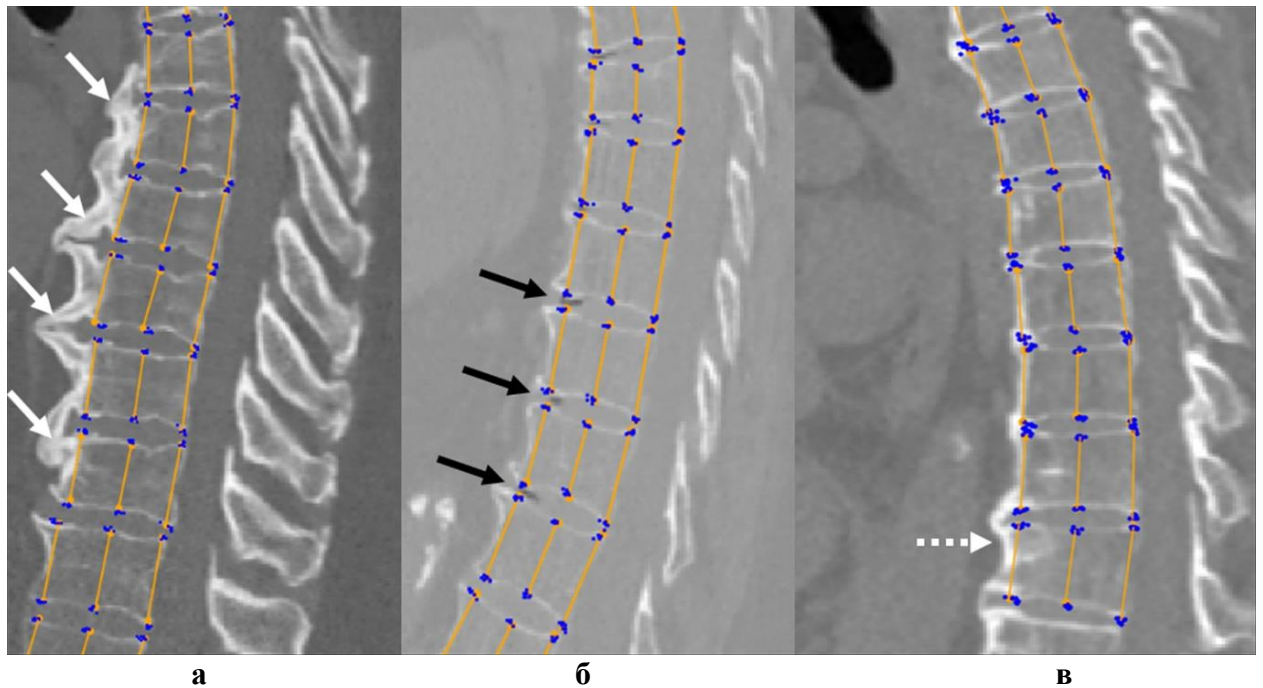
тральных срезов КТ-серии не могло быть использовано для пациентов с искривлениями позвоночника, но данный алгоритм позволил включать в анализ все КТ-серии без исключения сложных случаев с выраженным кифозом и сколиозом. Обучение нейронной сети производилось с использованием оптимизатора Adam [162] со стандартными параметрами ( $\beta_1 = 0,9$ ,  $\beta_2 = 0,999$ ) и скоростью обучения  $lr = 10^{-3}$ , и заняло 10 часов на видеокарте Nvidia Tesla M40. Батч включал 3 КТ-серии, было выполнено 10 000 итераций до сходимости.

*Второй этап* – морфометрический анализ тел позвонков. Модель Comprise-G позволяет выделить каждый позвонок с помощью сверточной нейронной сети, основанной на архитектуре YOLOv3 [226]. Далее на каждом позвонке модель размечает шесть ключевых точек, соответствующих краям линий вентрального, срединного и дорсального размеров позвонков. Обучение нейронной сети основывалось на принципе минимизации функции потерь. Данная функция складывалась из ошибки детекции позвонка и суммы средних абсолютных ошибок для координат шести ключевых точек, с учетом степени деформации позвонка. Время обучения второй нейросети составило 40 часов на видеокарте Nvidia GTX 980. В результате работы модели Comprise-G локализация позвонков в 3D-формате с последующей процедурой «выпрямления» осуществлялась со средней ошибкой в 1,0 мм. Сегментация отдельных позвонков в 2D достигла точности 0,99 и полноты 1,0. Принципиальная схема работы модели морфометрического анализа тел позвонков Comprise-G отражена на Рисунке 5.6, подробно описана в статье [219].



**Рисунок 5.6** – Обзор работы модели морфометрического анализа тел позвонков Comprise-G: этап 1: **а** – трехмерная кривая, проведенная через центры позвонков на компьютерной томографии изображениях (корональная плоскость); **б** – трехмерная кривая, проведенная сквозь центры позвонков на компьютерной томографии (сагиттальная плоскость); **в** – плоскости трех позвонков, перпендикулярных кривой центров, на 3D-реконструкции позвоночника; **г** – центральный сагиттальный срез «выпрямленного» позвоночника (2D-изображение). Этап 2: **д** – определение ключевых точек и соответствующих высот тел позвонков, расчет индекса G: зеленый цвет – норма и слабая степени компрессии позвонка по Genant, желтый – средняя и выраженная

Примеры автоматических измерений вертикальных размеров тел позвонков, произведенных нейронной сетью модели Comprise-G, представлены на соответствующем Рисунке 5.7.



**Рисунок 5.7** – Примеры соответствия ручной экспертной разметки (синие точки – отдельные координаты семи разметчиков) автоматическому измерению моделью Comprise-G (оранжевые отрезки) для трех пациентов: белые стрелки (а) – выраженный спондилез с формированием замковых остеофитов, черные стрелки (б) – участки вакуум-феномена в межпозвоночных дисках, белая пунктирная стрелка (в) – остеофиты с участком склероза в теле позвонка. Модель демонстрирует устойчивость в данных сложных случаях

### 5.3. Анализ работы модели морфометрического анализа тел позвонков Comprise-G

Для оценки качества работы модели морфометрического анализа тел позвонков Comprise-G, на кросс-валидационных данных проведен ROC-анализ классификации позвонков (Рисунок 5.8) и классификации пациентов по степеням компрессии (Рисунок 5.9) [214].

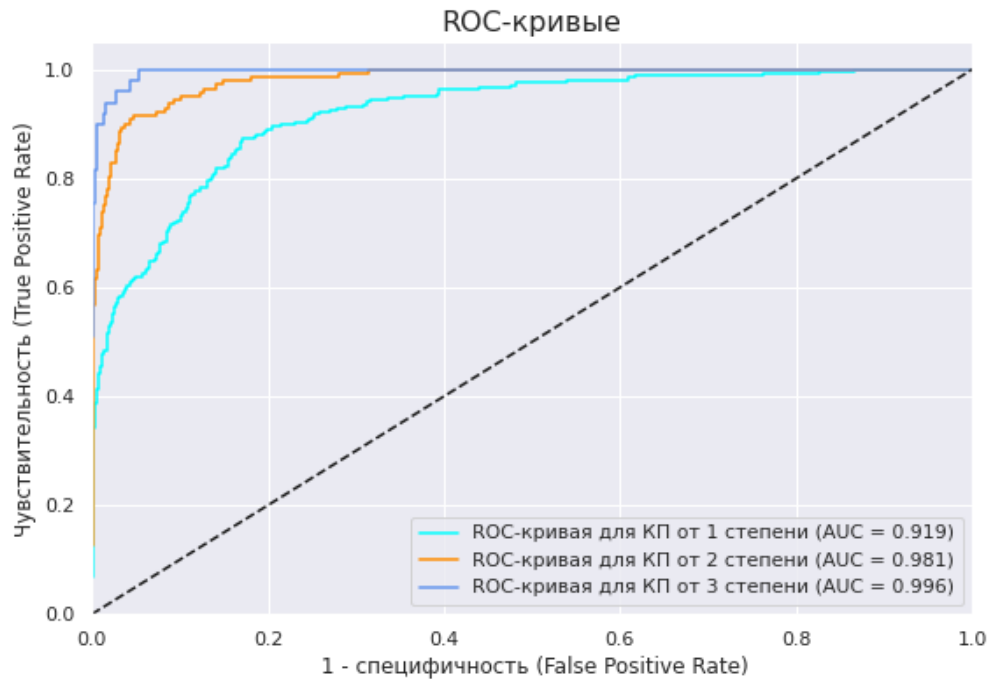
Приведена количественная характеристика полученных ROC-кривых с 95 % доверительными интервалами (Таблица 5.3).

Показатели AUCROC превышают значение 0,9 для всех степеней КП, как для классификации отдельных позвонков, так и для классификации пациентов, что говорит о хорошем качестве работы модели компьютерного зрения.

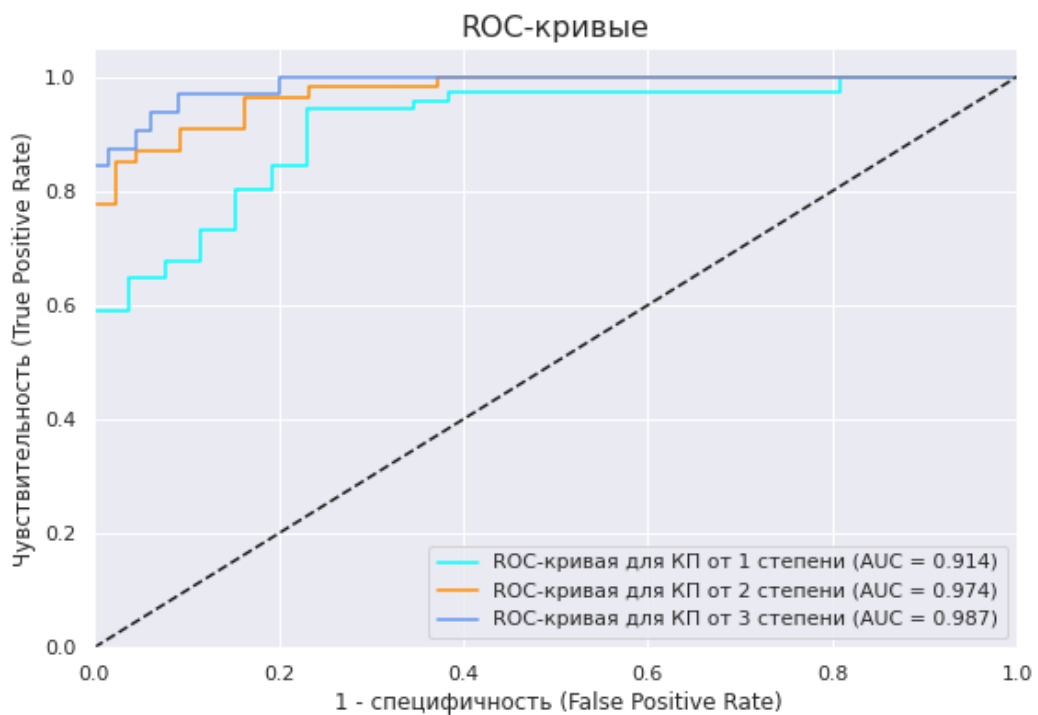
AUC ROC возрастает с увеличением степени КП:

- от первой степени – 0,919,
- от второй – 0,981,
- от третьей – 0,996 для позвонков;
- от первой степени – 0,914,

- от второй – 0,974,
- от третьей – 0,987 для пациентов.



**Рисунок 5.8** – ROC-кривые для классификации позвонков по степеням компрессии с помощью алгоритма искусственного интеллекта Comprise-G по данным кросс-валидации (N = 1249 позвонков)



**Рисунок 5.9** – ROC-кривые для классификации пациентов по степеням компрессии с помощью алгоритма искусственного интеллекта Comprise-G по данным кросс-валидации (n = 100 пациентов)

**Таблица 5.3** – Площадь под ROC-кривой (ROC-AUC) бинарной классификации компрессионных переломов, произведенной моделью Comprise-G на кросс-валидационных данных, сравнение с результатами экспертной разметки

<i>Степень компрессии</i>	<i>Позвонки (n = 1249) [95%-й ДИ]</i>	<i>Пациенты (n = 100) [95%-й ДИ]</i>
КП 1–3-й степени	0,919 [0,903; 0,935]	0,914 [0,864; 0,964]
КП 2–3-й степени	0,981 [0,973; 0,989]	0,974 [0,943; 1,0]
КП 3-й степени	0,996 [0,992; 1,0]	0,987 [0,965; 1,0]

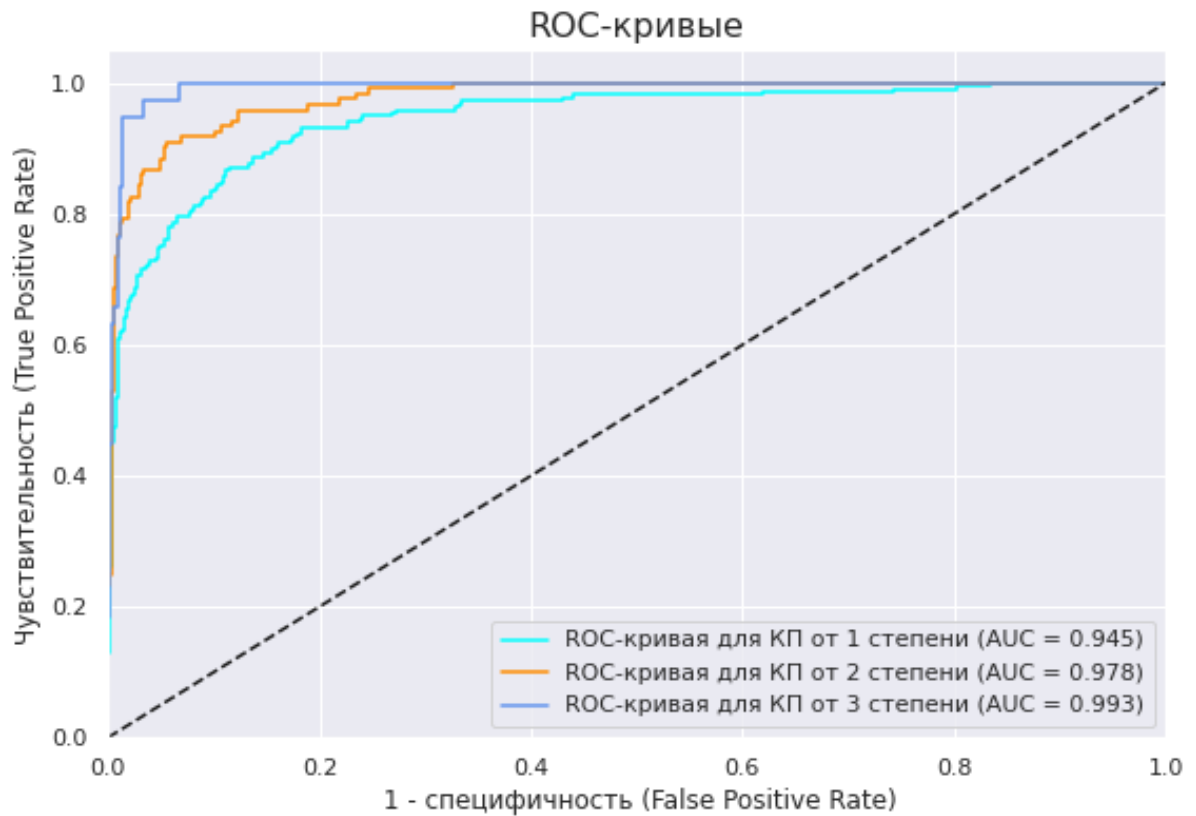
С помощью полученных ROC-кривых осуществлен подбор пороговых значений для проведения бинарной классификации [7]. Приведены чувствительность и специфичность, статистика Юдена для оптимальных порогов (Таблица 5.4). В представленной модификации модель морфометрического анализа тел позвонков может быть использована, в качестве классификатора наличия или отсутствия КП, без деления на степени. Клинически значимая классификация от второй степени позволила обнаружить КП второй и третьей степени: при заданных пороговых значениях модель обладала чувствительностью 0,915 и специфичностью 0,952 для позвонков, и чувствительностью 0,907 и специфичностью 0,907 для пациентов.

**Таблица 5.4** – Чувствительность и специфичность, статистика Юдена бинарной классификации компрессионных переломов, произведенной моделью Comprise-G на кросс-валидационных данных, сравнение с результатами экспертной разметки

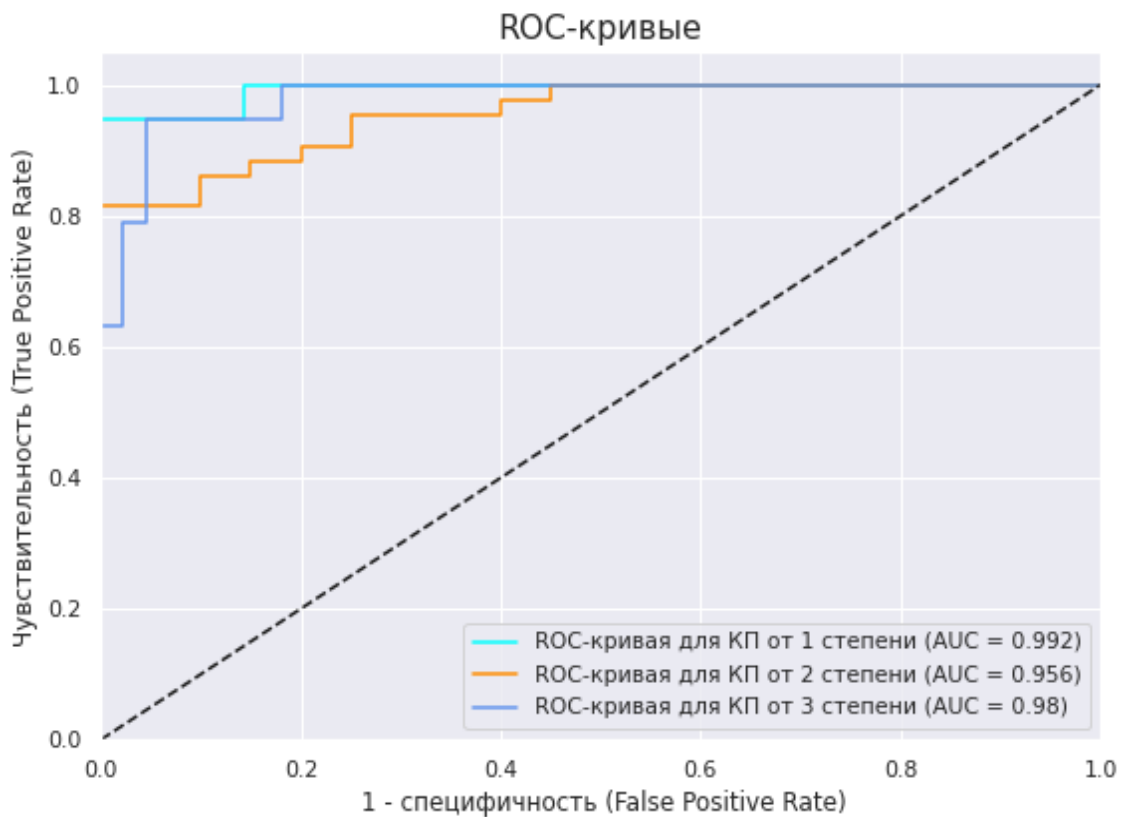
<i>Степень КП</i>	<i>Чувствительность [95%-й ДИ]</i>	<i>Специфичность [95%-й ДИ]</i>	<i>Статистика Юдена</i>
<b><i>Позвонки (N = 1249)</i></b>			
КП 1–3-й степени	0,87 [0,861; 0,879]	0,83 [0,82;0,84]	0,7
КП 2–3-й степени	0,915 [0,90;0,93]	0,952 [0,94;0,964]	0,867
КП 3-й степени	0,98 [0,972;0,988]	0,956 [0,945;0,967]	0,936
<b><i>Пациенты (N = 100)</i></b>			
КП 1–3-й степени	0,94 [0,917; 0,963]	0,77 [0,73 ;0,81 ]	0,71
КП 2–3-й степени	0,907 [0,834; 0,98]	0,907 [0,834; 0,98]	0,814
КП 3-й степени	0,969 [0,925; 1,0]	0,98 [0,835; 0,981]	0,949

Произведен ROC-анализ для классификации позвонков (Рисунок 5.10) и пациентов (Рисунок 5.11) на отложенной тестовой выборке. Анализ качества работы ИИ на тестовой выборке показал результаты, сопоставимые с результатами кросс-валидации на обучающих данных, что говорит об отсутствии необходимости переобучения модели. Приведена количественная характеристика полученных ROC-кривых с 95%-м ДИ (Таблица 5.5).





**Рисунок 5.10** – ROC-кривые для классификации позвонков по степеням компрессии с помощью алгоритма искусственного интеллекта Comprise-G при тестировании на отложенной выборке ( $n = 817$  позвонков)



**Рисунок 5.11** – ROC-кривые для классификации пациентов ( $n = 60$ ) по степеням компрессии позвонков с помощью модели искусственного интеллекта Comprise-G при тестировании на отложенной выборке

**Таблица 5.5** – Площадь под ROC-кривой (ROC-AUC) бинарной классификации компрессионных переломов, произведенной моделью Comprise-G при тестировании на отложенной выборке, сравнение с результатами экспертной разметки

<i>Степень КП</i>	<i>ROC-AUC [95%-й ДИ] Позвонки (N = 817)</i>	<i>ROC-AUC [95%-й ДИ] Пациенты (N = 60)</i>
КП 1–3-й степени	0,945 [0,937; 0,953]	0,992 [0,981; 1,00]
КП 2–3-й степени	0,978 [0,973; 0,983]	0,956 [0,931; 0,981]
КП 3-й степени	0,993 [0,99; 0,996]	0,98 [0,963; 0,997]

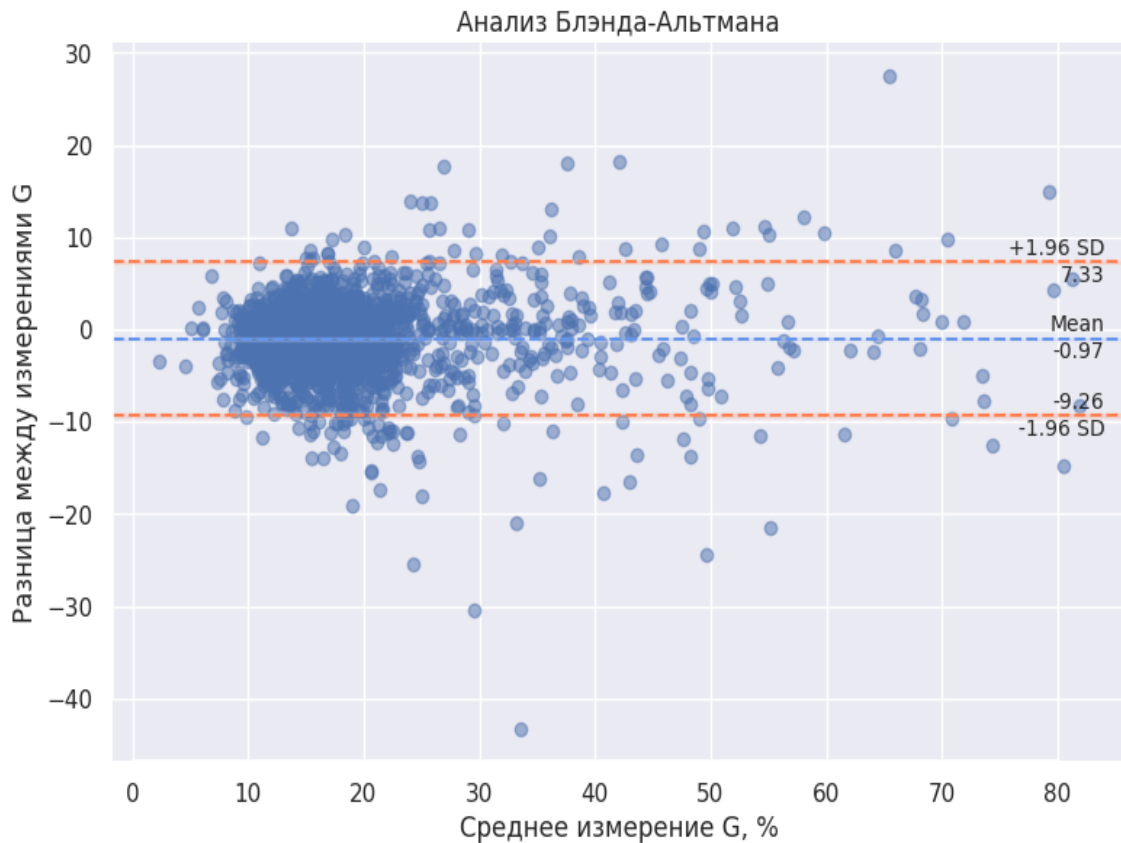
Приведены чувствительность и специфичность, статистика Юдена бинарной классификации на тестовой выборке, осуществленной по подобранным пороговым значениям (Таблица 5.6). Классификация на тестовой выборке демонстрирует преимущественно высокую специфичность (более 0,9). Чувствительность и специфичность возрастают с увеличением степени КП, как и в случае с обучающей выборкой.

**Таблица 5.6** – Бинарная классификация компрессионных переломов (чувствительность и специфичность, статистика Юдена, произведенные моделью Comprise-G при тестировании на отложенной выборке, сравнение с результатами экспертной разметки)

<i>Степень КП</i>	<i>Чувствительность [95%-й ДИ]</i>	<i>Специфичность [95%-й ДИ]</i>	<i>Статистика Юдена</i>
<b><i>Позвонки (N = 817)</i></b>			
КП 1–3-й степени	0,791 [0,777; 0,805]	0,944 [0,936; 0,952]	0,735
КП 2–3-й степени	0,793 [0,78; 0,806]	0,991 [0,988; 0,994]	0,784
КП 3-й степени	0,970 [0,964; 0,976]	0,973 [0,968; 0,978]	0,943
<b><i>Пациенты (N = 60)</i></b>			
КП 1–3-й степени	0,900 [0,863; 0,937]	0,900 [0,863; 0,937]	0,800
КП 2-3-й степени	0,834 [0,788; 0,88]	0,932 [0,901; 0,963]	0,766
КП 3-й степени	0,952 [0,926; 0,978]	0,900 [0,863; 0,937]	0,852

Произведено сравнение показателей G, полученных по результатам экспертной разметки и измерений модели морфометрического анализа тел позвонков, методом Блэнда – Альтмана (Рисунок 5.12).

Средняя разность между измерениями равна  $-0,97$ , что говорит об отсутствии систематического расхождения двух методов измерений. Стандартное отклонение разностей составило 4,23, соответственно, разброс результатов измерений является достаточно небольшим. Отсутствует зависимость разности измерений от величины G. Таким образом, измерения, полученные обоими способами, достаточно хорошо согласуются друг с другом.

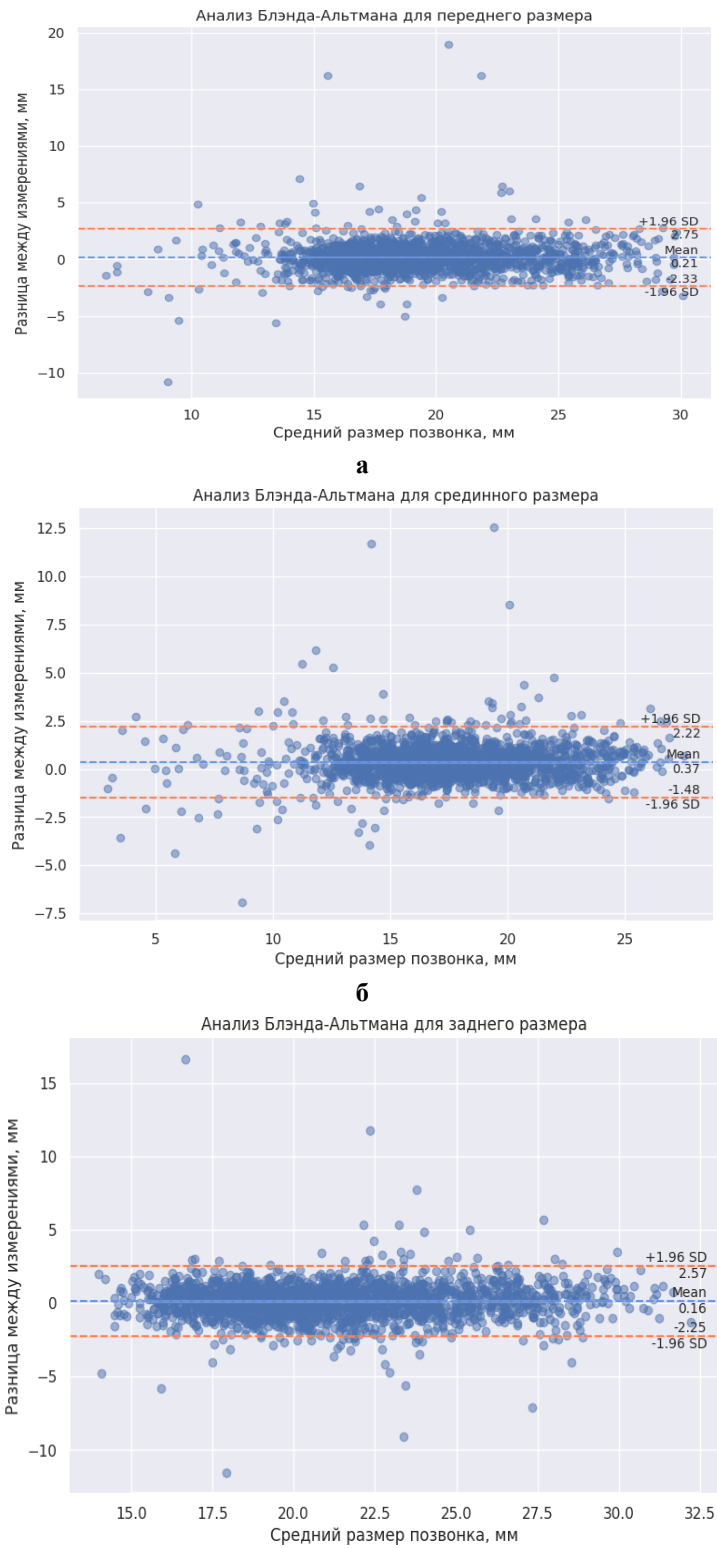


**Рисунок 5.12** – Анализ Блэнда – Альтмана для измерений снижения высоты позвонка G, полученных моделью и экспертной разметкой

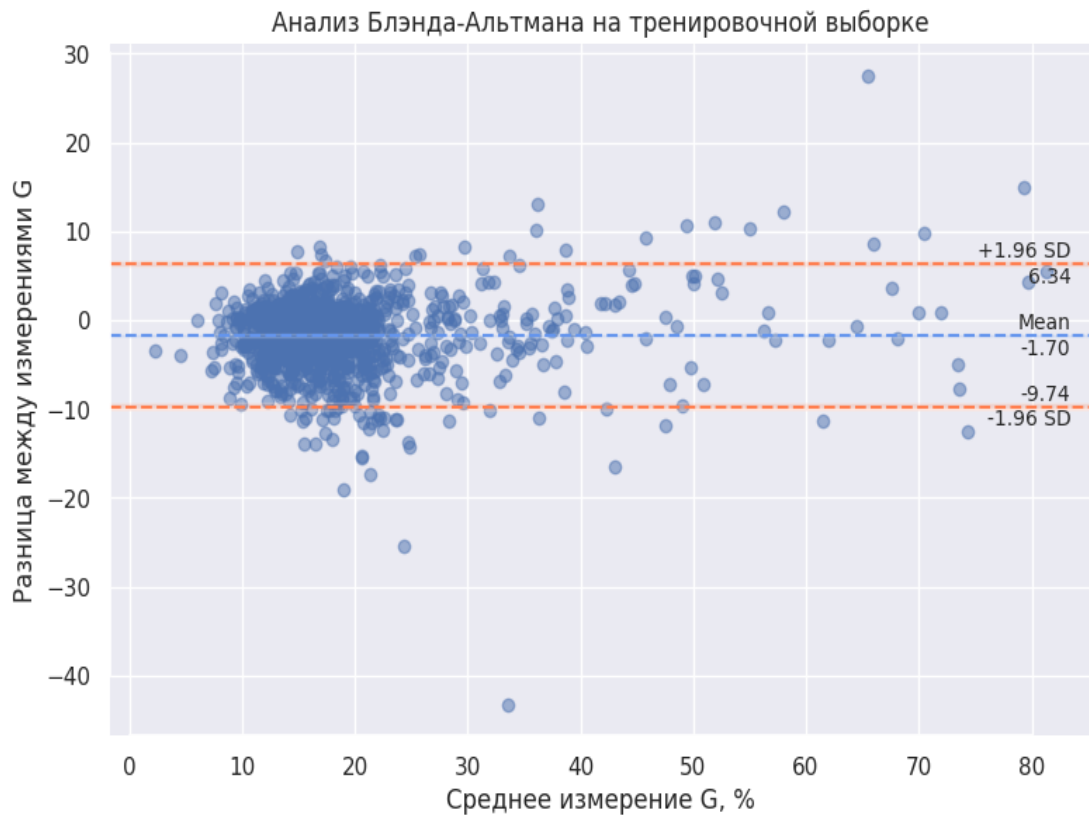
Несмотря на клиническую значимость, G не является показателем, напрямую измеряемым ИИ, а вычисляется по полученным размерам тел позвонков. Поэтому целесообразным является сравнение первичных данных, а именно измерений переднего (вентрального), срединного и заднего (дорсального) размеров позвонков (Рисунок 5.13).

Доверительный интервал для разницы между измерениями разметчиков и ИИ составляет  $[-2,33; 2,75]$  для переднего размера,  $[-1,48; 2,22]$  для срединного размера,  $[-2,25; 2,57]$  для заднего размера. Эти показатели сопоставимы с доверительными интервалами для измерений семи разметчиков: 95%-й ДИ для усредненных по всем разметчикам измерений составляет  $[-1,4; 1,4]$  для переднего размера,  $[-1,39; 1,39]$  для срединного размера,  $[-1,48; 1,48]$  для заднего размера.

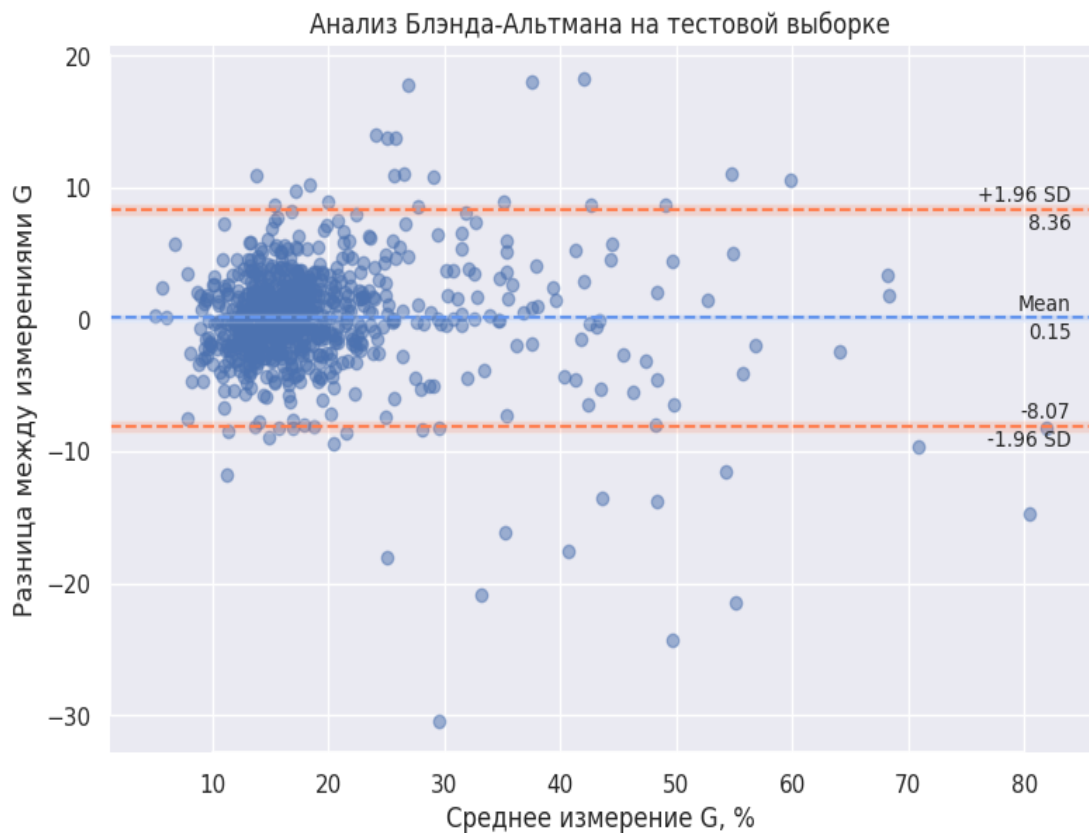
Анализ Блэнда – Альтмана [7] на отложенной тестовой выборке не показал ухудшения качества по сравнению с кросс-валидационными данными (Рисунок 5.14), что говорит об отсутствии переобучения модели: 95 % значений разницы в измерениях G попадают в интервал  $[6,34; -9,74]$  для тренировочной выборки и  $[8,36; -8,07]$  для тестовой. Однако размах значений в тренировочной выборке даже превышает таковой в тестовой.



**Рисунок 5.13** – Анализ Блэнда – Альтмана для измерений переднего (**а**), среднего (**б**) и заднего (**в**) размеров позвонков моделью искусственного интеллекта и экспертной разметкой



**Рисунок 5.14** – Анализ Блэнда – Альтмана на кросс-валидационных данных для измерений снижения высоты позвонка G, полученных моделью и экспертной разметкой



**Рисунок 5.15** – Анализ Блэнда – Альтмана на отложенной тестовой выборке для измерений снижения высоты позвонка G, полученных моделью и экспертной разметкой

Получены таблицы сопряженности для классификации позвонков (Рисунок 5.16) и пациентов (Рисунок 5.17) по степеням компрессии, сопоставляющие экспертную классификацию с автоматической детекцией, произведенной моделью. Классификация позвонков по степеням компрессии по Genant производится алгоритмом ИИ с точностью 81,5 % (95%-й ДИ: 79,8–83,2), классификация пациентов — с точностью 73,8 % (95%-й ДИ: 67,0–80,6), причем наибольшую чувствительность и положительную прогностическую ценность имеет определение 3-й и 2-й степеней компрессии.



**Рисунок 5.16** – Таблица сопряженности классификации позвонков по степеням компрессионных переломов, произведенной моделью Comprise-G: строки – степени компрессии по данным экспертной разметки, столбцы – по измерениям модели



**Рисунок 5.17** – Сопряженность классификации пациентов по степеням компрессионных переломов, произведенной моделью Comprise-G: строки – степени компрессии по данным экспертной разметки, столбцы – по измерениям модели

Согласованность между моделью и экспертами в определении формы КП составила 91,0 % (95%-й ДИ 88,4–93,6).

В ходе исследования разработана модель морфометрического анализа тел позвонков, производящая автоматическую идентификацию, морфометрию и оценку степени тяжести КП позвонков с расчетом индекса G (соответствует классификации Genant), обладающая высокой чувствительностью и специфичностью.

Для проведения исследования был подготовлен набор данных из 160 КТ ОГК пациентов, 60 лет и старше. Составленный набор данных включал пациентов, КТ-исследования которым были выполнены в поликлиниках города Москвы. К преимуществам полученного набора данных также можно отнести то, что данные были отобраны на основании тщательной верификации специалистами-экспертами, а не по имеющимся заключениям врачей-рентгенологов. В других исследованиях [251] выборка формировалась по результатам заключений врачей-рентгенологов и могла содержать неописанные компрессионные переломы, т.к. известно, что лишь менее трети компрессионных переломов позвонков указываются врачами-рентгенологами в заключениях при написании протоколов выполненных КТ.

Первый этап работы модели Comprise-G – новый метод идентификации центра позвоночного столба на трехмерных КТ-данных и последующее приведение к «выпрямленному» двумерному средне-сагиттальному срезу для дальнейшего измерения параметров каждого позвонка. Это позволяет эффективно компенсировать основные виды деформации позвоночного столба – естественные изгибы (кифоз/лордоз), сколиоз, торсионную деформацию. Подобный подход также реализован в Zebra [66; 193].

Второй этап работы модели Comprise-G позволяет производить сегментацию позвонков и находить шесть ключевых точек: три высоты (h) каждого позвонка, с последующей оценкой степени компрессии по Genant. На обоих этапах применяются сверточные нейронные сети, более подробно описанные в разделе «Алгоритм искусственного интеллекта» и представленные в публикации [219]. При сравнении с результатами разметки экспертами, показатели ROC-AUC для кросс-валидационной и отложенной тестовых выборок превышают значение 90 % для всех степеней КП, как для классификации отдельных позвонков, так и для классификации пациентов, что говорит о высокой эффективности полученной модели. ROC-AUC возрастает с увеличением степени КП в обоих случаях.

Рассматриваемая задача распознавания отдельных позвонков и определение степени их компрессии при патологическом переломе потенциально решается для моделей ИИ. Это обусловлено высоким контрастом костных структур, анатомическим «консерватизмом» исследуемого объекта – позвоночника, включающего сходные между собой элементы – тела позвонков, деформацию которых необходимо оценить.

В литературе описаны подходы автоматической детекции КП по результатам лучевых исследований разной модальности: КТ [193; 62; 80; 232; 253], денситометрии в боковой проекции [100], магнитно-резонансной томографии. Технологии ИИ привлекательны не только для распознавания КП, но и для диагностики других патологических переломов, например, дистальной трети предплечья [205].

Наибольшие отклонения модели от истинных значений наблюдались в случаях, где оказалась высока изменчивость экспертного мнения. Это в большей степени касается деформации позвонков с низкой, 1-й степенью компрессии (от 20 до 25 %). Для данных переломов затруднительно определить, насколько это состояние не является клиновидной деформацией, например, в средне-грудном отделе позвоночника. Неустойчивость модели при диагностике деформации 1-й степени подтверждается данными таблиц сопряженности (Рисунок 5.16; Рисунок 5.17). Так, при 1-й степени компрессии корректно смогли быть предсказаны только 0,54 позвонков и 0,63 пациентов (0,65 позвонков, по данным Дж. Э. Бернс (J. E. Burns) [80]). Для 2-й степени компрессии определены КП 0,73 позвонков и 0,71 пациентов (0,83 позвонков [60]), для 3-й степени – 0,87 и 0,88 (0,59 позвонков [80]). Клинически значимые переломы 2–3-й степени компрессии определяются с показателями ROC-AUC 0,978 для позвонков и 0,956 для пациентов при тестировании на отложенной выборке.

Разработанная модель ИИ Comprise-G позволяет успешно определять размеры тел позвонков вблизи визуально «сложных» участков, где область измерения располагается вблизи участков повышенной плотности (спондилез – обызвествление передней продольной связки с формированием остеофитов), вблизи участков сниженной плотности (при вакууме – феномене) (Рисунок 5.7).

В ходе оценки эффективности работы модели Comprise-G получены данные ROC AUC, а также параметры чувствительности и специфичности. Чувствительность/специфичность модели Comprise-G составили 0,793/0,987 при детекции переломов 2-й и 3-й степени компрессии по данным ROC-анализа на отложенной выборке. Это сопоставимо с результатами работы модели, основанной на рекуррентной сверточной сети (RCN), реализованной в коммерческом продукте Zebra (0,839/0,938) [66]. Несколько большая чувствительность – 0,987, но худшая специфичность описаны в морфометрической модели [80]. Модели использования нейронных сетей CNN/RNN (Tomita et al., 2018) осуществляют качественную классификацию (наличие/отсутствие перелома) и демонстрируют чувствительность 0,852 и специфичность 0,958 [251]. В данной модели анализированы только срединные срезы (5 % от всего 3D-массива), что ограничивало ее использование при неточной укладке, вынужденном положении пациента или выраженном сколиозе.

Полученные данные AUC ROC для отдельных позвонков/пациентов, в том числе для отложенной тестовой выборки (чувствительность 0,978; специфичность 0,956), сопоставимы с данными Дж. Николаес и соавторов (Nicolaes et al., 2019) (чувствительность 0,950; специфичность



0,930) [193], полученными при кросс-валидации (5 выборок из 90 пациентов). В исследовании Tomita et al. [251], ROC AUC от 0,903 до 0,918 в зависимости от реализованной CNN модели, проводилось тестирование на отложенной выборке 129 пациентов. В нашем исследовании отложенная тестовая выборка пациентов также не использовалась для обучения нейросети.

В работе С. В. Antonio и соавт. [59] нейронная сеть для детекции КП была обучена всего на 15 КТ-сериях, точность на тестовой выборке составила 93,29 %, однако небольшой объем данных мог привести к переобучению модели.

В нашем исследовании ROC AUC для отложенной выборки (60 пациентов) близка к результатам, полученным при кросс-валидации (100 пациентов). Это говорит об отсутствии переобучения нейронных сетей, входящих в модель Comprise-G.

Предполагаются дальнейшие исследования по валидации разработанной модели Comprise-G. Перспективой внедрения данного подхода является проведение оппортунистического скрининга остеопороза при выполнении КТ ОГК и брюшной полости. Среди выбранного набора данных только у 27 пациентов (21 %, 95%-й ДИ [14 %; 28 %]) в заключении компьютерной томографии органов грудной клетки были описаны компрессионные переломы второй и третьей степени, что согласуется с общемировыми данными и подтверждает необходимость создания системы автоматической диагностики КП для проведения оппортунистического скрининга.

Прочность позвоночника напрямую зависит от минеральной плотности костной ткани, сохранности губчатого вещества позвонков и их кортикальных пластинок. Однако, помимо естественных, существуют также патологические механизмы укрепления опорной функции позвоночника, такие как спондилез и спондилоартроз, создающие так называемый патологический «экзоскелет».

Данные проявления дегенеративно-дистрофического процесса позвоночника препятствует возникновению компрессионных переломов за счет внешней фиксации позвоночного столба, однако, зачастую, при этом минеральная плотность костной ткани существенно снижена, что может быть диагностировано лишь с помощью денситометрии. Поэтому оппортунистический скрининг компрессионных переломов должен являться лишь частью проекта по костному здоровью населения, дополняя применение FRAX, ДРА и ККТ.

#### **5.4. Результаты оппортунистического скрининга остеопороза по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с подозрением на Covid-19-ассоциированную пневмонию по данным алгоритма искусственного интеллекта Genant-IRA**

Дальнейшее развитие технологий ИИ для оппортунистического скрининга ОП по данным КТ органов грудной клетки началось с изданием приказа ДЗМ от 26.01.2021 № 51 «Об утверждении порядка и условий проведения эксперимента по компьютерному зрению», включающего информацию о диагностике остеопороза с помощью ИИ-сервисов.

Были сформированы базовые функциональные требования (БФТ) к участию ИИ-сервисов при проведении данного вида исследований в режиме проспективных исследований, т.е. результаты ИИ-сервиса были доступны врачам-рентгенологам непосредственно после окончания сканирования и отправки данных в ЕРИС. Время отправки ограничивалось скоростью обработки данных и параметров сети.

Для данного направления к обработке предлагались исследования: компьютерная томография органов грудной клетки, включая низкодозную компьютерную томографию легких (НДКТ), опционально – органы брюшной полости. Клиническая задача, решаемая ИИ-сервисом, заключалась в определении наличия и локализации компрессионных переломов тел позвонков с деформацией более 25 %, по полуколичественной шкале Genant, 2-3-я степень.

Возможные заключения ИИ-сервиса, предоставляемые в разделе DICOM SR, следующие:

- Заключение 1 «Целевая патология не выявлена, компрессионная деформация тел позвонков не превышает 25 %»;
- Заключение 2 «У пациента выявлен хотя бы один позвонок с компрессионной деформацией тела более 25 %»;
- Заключение 3 «Исследование не может быть корректно обработано программой поиска компрессионных переломов».

Более подробно БФТ представлены в Таблице 5.7.

Вторым подготовительным этапом инициирования работы ИИ-сервисов в режиме проспективного оппортунистического скрининга была подготовка калибровочного набора данных, предназначенного для тестирования чувствительности и специфичности сервисов, предполагаемых для участия в эксперименте по компьютерному зрению.

Данный фрагмент работы включал выбор КТ ОГК 100 пациентов старше 50 лет, мужчин и женщин с приблизительно равным возрастным-половым распределением, у которых имелись компрессионные переломы тел позвонков (со степенью компрессии более 25 %) – 50 пациентов и без компрессионных переломов – 50 пациентов.

Эти пациенты были выбраны из ЕРИС случайным образом, их распределение в калибровочном наборе данных по полу и возрасту имело характеристики, представленные в Таблицах 5.8 и 5.9. С учетом данных, полученных при экспертной разметке, распределение деформированных позвонков (степень компрессии более 25 %) показано в Таблице 5.9. Общее количество деформированных позвонков составило 85 единиц. Средняя деформация – 40 %, минимальная – 25 %, максимальная – 88 %.

**Таблица 5.7** – Базовые функциональные требования для ИИ-сервисов для диагностики компрессионных переломов

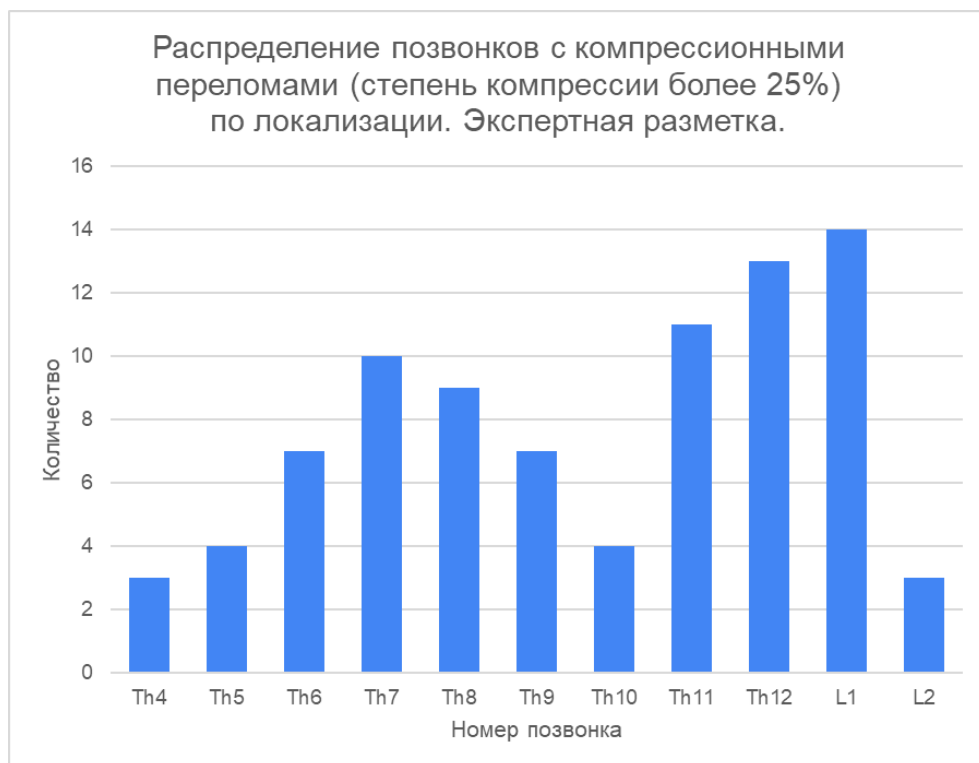
<p><i>Подготовительный этап (ретроспективное исследование) – признаки исследований калибровочного набора данных</i></p>	<p><i>Основной этап (проспективное исследование) – признаки, для которых ожидаются положительный и отрицательный результаты работы ИИ-сервиса</i></p>	<p><i>Содержание ответа ИИ-сервиса</i></p>	<p><i>Формат ответа ИИ-сервиса</i></p>	<p><i>Форма предоставления ответа ИИ-сервиса</i></p>
<p><b>Есть признаки патологии:</b>                      1. Наличие в предоставленном исследовании позвонков, имеющих компрессионную деформацию тел более 25 %, по полуколичественной шкале: Genant, 2–3-Z степень.                      Степень деформации рассчитывается по формуле:  <i>Степень деформации = (отношение максимального размера тела позвонка – минимальный)/максимальный размер × 100 % (формула 1)</i>                      2. Снижение минеральной плотности костной ткани в телах позвонков в интервале Th1–L3 (оптимально L1–L2). Согласно критериям ACR 2018, позиции ISCD 2019</p>	<p><b>Обязательно</b> – вероятность наличия хотя бы одного позвонка со степенью компрессионной деформации тела более 25 % (см. примеры заключений)</p>	<p>Дробное или целое число / текст</p>	<p>Apache Kafka Message</p>	
	<p><b>Опционально</b> – перечисление локализации всех позвонков со степенью компрессионной деформации тела более 25 %, указание степени компрессии</p>	<p>Текст</p>	<p>Apache Kafka Message + DICOM SR</p>	
	<p><b>Опционально</b> – локализация найденных признаков на реконструированных сагиттальных срезах</p>	<p>Тепловая карта/ контур/ маска/ др.</p>	<p>DICOM</p>	
<p><b>Нет признаков патологии:</b>                      1. Тела всех позвонков в анализируемом исследовании имеют деформацию не более 25 % согласно формуле (1).                      2. Минеральная плотность костной ткани в телах позвонков соответствует норме</p>	<p><b>Опционально</b> – измерение минеральной плотности (или HU) губчатого вещества тел позвонков Th12–L3 с указанием номера позвонка. Указание на подозрение на остеопороз согласно критериям ACR 2018, ISCD 2019</p>	<p>Текст</p>	<p>Apache Kafka Message + DICOM SR</p>	

**Таблица 5.8** – Распределение пациентов в калибровочном наборе данных по полу

	Без компрессионных переломов	С компрессионными переломами	Общее количество (100 пациентов)
Женщины	36	35	71
Мужчины	16	13	29

**Таблица 5.9** – Распределение пациентов в калибровочном наборе данных по возрасту

Возрастная группа	Без компрессионных переломов	С компрессионными переломами	Общее количество (100 пациентов)
50–59 лет	4	4	8
60–69 лет	14	16	30
70–79 лет	24	19	43
80 лет и старше	10	9	19
Итого	52	48	100

**Рисунок 5.18** – Распределение позвонков у 50 пациентов, включенных в калибровочный набор данных со степенью компрессии более 50 % по данным экспертной разметки

С учетом предполагаемого неоднородного характера пациентов при исследовании в режиме оппортунистического скрининга набор данных был усложнен и содержал 6 наблюдений с патологическими переломами метастатической природы, три пациента имели имплантированные металлоконструкции. Из 100 пациентов, вошедших в калибровочный набор данных, у 38 отмечался выраженный спондилез, у 36 – признаки сколиоза (не выше 2-й степени), 20 пациентов

имели позвонки с вакуум-феноменом. Два пациента имели электрокардиостимуляторы, у одного был протез митрального клапана с металлическими компонентами. У трех пациентов отмечались выраженные обызвествления межпозвонковых дисков, у девяти пациентов – значимые грыжи Шморля. Основные данные были получены для аппаратов Canon 64 среза, серии содержали как режимы реконструкции с мягкими фильтрами реконструкции (FC08), так и с жесткими фильтрами реконструкции для оптимальной визуализации легочной ткани. Напряженность на трубке составила 120 кВ, использовался режим оптимизации дозовой нагрузки 3D Shure, толщина среза реконструкции равнялась 1 мм. Исследования четырех пациентов были выполнены на томографах другого производителя (Siemens Emotion 16 срезов) с напряжением 130 кВ и толщиной среза реконструкции 1,5 мм. Результаты калибровочного тестирования по выявлению позвонков с компрессионной деформацией для алгоритма ИИ Genant-IRA продемонстрировало высокую эффективность данного алгоритма.

По данным четырехпольной таблицы, в которой ИП (истинно положительные): 48, ЛО (ложноотрицательные): 1, ЛП (ложноположительный): 1, ИО (истинно отрицательный) – 45. точность составила 0,98 (0,93–1,0), чувствительность – 0,98 (0,89–1,0), специфичность – 0,98 (0,88–1,0).

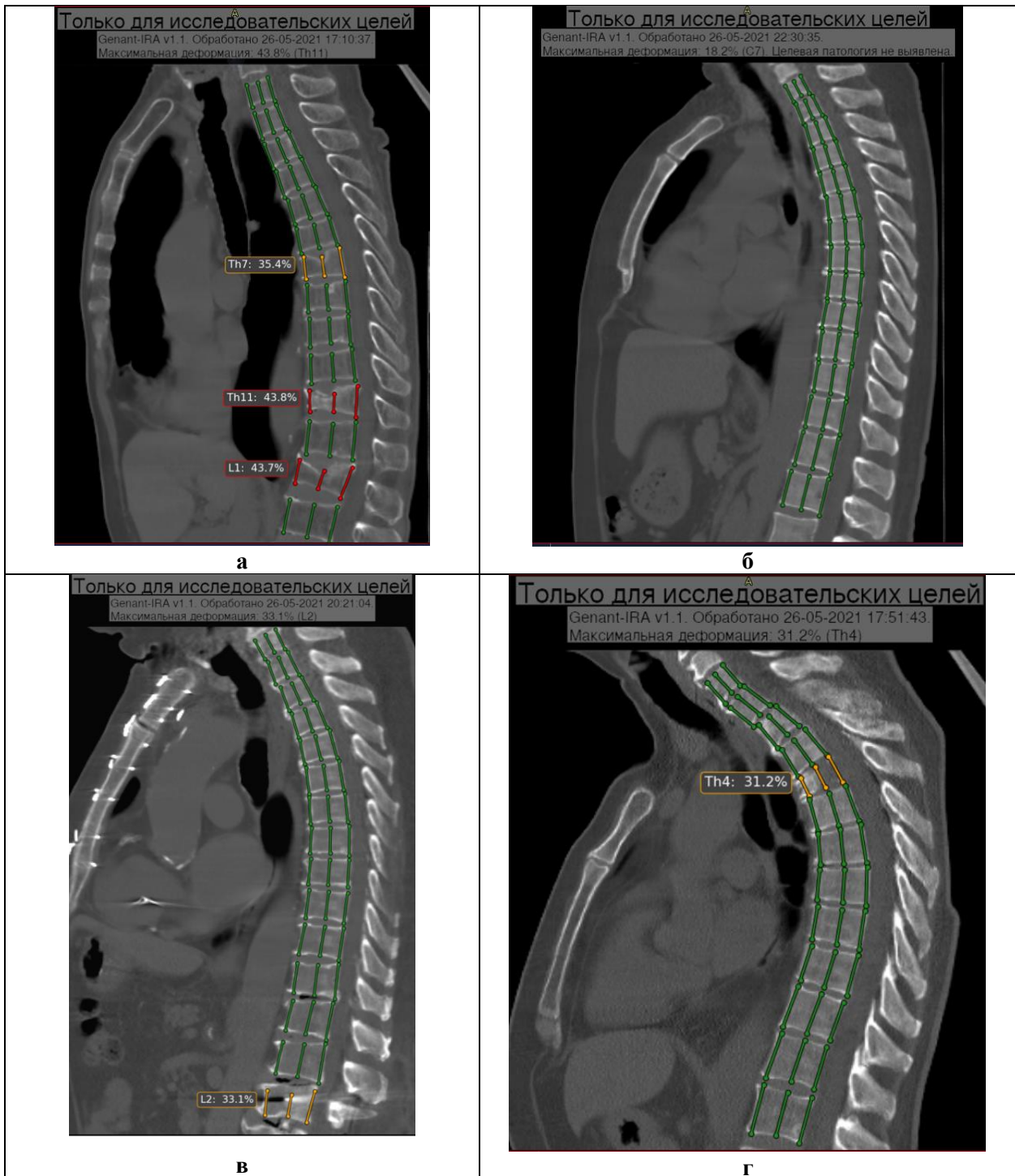
Среднее время анализа (стандартное отклонение, медианное значение), сек – 19 [10, 15]. Минимальное время анализа, сек – 7; максимальное – 44 сек. Не обработаны были 5 исследований по техническим причинам, обусловленным ошибками в передаче данных.

Примеры работы сервиса представлены на Рисунке 5.19.

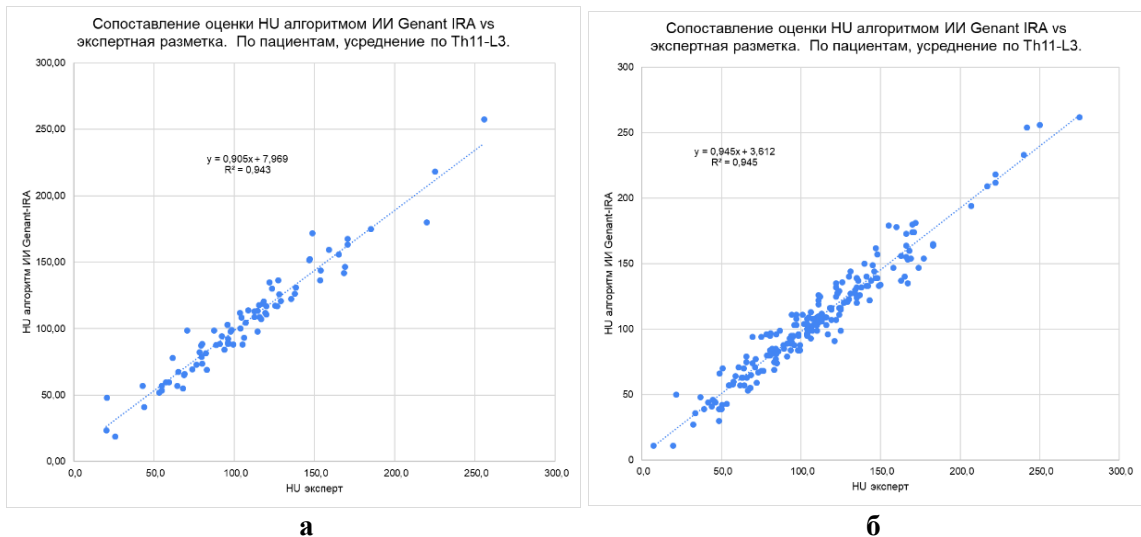
При этом ложноположительное срабатывание было обусловлено «сложным» случаем – наличием металлического винта в теле L2-позвонка, ложноотрицательное было впоследствии скорректировано и отнесено к неверному UID пациента, у которого действительно имелся компрессионный перелом.

На Рисунке 5.19 представлены результаты работы алгоритма Genant-IRA. Алгоритм обеспечивает счет позвонков, полноценный морфометрический анализ с криволинейной реконструкцией вдоль позвоночника в направлении, близкому к сагиттальной плоскости (позвоночник в боковой проекции реконструированный вдоль позвоночного столба) с нанесенными размерами тел позвонков, размеченных алгоритмом ИИ.

На Рисунке 5.20 представлены данные сравнения НУ, измеренные экспертами в сравнении с измерениями моделью ИИ, исключены пациенты с металлоконструкциями и метастазами, исключены позвонки с компрессионными переломами, оказавшимися в зоне измерения, а также выброс 220,7/299,0 обусловленный наличием в телах позвонков участков склероза. При исследовании для пациентов проводилось усреднение измеренной МПК для позвонков Th11–L3.



**Рисунок 5.19** – Примеры обработки изображений компьютерной томографии органов грудной клетки алгоритмом искусственного интеллекта Genant-IRA («Айра Лабс», Россия) в режиме калибровочного тестирования: **а** – истинно положительный результат, корректно маркированы все позвонки со степенью компрессионной деформации более 25 %; **б** – истинно отрицательный результат, целевой патологии не выявлено; **в** – ложноположительный результат – неправильно маркированы вертикальные размеры тела L2-позвонка, в котором установлены винты от транспедикулярной фиксирующей системы; **г** – истинно положительный результат обработки позвонка с патологическим компрессионным переломом на фоне метастатического поражения

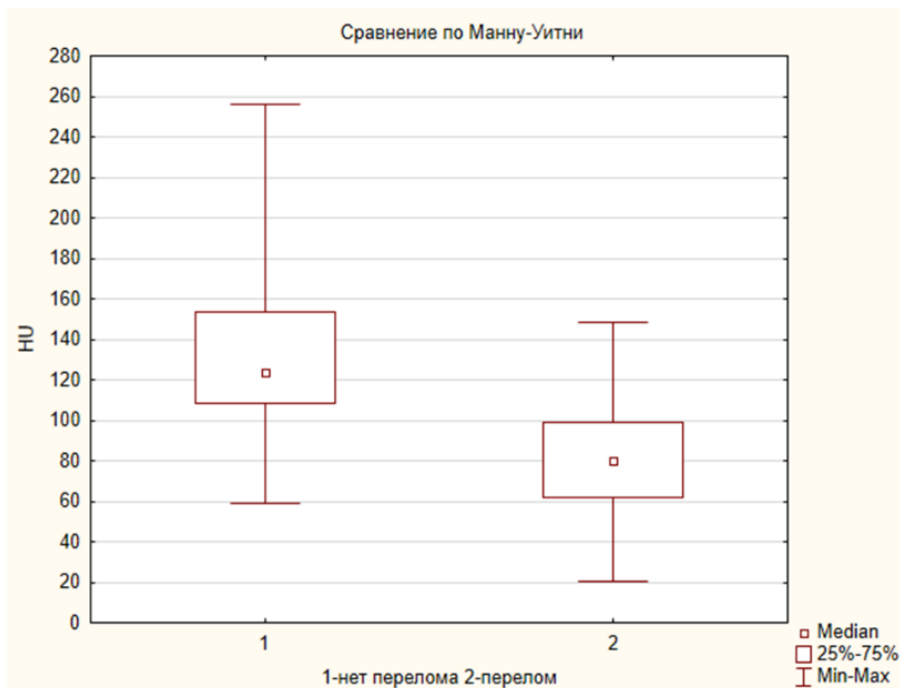


**Рисунок 5.20** – Сопоставление результатов определения минеральной плотности кости экспертами и моделью искусственного интеллекта Genant IRA: **а** – сопоставление для пациентов, **б** – для отдельных измерений позвонков

Следует отметить хорошую линейную корреляцию между данными измерениями (Рисунок 5.20):  $R^2 = 0,943$  – на уровне пациентов и  $0,945$  – на уровне позвонков. Вместе с тем отмечается небольшое занижение (средние показатели разницы «ИИ – Эксперт» на  $-2,4$  HU для пациентов и на  $-2,2$  HU для отдельных позвонков). Стандартное отклонение разницы составило  $СКО = 10,4$  HU для позвонков и  $СКО = 10,4$  HU для пациентов. Это в два раза превышает значения  $СКО = 4,8$  мг/мл, полученные при сравнении разработанной модели ККТ ФК и методики асинхронной ККТ Mind-Ways. Исследование установило, что средние показатели МПК достоверно выше в группе пациентов без компрессионных переломов при экспертной разметке  $132,0$  HU ( $СКО 40,10$ ; доверительный интервал для среднего –  $12,27$  альфа  $0,05$ ); по сравнению с группой пациентов с переломами  $79,6$  HU ( $СКО 28,49$ ; доверительный интервал –  $8,94$  альфа  $0,05$ ).

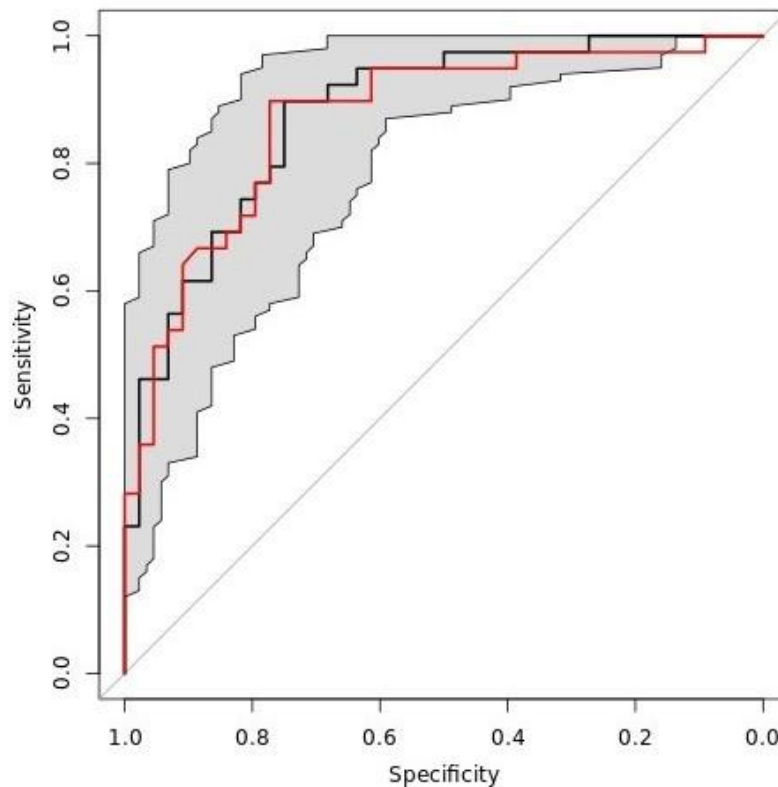
Более корректно было выполнено сравнение по непараметрическому критерию Манна – Уитни в связи с отличным от нормального распределения величины HU в группе без перелома (оценка по методу Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллифорса,  $p < 0,05$ ) достоверность различия  $p = 0,000$  (Рисунок 5.21) [35].

Разницу в измерении HU позвонков можно объяснить разным подходом к измерению: эксперты проводили измерения по алгоритму, описанному в главе, посвященной разработке методики ККТ ФК, т. е. измерялась вентральная часть тела позвонка, с размещением ROI в аксиальной проекции и толщиной  $10$  мм без захвата сосудистого синуса позвонка (Рисунок 4.24), в то время как ИИ проводил измерения в виде прямоугольника, толщиной  $10$  мм, располагающегося в сагитальной проекции и отстоящего от переднего края позвонка и обеих замыкательных пластинок не менее чем на  $3$  мм, дорсальный края ограничивался срединной линией позвонка.



**Рисунок 5.21** – Сравнение по Манну – Уитни средних значений единиц Хаунсфилда при экспертной оценке минеральной плотности кости (усреднение по Th11–L3) для пациентов с переломами и без перелома

Несмотря на разницу подходов к измерению была получена хорошая сопоставимость форм ROC-кривых и показатель ROC AUC [7], который составил для экспертов: 0,877, для ИИ: 0,870 (Рисунок 5.22).



**Рисунок 5.22** – Сопоставление ROC-кривых, полученных при определении HU тел позвонков (сравнены средние по Th11–L3) : черная кривая – экспертный анализ, красный – алгоритм искусственного интеллекта, ROC AUC для экспертов – 0,877, для искусственного интеллекта – 0,870. Доверительный интервал отмечен для экспертной разметки



Имеющиеся результаты ROC AUC для разделения пациентов по группам с компрессионными переломами и нормой соответствуют данным, полученным А. Валентиничем и соавторами (Valentinitsch A. et al., 2019); с привлечением текстурного анализа [253] 0,88, превышает результаты определения МПК 0,64 без текстурного анализа по данным этой же публикации. Также соответствует результатам применения автоматического определения МПК при использовании программного обеспечения Anduin (<https://anduin.bonescreen.de>), в котором были получены значения ROC AUC: 0,885 – для автоматического определения МПК и 0,894 – для экспертного [179].

Полученные данные позволили заключить, что алгоритм ИИ Genant IRA, разработанный специалистами «Айра Лабс» (Россия), обладает высокой эффективностью в отношении определения компрессионной деформации тел позвонков морфометрическим методом по данным КТ органов грудной клетки. Алгоритм обеспечивает счет позвонков, полноценный морфометрический анализ с криволинейной реконструкцией вдоль позвоночника в направлении, близком к сагиттальной плоскости (позвоночник в боковой проекции, возможность для эксперта быстро оценить корректность работы алгоритма. Количественные данные по корректному определению НУ (Th11–L3); после асинхронной калибровки томограф с помощью фантома РСК ФК2 может обеспечить возможность автоматической оценки минеральной плотности кости. Было принято решение о включении данного алгоритма в эксперимент по компьютерному зрению в направлении диагностики остеопороза.

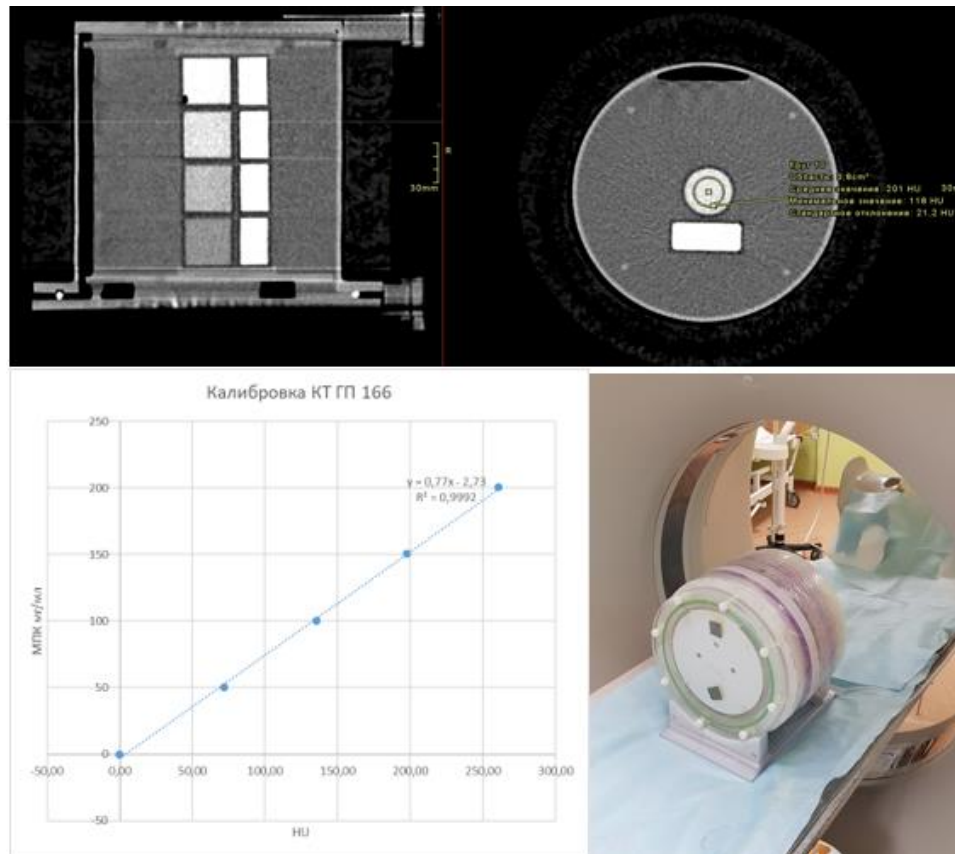
В ходе исследования были определены пять МО – два стационарного звена и три поликлинического, где в течение трех месяцев проводилась обработка полученных изображений КТ ОГК с помощью алгоритма ИИ Genant IRA.

Предварительно все томографы прошли калибровку с помощью асинхронного фантома РСК ФК2 для перевода единиц Хаунсфилда в МПК согласно разработанному в главе 4.5 методу ККТ ФК.

Компактная модификация фантома позволила выполнить калибровки в условиях противоэпидемических мероприятий, обусловленных пандемией Covid-19.

На Рисунке 5.23 предоставлены КТ-изображения фантома РСК ФК2, калибровочная прямая для ГП №166, а также внешний вид фантома при сканировании.

Полученные формулы для калибровок по данным методики ККТ ФК представлены в Таблице 5.10. Все томографы, включенные в исследование (Canon Aquilion 64) со сходными режимами сканирования, везде применялся фильтр FC08 с коррекцией эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка, использование которого обосновано в главе 3. Другие параметры сканирования были идентичные: 120 кВ, оптимизация тока – 3D Shure, реконструкция – по 1 мм.



**Рисунок 5.23** – Компьютерно-томографические изображения фантома РСК ФК2, калибровочная зависимость минеральной плотности кости от НУ прямая для ГБУЗ «ГП № 166 ДЗМ», внешний вид фантома при сканировании

**Таблица 5.10** – Формулы для калибровки, показатели НУ для минеральной плотности кости 80 мг/мл (0–200 мг/мл)\*

Медицинская организация, подразделение	Калибровочная зависимость	НУ при МПК 80
ГКБ № 13, хирургический корпус	$МПК = 0,76 \times НУ - 0,52$	105
ГКБ № 13, терапевтический корпус	<b><math>МПК = 0,77 \times НУ - 2,03</math></b>	105,8
ГКБ № 29, терапевтический корпус	$МПК = 0,77 \times НУ - 1,07$	105,3
ГКБ № 29, хирургический корпус	<b><math>МПК = 0,77 \times НУ - 2,67</math></b>	107,0
ГП № 68	$МПК = 0,76 \times НУ + 0,10$	105,1
ГП № 2	$МПК = 0,76 \times НУ + 0,10$	104,6
<b>ГП № 166</b>	<b><math>МПК = 0,77 \times НУ - 2,73</math></b>	<b>106,9</b>

*Примечание* – \* – для 80 мг/мл (граничное значение остеопороза по критериям АСР) значения рентгеновской плотности составили 105,6 НУ макс 107 НУ; мин 104,6 НУ, относительная разница 2,2 %

Результаты калибровок демонстрируют сходные показатели, отмечается небольшое отличие для ГКБ № 13 (терапевтический корпус), ГКБ № 29 (хирургический корпус) – выделенный текст в таблице, где отмечаются отклонения интерсепта, являющиеся незначительными, однако отмечается гораздо более выраженное отклонение для высоких значений МПК. Вместе с тем это исследование выходит за

рамки проводимых измерений и обусловлено, по-видимому, износом рентгеновской трубки томографа и смещением спектра излучения рентгеновского излучения в область более коротких длин волн. В данных МО замена трубки проводилась более 2-х лет назад до проводимого исследования.

Результаты применения алгоритма ИИ Genant-IRA представлены далее.

Проанализированы 2 недели работы алгоритма ИИ, за которые модель Genant-IRA обработала для пяти МО (3 КТ – ГП №68, ГП № 2, ГП №166, 2 КТ – в ГКБ №13 и 2 КТ – в ГКБ № 29) 3305 пациентов старше 20 лет, из них 1915 – старше 50 лет.

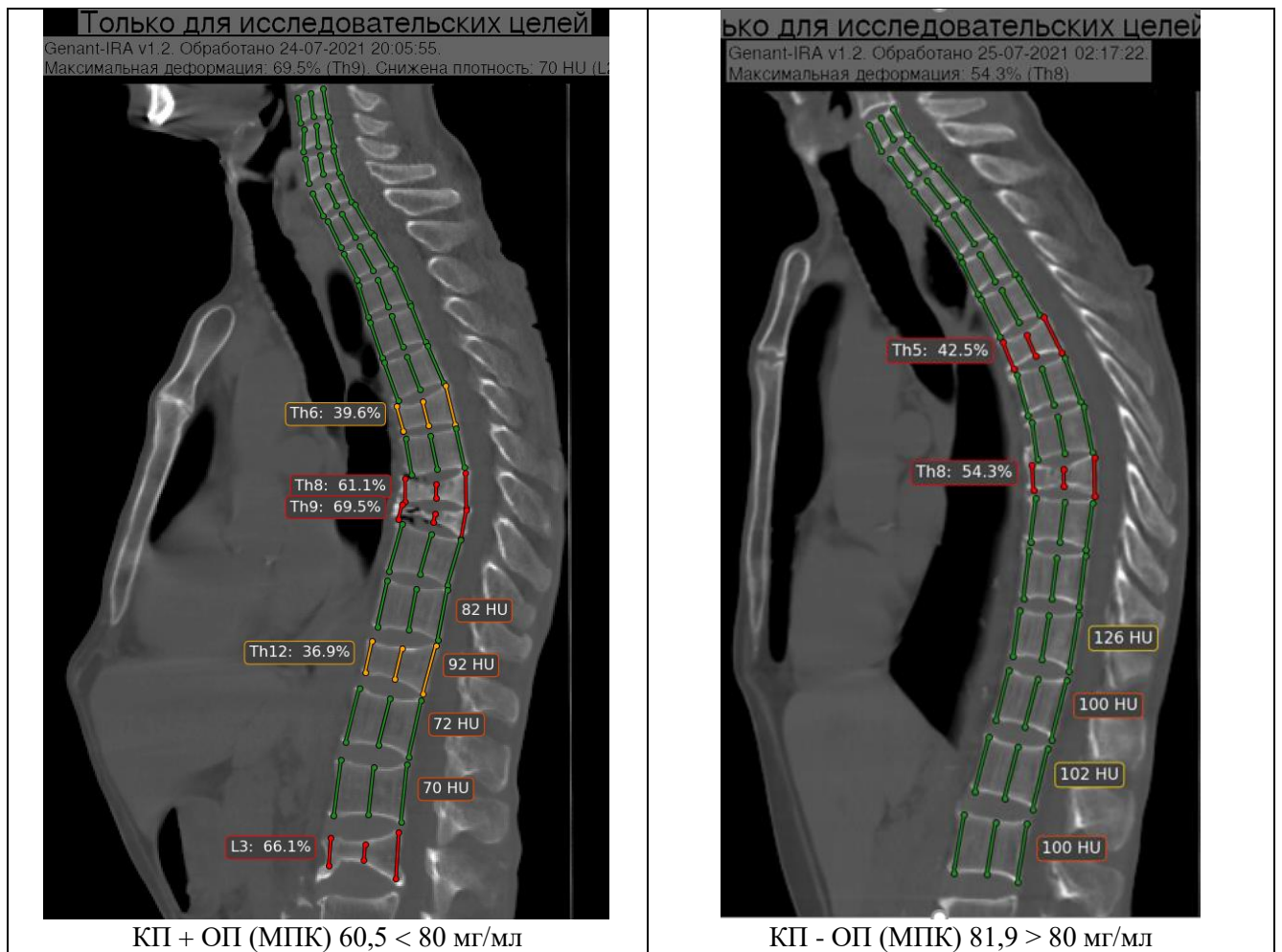
Из этого объема были выбраны три ГП (для данных МО в ЕРИС содержались описания и заключений врачей). Это составило 2667 пациентов (мужчин и женщин), из них женщин – 1505, мужчин – 1162. Из них были выбраны 1431 пациент старше 50 лет. Данные о распределении пациентов по степени тяжести течения вирусной пневмонии составили: 101 пациент без признаков пневмонии; 771 – КТ1; 382 – КТ2; 101 – КТ3. Данные о распределении пациентов по степени деформации тел позвонков и данным МПК представлены в Таблице 5.11.

**Таблица 5.11** – Распределение пациентов старше 50 лет по группам (по данным искусственного интеллекта Genant-IRA\*)

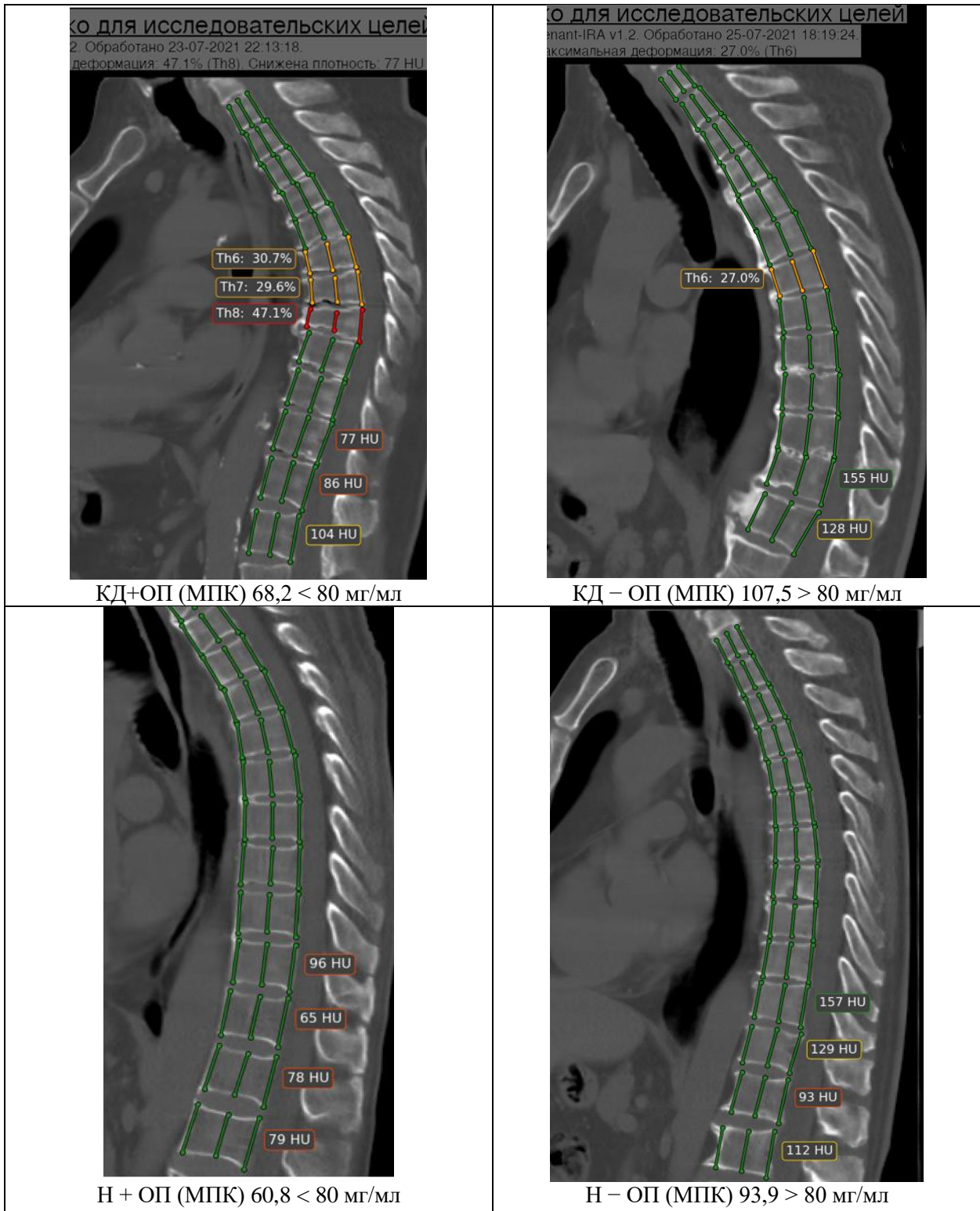
МО ГП № 2, 166, 68	1431 старше 50 лет (М и Ж), 53 %		892 старше 50 лет (Ж), 59 %		539 старше 50 лет (М), 46 %	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Патология						
КД	178	12,2	78	8,7	100	18,5
КП	48	3,3	37	4,1	11	2,0
МПК <80	373	26,3	272	30,5	101	18,7
(КД + КП) G2-3	226	15,8	113	12,9	111	20,6
КП + МПК < 80	35	2,4	30	3,4	6	1,11
КП + МПК > 80	12	0,8	7	0,8	5	0,9
КД+ МПК < 80	67	4,7	36	4,0	31	5,7
КД + МПК > 80	111	7,7	42	4,7	69	12,8
Н + МПК < 80	271	18,9	206	23,1	64	11,9
Н + МПК > 80	935	65,3	571	64,0	364	67,3
Не обработаны	10	0,7	6	0,7	4	0,7

*Примечание* – Распределение тяжести установленной Covid-19-ассоциированной вирусной пневмонии: 101 пациент без признаков пневмонии; 771 – КТ1; 382 – КТ2; 101 – КТ3. КД – компрессионная деформация (более 25 %), КП – компрессионные переломы – деформация более 25 % с дополнительными признаками перелома, Н – норма при деформации менее 25 %, МПК<80 минеральная плотность кости менее 80 мг/мл (остеопороз по критериям АСР), МПК>80 минеральная плотность кости, более 80 мг/мл (остеопения и норма по критериям АСР)

Эксперт проверил отчеты и уточнил диагнозы «компрессионный перелом» (КП) и «компрессионная деформация» (КД). При этом учитывались основополагающие рекомендации Х. Дженанта и соавторов (Genant H. et al., 1993) [118], 2004 [173], [54]. Следует отметить, что радиологически подтвержденных компрессионных переломов было определено 3,3 % для обоих полов (48 наблюдений), из которых только у 7 (из 48 – 14 %) пациентов в тексте описания или заключения были упомянуты эти патологии. Между тем компрессионные переломы и состояния деформации тел более 25 % при МПК менее 80 мг/мл выявлены у 7,6 % пациентов обоих полов, что хорошо соответствует данным о распространенности компрессионных переломов у пациентов обоих полов согласно составленному обзору [22]. Примеры возможных комбинаций состояний компрессионных переломов (КП), компрессионных деформаций (КД), состояний без деформации тел позвонков более 25 % (Н), определенных при работе морфометрического алгоритма ИИ Gennat-IRA, и состояний остеопороза по данным автоматического измерения МПК алгоритмом Genant-IRA с привлечением калибровок по фантому РСК ФК 2 приведены на Рисунках 5.24, 5.25.

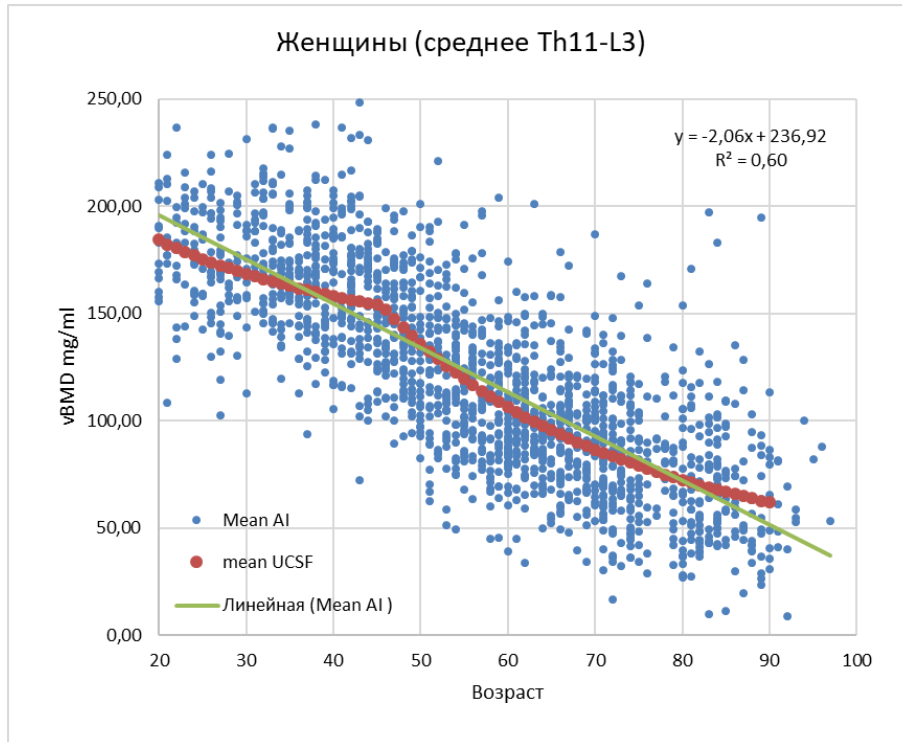


**Рисунок 5.24** – Примеры возможных комбинаций компрессионных переломов тел позвонков, компрессионных деформаций, состояний без деформации тел позвонков более 25% (Н), определенных при работе морфометрического алгоритма искусственного интеллекта Gennat-IRA, и состояний остеопороза по данным автоматического измерения минеральной плотности кости алгоритмом Genant-IRA с привлечением калибровок по фантому РСК ФК 2 (методика ККТ ФК)

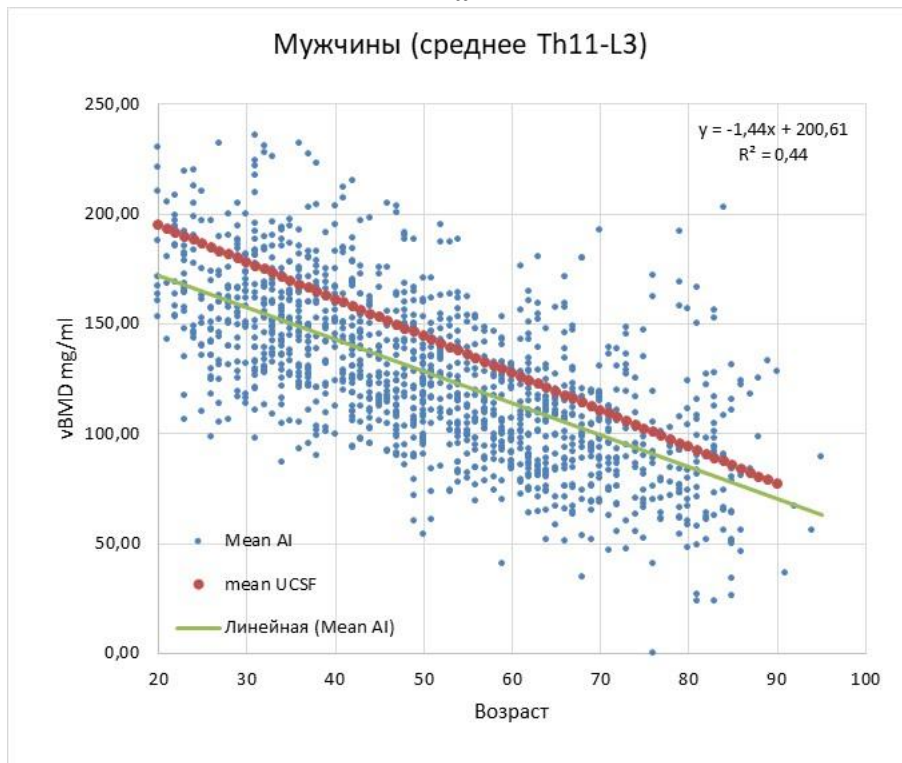


**Рисунок 5.25** – Примеры возможных комбинаций состояний компрессионных переломов, компрессионных деформаций, состояний без деформации тел позвонков более 25% (Н), определенных при работе морфометрического алгоритма искусственного интеллекта Gennat-IRA и состояний остеопороза по данным автоматического измерения минеральной плотности кости алгоритмом Genant-IRA с привлечением калибровок по фантому РСК ФК 2 (методика ККТ ФК)

Возрастные зависимости хорошо сопоставимы с нормативными данными для ККТ (UCSF), что видно на Рисунке 5.26, а, б.



а

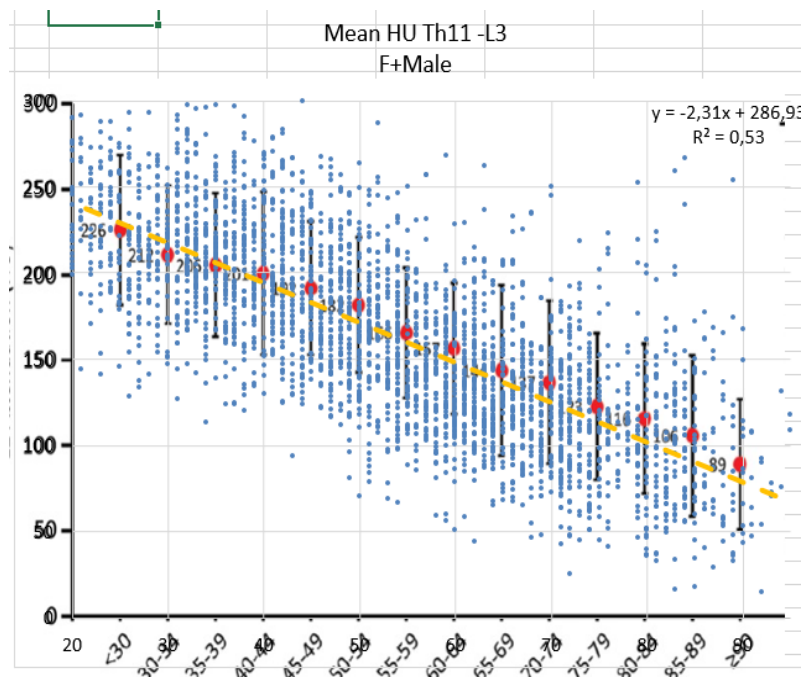


б

**Рисунок 5.26** – Сопоставление результатов определения минеральной плотности кости по данным алгоритма искусственного интеллекта Genant-IRA и технологии асинхронной калибровки ККТ-ФК в сравнении с нормативными данными количественной компьютерной томографии UCSF: а – для женщин, б – мужчин

Для женщин показано хорошее соответствие возрастной нормативной кривой USCF, при этом на возрастном интервале 20–50 лет средняя разница измеренных значений относительно нормативных была незначительна 2,1 мг/мл (0,08 СКО по Z-критерию), также незначительна была разница и для интервала старше 50 лет – 2,1 мг/мл (0,08 СКО по Z-критерию). У мужчин была также показана сходная закономерность изменения МПК при сопоставлении с популяционной зависимостью (Рисунок 5.26). При этом отмечено значительное занижение МПК на возрастном интервале 20–50 лет – 19,5 мг/мл (–0,69 СКО по Z-критерию) и несколько меньшая для интервала старше 50 лет – 9,6 мг/мл (–0,34 СКО по Z-критерию).

Полученные по результатам работы алгоритма ИИ данные в НУ, объединенные данные мужчин и женщин для всех МО и всех возрастных интервалов хорошо согласуются с результатами определения НУ в теле L1-позвонка, приведенными в публикации S. Jang, 2019 [144] (Рисунок 5.27).



**Рисунок 5.27** – Сопоставление полученных усредненных значений НУ для тел позвонков сегментов позвоночника Th11–L3 и измерений рентгеновской плотности тел L1-позвонка в публикации S. Jang, 2019 [144]

Распространенность состояний остеопороза по данным измерения МПК по критериям ACR, определенная при использовании алгоритма ИИ для женщин (30,5 %) и мужчин (18,7 %), хорошо сопоставима с нашими данными о распространенности остеопороза по данным ДРА, что было описано в разделе 4.2: 28,03 % – у женщин и 18,81 % – у мужчин. Эти показатели в целом согласуются с информацией, полученной при ретроспективном анализе 69 811 пациентов с низкодозовой КТ ОГК (ретроспективный анализ Национального китайского биобанка, (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03699228>), в ходе которого была определена встречаемость остеопороза у 28,99 % женщин и у 13,53 % мужчин [88].

## Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка точности и воспроизводимости ККТ-исследований проводилась в ходе сравнительных испытаний с помощью разработанного фантома РСК ФК2. Были выбраны три медицинских организации, условно обозначенные как клиники А, Б и В, где применялся программно-аппаратный ККТ-комплекс QCT PRO™ с асинхронным калибровочным модулем (глава 2). Исследования проводились на 64-срезовых компьютерных томографах (Canon Aquilion 64) с параметрами сканирования, применяемыми в клинической практике, согласно рекомендациям производителя. Основные параметры сканирования указаны в Таблице 2.7. Существенным различием явились примененные фильтры реконструкции, ядра свертки, Kernel FC17 без коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка в клиниках А и В, с коррекцией данного эффекта FC08 в клинике Б. Результаты оценки воспроизводимости и относительной погрешности предоставлены в Таблице 3.1.

Для позвонка с заданным значением МПК 100 мг/мл получено среднее значение коэффициента вариации  $CV = 0,26 \%$  по трем сканерам при сканировании без ПЖК. Эта величина сопоставима с литературными данными для позвонка с аналогичной плотностью  $CV = 0,2 \%$  [257]. Однако при моделировании ПЖК, по нашим данным, воспроизводимость, оцененная как коэффициент вариации, была несколько хуже, средний показатель  $CV = 0,55 \%$ , что, как было отмечено выше, связано с уменьшением отношения «сигнал/шум» и более высокими значениями СКО.

Наиболее неблагоприятным результатом воспроизводимости является  $CV = 0,86 \%$  (Таблица 3.1), соответствующий  $LSC = 2,4 \%$ , что сопоставимо с результатами, опубликованными в 2007 году, где  $LSC$  для МПК определен в интервале 3,3–6,6% [106]. Следует отметить, что в программе QCT PRO определена другая, еще более широкая, полоса достоверных изменений МПК – 15 мг/мл, что сопоставимо с  $LSC 30 \%$  для позвонка 50 мг/мл, соответствующего остеопорозу, и 7,5 % – для позвонка 200 мг/мл. Данный показатель является аналогом параметра  $LSC$  для ДРА [222]. Иначе говоря, если МПК по данным ККТ изменилось в пределах  $\pm 7$  мг/мл, то эти изменения не являются достоверными.

Вместе с тем при сканировании фантома РСК ФК 2, при проведении рутинной ДРА показатель воспроизводимости значительно хуже: с моделированием и без ПЖК находятся в интервале  $CV = 0,51–3,24 \%$  [37]. При исследовании пациентов для ККТ данный показатель определен в интервале  $CV = 1,3–1,7 \%$  [52].

При оценке относительной погрешности  $\varepsilon \%$  наиболее значимые различия в сторону завышения результатов МПК (10,7 %) по отношению к заданной величине МПК показаны для клиники А. Наиболее близкие значения к заданным – для клиники Б при сканировании с моделированием ПЖК:  $\varepsilon = 0,94–3,9 \%$ . Средняя относительная ошибка для результатов ККТ трех клиник



была 3,2 % без моделирования ПЖК и 3,1 % – с ПЖК. Наименьшие показатели были продемонстрированы для клиники Б, где ранее выявлено наименьшее влияние добавления ПЖК на результаты измерения. Подобный диапазон значений относительной погрешности (1,4–6,7 %) был показан при выполнении асинхронной ККТ для фантома ESP [257].

Также было продемонстрировано, что при исключении ПЖК отмечается повышение измеренных значений для интервала значений объемной МПК, близкой к физиологической (Рисунок 3.10).

Показана высокая воспроизводимость результатов асинхронной ККТ CV – (0,06–0,86 %), а также то, что моделирование подкожно-жировой клетчатки приводит достоверному занижению результатов ККТ на интервале 50–200 мг/мл при использовании фильтров реконструкции (Kernels) как с коррекцией, так и без коррекции эффектов увеличения жесткости рентгеновского пучка. Отмечены тенденции к увеличению этой разницы при применении фильтров без коррекции данного эффекта. При использовании оптимального фильтра реконструкции с коррекцией увеличения жесткости рентгеновского пучка (FC 08) относительная погрешность находилась в диапазоне  $\epsilon$  от –3,9 % до 4,3 %. Кроме того, продемонстрирована хорошая долговременная воспроизводимость результатов измерений МПК, которая составляет SEE CV 0,55 %.

Помимо оценки ограниченного диапазона значений МПК 50–200 мг/мл, соответствующего губчатому веществу тел позвонков, конструкция фантома РСК ФК2 позволяет получать данные об МПК для расширенного диапазона моделируемых значений объемной МПК (50–550 мг/мл), как и возможность сканирования образцов МПК в режиме на воздухе и разном водно-жировом окружении. Это отличает разработанный фантом от фантома ESP [145], в котором образцы тел позвонков моделируют объемную МПК 50, 100, 200 мг/мл, и ограничено – кортикальный слой двумя плотностями, геометрически ограничено пригодными для проведения измерений: плотностью 400 мг/мл (поперечные и остистые отростки) и 800 мг/мл (тела и дужки позвонков).

Измерения расширенного диапазона МПК важны для оценки МПК проксимального отдела бедренной кости, где проводятся измерения для губчатого и кортикального слоев, которые потом объединяются в интегральные показатели проекционной МПК, а результаты предоставляются в виде Т-критерия, применимого для диагностики остеопороза по критериям ВОЗ согласно позиции ISCD.

В фантомном моделировании показана статистически значимая разница коэффициентов линии регрессии двух сегментов зависимости: при сравнении данных МПК в интервалах 50–200 мг/мл и 250–550 мг/мл попарно в случае имитации жира и без него, отдельно для обоих фильтров FC08 и FC17. Без имитации жирового слоя, при сравнении данных для интервала 50–200 мг/мл для двух фильтров, продемонстрировано отсутствие значимого различия, однако для интервала 250–550 мг/мл была выявлена статистически значимая разница как коэффициента

наклона, так и смещения линейной зависимости ( $p < 0,05$ ). Это согласуется с результатами, полученными в разделе работы, посвященном оценке точности ККТ.

При имитации жирового слоя для интервала с низкой МПК (50–200 мг/мл) также не выявлено статистически значимого различия угла наклона и смещения в сравнении фильтров FC08 и FC17 ( $p > 0,05$ ). Однако для интервала с высокой МПК наблюдались статистически значимая разница при сравнении углов наклона FC08 и FC17 ( $p < 0,05$ ) и отсутствие разницы при сопоставлении смещения ( $p = 0,10$ ).

Фильтр без корректировки эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка демонстрирует более существенное занижение результатов сканирования при высоких показателях МПК во время сканирования с/без моделирования ПЖК (Рисунок 3.13 а, б). Это различие может достигать до 17 % для МПК 700 мг/мл, определенной для оригинального фантома Model 4.

Графики, представленные на Рисунке 3.13 а, б, иллюстрируют данные положения. Можно сделать вывод, что результаты определения МПК с использованием асинхронной ККТ лучше соответствуют заданным значениям при использовании фильтра FC08. На результаты измерений с данным фильтром в меньшей степени влияет добавление жировой накладки. Это справедливо как для низких, так и для высоких значений МПК.

Определение МПК методом ККТ возможно как для проведения прямой денситометрии, так и для оппортунистического скрининга [216; 80]. Для этих целей применяется специальное программное обеспечение, конвертирующее рентгеновскую плотность, выраженную в единицах Хаунсфилда, в МПК [55; 79; 107; 272]. При таком подходе оценивается МПК губчатого вещества тел позвонков, коррелирующее с риском переломов (без оценки по Т-критерию) [55; 100], а также производится диагностика остеопороза по Т-критерию при сканировании ПОБ [272; 107; 52]. Оценка точности измерений в зависимости от условий сканирования важна для обеих анатомических областей, реализованных в ККТ.

В широко применяемом асинхронном ПО MindWays, использованном в данной работе, предполагается существование линейного характера зависимости МПК от НУ при калибровке. Однако применение фантомного моделирования дало возможность выявить более сложные закономерности, позволившие объяснить занижение измеренных значений МПК методом ККТ.

В целях проверки предположения о значимом влиянии выбора фильтра реконструкции на измерение МПК и определение Т-критерия для диагностики остеопороза, определенного по результатам сканирования ПОБ, были выбраны для анализа и последующего моделирования результаты ККТ в рамках сравнения результатов ККТ и ДРА (Рисунок 2.8, глава 2, маршрут А). Три пациента имели нормальные показатели МПК по Т-критерию для шейки и всего бедра обеих конечностей (результаты представлены в Таблице 3.2).

Моделирование МПК и Т-критерия проводилось по исходным данным, полученным для фильтра FC 08. Технический отчет (Рисунок 3.3), предоставляемый программой СТХА Mind-Ways позволял отдельно оценивать губчатое вещество и кортикальный слой (среднее МПК и объем данных областей), которые затем объединялись для расчета проекционной плотности, аналогичной ДРА сканированию. Расчет значений МПК проводился по полученным линиям аппроксимации отдельно для губчатого и кортикального слоя кости, для фильтров FC08 и FC17 (формулы линий аппроксимации приведены на Рисунке 3.3, б), полученным по данным фантомного моделирования. Показано, что при моделировании результатов с фильтром FC08, учитывающим эффект увеличения жесткости рентгеновского пучка происходит небольшое занижение результатов определения МПК по Т-критерию на  $-0,24$  СКО. При моделировании сканирования с фильтром FC17 без корректировки данного эффекта наблюдается снижение по Т-критерию более выраженное ( $-0,94$  СКО). Различия средних показателей Т-критерия достоверны (Таблица 3.2) на уровне значимости  $p = 0,05$ . Эти результаты косвенно подтверждают полученные нами ранее данные о достоверном занижении МПК относительно возрастных норм в двух городских поликлиниках, где применялись данные фильтры реконструкции FC08 и FC17 [38]. При проведении кросс-калибровки томографов для диапазона  $0-200$  мг/мл не было получено достоверных различий, что также согласуется с приведенными данными.

Систематическое занижение значений Т-критерия при выполнении ККТ может быть причиной регистрации более низких показателей ККТ (СТХА) относительно ДРА, отмеченной другими исследователями [159; 217; 272]. При проведении синхронной ККТ занижение Т-критерия составляло  $-0,17$  СКО для ШБК и  $-0,37$  СКО – для ПОБ [159]. При выполнении сканирования в режиме асинхронной ККТ отмечалось занижение Т-критерия относительно данных ДРА до  $-0,3$  СКО для ШБК [220].

Дальнейшее моделирование проведено для условий сканирования на воздухе и в условиях водно-жирового окружения, имитирующего тело человека.

При анализе результатов сканирования образцов с заданными значениями МПК в диапазоне  $50-550$  мг/мл были установлены следующие закономерности. Для фильтров с корректировкой эффекта усиления жесткости рентгеновского луча FC08 и FC03 (Рисунок 3.4) при сканировании фантома без водно-жирового окружения, в режиме «на воздухе», отмечается зависимость измеренных единиц Хаунсфилда, близкая к значениям, полученным при сканировании «в фантоме». При этом, несмотря на близкое расположение двух кривых, отмечается выраженная нелинейность зависимости при сканировании в режиме «на воздухе». Недостоверные различия результатов сканирования для данных фильтров реконструкции подтверждаются статистически недостоверными различиями при использовании анализа зависимостей методом объединенной ли-

нейном модели (GLM [43]), представленными в Таблице 3.3. Следует сделать оговорку, что применение метода GLM ограничено прослеживаемой функциональной зависимостью  $HU = f(\text{МПК})$ , однако, ввиду отсутствия данных об аналитическом характере зависимости и приближенно примененным, метод анализа допустим.

Эта нелинейность выражена значительно для фильтра FC03, видимо, обладающего алгоритмом более сильной коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка. Для данного фильтра выраженная нелинейность на начальном фрагменте кривой (МПК в диапазоне 0–200 мг/мл) приводит к невозможности однозначно определить МПК по измеренным единицам Хаунсфилда (HU). Так, для диапазона 150–200 HU одному значению рентгеновской плотности может соответствовать три различных значения МПК (Рисунок 3.4, а). Для фильтра FC08 при сканировании на воздухе также отмечается нелинейность зависимости HU от МПК, но неоднозначности определения МПК нет (Рисунок 3.4, б).

В отличие от фильтров с коррекцией эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка для FC17 без такой функции (по данным из эксплуатационной документации Canon) отмечается значительно более сильный и однонаправленный сдвиг измеренных значений HU в сторону увеличения при сканировании на воздухе по отношению к сканированию в фантоме (Рисунок 3.4, а). Отмеченная тенденция сохраняется во всем диапазоне МПК, при этом характер зависимости тоже сохраняется. Систематическое увеличение HU при сканировании на воздухе закономерно для фильтров с отсутствием коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка и обусловлено наличием в спектре рентгеновского излучения фотонов с более низкой энергией, поглощение которых происходит эффективнее при неизменном напряжении на рентгеновской трубке. При сохраняющемся характере зависимости отмечается ее нелинейность (плавное снижение плотности при более высоких значениях МПК) в отличие от сканирования с фильтрами FC03, FC08 при сканировании в фантоме.

Усредненные относительные разницы значения при сканировании на воздухе и в фантоме для отдельных значений всего диапазона МПК составили 63,8 % для фильтра FC17; 9,2 % – для фильтра FC 08 и 13,7 % – для фильтра FC 03.

Несмотря на хорошую компенсацию эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка, фильтры FC08 и особенно FC03 не пригодны для изучения МПК костных фрагментов ex-vivo при сканировании на воздухе. Для этого можно рекомендовать использование фильтра FC17 как наиболее линейного. Кроме того, расчеты HU и МПК для образцов в фантоме можно проводить по результатам определения HU, которые получены при сканировании на воздухе. При этом могут быть использованы формулы:

$$HU_{\text{фантом}} = 0,73 \times HU_{\text{воздух}} - 40,3;$$

$$\text{МПК}_{\text{фантом}} = 0,0001 \times (HU_{\text{воздух}})^2 + 0,46 \times (HU_{\text{воздух}}) - 15,9.$$

Разработанные подходы важны для корректного определения НУ для разных анатомических областей при исследованиях (whole body scans) с одним FOV и едиными алгоритмами реконструкции, а также при исследовании конечностей. Эта проблема актуальна для корректного определения НУ при исследовании легких [113] и НУ и МПК для повышения достоверности расчетов механической прочности кости [120; 99]. В этих случаях применение различных алгоритмов реконструкции может существенно влиять на результаты измерения НУ.

Основной вклад для получения таких результатов может сделать эффект увеличения жесткости рентгеновского пучка, зависящий от объема тела и типа примененного фильтра, что необходимо учитывать в исследованиях ex-vivo [141; 258; 105; 14].

Зарегистрированные эффекты важны для моделирования значений НУ или прямого определения МПК в фантоме, при наличии результатов сканирования на воздухе. Для данной работы наиболее подходит фильтр FC17, для которого форма зависимости не сильно изменяется от концентрации минеральных веществ при двух рассматриваемых условиях сканирования, а предварительное сканирование фантома РСК ФК2 на воздухе и в фантоме позволяет получить калибровочную кривую.

Прикладное значение данная часть работы получила при выполнении совместного проекта с разработчиками отечественного программно-аппаратного обеспечения оценки механической прочности костных структур из Саратовского государственного университета. В ходе данной работы результаты калибровки образцов с различной МПК фантома РСК ФК2 были использованы для корректировки результатов сканирования образцов костных структур ex-vivo при сканировании на воздухе и получении прогнозируемых результатов сканирования в фантоме, что соответствовало результатам моделирования сканирования в пациенте (Рисунок 3.8).

Сопоставление с результатами сканирования фильтра без ВН коррекции FC17 позволило оценить «эффективный диаметр» фантома Model 4, используемый для асинхронной калибровки ККТ MindWays (Рисунок 5.20, г), моделирующей благодаря высокой эквивалентной концентрации  $K_2HPO_4$  700 мг/мл эффект увеличения жесткости рентгеновского пучка, аналогичный водно-жировому окружению (22,5 см). При этом истинный диаметр фантома составил 52 мм, что позволило разработчикам данной конструкции упростить процедуру асинхронной калибровки, использовать не столь громоздкое оборудование как разработанный нами фантом РСК ФК2, задавать конечную точку калибровочной прямой 700 мг/мл и одновременно учитывать эффект увеличения жесткости рентгеновского пучка. Однако существенным недостатком данного фантома является невозможность учесть нелинейность калибровки, отмеченную выше.

Полученные данные важны при настройке протоколов сканирования, когда необходимо проведение неискаженных количественных измерений НУ, например, при асинхронной ККТ.

Для этих измерений можно рекомендовать использование фильтра FC08, который не имеет выраженной неоднозначности при низких значениях МПК, таких как фильтр FC03 при сканировании на воздухе. Однако нет столь существенного смещения значений при смене условий сканирования («на воздухе» → «в фантоме»), как для фильтра FC17. Эти свойства могут оказаться весьма важными, т.к. объем ткани, окружающий позвоночный столб, может быть разным, например, при переходе сканирования от ниже-грудного (захватывает пневматизированную ткань легкого) к поясничному отделу.

Следующим разделом фантомного моделирования была оценка точности (воспроизводимости и относительной погрешности) ДРА-исследований. Разработанный фантом РСК ФК2 позволяет выполнять данные оценки благодаря суммарной проекционной МПК, соответствующей остеопорозу, остеопении и норме для поясничного отдела позвоночника.

В данном разделе работы фантом РСК ФК2 применялся для оценки точности ДРА- исследований. Учитывая конструктивные особенности фантома – отсутствие краевых вставок необходимых для имитирования краев костных структур – была предложена обязательная процедура корректировки автосегментирования для более детального выполнения оценки точности выполняемых ДРА-исследований. Оценка влияния процедуры автосегментирования и ее ручной коррекции на результаты денситометрических исследований проводилась в денситометре iDXA LUNAR (GE, USA). Данный денситометр реализует технологию Narrow Fan Beam, что существенно повышает производительность и точность выполняемых исследований. Измерения фантома РСК ФК2 осуществлялись согласно стандартной методике сканирования, применяемой для такого сканера.

При имитации ПЖК показатели МПК и МСК определяются максимально точно (Рисунок 3.9, г, д). Наиболее приближены показатели МПК и МСК к идеальной калибровочной прямой при моделировании ПЖК и коррекции автосегментации: относительная ошибка показателей равна 1,53 % и 0,90 % соответственно (Рисунок 3.9 г, д). При автосегментировании относительная ошибка больше: для МПК – 3,80 %, для МСК – 3,26 %.

Отмечено, что измерения без учета ПЖК приводят к систематическому занижению показателей МПК и МСК на всем интервале измеренных значений (Рисунок 3.9, а, б). Средняя относительная погрешность ( $\epsilon$  %) МПК для интервала L1–L4 в этом случае с автосегментированием составляет 10,62 %, а при коррекции автосегментирования – -6,39 %.

Анализ точности определения показателей площади позвонков, МСК и МПК, выраженной как коэффициент вариации CV %, показал, что воспроизводимость результатов измерений достаточно высокая и составляет для интервала позвонков L1–L4 для МПК без учета ПЖК 1,00 % (автосегментирование) и 0,56 % (его коррекция), с моделированием ПЖК для интервала позвонков L1–L4 CV = 1,00 % (автосегментирование) и 0,68 % (его коррекция).

Воспроизводимость оценки площади позвонков для диапазона L1–L4 без учета ПЖК составила 0,70 % (автосегментирование) и 0,44 % (его коррекция), а с моделированием ПЖК – 0,77 % (автосегментирование) и 0,97 % (его коррекция). Воспроизводимость измерения МСК для интервала позвонков L1–L4 без учета ПЖК составила  $CV = 0,38$  % (автосегментирование) и  $CV = 0,34$  % (его коррекция); с учетом ПЖК  $CV = 0,71$  % (автосегментирование) и  $CV = 0,85$  % (его коррекция).

Полученные в этом разделе данные сопоставимы с аналогичными исследованиями, проведенными с применением фантома ESP (European Spine Phantom) для разных моделей ДРА-сканеров [109; 237]. Например, был оценен максимальный разброс относительной погрешности определения МПК на сканерах Prodigy, Lunar, GE в диапазоне МПК 0,5–1,5 г/см<sup>2</sup>, который составил 8,9 % [170], тогда как в нашем исследовании в диапазоне МПК 0,58–1,47 г/см<sup>2</sup> разброс относительной погрешности, без учета ПЖК, равен 2,41 %, а с ПЖК – 5,35 %.

Применение в разработанном фантоме двух вариантов модификации (с моделированием ПЖК и без моделирования) обеспечивает проведение кросс-калибровки исследований на разных аппаратах, учитывая значение ИМТ пациентов. Например, результаты сканирования фантомов разных типов, включая ESP, продемонстрировали идентичность измерений МПК для двух сканеров Lunar DXA и Prodigy, однако последующие исследования пациентов с разными ИМТ выявили различия в измерениях МПК, что позволило уточнить параметры кросс-калибровки [137]. Продемонстрированное в нашей работе влияние жировой ткани, приводящее к относительному повышению измеренной МПК, согласуется с результатами клинических данных, полученных при наблюдении пациентов с ожирением после бариатрического лечения [274]. Полноценное фантомное моделирование МПК позвоночника предполагает моделирование краевых костных структур, позволяющее в автоматическом формате сканирования учитывать технологии автосегментирования [170; 146; 211], которые для разных производителей включают разные алгоритмы: для моделей Hologic применяется фиксированный уровень отсечки по МПК 0,2 г/см<sup>2</sup>, а алгоритмы Lunar используют первую производную значений МПК [209]. Разработанный фантом РСК ФК 2 в использованной конфигурации не предполагает моделирование краевых высокоплотных костных структур, однако, как было показано выше, позволяет эффективно корректировать недостатки автосегментирования благодаря простой прямоугольной форме проекции кортикального блока, что позволяет в дальнейшем применять данный фантом с корректировкой автосегментирования для оценки точности (воспроизводимости и относительной погрешности) денситометрических исследований.

Необходимость независимой оценки точности и воспроизводимости результатов денситометрических исследований, а также возможности проведения кросс-калибровки денситометрического оборудования с помощью фантомов, были обоснованы еще в 1990-х годах. В 1989 году

Европейский союз создал инициативную группу на базе Committee d'Actions Concertes – BioMedical Engineering) внутри проекта «Количественная оценка остеопороза», которая начала разработку фантомов позвоночника и предплечья не только для оценки качества получаемых измерений, но и потенциально – для кросс-калибровки (в этой работе приняли участие 26 европейских центров) [99].

В. А. Календер, Д. Фельсенберг, Х. К. Дженант и соавторы (Kalender W. A., Felsenberg D., Genant H. K. et al.) в 1995 году опубликовали базовую статью о создании Европейского фантома позвоночника – European Spine Phantom (ESP) [146], который впоследствии стал одним из самых используемых и мог применяться в работе с различными моделями денситометров, как ККТ, так и ДРА.

Также разработан ряд других фантомов, предназначенных только для ДРА-исследований [146; 136; 211; 209]. Необходимо отметить, что ESP в стандартной конфигурации не позволяет проводить моделирование жирового окружения и имеет постоянный жировой состав, равный 9 % [136].

Другие фантомы (GE Lunar ASP, Bona Fide Phantom) также не предполагают произвольного моделирования жирового окружения. Алюминиевая пластинка ASP погружается под водный слой 15 см [211], Bona Fide Phantom моделирует постоянный состав жира, соответствующий 26 % [211].

Поэтому актуальным является сравнение измерительных систем различных денситометров для оценки влияния жирового окружения и получения данных о воспроизводимости (precision) и точности (accuracy) для моделирования различного водно-жирового окружения.

В медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы на период 2019 года были установлены 49 рентгеновских денситометров – ДРА различных моделей и срока эксплуатации, 11 из них относятся к стационарному звену медицинских организаций, 38 – к амбулаторному. По форме генерируемого рентгеновского излучения – на 35 денситометрах реализована технология узковеерного пучка, 11 – карандашного типа, 2 – с широковеерным пучком. Также имеются три специализированные модели для двухэнергетической рентгеновской денситометрии пяточной и лучевой костей. С учетом предполагаемого расширения количества денситометров в 2021–2023 гг. до 81, в рамках обеспечения жизненного цикла оборудования и соответствия стандартам оснащения медицинских организаций обеспечение качества проводимых денситометрических исследований представляется особенно актуальными.

Представляет интерес проведение сравнительного анализа измерения МПК на денситометрах различных моделей.

Сравнение денситометров в отношении точности проводимых измерений и сопоставления различных моделей с привлечением фантомов проводится на протяжении всего развития данной технологии. Это позволяет сравнивать сканеры различных моделей между собой [209] и приме-



нять эти исследования для кросс-калибровки [208; 211]. Ранее предполагалось, что все производители ДРА- и ККТ-оборудования будут проводить кросс-калибровку своих новых моделей с существующими аналогами с помощью фантома ESP, и это следовало принять «как неизбежное» [146]. При введении нового оборудования ESP используют для кросс-калибровки и преобразования нормативных баз данных [209; 146]. Это может заменить или, по крайней мере, сократить количество сканирований пациентов согласно процедурам кросс-калибровки сканеров, а также обеспечить стабильность измерений МПК при замене сканера на аналогичную модель, что описано в документах ISCD 2019 [140]. Согласно этим рекомендациям, при введении в эксплуатацию новых сканеров тех же моделей, что и применялись ранее, необходимо выполнить сканирование фантома в течение 20 дней, при этом усредненный разброс между сканерами не должен превышать 0,5 % (при этом не указывается тип используемого фантома, возможно применение различных внешних фантомов с заданными характеристиками).

Полученный нами коэффициент вариации CV (без моделирования ПЖК) для диапазона L1–L4 для денситометров ШВ: 0,91 % (Таблица 3.7) сопоставим с результатами А. Дж. Парка и соавторов (Park A. J. et. al., 2015) для аналогичной модели: 0,78 % [209]; для денситометров карандашного типа получены также сопоставимые данные: 2,10 % (Таблица 3.7) и 2,64 % [209]. Для денситометров с УВ 16 при сканировании без ПЖК полученные нами коэффициенты вариации: 1,00 % (Таблица 3.7) и 0,01 % [209]. Полученный А. J. Park и соавт. результат для данного денситометра, видимо, занижен, исходя из другого представления данных [209], представленных в публикации. При моделировании ПЖК, по нашим данным, коэффициент вариации существенно не изменился для денситометра УВ 16; увеличился до 2,60 для денситометра ШВ и несколько уменьшился для денситометра карандашного типа (Таблица 3.7). Для более достоверного анализа необходимо исследование нескольких аппаратов одного типа, подобно проведенному в работе [209], где исследования осуществлялись на 10–16 аппаратах.

Коэффициенты вариации для интервала L1–L3 были показаны для Hologic (51 исследованный денситометр) – 0,57 % и Lunar (11 денситометров) – 0,64 % (все устройства карандашного типа). В наиболее близких условиях (сканирование фантома) аналогичные денситометры показали, что для интервала L1–L3 коэффициенты вариации составили: 3,4 % для узковерного УВ 16 (n = 50); 1,8 % – для широковерного (n = 80); 4,8 % – для карандашного типа (n = 50). При измерениях, полученных in-vivo (30 пациентов), коэффициенты вариации для денситометров модели УВ 64 составили 1,81 %, для УВ 16 – 1,41 % [168].

Для моделей с узковерным пучком 16 рядов детекторов были показаны CV 0,5 %, для модели с узковерным пучком и 64 рядным детектором при исследовании на фантоме ESP – 0,49 %

В работе Дж. Саарелайнена и соавторов (Saarelainen J. et al.) [233] с использованием фантома ESP для сканера iDXA (УВ 64) показано, что средняя воспроизводимость (CV %) определения МПК составляет 0,42 %, МСК 0,49 %, площадь – 0,51 %. Этим значениям соответствуют полученные в нашем исследовании результаты с корректировкой: МПК 0,56/0,68 %, МСК 0,34/0,85 % и площади 0,44/0,97 % в режимах сканирования с/без ПЖК. Для сканера Prodigy (УВ 16) были получены следующие значения: МПК 0,50 %; МСК 0,67 %; площадь 0,60 %. Этим значениям соответствуют полученные в нашем исследовании результаты с корректировкой: МПК 1,00/1,05 %, МСК 0,47/0,87 % и площади 0,70/0,67 % в режимах сканирования соответственно с/без ПЖК.

Оценку воспроизводимости денситометрических исследований также проводили А.С. Аврунин и соавторы [2] с использованием другой методики, основанной на расчете относительного размаха измеренных величин ( $M_{\max} - M_{\min}$ , %). По результатам сканирования на фантоме QDR «Delphi», моделирующем область поясничных позвонков, авторы получили значения воспроизводимости для L1–L4 2,0 %. С использованием аналогичной методики для анализа наших данных (ДРА УВ 16) были получены сходные средние значения ошибки воспроизводимости (2,3 %) при сканировании без коррекции автосегментирования и 1,6 % – после коррекции области выделения.

Полученные результаты применения фантома РСК ФК 2 для сравнения денситометров различных моделей показали, что наибольшее соответствие измеренных показателей МПК заданным отмечается для денситометров с узковерным пучком в режиме сканирования с моделированием ПЖК. При этом различия измеренных значений от заданных различаются по результатам измерения относительной погрешности для моделей ШВ 64 и ШВ 16: 1,74 % и 0,85 %, т.е. в сторону небольшого завышения измеренных показателей. При сканировании без ПЖК происходило занижение показателей для обоих денситометров данных моделей. Средняя относительная погрешность составила для диапазона L1–L4 –5,11 % и –6,12 % для моделей ШВ 64 и ШВ 16. По данным опубликованных работ, для сканирования фантома ESP были получены завышенные показатели МПК относительно заданных значений для денситометров, аналогичных модели УВ 16. Завышение измеренных показателей МПК для ESP, по данным разных авторов, на интервале L1–L3 составляло 11,75 % [209], 4,12 % [109]. Завышение МПК для фантома ESP было отмечено также для модели с карандашным пучком того же производителя: средняя относительная погрешность для интервала L1–L3 составила 14,28 % [163], 5,48 % [146].

Для денситометра с широковерным пучком было показано существенное занижение результатов сканирования как при сканировании с ПЖК, так и без ПЖК, относительная погрешность для диапазона L1–L4 составила –14,56 % и –16,44 % соответственно (Рисунок 3.11, в). Между тем, по данным литературы, средняя относительная погрешность для фантома ESP на интервале L1–

L3 составляла  $-3,91\%$  [209], для денситометров карандашного типа того же производителя  $-3,6\%$  [163],  $-5,7\%$  [146].

Интересно отметить, что полученное нами среднее относительное завышение измерений МПК на интервале L1–L4 для денситометра УВ 16 относительно денситометра ШВ и составляет  $13,71\%$ . Это хорошо согласуется с данными о разнице результатов на  $15,66\%$  [209] для денситометров аналогичных моделей и денситометров аналогичных фирм-производителей –  $18,19\%$  [163],  $15,48\%$  [146].

Разница в относительных погрешностях для денситометров узковеерного типа и широковеерного может быть объяснена различными технологиями формирования контура костных структур, что может приводить к занижению результатов измерения площади для денситометров с узковеерным пучком, в котором для нахождения границ используется первая производная костной ткани, позволяющая оставлять костные структуры с более высокой плотностью [163; 209]. По нашим данным, это расхождение обусловлено в большей степени различными значениями МСК: результаты для денситометра с широковеерным пучком оказываются заниженными на  $14,6\%$  относительно результатов с узковеерным пучком, Хотя разница определения площади не существенна, после ручной корректировки оба устройства достаточно точно измеряли площадь (Таблица 3.6, 3.7), а денситометр с широковеерным пучком занижал площадь лишь на  $0,6\%$ . Таким образом, более вероятно, что в денситометре с широковеерным пучком недооценка площади могла быть компенсирована снижением измеренных показателей МСК, что при сканировании антропоморфного фантома ESP и пациентов приводит к более правдоподобным результатам, т.е. к небольшому занижению МПК (обсуждено выше). Между тем денситометр с узковеерным пучком проводит измерения с оптимальной точностью при ручной корректировке, однако при сканировании антропоморфного фантома (ESP) и пациентов происходило завышение результатов при занижении площади сканирования.

По нашим данным, наиболее точно, и при этом независимо от моделирования ПЖК, измерения МПК выполняются на денситометре карандашного типа, у которого относительная погрешность составляла  $0,86\%$  при сканировании с ПЖК и  $0,71\%$  без моделирования ПЖК. Однако это условие достигается систематическим занижением как площади, так и МСК на величину около  $6\%$ , вне зависимости от наличия ПЖК при условии ручной корректировки. При сканировании ESP на данной модели денситометра, без автоматической коррекции измерения площади, было показано занижение результатов определения МПК на  $7\%$  для интервала L1–L3 [209]. Это возможно объяснить увеличением площади объектов при автоматической сегментации и условии заниженных показателей МСК.

При сравнении результатов измерения МПК на денситометрах с узковеерным пучком и карандашного типа достоверных различий получено не было. Однако, по данным исследования

фантома ESP, происходит завышение результатов измерения МПК на 18,75 % для денситометров узковерного типа относительно карандашного аналогичных моделей [209].

Относительное занижение результатов сканирования на денситометре карандашного типа в отношении узковерного УВ 16 (тех же моделей) было показано при исследовании 102 пациентов [36]. Для позвоночника занижение составило 3 % и являлось недостоверным, более выраженное занижение было показано для шейки бедренной кости (9,6 %) и для всего проксимального отдела (9,8 %). На основании данных исследований были предложены формулы кросс-калибровки в целях пересчета T-критерия для получения сопоставимых результатов.

Автоматические измерения процента жира в зоне сканирования (зоны, располагающиеся паравертебрально) показали, что при сканировании без ПЖК процент жировой ткани, определенный денситометрами УВ 64, УВ 16 и карандашного типа, был одинаковый и составил 4 % при заданных 7 %. При этом отмечается недооценка заданных показателей на 43 %. При моделировании ПЖК оказалось, что все данные денситометры достаточно хорошо автоматически определяют процент жира в зоне сканирования: 30,3 % – для УВ 64; 30,5 % – для УВ 16 и 31 % – для карандашного типа при заданных 33,5 %, при этом отмечалась недооценка заданных показателей на 7,1 %, 6,3 % и 4,9 %. Следует подчеркнуть, что для ESP процент жира в окружающей позвонки среде (solid water) составляет 9 % [136], однако оценочно должен превышать 15 % (только добавка полиэтилена) [146].

Целью следующего этапа работы было сравнение показателей МПК, полученных за год применения асинхронной ККТ в двух городских поликлиниках г. Москвы: оценка зависимости МПК от возраста для трех областей центральной денситометрии и сравнение этих данных с референсными значениями, используемыми в алгоритмах программ ККТ, а также привлечение данных фантомного моделирования для анализа полученных результатов. Подобные исследования ранее не проводились. С 2018 года в Москве в трех медицинских организациях поликлинического профиля проводились исследования методом асинхронной ККТ [79], при этом выполнялись сканирования как ПОБ, так и позвоночника. Всего до пандемии Covid-19 (когда в данных медицинских организациях начали работать амбулаторные КТ-центры) было выполнено 4436 КТ-исследований по технологии асинхронной ККТ.

При сравнении средних значений МПК в зонах центральной денситометрии с референсными значениями было показано статистически значимое снижение средних значений МПК относительно нормативных, на протяжении всего анализируемого возрастного диапазона.

Для всего возрастного диапазона (40–85 лет) были рассчитаны средние значения Z-критерия. Для области «позвоночник» получены следующие показатели:

- а) в ГП «А»:  $Z = -0,37$  СКО ( $p = 0,033$ );
- б) для ГП «Б»:  $Z = -0,84$  СКО ( $p = 0,002$ ).

Выявлены статистически значимые различия между референсными данными и полученными соответствующими возрастными значениями на протяжении всего возрастного периода 40–85 лет (Таблица 4.2): для зоны ПОБ: в группе пациенток

а) из ГП «А» среднее значение  $Z = -0,70$  СКО ( $p = 0,014$ );

б) в ГП «Б» среднее значение  $Z = -1,22$  СКО ( $p = 0,000$ );

для зоны ШБК соответственно:  $Z = -0,54$  СКО ( $p = 0,005$ ); и  $Z = -1,06$  СКО ( $p = 0,000$ ) (Таблица 4.2).

Методом множественного регрессионного анализа с категориальным признаком – медицинская организация, было показано, что линии регрессии, построенные по данным выборок для областей ПОБ и «позвоночник», статистически значимо различаются по коэффициенту смещения (Таблица 4.3), при этом не наблюдается значительных различий коэффициента наклона. При сравнении значений для области «шейка бедра» также отмечена тенденция к занижению показателей в ГП «Б» относительно ГП «А», но данные различия отмечены как недостоверные (Таблица 4.3).

Различие показателей МПК, полученных при проведении ККТ в двух ГП между собой и достоверное снижение относительно возрастных нормативных значений явилось поводом для ретроспективного изучения условий направления на ККТ. Установленная разница в стратегии назначения пациентов на исследование позволяет допустить, что статистическое значимое снижение показателей МПК в ГП «Б» обусловлено более четкими показаниями к назначению остеоденситометрии. В ГП «А» назначения были менее системны, часть денситометрических исследований основаны на личной мотивации пациентов, выборка приближалась к среднепопуляционной. В ГП «Б» исследования МПК были целевыми и назначались преимущественно пациентам с подозрением на остеопороз или остеопению и/или имеющим в анамнезе низкоэнергетические переломы. Алгоритм FRAX (калькулятор расчета абсолютного 10-летнего риска основных низкоэнергетических переломов, который с 2013 года позволяет включать данные ККТ) не учитывался ни в одной из анализируемых поликлиник.

Вторая причина, которая, вероятно, привела к столь выраженному отклонению МПК относительно нормативных показателей, – различие методик проведения ККТ (в ГП «А» применялся Kernel FC 08, в ГП «Б» – Kernel FC 17, без корректировки эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка).

Перед проведением непосредственного сравнения измерений МПК в настоящем исследовании были выполнены сравнительные фантомные сканирования и показано, что в результаты исследования вносит вклад только разница в характеристиках групп пациентов, а не различие в аппаратах КТ и их техническом состоянии, при этом анализировался начальный участок заданных значений МПК (до 200 мг/мл).

Следует отметить, что проведенное сравнение результатов измерения МПК при исследовании фантома РСК ФК1 было выполнено на начальном участке (50–200 мг/мл). Для данного интервала, как показали последующие исследования (глава 3) различия действительно не столь существенны. Однако для более высоких значений МПК, как было показано нами в исследованиях на фантоме РСК ФК2, отмечалось выраженное снижение полученных значений МПК относительно заданных при использовании фильтров реконструкции, без корректировки эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка (глава 3).

В фантомных исследованиях, проведенных позже, было показано, что при исследовании ПОБ для интервала, соответствующего кортикальному слою кости 25–550 мг/мл, регистрируемая объемная МПК занижается до 0,94 СКО при использовании фильтра FC 17 и на 0,24 SD – при использовании фильтра FC 08. Разница составляет 0,7 SD (Таблица 3.4).

Это может частично объяснить дополнительное занижение результатов определения МПК в ПОБК на 0,52 СКО для двух областей – шейки и всего ПОБК (Таблица 4.2) в ГП «Б», где применялся фильтр реконструкции FC17 без коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка. Занижение результатов определения МПК для позвоночника также достаточно существенное и составляет 0,47 СКО.

Сравнение результатов применения ДРА и ККТ по ПОБ всегда приводило к сниженным значениям Т-критерия МПК, определяемого при ККТ, от 0,36–0,49 СКО при синхронной денситометрии в 2009 году [159] до 0,33 СКО [272] и 0,18 СКО [217] – при проведении асинхронной ККТ.

На отличия измеренных возрастных показателей от нормативных возрастных показателей ранее указывали ряд исследователей при проведении ДРА. Отмечалось систематическое занижение результатов относительно нормативных данных, например, для жителей европейской популяции [156]. В другом исследовании говорилось о систематическом занижении результатов определения МПК для здоровых волонтеров мужского китайского населения Шанхая (этническая группа «Хан»). Было показано, что во всех возрастных группах отмечается снижение МПК относительно возрастных нормативных данных NHANES III [270]. Между тем инцидентность переломов расценивалась как низкая, что также указывало на необходимость использования локальных нормативных баз данных.

Согласно рекомендациям ISCD 2019 [140] для ДРА, референсные данные по проксимальному отделу (ПОБ) основаны на результатах популяционных исследований (NHANES III – Third National Health and Nutrition Examination Survey, Третье национальное исследование здоровья и питания) [195]. Для позвоночника возможно использование локальных нормативных данных [180]. При ККТ с корректировкой фирмы-производителя возрастные нормативные базы для ПОБ и ШБК хорошо соответствуют NHANES III [195]. Для позвоночника Т-критерий при ККТ не применим, а диагностика ОП проводится согласно критериям ACR (American College of Radiology)

[51], возрастные закономерности изменения МПК определены согласно данным USCF (University of California, San Francisco). Следует отметить, что нормативные базы, положенные в основу исследования данных пациентов с ККТ, были составлены достаточно давно [72], при этом работы были выполнены на КТ-сканере одного производителя и, вероятно, требуют пересмотра. Результаты отечественных данных по возрастному распределению МПК [4] не были введены в нормативную базу приложения ККТ.

Во время проведения ККТ имеют значение режимы выполняемого сканирования, оцениваются влияние фильтров реконструкции на результаты определения МПК [120], [108] и влияние контрастного усиления на результаты ККТ [271].

В проведенном нами исследовании показаны достоверные корреляции между МПК для области ШБК и двух других зон – ПОБ и позвоночника. Полученные данные сопоставлены с данными ДРА (для ККТ в литературе данных нет). Так, при оценке МПК для области ШБК и ПОБ (Рисунок 4.4, а, б), несмотря на различные методики определения МПК, для ПОБ и позвоночника были показаны подобные для ДРА коэффициенты корреляции  $r = 0,83$ ;  $r = 0,78$  для ГП «А» и ГП «Б» соответственно, что несколько ниже значения  $r = 0,893$ , представленного в работе [190].

Для областей ШБК и позвоночника коэффициенты корреляции в нашем исследовании составили  $r = 0,58$  в ГПА и  $r = 0,53$  в ГПБ, что в целом соответствует данным, приведенным другими авторами,  $r = 0,667$  [190], и несколько ниже  $r = 0,534$  в работах А. К. Ф. Раба'а (Raba'a K.F.) [224].

Вторым направлением клинической части работы определен анализ распределения МПК в популяционных группах по данным ДРА, который представляется актуальным для установления закономерностей распределения состояний «норма»/«остеопения»/«остеопороз» у пациентов старших возрастных групп (старше 50 лет), в которых наибольший удельный вес имеет постменопаузальный остеопороз. Интерес представляет сравнение результатов денситометрии для различных МО поликлинического профиля, в пределах одного региона проживания. Выделение групп с остеопорозом/остеопенией/нормой позволит проводить дальнейшие исследования данных пациентов в динамике. С учетом поступления данных в ЕРИС после 2018 года и ведение медицинской документации в ЕМИАС, это может быть дополнительным источником данных для формирования групп риска. Данное исследование актуально для оценки экономического обоснования стоимости лечения остеопороза в масштабе мегаполиса.

Для анализа возрастной зависимости были выбраны пациенты, удовлетворяющие следующим критериям включения: мужчины и женщины старше 20 лет, которым впервые выполнялась ДРА-денситометрия в выбранных медицинских учреждениях: ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ». Включены пациенты, которым выполнялись исследования трех зон центральной денситометрии, причем исследования ПОБ, ШБК и позвоночника выполнялись либо одномоментно, либо с интервалом не более 1 недели.

Предварительно проведенное сканирование фантома показало хорошо согласующиеся данные с предыдущими результатами сканирования фантома РСК ФК2 на ДРА-сканере модели Lunar GE, коэффициенты вариации в двух выбранных для анализа МО не превышают 1 %.

При сравнении полученных результатов для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» с нормативными результатами возрастного распределения МПК для проксимального отдела бедра использовались базы данных NHANES III, находящиеся в открытом доступе, и полученные с сайта Американского центра контроля и профилактики [195]. На указанном сайте имеются необходимые руководства по проведению денситометрии в рамках данного исследования [98] и общие руководства по обработке данных [195]. Использование данных NHANES III для оценки МПК ПОБ и ШБК отражено в позициях ISCD 2019 [140]. Для сравнения МПК позвоночника использовались данные, содержащиеся в публикации А.С. Лукера и соавторов (Looker A.C. et al., 2012) [180], без проведения выгрузки исходных данных.

Учитывалось, что значения МПК, содержащиеся в базах NHANES III и NHANES 2005–2008, были получены на денситометрах Hologic карандашного типа QDR-1000 [117] и веерного типа QDR-4500 [57]. Пересчет значения проводился по формулам, приведенным в соответствии с публикациями [70], [262] и [119]. Таким образом, было скорректировано систематическое относительное занижение результатов, получаемых на денситометрах Hologic относительно Lunar.

Показатели возрастного распределения МПК для ШБК и ПОБ у мужчин и у женщин, полученные при анализе базы данных ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ», демонстрируют два состояния, которые можно разделить по возрастным интервалам от 20 до 50 лет и после 50 лет (Рисунки 4.12 и 4.13, Таблицы 4.14–4.16).

До 50 лет для МПК в исследованиях, выполненных в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ», отмечаются значения МПК для ШБК и ПОБ у мужчин и женщин, достоверно сниженные относительно соответствующих возрастных интервалов для NHANES III. При этом среднее снижение МПК в данных возрастных интервалах для мужчин по анатомическим областям составило: ШБК:  $-7,42\%$  ( $-0,58$  СКО); ПОБ:  $-6,88\%$  ( $-0,59$  СКО), позвоночник  $-2,03$  ( $-0,20$  СКО), для женщин ШБК:  $-8,32\%$  ( $-0,61$  СКО); ПОБ:  $-5,89\%$  ( $-0,47$  СКО), позвоночник  $-5,68\%$  ( $-0,56$  СКО) (Таблица 4.16). Отмечаются нормальные показатели ИМТ (Таблица 4.7) у мужчин ( $25,6$  кг/м<sup>2</sup>) и у женщин ( $23,5$  кг/м<sup>2</sup>) в возрастном интервале младше 50 лет. С учетом относительно низкого процента наблюдений (Таблица 4.6) в данных возрастных диапазонах ( $20,7\%$  – у мужчин и  $8,7\%$  – у женщин) и того, что исследования были выполнены по показаниям, можно предположить, что полученные показатели относятся к вторичному остеопорозу и не могут соответствовать популяционной кривой возрастного распределения МПК.



В возрасте старше 50 лет, напротив, отмечаются недостоверно сниженные показатели МПК у мужчин для ШБК и ПОБ, у женщин – недостоверно отличные для ШБК и достоверно повышенные для ПОБ (Рисунки 4.12, 4.13, Таблицы 4.14–4.16).

При этом среднее относительное различие МПК в данных возрастных интервалах для мужчин по анатомическим областям для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» составило: ШБК:  $-1,34\%$  ( $-0,09$  СКО); ПОБ:  $-0,17\%$  ( $-0,02$  СКО), позвоночник:  $0,02$  ( $0,00$  СКО); для женщин ШБК:  $1,42\%$  ( $0,07$  СКО); ПОБ:  $5,99\%$  ( $0,39$  СКО), позвоночник  $-3,46$  ( $-0,30$  СКО), Таблица 4.16. Также было отмечено сходное возрастное распределение для женщин-пациенток ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ».

Снижение МПК для позвоночника у мужчин и женщин отмечалось на всем протяжении данного возрастного интервала – старше 50 лет (Рисунки 4.12 в, 4.13 в), однако достоверность таких различий оценить не представлялось возможным ввиду отсутствия исходных данных NHANES 2005–2008.

При анализе данных для ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» получены сходные показатели для женщин (Рисунок 4.13, Таблица 4.15), для мужчин анализ возрастного распределения не проводился ввиду малого объема выборки. Можно предположить, что полученные независимо сходные результаты возрастного распределения МПК для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» являются устойчивой характеристикой женщин московской популяции и данное распределение можно отнести к среднепопуляционному.

Кроме того, были установлены средние показатели ИМТ у мужчин старше 50 лет –  $29,4 \text{ кг/м}^2$  (Таблица 4.7, а), а у женщин старше 50 лет –  $27,6 \text{ кг/м}^2$  в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и  $28,7 \text{ кг/м}^2$  – в ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» (Таблица 4.7, б, в), соответствующие избыточной массе тела. Следует отметить, что данные исследования составляют основной массив проанализированных результатов ( $79,3\%$  у мужчин и  $91,7\%$  у женщин, Таблица 4.6). Вероятно, имеющиеся результаты могут относиться в основном к постменопаузальному остеопорозу, а полученные данные могут соответствовать популяционному возрастному распределению МПК.

Указанные результаты возрастных зависимостей закономерно привели к соответствующему распределению исследованных пациентов по различным состояниям. В рассмотренной выборке (от 50 лет и старше), с учетом поправки на возрастное распределение на состояния «остеопороз»/«остеопения»/«норма» получены следующие значения:  $18,81\%$  /  $48,19\%$  /  $33,00\%$  – у мужчин (для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»),  $28,03\%$  /  $52,33\%$  /  $19,64\%$  – у женщин (для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» и ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» усредненно), Таблица 4.9. Анализ проводился по всем трем регионам центральной денситометрии согласно позиции ISCD 2019 [140].

Полученные значения распределения МПК несколько ниже, но в целом согласуются с данными, лежащими в основе определения Т-критерия по показателям ВОЗ для позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, определенным в работе Дж. Канис (Kanis J., 1994) [155]: 30,5

% белых женщин имеют сниженную МПК (Т-критерий  $\leq -2,5$  СКО) в трех регионах центральной денситометрии. Эти показатели меньше представленных ранее в российском аналитическом обзоре [23], в котором приводятся данные о распространенности остеопороза в случайной выборке женщин и мужчин для популяционной выборки города Москвы (у женщин – 33,8 %, у мужчин – 26,9 % старше 50 лет. В выполненном нами исследовании эти показатели составляют 28,03 % у женщин и 18,81 % – у мужчин (Таблица 4.9, данные, скорректированные на популяционное распределение). Согласно данным вышеназванного обзора, процент остеопении соответствовал 43,3 % и 44,1 %, в то время как в нашем исследовании продемонстрированы более высокие показатели: 52,33 % и 48,19 %. Процент пациентов с нормальными показателями составил 22,9 % у женщин и 26,3 % – у мужчин [23], в проведенном исследовании – 19,64 % и 33,00 % соответственно.

Полученные в нашем исследовании показатели распространенности остеопороза/osteопении несколько ниже представленных в публикации [190] для популяции тайских женщин: 31,3% / 49,3% соответственно. Количество женщин старше 50 лет с остеопорозом для ШБК в нашем исследовании (12,3 %) близко к данному показателю в исследовании NHANES III (11 %), а также результатам исследования DINS (Италия), с использованием локальных нормативов (10 %) [213]. Высокий процент встречаемости остеопороза в данном анатомическом регионе (ШБК) отмечен в Индии (29 %) [237] и, как следствие, снижение МПК, что обусловлено особенностями нутритивного статуса. Полученные нами данные встречаемости ОП для анатомической области – позвоночник (22,3 %) – соответствуют нормативным данным, полученным в Италии в исследовании DINS [213] с использованием стандартов Hologic (22 %) и несколько ниже – при использовании локальных стандартов (16 %). Следует отметить, что такие межпопуляционные показатели весьма различаются. Например, в исследовании смешанной американской популяции: у белых неиспанцев состояние остеопороза позвоночника диагностируется в 10,4 % наблюдений, неиспанцев-негров – в 5,1 %, а у мексиканцев – в 23,3 % [180]. Наибольшая встречаемость состояний остеопороза позвоночника отмечается в исследовании, проведенном в Индии (43 %) [237].

Формы зависимостей МПК для ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» от возраста хорошо соответствуют возрастным зависимостям NHANES III, 2005–2008. Полученная зависимость МПК для ШБК у женщин старше 50 лет хорошо согласуется с результатами, приведенными отечественными и зарубежными авторами (Рисунок 4.14). В исследованиях ШБК, проведенных в Италии (DINS) [213], Канаде (CaMos) [249], отмечается небольшое относительное снижение МПК (Рисунок 4.14, а). В сравнении с данными испанских исследователей [101] и Кемеровской области России [17] установлена лучшая согласованность результатов наших исследований (Рисунок 4.14, а, б). Отмечаются несколько более низкие показатели МПК для позвоночника по сравнению с данными Кемерово [17].

Полученные данные о коэффициенте корреляции МПК между анатомическими областями ШБК и ПОБ  $R = 0,884$  у женщин всех возрастных групп (Таблица 4.12) соответствуют данным

работы [190], в которой были получены значения для 885 женщин сподобным распределением на пре- и постменопаузальный возраст  $R = 0,893$ . При ККТ зафиксированы несколько меньшие значения  $R = 0,83$  (глава 4). По данным NHANES III [195], имеются значения коэффициента корреляции для рассматриваемых анатомических областей у женщин старше 20 лет –  $R = 0,93$  (Рисунок 4.11, д). У мужчин для анатомических областей ШБК и ПОБ получены коэффициенты корреляции  $R = 0,876$ , что хорошо соотносится с данными NHANES III [195]  $R = 0,89$  (Рисунок 4.11).

При сравнении коэффициента линейной корреляции МПК между анатомическими областями ШБК и позвоночником на уровне L1–L4 для женщин всех возрастных групп получены закономерно меньшие значения коэффициента корреляции  $R = 0,617$  (Таблица 4.13), которые в целом согласуются с результатами [190]:  $R = 0,667$ . В литературе имеются также данные о более низких показателях [224]  $R = 0,534$ , зафиксированных для 150 женщин при измерениях L2–L4. По данным сравнения МПК ШБК ( $\text{г}/\text{см}^2$ ) и МПК губчатого вещества позвоночника на уровне L1–2 получено подобное значение коэффициента корреляции  $R = 0,58$  (глава 4).

Особенность выполнения исследований в ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ» состояла в том, что сканирования выполнялись для обеих нижних конечностей. При сравнении показателей МПК справа и слева, измеренных для анатомической области ШБК, были установлены небольшие, но достоверные различия у мужчин – МПК слева на 0,20 % выше, у женщин – на 0,14 % МПК слева ниже (Таблица 4.10). Для области ПОБ при сравнении измерений справа и слева показана небольшая достоверная разница для мужчин (слева на 0,27 % выше) и недостоверная разница у женщин (слева на 0,011 % выше). Следует отметить высокую чувствительность примененного статистического метода – парного критерия Стьюдента.

Максимальное среднее значение разницы измеренных значений относительно усредненных показателей у мужчин для ПОБ: 0,27 % меньше, чем минимальный коэффициент вариации  $CV = 0,58$  %, полученный при исследованиях на фантоме при сканировании без ПЖК. Данные различия несущественны, что в целом согласуется с позицией ISCD 2019 [140] о возможности измерений МПК в проксимальном отделе бедра для любой из сторон.

Возможность применения асинхронной ККТ для проведения оппортунистического скрининга остеопороза продемонстрирована во многих исследованиях. Так, Дж. Теркилдсен и соавторы (Therkildsen J. et al.) проводили анализ МПК поясничных позвонков у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена рутинная КТ [250]. Группа других ученых (Т. Дж. Землевич и соавторы, Ziemlewicz et al.) исследовали проекционную МПК проксимального отдела бедра пациентов, прошедших КТ-колоноскопию [272], при этом у 37,3 % пациентов было обнаружено снижение МПК по Т-критерию, из них 66,7 % на момент исследования не проходили скрининг на остеопороз. Отмечается потенциальная возможность совмещения скрининга заболе-

ваний толстой кишки и остеопороза при виртуальной КТ-колоноскопии [215; 217]. Учитывая значимость определения МПК у пациентов с пострезекционной мальабсорбцией и возможность выполнения измерения МПК при ретроспективном анализе проведенных КТ-исследований, выполненных с диагностической целью у пациентов, перенесших радикальное хирургическое лечение верхних отделов ЖКТ, была поставлена задача оценки возможности ретроспективного анализа МПК у данной группы пациентов и сравнения полученных данных с группой контроля.

Использование ККТ с асинхронным калибровочным модулем – перспективное направление для проведения оппортунистического скрининга и получения дополнительной информации относительно МПК у пациентов, направленных на исследование по другим показаниям [107], [216], [79], [72]. КТ с мультифазным контрастным усилением входит в стандарт обследования пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу рака желудка и поджелудочной железы, и применяется как при первичной диагностике, так и для контроля отдаленных результатов лечения [1], что создает предпосылки для проведения оппортунистической оценки МПК у данной группы пациентов.

В ходе проведенного исследования изучены сравнительные значения МПК пациентов основной группы ( $n = 20$ ), которым было проведено хирургическое лечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и контрольной групп ( $n = 35$ ) отдельно для мужчин (Рисунок 4.22) и женщин (Рисунок 4.23).

Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что независимые переменные «пол», «возраст» и «наличие операции на верхних отделах ЖКТ» имели статистически значимую ассоциацию с зависимой переменной «МПК» при уровне значимости  $p < 0,05$ . Полученная регрессионная модель определения МПК выглядит следующим образом:

$$МПК = 155,0 + 13,3 \times X,$$

где  $X = 1$ , если пол мужской;  $X = 0$ , если пол женский) – Возраст (в годах) –  $12,3 \times (Y = 1$ , если было хирургическое лечение верхних отделов ЖКТ;  $Y = 0$ , если данной операции не было.

Среди пациентов, оперированных на верхних отделах ЖКТ, значение МПК ниже в среднем на 12,3 мг/мл по сравнению с группой контроля, что позволяет предположить влияние хирургического вмешательства на развитие остеопороза или остеопении вследствие формирующегося синдрома мальабсорбции.

При анализе распределения оперированных пациентов и пациентов контрольной группы по категориям «остеопороз»/«osteopenia»/«норма» (Таблица 4.20) было показано, что у оперированных пациентов остеопороз встречается чаще по сравнению с контрольной группой: частота остеопороза в основной группе – 30% [20,3 %; 39,7 %], в контрольной группе – 20 % [13,6 %; 26,4 %]. Кроме того, в группе пациентов после оперативного лечения не обнаружены пациенты с нормальными значениями МПК.

Следует отметить, что, согласно позиции ISCD 2019 [140], диагноз «остеопороз» не может быть установлен на основании КТ-денситометрических показателей позвоночника, поскольку для анализа используется объемная МПК губчатого вещества тел позвонков, выражающаяся в [мг/мл], и Т-критерий неприменим для этих данных. Остеопороз может быть установлен по данным ДРА позвоночника или других областей центральной денситометрии (проксимального отдела бедренной кости, шейки бедренной кости). Таким образом, если при оппортунистическом скрининге выявляется снижение МПК до соответствующих остеопорозу показателей, то следует выполнить рутинную денситометрию (ДРА) для подтверждения диагноза «остеопороз» с целью последующего назначения антирезорбтивного лечения в соответствии с действующими рекомендациями по остеопорозу [3]. При невозможности выполнения ДРА допускается назначение лечения и его мониторинг с учетом данных ККТ [140].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, перенесших оперативное лечение верхних отделов ЖКТ является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии и ей посвящено достаточно много публикаций в отечественной и зарубежной литературе [169; 238; 236; 7; 47; 49].

В основе патогенеза обменных процессов костной ткани и ее ремоделирования лежит нарушение всасывания кальция, витамина D, белков и жиров, формирующийся вторичный гиперпаратиреоз и нарушение процесса гидроксилирования витамина D в печени [47]. Показано снижение МПК у больных гастроэнтерологического профиля (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) [47].

Доказательные результаты влияния различных видов резекции желудка на снижение минеральной плотности кости у пациентов пожилого и старческого возраста приведены в отечественной литературе [6; 7]. В соответствии с данными литературы распределение состояний «остеопороз» (68,5 %)/«остеопения» (28,1 %)/«норма» (3,3 %) по данным двухэнергетической абсорбционной денситометрии ДРА (DXA) у пациентов, перенесших различные виды резекции желудка, было достоверно отличным от группы контроля: 31 %/49 %/20 % соответственно. Из биохимических показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен, показано достоверное снижение кальция в группе пациентов с наиболее тяжелым вариантом резекции – по Бильрот II [6].

Отмечается, что ускоренный транзит кишечного содержимого наряду с панкреато-пищевой асинхронией (сокращение времени смешивания панкреатического сока с пищей) приводят к мальабсорбции, снижению всасывания кальция и жира, а также развитию остеомалации и остеопороза.

В проспективном исследовании установлено, что у пациентов с раком желудка 1-й стадии, перенесших гастрэктомию, снижение МПК было достоверно более значительным по сравнению с пациентами, оперированными эндоскопическим методом [196].

Вместе с тем лечение, необходимое при выявлении остеопороза различной этиологии, само по себе приводит к субъективным жалобам и нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (в 52 %), что снижает приверженность лечению и негативно влияет на показатель качества жизни, связанного со здоровьем [187].

Несмотря на значительное количество публикаций, отражающих связь снижения МПК и патологии ЖКТ, данная группа заболеваний часто игнорируется или просто забывается как причина остеопороза. Тем не менее последствия остеопоротических переломов могут быть весьма существенными для пациентов данной категории [157].

Контроль активности воспалительного заболевания, нутритивная поддержка играют ключевую роль среди других факторов риска остеопороза. Необходимость обеспечения антирезорбтивной терапии лечащим врачом остается серьезной проблемой [157].

Выполненное исследование доказывает связь между снижением МПК и проведенным оперативным лечением верхних отделов ЖКТ. Учитывая это, можно рекомендовать включение оценки МПК методом асинхронной ККТ в протокол КТ-исследования для оценки контроля проведенного лечения и при необходимости назначать консультацию лечащего специалиста для определения соответствующего антиостеопоротического лечения.

Дальнейшее развитие и внедрение асинхронных методов определения МПК было направлено на разработку технологии асинхронной ККТ, которая позволяет определять МПК тел позвонков и сопоставлять с принятой в клинической практике технологией асинхронной ККТ зарегистрированного программного продукта. С учетом разработанной технологической базы и необходимости асинхронной калибровки не чаще 1 раза в месяц является перспективной калибровка КТ-сканеров без использования калибровочного модуля Model 4 и специального ПО.

Ежегодно возрастающее количество выполняемых КТ-исследований органов грудной клетки и брюшной полости предоставляет широкие возможности для оппортунистического скрининга остеопороза [105]. При этом возможность проведения точных измерений без синхронного (одновременного) сканирования калибровочного фантома значительно упрощает определение МПК в клинической практике.

Наряду с асинхронной методикой ККТ [79] возможна оценка МПК другими методами, без использования фантома во время сканирования, например, с помощью применения двухэнергетической КТ с двухслойным (duallayers) детектором [230]. При сравнении данных двух методик [230] была выявлена существенная корреляция ( $r = 0,987$ ). Систематическое смещение значений МПК составило +2,81 мг/мл при использовании фантома ESP на основе гидроксиапатита кальция [208], которое авторы исследования связывают с ошибкой из-за отсутствия учета жировой фракции костного мозга, отмеченной и подтвержденной ранее в нескольких работах [68; 78]. По мнению авторов, эта ошибка может быть сведена к минимуму при использовании предлагаемой

двухэнергетической КТ [230], однако двухэнергетические методики определения МПК ограничены небольшим количеством установленного оборудования (КТ с двухслойным, duallayers, детектором).

Исследование, в котором для оценки МПК напрямую использовались значения плотности без проведения калибровки КТ-сканера [216], показало большие разбросы в определении плотности при сканировании фантомов: 68 HU для минеральной плотности 199,2 мг/мл, что составляет более 25 % от средних показателей, рассчитанных для 20 сканеров [107]. Отмеченные нами ранее различия плотности при проведении фантомных исследований и при оценке рентгеновской плотности у пациентов обусловлены особенностями режимов сканирования, использованием различных фильтров реконструкции (Kernel) [12]. Существуют методы по созданию встроенного в стол томографа калибровочного модуля с набором разведений хлорида кальция [268]. Таким образом, применение калибровки является необходимым условием для точной оценки МПК с помощью ККТ, что отражено в соответствующих документах ISCD [240].

Разработанная методика ККТ ФК упрощает расчет МПК по данным стандартного КТ-исследования: измерения МПК проводятся в программе просмотра изображений в ЕРИС и автоматически умножаются на поправочный коэффициент, полученный с помощью калибровки фантомом РС-ФК2, что не требует от пользователя привлечения дополнительного программного обеспечения. Применение метода ККТ ФК значительно сокращает время получения результатов: используя серверную версию программы ККТ, врач-рентгенолог выполняет выгрузку исследования из ЕРИС в специализированное ПО и проводит оценку МПК примерно за 10–15 минут, в то время как, применяя метод ККТ ФК, он оценивает МПК за 3–5 минут, используя лишь инструменты ЕРИС без дополнительного программного обеспечения.

В методике ККТ ФК, так же, как и в традиционной ККТ, используется калибровочный фантом, содержащий растворы гидрофосфата калия. В случае ККТ – это фантом Model 4 [79] – цилиндр с диаметром 4 см, обеспечивающий плотность, эквивалентную концентрации 700 мг/мл  $K_2HPO_4$ . Для проведения калибровочных измерений по методу ККТ ФК использовался фантом РС-ФК2. Измерение МПК двумя методами проведено при идентичных параметрах КТ-сканирования. Выявленное систематическое смещение при анализе по Блэнду-Альтману (Рисунок 4.27, б), вероятнее всего, обусловлено различием конфигураций фантомов (наличием у фантома ККТ ФК, в отличие от фантома ККТ, модели 4 [79], парафиновых накладок, имитирующих подкожно-жировую клетчатку). При этом оба фантома учитывают эффект усиления жесткости рентгеновского излучения. Полученные высокая корреляция (коэффициент детерминации  $R^2 = 0,977$ ) и положительное смещение +4,86 мг/мл при сравнении методов в группе пациентов согласуются с данными, зафиксированными при использовании двухэнергетического сканирования:  $R^2 = 0,974$ , смещение +2,81 мг/мл [230]. Отмеченное положительное смещение, полученное в

обеих работах, может быть связано с более полным учетом эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка по сравнению с асинхронной калибровкой ККТ [79] и также влиянием жировой составляющей костного мозга [230].

Распределение пациентов по группам, согласно критериям АСР, при анализе по методу ККТ составило 25 пациентов (38 %) в группе «остеопороз», 26 пациентов (40 %) – в группе «остеопения» (МПК < 80 мг/мл) и 14 пациентов (21 %) – в группе «норма» (Рисунок 4.28). Для ККТ ФК с корректировкой на 4,50 мг/мл распределение по группам составило 26 (40 %), 24 (37 %) и 15 (23 %) человек соответственно (Рисунок 4.28). При сравнении распределения пациентов по группам «остеопороз», «остеопения», «норма» показано отсутствие статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ; критерий Уилкоксона).

С учетом большого количества КТ-исследований, выполняемых у пациентов с риском развития остеопороза (женщины в постменопаузе и мужчины старше 50 лет, пациенты с эндокринными нарушениями, в том числе пациенты с сахарным диабетом, пациенты с обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и др.,) актуально широкое внедрение оппортунистического скрининга остеопороза с последующей оценкой вероятности переломов с использованием инструмента FRAX и направлением пациентов с низкой МПК к соответствующему специалисту для консультации и выполнения рутинной денситометрии. С применением методики ККТ ФК это становится возможным без установки дополнительных программно-аппаратных комплексов ККТ. Разработанная технология асинхронной калибровки КТ-сканеров возможна для повышения эффективности алгоритмов ИИ, определяющих плотность тел позвонков в НУ. Это важно для своевременного начала лечения, профилактики развития патологических переломов и сохранения качества жизни пациента [22; 265].

Следует отметить, что модель скрининга остеопороза в современных условиях может быть эффективно дополнена автоматическим оппортунистическим скринингом компрессионных переломов тел позвонков и снижения МПК до уровня остеопороза.

ТТТ. Разработаны современные подходы, использующие алгоритмы искусственного интеллекта для диагностики и лечения патологии костно-мышечной системы, существуют алгоритмы на основе нейронных сетей различных дизайнов, включающие морфометрические модели ИИ для автоматического поиска КП по данным КТ-сканирования [80], «качественные», бинарные модели [66; 232; 142], качественные модели с классификацией по Genant: [99; 240], модели ИИ автоматического поиска КП по данным DXA и планарных рентгеновских исследований [145; 206]. Кроме того, описаны автоматические алгоритмы для автоматического определения минеральной плотности [218; 179]. Однако, несмотря на наличие описанных алгоритмов, их широкое применение в клинической практике не освещается. В ходе исследования разработаны размечен-



ные наборы данных, послужившие основой для модели ИИ (морфометрического анализа тел позвонков), производящей автоматическую идентификацию, морфометрию и оценку степени тяжести КП позвонков с расчетом индекса G (соответствует классификации Genant), обладающей высокой чувствительностью и специфичностью.

В ходе работы был подготовлен набор данных из 160 КТ ОГК пациентов в возрасте 60 лет и старше на основе КТ ОГК, выполненных в разных поликлиниках города Москвы. К преимуществам полученного набора данных также можно отнести то, что они были отобраны на основании верификации специалистами-экспертами, а не по имеющимся заключениям врачей-рентгенологов. В других исследованиях [240] выборка формировалась по результатам заключений врачей-рентгенологов и могла содержать неописанные компрессионные переломы, т.к. известно, что лишь менее трети компрессионных переломов позвонков указываются врачами-рентгенологами в заключениях при написании протоколов выполненных КТ. Алгоритм разработанной модели Comprise-G состоял из следующих двух этапов:

1. Использование нового метода идентификации центра позвоночного столба на трехмерных КТ-данных и последующее приведение к «выпрямленному» двумерному среднесагиттальному срезу для дальнейшего измерения параметров каждого позвонка. Это позволяет эффективно компенсировать основные виды деформации позвоночного столба – естественные изгибы (кифоз/лордоз), сколиоз, торсионную деформацию. Подобный подход также реализован в Zebra [66; 193].

2. Сегментация позвонков и нахождение шесть ключевых точек: три высоты (h) каждого позвонка с последующей оценкой степени компрессии по Genant. На обоих этапах применяются сверточные нейронные сети, представленные в публикации [119]. При сравнении с результатами разметки экспертами показатели ROC AUC для кросс-валидационной и отложенной тестовых выборок превышают значение 90 % для всех степеней КП, как для классификации отдельных позвонков, так и для классификации пациентов, что говорит о высокой эффективности полученной модели. ROC AUC возрастает с увеличением степени КП в обоих случаях.

Рассматриваемая задача распознавания отдельных позвонков и определение степени их компрессии при патологическом переломе может быть эффективно решена моделями ИИ. Это обусловлено высоким контрастом костных структур, анатомическим «консерватизмом» исследуемого объекта – позвоночника, включающего сходные между собой элементы – тела позвонков, деформацию которых необходимо оценить.

В литературе описаны подходы автоматической детекции КП по результатам лучевых исследований разной модальности: КТ [193; 66; 80; 232; 257], денситометрии в боковой проекции

[100], магнитно-резонансной томографии. Технологии ИИ привлекательны не только для распознавания КП, но и для диагностики других патологических переломов, например, дистальной трети предплечья [205].

Наибольшие отклонения модели от истинных значений наблюдались в случаях, где оказалась высока изменчивость экспертного мнения. Это в большей степени касается деформации позвонков с низкой, 1-й степенью, компрессии (от 20 до 25 %). Для данных переломов затруднительно определить, насколько это состояние не является клиновидной деформацией, например, в среднегрудном отделе позвоночника. Неустойчивость модели при диагностике деформации 1-й степени подтверждается данными таблиц сопряженности (Рисунок 5.16; Рисунок 5.17). Так, при 1-й степени компрессии корректно смогли быть предсказаны только 0,54 позвонков и 0,63 пациентов (0,65 позвонков – по данным J. E. Burns [80]). Для 2-й степени компрессии определены КП 0,73 позвонков и 0,71 пациентов (0,83 позвонков [60]), для 3-й степени – 0,87 и 0,88 (0,59 позвонков [80]). Клинически значимые переломы 2–3-й степени компрессии могут быть определены с ROC AUC 0,978 для позвонков и 0,956 для пациентов при тестировании на отложенной выборке.

Разработанная модель ИИ Comprise-G позволяет успешно определять размеры тел позвонков вблизи визуально «сложных» участков, где область измерения располагается вблизи участков повышенной плотности (спондилез – обызвествление передней продольной связки с формированием остеофитов), вблизи участков сниженной плотности (при вакууме – феномене) (Рисунок 5.7).

В ходе оценки эффективности работы модели Comprise-G получены данные ROC AUC, а также параметры чувствительности и специфичности. Чувствительность/специфичность модели Comprise-G составили 0,793/0,987 при детекции переломов 2-й и 3-й степени компрессии по данным ROC-анализа на отложенной выборке. Это сопоставимо с результатами работы модели, основанной на рекуррентной сверточной сети (RCN), реализованной в коммерческом продукте Zebra (0,839/0,938) [66]. Несколько большая чувствительность (0,987), но худшая специфичность (0,773) описаны в морфометрической модели [80]. Модели использования нейронных сетей CNN/RNN (Tomita et al., 2018) осуществляют качественную классификацию (наличие/отсутствие перелома) и демонстрируют чувствительность 0,852 и специфичность 0,958 [251]. В данной модели анализированы только срединные срезы (5 % от всего 3D-массива), что ограничивало ее использование при неточной укладке, вынужденном положении пациента или выраженном сколиозе.

Полученные данные AUC ROC для отдельных позвонков/пациентов, в том числе для отложенной тестовой выборки (чувствительность – 0,978; специфичность – 0,956), сопоставимы с данными Nicolaes et al., 2019 (чувствительность – 0,950; специфичность – 0,930) [193], полученными при кросс-валидации (5 выборок из 90 пациентов). В исследовании Tomita et al. [251] ROC

AUC – от 0,903 до 0,918, в зависимости от реализованной CNN модели, проводилось тестирование на отложенной выборке 129 пациентов. В нашем исследовании отложенная тестовая выборка пациентов также не использовалась для обучения нейросети.

В работе С. В. Антонио и соавторов (Antonio et al.) [59] нейронная сеть для детекции КП была обучена всего на 15 КТ-сериях, точность на тестовой выборке составила 93,29 %, однако небольшой объем данных мог привести к переобучению модели.

В нашем исследовании ROC AUC для отложенной выборки (60 пациентов) близка к результатам, полученным при кросс-валидации (100 пациентов). Это говорит об отсутствии переобучения нейронных сетей, входящих в модель Comprise-G.

Перспективой внедрения данного подхода является проведение оппортунистического скрининга остеопороза при выполнении КТ ОГК и брюшной полости. Среди выбранного набора данных только у 27 пациентов (21 %, 95%-й ДИ [14 %; 28 %]) в заключении компьютерной томографии органов грудной клетки (128 из 160 имели заключения по данным ЕРИС) были описаны компрессионные переломы второй и третьей степеней, что согласуется с общемировыми данными и подтверждает необходимость создания системы автоматической диагностики КП для проведения оппортунистического скрининга.

Прочность позвоночника напрямую зависит от минеральной плотности костной ткани, сохранности губчатого вещества позвонков и их кортикальных пластинок. Однако, помимо естественных, существуют также патологические механизмы укрепления опорной функции позвоночника, такие как спондилез и спондилоартроз, создающие так называемый патологический «экзоскелет». Данные проявления дегенеративно-дистрофического процесса позвоночника препятствуют возникновению компрессионных переломов за счет внешней фиксации позвоночного столба, однако при этом зачастую минеральная плотность костной ткани существенно снижена, что может быть диагностировано лишь с помощью денситометрии. Поэтому оппортунистический скрининг компрессионных переломов должен являться лишь частью проекта по костному здоровью населения, выступая дополнением к применению FRAX, ДРА и ККТ.

Продолжение данного исследования выполнялось по двум направлениям: экспертная группа разработчиков ПО «Айра Лабс» (Россия) предложила разработку и усовершенствование алгоритма Comprise-G, получившего в итоговой версии авторское название Genant-IRA. Данный алгоритм позволял эффективно диагностировать компрессионную деформацию тел позвонков, измерять их рентгеновскую плотность, а при наличии калибровочной зависимости – определять минеральную плотность и предоставлять удобное визуальное отображение найденной патологии в виде дополнительной серии в формате DICOM, включаемой в ранее выполненное исследование.

Вторым направлением исследования, выполняемым на базе ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» стала разработка калибровочного набора данных 100 пациентов старше 50 лет, из которых 50 включали

компрессионные переломы тел позвонков и 50 оценивались как нормальные. После прохождения калибровочного тестирования алгоритм Genant-IRA был включен в эксперимент по компьютерному зрению, проводимый по инициативе мэрии города Москвы и ДЗМ. В тестовом режиме алгоритм ИИ был включен в перспективную работу.

В представленном исследовании проанализированы результаты 2 недель работы алгоритма ИИ, в течении которых модель Genant-IRA обработала для пяти МО (3 КТ – в ГБУЗ «ГП № 68 ДЗМ», ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ», ГБУЗ «ГП № 166 ДЗМ», 2 КТ – в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» и 2 КТ – в ГБУЗ «ГКБ № 29 ДЗМ») данные 3305 пациентов старше 20 лет, из них 1915 – старше 50 лет. Из этого объема были выбраны 3 ГП (для данных МО в ЕРИС содержались описания и заключения врачей), что составило 2667 пациентов (мужчин и женщин), из них женщин – 1505, мужчин – 1162. Далее из них были выбраны пациенты старше 50 лет, что составило 1432 пациента. Данные о распределении пациентов по степени тяжести течения вирусной пневмонии были следующими: 101 пациент без признаков пневмонии; 771 – КТ1; 382 – КТ2; 101 – КТ3.

По результатам, показанным алгоритмом ИИ Genant IRA, можно сделать заключение о том, что данный подход эффективен в диагностике патологических переломов тел позвонков и состояний компрессионной деформации (более 25 %) на фоне остеопороза. Результаты оппортунистического скрининга по данным КТ органов грудной клетки у пациентов с подозрением на Covid-19-ассоциированную пневмонию старше 50 лет с применением усовершенствованной модели ИИ показали, что снижение МПК до уровня остеопороза, по критериям ACR, отмечалось у 30,5 % женщин и у 18,7 % мужчин; компрессионные переломы и состояния деформации тел более 25 % при МПК менее 80 мг/мл выявлены у 7,6 % пациентов обоих полов. Данный контингент пациентов представляет собой группу риска, требующую дообследования (оценка по алгоритму FRAX и выполнения ДРА). Подготовлены отчетные формы для передачи в МО в целях дальнейшей маршрутизации пациентов и назначения лечения для профилактики остеопоротических переломов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов выполненного исследования можно сделать следующее заключение. Разработанный многофункциональный фантом РСК ФК2 (Разработка средств контроля, фантом калиевый, вторая модификация, РНК – Phantom Kalium) на основе водных растворов гидрофосфата калия обеспечил возможность моделирования объемной и проекционной плотности кости поясничного отдела позвоночника – от остеопороза до нормы. Моделировались как губчатое, так и кортикальное вещества кости. Примененные технологические решения выражались в использовании высокоточного фрезерования сверхвысокомолекулярного полиэтилена при изготовлении моделей позвонков, 3D-печати при изготовлении элементов конструкции, что обеспечило высокую точность заданных значений объемной (0,21) и проекционной МПК (0,9 %); моделирование объемной МПК выполнялось в диапазоне от 50 до 550 мг/мл. Фантом обеспечивал имитирование различного водно-жирового окружения моделей позвонков. При КТ-сканировании было изучено влияние водно-жирового окружения и различных фильтров реконструкции на результаты определения рентгеновской плотности от заданных значений МПК.

Было показано, что без водно-жирового окружения, на воздухе, для фильтров с корректировкой эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка отмечены зависимости измеренных величин рентгеновской плотности от заданных значений МПК, близкие к сканированию в фантоме. При этом характер зависимости был нелинейным. Установлено, что для фильтра с наибольшей коррекцией эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка при низких концентрациях до 200 мг/мл одному значению единиц HU могут соответствовать несколько значений МПК; менее выраженное искажение отмечено для фильтра с промежуточной корректировкой эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка. Использование фильтра без корректировки данного эффекта приводит к явному повышению (в среднем на 63 %) регистрируемой рентгеновской плотности, выраженной в единицах HU по сравнению со сканированием в водно-жировом окружении. При этом сохраняется характер зависимости, близкий к линейному. Полученные данные позволили разработать подтвержденную экспериментально методику определения МПК образцов костной ткани *ex-vivo*.

Применение разработанного фантома РСК ФК2 выявило высокую воспроизводимость результатов асинхронной количественной компьютерной томографии (коэффициент вариации – 0,06–0,86 %) при сканировании в условиях водно-жирового окружения. Моделирование подкожно-жировой клетчатки приводит к достоверному занижению результатов количественной компьютерной томографии. При использовании оптимального фильтра реконструкции со средней степенью коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка относительная погрешность определялась в диапазоне от –3,9 % до 4,3 %.

Применение фильтра реконструкции без коррекции эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка приводит к дополнительному занижению измеренных значений МПК относительно заданных, более выраженное в области высоких концентраций в сравнении с использованием фильтра со средней степенью коррекции. Этот эффект более заметен при моделировании ПЖК.

В условиях фантомного моделирования было изучено влияние различного водно-жирового окружения кости на результаты проведения ДРА-исследований для денситометров разных моделей. Наиболее воспроизводимые результаты показаны для денситометров Lunar (Prodigy и iDXA), коэффициент вариации в данном случае не превышал 1,05 %. Отмечено достоверное занижение результатов измерения МПК во всем диапазоне моделируемых показателей для денситометров Lunar, Hologic при исключении модели жирового слоя. Отмеченное занижение результатов определения МПК для модели Hologic относительно моделей Lunar соответствовало результатам, полученным другими исследователями, и может быть автоматически учтено при расчете Т-критерия и кросс-калибровке при определении МПК. Достигнутые результаты сходны с имеющимися в литературе данными. При моделировании ПЖК было показано, что все модели денситометров достаточно хорошо автоматически определяют процент жира в зоне сканирования.

После анализа результатов сканирования МПК в двух медицинских организациях поликлинического звена методом ККТ, в сравнении с возрастными референсными показателями, отмечено статистически значимое снижение возрастных показателей МПК в обеих анализируемых поликлиниках для трех регионов центральной денситометрии. Показаны достоверно более низкие результаты МПК для всех зон центральной денситометрии в одной из поликлиник, где при сканировании применялся фильтр без корректировки эффекта увеличения жесткости рентгеновского пучка. С учетом данных фантомного моделирования полученные результаты позволяют рекомендовать выполнение ККТ с фильтрами реконструкции, обеспечивающими корректировку данного эффекта. Продемонстрированы достоверные высокие корреляции между МПК для области ШБК и двух других зон – ПОБ и позвоночника.

Проведенный анализ возрастной зависимости МПК для обширной выборки пациентов по данным ДРА-исследований, выполненных для двух случайно выбранных медицинских организаций амбулаторного профиля, показал, что у женщин старше 50 лет отмечено хорошее соответствие возрастного распределения МПК для шейки бедренной кости относительно нормативных данных NHANES III. Для всего проксимального отдела бедра выявлено достоверное превышение полученных значений МПК относительно нормативных значений NHANES III. Для МПК позвоночника показано занижение полученных данных относительно NHANES 2005–2008.

На основании полученных данных продемонстрировано распределение на категории «остеопороз»/«остеопения»: у женщин – 28,03 % / 52,33 %, у мужчин – 18,81 % / 48,19 %. Эти показатели ниже в сравнении с данными, полученными для Москвы в 2003 году: у женщин – 33,8 % / 43,3 %, у

мужчин – 26,9% / 44,1 %. Данные показатели важны для планирования результатов ДРА-диагностики в мегаполисе и формирования целевых показаний к лечению. Также были продемонстрированы близкие значения МПК для бедренной кости справа и слева, что подтверждает позицию ISCD об идентичности данных измерений. Установленные высокие значения корреляции МПК между анатомическими областями ШБК и ПОБ (и несколько меньшая для анатомических областей ШБК и позвоночника) соответствуют данным NHANES и других исследователей.

При сравнении данных ККТ и ДРА, выполненном в режиме проспективного исследования, показан высокий линейный коэффициент корреляции определения Т-критерия методами асинхронной ККТ и ДРА:  $r = 0,93$  для шейки бедренной кости и  $r = 0,91$  для всего проксимального отдела бедра. Отмечено занижение данных показателей при ККТ на  $-0,29$  СКО (для ШБК) и на  $-0,72$  СКО (для ПОБ). Выявленное относительное занижение Т-критерия по данным ККТ относительно ДРА свидетельствует о наличии разных подходов в основе рассматриваемых методов, однако введение корректировки позволяет компенсировать данные различия. Скорректированные значения Т-критерия при сканировании методом ККТ позволили повысить точность определения состояний «остеопороз»/«остепения»/«норма» с 84,8 % до 91,4 %. Следует отметить, что это исследование, выполненное для режима асинхронной ККТ, проведенной по прямым показаниям, хорошо согласуется с результатами оппортунистических исследований других авторов, в которых также отмечались заниженные показатели МПК, определенные методом ККТ. Такие данные подтверждаются расчетом МПК у пациентов с использованием данных фантомного моделирования. Применение оптимального фильтра приводит к занижению Т-критерия на  $-0,24$  СКО при исследовании проксимального отдела бедра.

Проведенное методом асинхронной ККТ ретроспективное определение МПК позвоночника у пациентов с полной или частичной резекцией органов верхних отделов ЖКТ, по сравнению с контрольной группой, показало достоверное снижение плотности губчатого вещества тел позвонков в группе оперированных пациентов. Таким образом, подтверждено то, что хирургические вмешательства являются одной из предпосылок развития остеопороза или остеопении вследствие формирующегося синдрома мальабсорбции. Диагностику и мониторинг данного и других состояний вторичного остеопороза возможно проводить по результатам асинхронной ККТ. При условии обеспечения асинхронной калибровки возможен оппортунистический скрининг состояний вторичного остеопороза по данным КТ органов грудного и поясничного отделов позвоночника.

Данные потребности, а также целесообразность асинхронной калибровки для автоматического определения МПК тел позвонков алгоритмами искусственного интеллекта, определили подготовку методики ККТ (ККТ ФК) с помощью разработанного фантома. Созданная технология

позволяет определять МПК тел позвонков сопоставимо с принятой в клинической практике технологией асинхронной ККТ зарегистрированного программного продукта. Получен высокий линейный коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,98$  между двумя методами определения МПК; продемонстрировано повышение МПК при измерении разработанным методом ККТ ФК + 4,50 мг/мл. Сформулированы рекомендации по внедрению асинхронной ККТ в клиническую практику. Данная методика расширяет возможности оппортунистического скрининга остеопороза, а также может применяться в алгоритмах ИИ с целью автоматического определения МПК тел позвонков по оцененным единицам НУ.

Наиболее перспективны технологии определения МПК и поиска компрессионных переломов тел позвонков по данным выполненной КТ органов грудной клетки и брюшной полости. На основании проведенных разметок тел позвонков экспертной группой разработчиков ПО «Айра Лабс» разработан алгоритм искусственного интеллекта для морфометрического определения компрессионных переломов тел позвонков по данным КТ органов грудной клетки. При анализе тестовой выборки чувствительность алгоритма ИИ составила 76,9 %, специфичность – 94,4 %, ROC-AUC – 0,97 для тел позвонков с компрессией более 25 %.

Дальнейшая оптимизация и улучшение алгоритма ИИ экспертной группой разработчиков «Айра Лабс» позволила разработать алгоритм ИИ, успешно прошедший калибровочное тестирование. Данное тестирование выполнялось на разработанном для этих целей калибровочном наборе данных, включавшим 100 пациентов, 50 пациентов с компрессионными переломами тел позвонков со степенью компрессии более 25 %, 50 пациентов – без переломов. Дополнительно эксперты определили рентгеновскую плотность тел позвонков, поскольку улучшенный алгоритм Genant-IRA позволял установить данный показатель в телах позвонков в автоматическом режиме. Результаты калибровочного тестирования показали высокую точность (98%) алгоритма для диагностики компрессионных переломов. Также был зафиксирован высокий коэффициент детерминации между результатами определения МПК экспертами и алгоритмом ИИ ( $R^2 = 0,94$  на уровне позвонков и  $R^2 = 0,94$  – пациентов). Высокие результаты проведенного калибровочного тестирования позволили включить данный алгоритм в эксперимент по компьютерному зрению, проводимый в медицинских организациях Москвы.

При оппортунистическом скрининге по данным КТ органов грудной клетки с применением усовершенствованной модели ИИ у пациентов с подозрением на Covid-19-ассоциированную пневмонию старше 50 лет отмечалось снижение МПК до уровня остеопороза (у женщин – 30,5 %, у мужчин – 18,7 %), а компрессионные переломы и деформации тел позвонков (более 25%) выявлены у 7,6 % пациентов обоих полов. Названные показатели хорошо соотносятся с оценками по распространенности ОП, полученными при анализе ДРА для двух МО у женщин и мужчин (28,03 % и 18,01 %), и отечественными данными о распространенности компрессионных переломов (7,0 %).



Таким образом, в ходе проведенной работы внедрена в практику методика ККТ. Анализ выполненных исследований в двух поликлиниках города Москвы показал занижение измеренных показателей МПК для всего проанализированного возрастного диапазона в трех областях центральной денситометрии при общей согласованности характера возрастной зависимости от нормативных данных. Кроме того, отмечено дополнительное снижение МПК для одной из МО. При сравнении технологий ККТ и ДРА для проксимального отдела бедра также продемонстрировано занижение значений МПК, оцененных по Т-критерию, измеренных методом ККТ при наличии высокой корреляции для шейки и всего проксимального отдела бедра между двумя методами. Фантомное моделирование позволило интерпретировать данные расхождения в качестве особенностей асинхронной калибровки и предложить оптимальный фильтр реконструкции для корректной оценки МПК методом ККТ, а также формулы для кросс-калибровки между двумя методиками. Анализ ДРА-исследований, выполненных в двух МО поликлинического звена, показал хорошую согласованность возрастной зависимости с нормативными данными NHANES III для шейки бедренной кости у мужчин и женщин старше 50 лет. Данные возрастных зависимостей позволили оценить распределение пациентов по категориям «остеопороз»/«остеопения»/«норма», которые хорошо согласованы с данными NHANES и базовыми рекомендациями ВОЗ по диагностике остеопороза, и оказались ниже данных 2003 года для Москвы. Это может быть учтено при оценке объема диагностических и лечебных мероприятий, направленных на лечение остеопороза и предотвращение низкоэнергетических переломов. При ретроспективном анализе пациентов с оперированными верхними отделами ЖКТ было достоверно показано занижение МПК у этой категории пациентов по сравнению с контрольной группой. С помощью разработанного фантома предложена технология асинхронной ККТ по данным КТ ОГК и ОБП, предоставляющая результаты, сходные с результатами зарегистрированного программного обеспечения, что значительно расширяет возможности оппортунистического скрининга по результатам ранее выполненных КТ-исследований. Подготовленные размеченные наборы данных, содержащие результаты КТ-исследований пациентов с компрессионными переломами тел позвонков, позволили разработать алгоритм ИИ для эффективной диагностики рассматриваемой патологии. Разработанная технология асинхронной калибровки позволила расширить возможности усовершенствованного группой разработчиков «Айра Лабс» алгоритма ИИ и оценивать МПК тел позвонков, что повышает точность диагностики остеопороза у пациентов старших возрастных групп. Наиболее перспективное направление развития инструментальной диагностики остеопороза – это увеличение количества ДРА-сканеров в соответствии с международными стандартами, повышение объема и качества выполняемых ДРА- исследований, применение алгоритмов ИИ для оппортунистической диагностики остеопороза по данным КТ-исследований, выполненных с другими целями.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный многофункциональный фантом на основе водных растворов гидрофосфата калия, позволяет моделировать объемную и проекционную плотности кости от остеопороза до нормы. Расширенная неопределенность аттестованного значения объемной минеральной плотности составила 0,21 %, а проекционной: 0,90 %. Относительная толщина моделируемого жирового окружения: 7,0 % и 33,5 % (без и с жировой накладкой), что позволяет имитировать сканирование у пациентов с различной выраженностью подкожно жировой клетчатки.

2. Применение разработанного фантома продемонстрировало высокую воспроизводимость результатов измерений минеральной плотности кости методом асинхронной количественной компьютерной томографии (коэффициент вариации в диапазоне 0,06–0,86 %).

3. Установлено, что моделирование подкожно-жировой клетчатки приводит к достоверному занижению результатов количественной компьютерной томографии. При использовании оптимального фильтра реконструкции со средней коррекцией увеличения жесткости рентгеновского пучка относительная погрешность находится в диапазоне от –3,9 % до 4,3 %, что следует учитывать при диагностике остеопороза данным методом.

4. Показана наилучшая воспроизводимость при проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для денситометров Lunar. Коэффициент вариации не превышал 1,05 %. Наименьшая относительная погрешность регистрировалась при моделировании подкожно-жировой клетчатки (до 1,74 %). При исключении жировой накладки отмечается занижение минеральной плотности кости до –6,7%. Занижение показателей минеральной плотности кости для денситометров Hologic относительно Lunar составляет 13,71 %, может быть скорректировано при кросс-калибровке.

5. Исследования минеральной плотности кости, измеренной методом количественной компьютерной томографии, выявили статистически значимое снижение возрастных показателей минеральной плотности кости по сравнению с нормативными данными для трех областей центральной денситометрии во всех возрастных диапазонах, что подтверждает систематическое занижение результатов данным методом, выявленное в других исследованиях.

6. Для двух случайно выбранных городских поликлиник Москвы при анализе результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии показаны сходные результаты: у женщин старше 50 лет имеется соответствие данным NHANES III возрастного распределения минеральной плотности для шейки бедренной кости. Для всего проксимального отдела бедра выявлено превышение полученных значений относительно нормативных данных. Для позвоночника определено занижение полученных данных относительно NHANES 2005-08. Показаны близкие значения минеральной плотности кости для бедренной кости справа и слева, что подтверждает позицию ISCD об идентичности данных измерений. Скорректированное на возраст

распределение показателей «остеопороз»/ «остеопения» у женщин и мужчин старше 50 лет составило 28,03 %/52,33 % и 18,81 %/48,19 % соответственно.

7. Доказана высокая линейная корреляция при определении T-критерия методами асинхронной и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии:  $r = 0,93$  для шейки бедренной кости и  $r = 0,91$  для всего проксимального отдела бедра, что позволяет рекомендовать внедрение асинхронной количественной компьютерной томографии в клиническую практику наряду с распространенной методикой двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

8. Выявлено статистически значимое снижение минеральной плотности тел позвонков у пациентов после оперативного лечения верхних отделов желудочно-кишечного тракта по сравнению с контрольной группой вследствие формирующегося синдрома мальабсорбции. Диагностику и мониторинг вторичного остеопороза возможно проводить по результатам асинхронной количественной компьютерной томографии.

9. Разработана методика асинхронной «количественной компьютерной томографии – фантом калиевый», при которой с помощью созданного фантома определяется минеральная плотность тел позвонков сопоставимо с принятой в клинической практике технологией асинхронной количественной компьютерной томографии зарегистрированного программного обеспечения, линейная корреляция Пирсона составила  $r = 0,98$ . Показано завышение минеральной плотности кости при измерении разработанным методом  $+4,50$  мг/мл.

10. Полученные наборы данных и методология позволили разработать алгоритм искусственного интеллекта для морфометрического определения компрессионных переломов тел позвонков по данным КТ органов грудной клетки. Достигнута высокая чувствительность (76,9 %) и специфичность (94,4 %), ROC-AUC (0,97) алгоритма для выявления позвонков с компрессией тела более 25 %.

11. Доказана применимость технологий искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга у пациентов старше 50 лет с подозрением на COVID-19-ассоциированную пневмонию. Отмечено снижение минеральной плотности кости до уровня остеопороза у 30,5 % женщин и у 18,7 % мужчин; компрессионные переломы и состояния деформации тел более 25 % при минеральной плотности кости менее 80 мг/мл выявлены у 7,6 % пациентов обоих полов. Значимые компрессионные деформации (более 25%) определяются в 3,7 раз чаще компрессионных переломов. Полученные данные важны для практической оценки распространенности остеопороза в московской популяции, определения скрининговых стратегий выявления остеопороза и оценки объема необходимого лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью независимой оценки качества проводимых ККТ- и ДРА- исследований следует проводить оценку точности (воспроизводимости и относительной погрешности) с помощью разработанного фантома РСК ФК2.

Рекомендовано использование разработанного фантома РСК ФК2 для повышения точности проводимых денситометрических исследований с помощью асинхронной ККТ, путем оптимизации параметров КТ-сканирования согласно данным, полученным при раздельном анализе вклада моделируемых показателей объемной МПК кортикального и губчатого веществ и оценки влияния различного водно-жирового окружения.

Для получения неискаженных значений МПК при выполнении асинхронной ККТ с использованием КТ Canon рекомендуется применение фильтров реконструкции с оптимальной коррекцией эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка для визуализации мягких тканей (FC08). Для оборудования КТ других производителей рекомендуется применение подобных фильтров реконструкции.

Для оценки МПК костных образцов *ex-vivo* при сканировании «на воздухе» оптимальным является фильтр реконструкции без коррекции эффекта усиления жесткости рентгеновского пучка (для КТ-оборудования Canon: FC17) с последующим пересчетом значений МПК, полученных на фантоме РСК ФК2.

В практической работе и анализе результатов определения МПК у пациентов следует учитывать: занижение результатов изменения МПК на денситометрах Hologic относительно денситометров Lunar, завышение измерений МПК при моделировании подкожно-жировой клетчатки для данных производителей (более выраженное для измерительных схем денситометров Lunar).

При анализе данных ДРА для 3-х областей центральной денситометрии получено скорректированное, соответствующее популяционному, распределение на категории «остеопороз»/«остеопения»/«норма» для мужчин и женщин, что следует учитывать при разработке скрининговых стратегий.

При корректировке результатов оценки 10-летнего риска переломов в калькуляторе FRAX по данным ККТ MindWays рекомендуется внесение данных МПК, поскольку в алгоритм калькулятора входит автоматическая корректировка T-критерия для данного производителя на +0.2 СКО.

Рекомендовано выполнение асинхронной ККТ для оппортунистической диагностики снижения МПК у пациентов в группах риска развития вторичного остеопороза. Данные измерения возможны с помощью разработанной методики асинхронной денситометрии позвоночника ККТ ФК по данным выполненных КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, с калибровкой по фантому РСК ФК2.

Опportunистический скрининг остеопороза по данным КТ органов грудной клетки у пациентов старше 50 лет рекомендуется выполнять с помощью морфометрических алгоритмов искусственного интеллекта с автоматическим измерением компрессионной деформации тел позвонков более 25 % (по классификации Genant 2–3) и измерением МПК методом асинхронной ККТ, например, с помощью разработанной технологии ККТ ФК с предварительной калибровкой КТ-сканеров с помощью фантома РСК ФК2 для перевода значений HU в показатели объемной МПК, что позволит расширить возможности опportunистического скрининга, сформировать группы риска для дальнейшей оценки по FRAX и назначения антиостеопоротического лечения.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРИ	– аудит радиологических исследований
БФТ	– базовые функциональные требования
ВВП	– внутренний валовый продукт
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГБУЗ «ДЦ № 5 ДЗМ»	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением Департамента здравоохранения Москвы»
ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ»	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения Москвы»
ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицины Департамента здравоохранения города Москвы»
ГП	– городская поликлиника
ДИ	– доверительный интервал
ДЗМ	– Департамент здравоохранения города Москвы
ДРА	– двухэнергетическая рентгеновская денситометрия, синоним – DXA, dual energy X-ray absorbtometry
ЕМИАС	– Единая медицинская информационно-аналитическая система
ЕРИС	– Единый радиологический информационный сервис
Ж	– женщины
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИИ	– искусственный интеллект
ИМТ	– индекс массы тела
ИППИ РАН	– Институт проблем передачи информации имени А. А. Харкевича Российской академии наук
КД	– компрессионная деформация
ККТ	– количественная компьютерная томография – QCT, quantitative computed tomography
ККТ ФК	– количественная компьютерная томография, фантом калиевый
КП	– компрессионные переломы тел позвонков
КТ	– компьютерная томография

КУЗ	– количественные ультразвуковые исследования
М	– мужчины
Минздрав России	– Министерство здравоохранения Российской Федерации
МНОЦ МГУ	– Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова
МО	– медицинская организация
МПК	– минеральная плотность кости
МСК	– минеральное содержимое кости
МРО РОРР	– Московское региональное отделение Российского общества рентгенологов и радиологов
НИР	– научно-исследовательская работа
НИИТОН ФГБОУ	– Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ВО	
Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского	
Минздрава России	
НЭК	– Независимый этический комитет
ОГК	– органы грудной клетки
ОП	– остеопороз
ПЖК	– подкожная жировая клетчатка
ПММА	– полиметилметакрилат
ПО	– программное обеспечение
ПОБ	– проксимальный отдел бедра
РАОП	– Российская ассоциация по остеопорозу
РСК	– разработка средств контроля
РФФИ	– Российский фонд фундаментальных исследований
САРП	– системный анализ рентгенограмм позвоночника
СВМПЭ	– сверхвысокомолекулярный полиэтилен
СКО	– среднее квадратичное отклонение
США	– Соединенные Штаты Америки
Сколтех	– Сколковский институт науки и технологий
УВ	– узковерный

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России	– федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	– федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»
ФК	– фантом калиевый (в названии фантома)
х.ч.	– химически чистый
ЧПУ	– числовое программное управление
ШБК	– шейка бедренной кости
ШВ	– широковерный
ACR	– American College of Radiology, американская коллегия радиологов
ASM	– appendicular skeletal muscle mass, мышечная масса конечностей
CNN	– Convolutional Neuronal Networks, сверточные нейронные сети
СТХА	– количественная компьютерная томография проксимального отдела бедра
ESCEO	– The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита
ECR	– European Congress of Radiology, Европейский конгресс радиологов
ESP	– European Spine Phantom, Европейский фантом позвоночника
iDXA	– денситометр нового поколения, работающий по технологии цифровых изображений высокой четкости для диагностики и скрининга остеопороза
IOF	– International Osteoporosis Foundation, Международный фонд остеопороза
ISCD	– International Society for Clinical Densitometry, Международное общество клинической денситометрии
FDA	– Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
FRAX	– Fracture risk assessment tool, инструмент расчета абсолютного 10-летнего риска переломов



LSC	– least significant change, показатель, определяющий достоверный диапазон значимых различий (95% ДИ) при повторных измерениях
NHANES III	– Third National Health and Nutrition Examination Survey, Третье национальное исследование здоровья и питания США
NHS	– British National Health Service, Национальная служба здравоохранения (Великобритания)
NICE	– National Institute for Health and Clinical Excellence, Национальный институт здравоохранения и передового опыта (Великобритания)
NOF	– National Osteoporosis Foundation, Национальный фонд остеопороза – Американская добровольная организация здравоохранения, занимающаяся проблемами остеопороза и здоровья костей
QALY	– Quality-adjusted life years, добавленные годы жизни с поправкой на качество
OMERACT	– Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, международная неформальная сеть с рабочими группами и собраниями, заинтересованными в измерении результатов по всему спектру исследований в области ревматологии (аббревиатура OMERACT была расширена и теперь означает «показатели результатов в ревматологии»).
RMS	– root mean square, среднеквадратичное значение
RSNA	– Radiological Society of North America, Радиологическое общество Северной Америки
SD	– Standard Deviation, стандартное отклонение
SEE	– Standard Errors of the Estimate, стандартная погрешность (ошибка) оценки
SMI	– skeletal muscle index, индекс скелетной мускулатуры
TBS	– trabecular bone score, трабекулярный костный индекс (ТКИ)
UCSF	– University of California, San Francisco, Калифорнийский Университет, Сан Франциско

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев А. Г., Аллахвердиев А. К., Бесова Н. С. Клинические рекомендации «Рак желудка». – М., 2017.
2. Аврунин А. С., Тихилов Р. М., Шубников И. И. [и др.]. Ошибка воспроизводимости аппаратно-программного комплекса Lunar Prodigy (version Encore) (Prodigy) при исследовании фантомов и костных структур // Гений ортопедии. – 2010. – №4. – С. 104–110.
3. Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бирюкова Е. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – Т. 24, №2. – С. 4–47. – URL: <https://doi.org/10.14341/osteo12930> (дата обращения: 02.04.2021).
4. Власова И. С., Сорокин А. Д., Терновой С. К. Возрастные изменения минеральной плотности трабекулярного вещества позвонков и риск переломов // Медицинская визуализация. – 1998. – №4. – С. 31–35.
5. ВОЗ: Часто задаваемые вопросы: эйджизм // WHO. 2019.
6. Волков В. Е., Волков С. В. Патогенез метаболических нарушений у больных после тотальной гастрэктомии // Вестник Чувашского университета. – 2011. – №3. – С. 297–304.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Изд-во «Практика», 1999. – 459 с.
8. Глушков Н. И., Перцев А. В., Беляев Е. М. Нарушения метаболизма костной ткани у больных пожилого и старческого возраста, перенесших резекцию желудка // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 1, № 168. – С. 31–32.
9. Годзенко А. В., Петрайкин А. В., Ким С. Ю. [и др.]. Остеоденситометрия: методические рекомендации №10. – М.: ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ», 2017. – 26 с.
10. Гомболевский В. А., Масри А. Г., Ким С. Ю. [и др.]. Руководство для лаборантов по выполнению протоколов исследований на компьютерном томографе: методические рекомендации №12. – М.: ГБУЗ «НПЦМР ДЗМ», 2017. – 61 с.
11. ГОСТ Р 59277–2020 «Системы искусственного интеллекта. Классификация систем искусственного интеллекта». – М., 2021.
12. Громов А. И., Петрайкин А. В., Кульберг Н. С. [и др.]. Проблема точности денситометрических показателей в современной многослойной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. – 2017. – № 6. – С. 133–142.
13. Добровольская О. В., Торощова Н. В., Лесняк О. М. Экономические аспекты осложненного остеопороза : стоимость лечения в течение первого года после перелома // Современная ревматология. – 2016. – № 3. – С. 29–34.

14. Донник А. М., Иванов Д. В., Киреев С. И. [и др.]. Извлечение клинически значимых данных из биомеханического моделирования вариантов хирургического лечения травмы позвоночника при повреждении позвонков ТН10, ТН11 // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Математика. Механика. Информатика. – 2019. – Т. 19. – Вып. 4. – С. 439–453.
15. Евстигнеева Л. П. Эпидемиологическое исследование остеопоротических деформаций позвонков у жителей г. Екатеринбурга старших возрастных групп: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2002. – 24 с.
16. Захаров И. С. Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постмено-паузального остеопороза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2016. – 50 с.
17. Захаров И. С. Оптимизация комплексной диагностики и прогнозирования постмено-паузального остеопороза: дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2016. – 311 с.
18. Использование пакета Statistical10 для статистической обработки экспериментальных данных / Материалы Казанского национального исследовательского технического университета им. А. Н. Туполева.
19. Канис Дж. А., Оден А., Йохансон Г. [и др.]. FRAX – новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 2. – С. 38–44.
20. Кочиш А.Ю., Иванов С.Н. Сравнительное исследование эффективности отечественно-го генерика и оригинального препарата золедроновой кислоты у пациенток с малоэнергетически-ми переломами тел позвонков и постменопаузальным остеопорозом // Фарматека. – 2014. – №5–14. – С. 44–49. URL: <https://www.nativa.pro/upload/iblock/30b/30b5669e16146b9d536ca5dad0e9e9ea.pdf> (дата обращения: 12.02.2020).
21. Кривова А. В. Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне (Тверская область): дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 50 с.
22. Лесняк О. М., Ершова О. Б., Белова К. Ю. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – №3. – С. 3–8.
23. Лесняк О. М., Баранова И.А., Белова К.Ю. [и др.]. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 155–168.

24. Лесняк О. М. Новый метод оценки прочности костной ткани: радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 19. – С. 38–44.
25. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат / Аналитическая платформа Loginom. – 2020. – 20 января. – URL: <https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc> (дата обращения: 31.01.2020).
26. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
27. Михайлова Д. О., Лесняк О. М., Садовников А. Г. Сравнительный фармако-экономический анализ различных видов медикаментозного лечения остеопороза у женщин старших возрастных групп (Марковское моделирование) // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №3. – С. 33–38.
28. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра [Электронный ресурс]. – URL: <https://mkb-10.com> (дата обращения: 10.07.2021).
29. МУ 2.6.1.2944-11 Методические указания «2.6.1. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований» (утв. Роспотребнадзором 19.07.2011). – М., 2011. – 35 с.
30. Набор смоделированных диагностических компьютерно-томографических изображений позвоночника MosMedData № 2020621250: заявл. 30.06.2020; опубликовано: 16.07.2020 / Морозов С. П., Петряйкин А. В., Гомболевский В. А. [и др.]; заявитель: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ».
31. Население по возрастным группам и полу по муниципальным образованиям г. Москвы / Итоги: Мосгорстат [Электронный ресурс]. – URL: [http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_ts/moscow/ru/census\\_and\\_researching/census/national\\_census\\_2010/score\\_2010/8a3b3b8042416be7a7deef2d59c15b71](http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/moscow/ru/census_and_researching/census/national_census_2010/score_2010/8a3b3b8042416be7a7deef2d59c15b71) (дата обращения: 06.03.2019).
32. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. В помощь практикующему врачу: возможность мониторинга лечения остеопороза при исследовании минеральной плотности кости на разных аксиальных денситометрах // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 37. – С. 22–28.
33. Орел А. М. Метод целостного исследования позвоночника – системный анализ рентгенограмм // Bulletin of the International Scientific Surgical Association. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 20–28.
34. Патент на полезную модель № RU 186961 U1 Российская Федерация. Устройство фантома для проведения испытаний рентгеновских методов остеоденситометрии: № 2018125297: заявл. 10.07.2018; опубликовано: 11.02.2019 / Морозов С. П., Сергунова К. А., Петряйкин А. В. [и др.]; заявитель: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ».

35. Петрайкин А. В., Сергунова К. А., Петрайкин Ф. А. [и др.]. Рентгеновская денситометрия, вопросы стандартизации (обзор литературы и экспериментальные данные) // Радиология-практика. – 2018. – № 1 (67). – С. 50–62.
36. Петрайкин А. В., Низовцова Л. А., Сергунова, К. А. [и др.]. Оценка точности асинхронной компьютерной денситометрии по данным фантомного моделирования // Радиология-практика. – 2019. – № 6 (78). – С. 48–59.
37. Петрайкин А. В., Смолярчук М.Я., Петрайкин Ф.А. [и др.]. Оценка точности денситометрических исследований. Применение фантома РСК ФК2 // Травматология и ортопедия России. – 2019. – № 3 (25). – С. 124–134.
38. Петрайкин А. В., Петрайкин Ф. А., Сергунова К. А. [и др.]. Возрастное распределение минеральной плотности кости по данным количественной компьютерной томографии // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. –Т. 100, № 5. – С. 270–277.
39. Петрайкин А. В., Низовцова Л. А., Артюкова З. Р. [и др.]. Остеоденситометрия: методические рекомендации №123. – М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 60 с.
40. Портал знаний. Глобальный Интеллектуальный ресурс.. <http://statistica.ru/glossary/general/kriteriy-kolmogorova-smirnova/>
41. Российская ассоциация по остеопорозу. РАОП. Информационный портал. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.osteoporoz.ru/> (дата обращения: 28.07.2021).
42. Росстат. Всероссийская перепись населения 2010 (ВПН-2010) [Электронный ресурс]. – URL: [https://rosstat.gov.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/croc/perepis\\_itogi1612.htm](https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm) (дата обращения: 01.09.2020).
43. Рубин М. П., Чечурин Р. Е. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета: методика исследования, анализа и протоколирования // Радиология – практика. – 2001. – № 2. – С. 34–41.
44. Сергунова К. А., Петрайкин А. В., Ахмад Е. С. [и др.]. Методика приготовления и использования стандартных образцов гидроортофосфата калия в средствах контроля рентгеновских методов: методические рекомендации №7. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 20 с.
45. Скрипникова И. А., Щеплягина Л. А., Новиков В. Е. [и др.]. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 23–34.
46. Скрипникова И. А., Щеплягина Л. А., Новиков В. Е. [и др.]. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. – 2 изд., доп. – М., 2015. – 36 с.
47. Слохова Н. К., Тотров И. Н. Патология костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №3. – С. 97–100.

48. Указ Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 года № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации // Официальные сетевые ресурсы Президента России. – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44731> (дата обращения : 10.07.2020).
49. Эмбутниекс Ю. В., Дроздов В. Н., Чернышева И. В. [и др.]. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 111–116.
50. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. QALY: история, методология и будущее метода // Фармакоэкономика. – 2010. – №3. – С. 7–11.
51. ACR – SPR – SSR Practice Parameter for the Performance of quantitative computed tomography (QCT) bone densitometry / The American College of Radiology. – 2014. – Revised 2013. – Resolution 32. – P. 1–14.
52. ACR–SPR–SSR Practice Parameter for the Performance of Musculoskeletal Quantitative Computed Tomography (Qct) / The American College of Radiology. – 2018. – Resolution 9. – URL: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/QCT.pdf> (дата обращения: 21.01.2021).
53. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. – WHO, 1994. – 129 p.
54. Adams J. E. et al. Vertebral Fracture Initiative. Part II. Radiological Assessment of Vertebral Fracture. – 49 p.
55. Adams J. E. Quantitative computed tomography // European Journal of Radiology. – 2009. Vol. 3, №71. – P. 415–424.
56. Adela A., Rangarajan L. Computational techniques to segment and classify lumbar compression fractures // Radiologia Medica. – 2020. – Vol. 6, №125. – P. 551–560.
57. Alacreu E., Moratal D., Arana E. Opportunistic screening for osteoporosis by routine CT in Southern Europe // Osteoporosis International. – 2017. – Vol. 3, № 28. – P. 983–990.
58. Allaire B., Lu D., Johannesdottir F. et al. Prediction of incident vertebral fracture using CT-based finite element analysis // Osteoporosis International. – 2019. – Vol. 2, №30. – P. 323–331.
59. Antonio C. B., Bautista L. G. C., Labao A. et al. University of the Philippines et al. Vertebra Fracture Classification from 3D CT Lumbar Spine Segmentation Masks Using a Convolutional Neural Network. – Springer Verlag, 2018. – P. 449–458.
60. Aslam R., Yee J., Keedy A. et al. Assessment of Bone Mineral Density on CT Colonography / Conference: Radiological Society of North America 2008 Scientific Assembly and Annual Meeting. – SSG13.09.2008.

61. Azimi P., Mohammadi H. R., Benzel E. C. et al. Use of artificial neural networks to predict recurrent lumbar disk herniation // *Journal of Spinal Disorders and Techniques*. – 2015. – Vol. 3, № 28. – P. E161–E165.
62. Azimi P., Yazdani T., Benzel E. C. et al. A Review on the use of artificial intelligence in spinal diseases // *AsianSpineJournal*. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 543–571.
63. Azimi P., Benzel E. C., Shahzadi S. et al. Use of artificial neural networks to predict surgical satisfaction in patients with lumbar spinal canal stenosis: clinical article // *Journal of neurosurgery. Spine*. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 300–305.
64. Bae K.T., McDermott R., Gierada D. S. et al. Gadolinium-enhanced computed tomography angiography in multi-detector row computed tomography: initial observations // *Academic radiology*. – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 61–68.
65. Bala Y., Zebaze R., Ghasem-Zadeh A. et al. Cortical porosity identifies women with osteopenia at increased risk for forearm fractures // *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1356–1362.
66. Bar A., Wolf L., Bregman-Amitai O. et al. Compression Fractures Detection on CT // *Medical Imaging*. – 2017. – Vol. 10134. – June. – URL: <https://arxiv.org/pdf/1706.01671.pdf>
67. Bauer J. S, Henning T. D., Müller D. et al. Volumetric Quantitative CT of the Spine and Hip Derived from Contrast-Enhanced MDCT: Conversion Factors // *American Journal of Roentgenology*. – 2007. – Vol. 5, №188. – P. 1294–1301.
68. Baum T., Yap S. P., Karampinos D. C. et al. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus? // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – Vol. 1, № 35. – P. 117–124.
69. Binkley N., Dahl D. B., Engelke J. et al. Bone loss detection in rats using a mouse densitometer // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2003. – Vol. 2, – №18. – P. 370–375.
70. Binkley N., Kiebzak G. M., Lewiecki E. M. et al. Recalculation of the NHANES database SD improves T-score agreement and reduces osteoporosis prevalence // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2005. – Vol. 2, № 20. – P. 195–201.
71. Black D. M., Arden N. K., Palermo L. et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1999. – Vol. 5, №14. – P. 821–828.
72. Block J. E., Smith R., Glueer C. C. et al. Models of spinal trabecular bone loss as determined by quantitative computed tomography // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1989. – Vol. 2, №4. – P. 249–257.

73. Bolotin H. H. DXA in vivo BMD methodology: An erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling // *Bone*. – 2007. – Vol. 1, № 41. – P. 138–154.
74. Bonaretti S., Carpenter R. D., Saeed I. et al. Novel anthropomorphic hip phantom correct systematic interscanner differences in proximal femoral vBMD // *Physics in medicine and biology*. – 2014. – Vol. 24, № 59. – P. 7819–7834.
75. Boutin R. D., Lenchik L. Value-added opportunistic CT: Insights into osteoporosis and sarcopenia // *American Journal of Roentgenology*. – 2020. – Vol. 215, № 3. – P. 582–594.
76. Bouxsein M. L., Melton 3rd L. J., Riggs B. L. et al. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: A population-based study using QCT // *J Bone Miner Res*. – 2006. Vol. 21, №9. – P. 1475–1482.
77. Bredella M. A., Daley S. M., Kalra M. K. et al. Marrow adipose tissue quantification of the lumbar spine by using dual-energy CT and single-voxel <sup>1</sup>H MR spectroscopy: A feasibility study // *Radiology*. – 2015. – Vol. 1, № 277. – P. 230–235.
78. Brett A. D., Brown J. K. Quantitative computed tomography and opportunistic bone density screening by dual use of computed tomography scans // *Journal of Orthopaedic Translation*. – 2015. – Vol. 4, №3. – P. 178–184.
79. Brown J. K., Timm W., Bodeen G. et al. Asynchronously Calibrated Quantitative Bone Densitometry // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2017. – Vol. 2, № 20. – P. 216–225.
80. Burns J. E., Yao J., Summers R. M. Vertebral body compression fractures and bone density: Automated detection and classification on CT Images // *Radiology*. – 2017. – Vol. 3, № 284. – P. 788–797.
81. Cameron J. R. Determination of Body Composition In Vivo – Wisconsin, 1969.
82. Cann C. E., Genant H. K., Kolb F. O. et al. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk // *Bone*. – 1985. – Vol. 1, №6. – P. 1–7.
83. Cann C. E., Adams J. E., Brown J. K. et al. CTXA Hip – An Extension of Classical DXA Measurements Using Quantitative CT // *PLoS ONE*. 2014. – Vol. 3, №9. – P. e91904.
84. Cann C. E., Genant H. K. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 1980. – Vol. 4, №4 – P. 493–500.
85. Carberry G. A., Pooler B. D., Binkley N. et al. Unreported Vertebral Body Compression Fractures at Abdominal Multidetector CT // *Radiology*. – 2013. – Vol. 1, № 268. – P. 120–126.
86. Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield U. FRAX. Инструмент оценки риска перелома [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs>.



87. Cheng X., Wang L., Wang Q. et al. Validation of quantitative computed tomography-derived areal bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry in an elderly Chinese population // *Chin Med J (Engl)*. – 2014. – Vol. 127, № 8. – P. 1445–1449.
88. Cheng X., Zhao K., Zha X. et al. Opportunistic Screening Using Low-Dose CT and the Prevalence of Osteoporosis in China: A Nationwide, Multicenter Study // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2020. – Vol. 36, №3. – P. 427–435.
89. Choi Y. J., Lee B. J., Lim H. Ch. et al. Cross-Calibration of iDXA and Prodigy on Spine and Femur Scans in Korean Adults // *Journal of Clinical Densitometry*. 2009. – Vol. 4, № 12. – P. 450–455.
90. Choksi P., Jepsen K. J., Clines G. A. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools // *Clinical Diabetes and Endocrinology*. – 2018. – Vol. 1, № 4. – P. 12.
91. Conversano F., Franchini R., Greco A. et al. A Novel Ultrasound Methodology for Estimating Spine Mineral Density // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2015. – Vol. 1, №41. – P. 281–300.
92. Cosman F., de Beur S. J., Le Boff M. S. et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // *Osteoporosis International*. – 2014. – Vol. 10, № 25. – P. 2359–2381.
93. Crawford R. P., Cann C. E., Keaveny T. M. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography // *Bone*. – 2003. – Vol. 4, № 33. – P. 744–750.
94. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 16–31.
95. Curate F. Osteoporosis and paleopathology: A review // *Journal of Anthropological Sciences*. – 2014. – Vol. 92, № 2014. – P. 119–146.
96. Damilakis J., Adams J. E., Guglielmi G. et al. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis // *European Radiology*. – 2010. – Vol. 20, № 11. – P. 2707–2714.
97. Densitometry. A. A. P. P. for the P. of Q. C. (QCT) B. ACR–SPR–SSR Practice Parameter for the Performance of Quantitative Computed Tomography (QCT) Bone.
98. Densitometry Manual B. Third National Health and Nutrition Examination Survey (Nhanes III). – Rockville, Maryland, 1988. – 58 p.
99. Dequeker J., Reeve J., Pearson J. et al. Multicentre european COMAC-BME study on the standardisation of bone densitometry procedures // *Technology and Health Care*. – 1993. – Vol. 2, № 1. – P. 127–131.

100. Derkatch S., Kirby Ch., Kimelman D. et al. Identification of vertebral fractures by convolutional neural networks to predict non vertebral and hip fractures: A Registry-based Cohort Study of Dual X-ray Absorptiometry // *Radiology*. – 2019. – Vol. 2, № 293. – P. 404–411.
101. Diaz Curiel M., Carrasco de la Peña J. L., Perez J. H. et al., Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population // *Osteoporosis International*. – 1997. – Vol. 1, № 7. – P. 59–64.
102. Diez-Perez A., Brandi M. L., Al-Daghri N. et al. Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art – outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2019. – Vol. 31, № 10. – P. 1375–1389.
103. Dickey J. P., Pierrynowski M. R., Bednar D. A. Relationship between pain and vertebral motion in chronic low-back pain subjects // *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. – 2002. – Vol. 17, № 5. – P. 345–352.
104. Eggermont F., Derikx L.C., Free J. et al. Effect of different CT scanners and settings on femoral failure loads calculated by finite element models // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2018. – Vol. 8, №36. – P. 2288–2295.
105. Engelke K., Lang T., Khoslaet S. et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions. Part I // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2015. – Vol. – № 3, №18. – P. 338–358.
106. Engelke K., Adams J. E., Armbrecht G. et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography and Peripheral Quantitative Computed Tomography in the Management of Osteoporosis in Adults: The 2007 ISCD Official Positions // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2008. – Vol. 1, № 11. – P. 123–162.
107. Engelke K., Lang Th., Khosla S. et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Advanced Techniques in the Management of Osteoporosis in Adults: The 2015 ISCD Official Positions-Part III // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2015. – Vol.3, №18. – P. 393–407.
108. Engelke K. Quantitative Computed Tomography – Current Status and New Developments // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2017. – Vol. 3, № 20. – P. 309–321.
109. European Spine Phantom – A PTW Company [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.qrm.de/en/products/european-spine-phantom> (дата обращения: 06.07.2021).
110. Faulkner K. G., Glüer C. C., Grampp S. et al. Cross-calibration of liquid and solid QCT calibration standards: Corrections to the UCSF normative data // *Osteoporosis International*. – 1993. – Vol. 1, № 3. – P. 36–42.

111. Faulkner K. G., Stetten E. Von, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores // *Journal of Clinical Densitometry*. – 1999. – Vol. 3, № 2. – P. 343–350.
112. Fournier R., Harrison R. E. Strategies for studying bone loss in microgravity // *REACH*. 2020. – Vol. 17–20, №6. – P. 100036.
113. Gallardo-Estrella L., Lynch D. A., Prokop M. et al. Normalizing computed tomography data reconstructed with different filter Kernels: effect on emphysema quantification // *European Radiology*. – 2016. – Vol. 2, № 26. – P. 478–486.
114. Gausden E. B., Nwachukwu B. U., Schreiber J. J. et al. Opportunistic use of CT imaging for osteoporosis screening and bone density assessment: A qualitative systematic review // *Journal of Bone and Joint Surgery – American Volume*. – 2017. – Vol. 18, №99. – P. 1580–1590.
115. Gauthier A., Kanis J. A., Martin M. Development and validation of a disease model for postmenopausal osteoporosis // *Osteoporosis International*. – 2011. – Vol. 3, № 22. – P. 771–780.
116. Gauthier A., Kanis J. A., Jiang Y. et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in the UK from 2010 to 2021: estimations from a disease model // *Archives of Osteoporosis*. – 2011. – Vol. 1–2, №6. – P. 179–188.
117. GE Healthcare Lunar. Рентгеновский костный денситометр на базе программы enCORE LU43616RU: руководство пользователя (редакция 17). – 2015.
118. Genant H. K., Wu Ch. Y., van Kook C. et al. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1993. – Vol. 9, №8. – P. 1137–1148.
119. Genant H. K., Grampp S., Glüer C. C. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: Patient and phantom cross-calibration results // *Journal of Bone and Mineral Research* – 1994. – Vol. 10, № 9. – P. 1503–1514.
120. Giambini H., Dragomir-Daescu D., Nassr A. et al. Quantitative Computed Tomography Protocols Affect Material Mapping and Quantitative Computed Tomography-Based Finite-Element Analysis Predicted Stiffness // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 2016. – Vol. 138, № 9. – P. 0910031–0910037.
121. Glüer C. C., Blake G., Lu Y. et al. Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques // *Osteoporosis International*. – 1995. – Vol. 4, № 5. – P. 262–270.
122. Goodsitt M. M., Rosenthal D. I. Quantitative computed tomography scanning for measurement of bone and bone marrow fat content. A comparison of single- and dual-energy techniques using a solid synthetic phantom // *Investigative radiology*. – 1987. – Vol. 10, № 2. – P. 799–810.
123. Graffy P. M., Lee S. J., Ziemlewicz T. J. et al. Prevalence of vertebral compression fractures on routine CT scans according to L1 trabecular attenuation: Determining relevant thresholds for

opportunistic osteoporosis screening // American Journal of Roentgenology. – 2017. – Vol. 3, № 209. – P. 491–496.

124. Graffy P. M., Liu J., Pickhardt P. J. et al. Deep learning-based muscle segmentation and quantification at abdominal CT: Application to a longitudinal adult screening cohort for sarcopenia assessment // British Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 92, № 1100. – P. 20190327.

125. Griffith J. F., Guglielmi G. Vertebral Fracture // Radiologic Clinics of North America. – 2010. – Vol. 3, №48. – P. 519–529.

126. Gudmundsdottir H., Jonsdottir B., Kristinsson S. et al. Vertebral bone density in icelandic women using quantitative computed tomography without an external reference phantom // Osteoporosis International. – 1993. – Vol. 3, № 2. – P. 84–89.

127. Guerrero-Pérez F., Casajoana A., Gómez-Vaquero C. et al. Long-Term Effects in Bone Mineral Density after Different Bariatric Procedures in Patients with Type 2 Diabetes: Outcomes of a Randomized Clinical Trial // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1830.

128. Guglielmi G, Schneider P., Lang T. F. et al. Quantitative Computed Tomography of the Axial Skeleton // Eur Radiol. – 1997. – Vol. 7, №10. – P. 32–42.

129. Guglielmi G., Diano D., Bazzocchi A. et al. Quality Assurance in Bone Densitometry // Current Radiology Reports. – 2014. – № 33.

130. Han S.S., Azad T. D., Suarez P. A. et al. A machine learning approach for predictive models of adverse events following spine surgery // The spine journal : official journal of the North American Spine Society. – 2019. – Vol. 19, № 11. – P. 1772–1781.

131. Hans D., Baim S. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk // Journal of Clinical Densitometry. – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 322–333.

132. Hans D., Fan B., Fuerst T. Non-heel quantitative ultrasound devices. In: Njeh C.F., Hans D., Fuerst T. et al., eds. –London: Martin Dunitz publishers, 1999. – P. 145–162.

133. Harrison M. J., Bansback N. J., Marra C. A. et al. Valuing health for clinical and economic decisions: Directions relevant for rheumatologists // J Rheumatol. – 2011. – Vol. 38, №8. – P. 1770–1775.

134. Hart N., Nimphius S., Rantalainen T. et al. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action // J Musculoskelet Neuronal Interact. – 2017. – Sep 1. – Vol. 17, №3. – P. 114–139. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860414> (дата обращения: 12.01.2021).

135. Hiligsmann M. Reginster J.-Y., Tosteson A. N. A. et al. Recommendations for the conduct of economic evaluations in osteoporosis: outcomes of an experts' consensus meeting organized by

the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the US branch of the International Osteoporosis Foundation // *Osteoporosis International*. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 45–57.

136. Hind K., Cooper W., Oldroyd B. et al. A Cross-Calibration Study of the GE-Lunar iDXA and Prodigy for the Assessment of Lumbar Spine and Total Hip Bone Parameters via Three Statistical Methods // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 86–92.

137. Hull H., He Q., Thornton J. et al. iDXA, Prodigy, and DPXL Dual-Energy X-ray Absorptiometry Whole-Body Scans: A Cross-Calibration Study // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 95–102.

138. ICD-10 Version: 2019 [Электронный ресурс]. – URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (дата обращения: 10.07.2021).

139. ISCD Facility Accreditation Glossary of Terms // ISCD [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.iscd.org/wp-content/uploads/2012/10/fap\\_glossary.pdf](https://www.iscd.org/wp-content/uploads/2012/10/fap_glossary.pdf).

140. ISCD Official Positions 2019. – Adult – International Society for Clinical Densitometry. – URL: <https://iscd.org/learn/official-positions>.

141. Ivanov D. V., Kirillova I. V., Kossovich L. Yu. et al. Influence of Convolution Kernel and Beam-Hardening Effect on the Assessment of Trabecular Bone Mineral Density Using Quantitative Computed Tomography // *Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Mathematics. Mechanics. Informatics*. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 205–219.

142. Iyer S., Sowmya A., Blair A. A Novel Approach to Vertebral Compression Fracture Detection Using Imitation Learning and Patch Based Convolutional Neural Network // *IEEE Computer Society*, 2020. – P. 726–730.

143. Jamaludin A., Zisserman A., Kadir T. SpineNet: Automated classification and evidence visualization in spinal MRIs // *Medical image analysis*. – 2017. – №41. P. – 63–73.

144. Jang S., Graffy P. M., Ziemlewicz T. J. et al. Opportunistic osteoporosis screening at routine abdominal and Thoracic CT: Normative L1 trabecular attenuation values in more than 20 000 adults // *Radiology*. – 2019. – Vol. 291, № 2. – P. 360–367.

145. Kalender W. A. A phantom for standarization and quality control in spinal bone mineral measurements by QCT and DXA Design considerations and specifications // *Medical Physics*. – 1992. – Vol. 19, № 3. – P. 583–586.

146. Kalender W. A., Felsenberg D., Genant H. K. The European Spine Phantom – a tool for standardization and quality control in spinal bone mineral measurements by DXA and QCT // *European journal of radiology*. – 1995. – Vol. 20, № 2. – P. 83–92.

147. Kalmet P. H. S., Sanduleanu S., Primakov S. et al. Deeplearning in fracture detection: a narrative review // *ActaOrthopaedica*. – 2020. – Vol. 91, № 2. – P. 215–220.

148. Kanis J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report // *Osteoporosis International*. – 1994. – Vol. 4, № 6. – P. 368–381.
149. Kanis J. A., Delmas P., Burckhardt P. et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis // *Osteoporosis International*. – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 390–406.
150. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® – Assessment and intervention thresholds for the UK // *Osteoporosis International*. – 2008. – Vol. 19, № 10. – P. 1395–1408.
151. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 23–57.
152. Kanis J. A., Harvey N. C., Cooper C. et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation // *Archives of Osteoporosis*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 25
153. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporosis International*. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 3–44.
154. Kanis J. A., Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe // *Osteoporosis International*. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 229–238.
155. Kanis J. A. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level WHO Scientific Group Technical Report / J. A. Kanis, ed. by J. A. Kanis. – WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases: University of Sheffield Medical School, 2008. – 288 p.
156. Kaptoge S., da Silva J. A., Brixen K. et al. Geographical variation in DXA bone mineral density in young European men and women. Results from the Network in Europe on male osteoporosis (NEMO) study // *Bone*. – 2008. – Vol. 43, № 2. – P. 332–339.
157. Katz S., Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease // *Gastroenterology and Hepatology*. – 2010. – Vol. 6, № 8. – P. 506–517.
158. Keyak J. H., Sigurdsson S., Karlsdottir G. et al. Male–female differences in the association between incident hip fracture and proximal femoral strength: A finite element analysis study // *Bone*. – 2011. – Vol. 48, № 6. – P. 1239–1245.
159. Khoo B. C. C., Brown K., Cann C. et al. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores // *Osteoporosis International*. – 2009. – Vol. 20, № 9. – P. 1539–1545.

160. Khoo B. C. C., Beck T. J., Brown K. et al. Evaluating accuracy of structural geometry by DXA methods with an anthropometric proximal femur phantom // *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*. – 2013. – Vol. 36, № 3 – P. 279–287.
161. Kiebzak G. M., Faulkner K. G., Wacker W. et al. Effect of Precision Error on T-scores and the Diagnostic Classification of Bone Status // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2007. – Vol. 10, № 3. – P. 239–243.
162. Kingma D. P., Ba J. L. Adam: A method for stochastic optimization / *International Conference on Learning Representations*. – ICLR, 2015. – P. 1–15.
163. Kolta S., Ravaud P., Fechtenbaum J. et al. Accuracy and precision of 62 bone densitometers using a European Spine Phantom // *Osteoporosis International*. – 1999. – № 1 (10). – P. 14–19.
164. Kong S. H., Ahn D., Kim B. et al. A Novel Fracture Prediction Model Using Machine Learning in a Community-Based Cohort // *JBMR Plus*. – 2020. – Vol. 4, № 3. – P. e10337.
165. Kong X., Yang Yi., Gao J. et al. Overview of the health care system in Hong Kong and its referential significance to mainland China // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2015. – Vol. 78, № 10. – P. 569–573.
166. Kopperdahl D. L., Aspelund T., Hoffmann P. F. et al. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 570–580.
167. Krishnaraj A., Barrett S., Bregman-Amitai O. et al. Simulating Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in CT Using Deep-Learning Segmentation Cascade // *Journal of the American College of Radiology*. – 2019. – Vol. 16, № 10. – P. 1473–1479.
168. Krueger D., Vallarta-Ast N., Checovich M. et al. BMD Measurement and Precision: A Comparison of GE Lunar Prodigy and iDXA Densitometers // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 21–25.
169. Kwon S.J., Hahm J. S., Cho Y. J. et al. The influence of gastrectomy on the change of bone metabolism and bone density // *The Korean journal of internal medicine*. – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 25–31.
170. Laugerette A., Schwaiger B., Brown K. DXA-equivalent quantification of bone mineral density using dual-layer spectral CT scout scans // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, №9. – P. 4624–4634.
171. Lee S. J., Pickhardt P. J. Opportunistic Screening for Osteoporosis Using Body CT Scans Obtained for Other Indications: the UW Experience // *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 128–137.
172. Leidig-Bruckner G., Genant H. K., Minne H. W. et al. Comparison of a semiquantitative and a quantitative method for assessing vertebral fractures in osteoporosis // *Osteoporosis international* :

a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. – 1994. – Vol. 3, №4. – P. 154–161.

173. Lenchik L., Rogers L. F., Delmas P. D. et al. Diagnosis of Osteoporotic Vertebral Fractures: Importance of Recognition and Description by Radiologists // *American Journal of Roentgenology*. – 2004. – Vol. 183, № 4. – P. 949–958.

174. Leslie W. D, Aubry-Rozier B., Lamy O. et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 602–609.

175. Lessmann N., van Ginneken B., Jong P. et al. Iterative fully convolutional neural networks for automatic vertebra segmentation and identification // *Medical Image Analysis*. – 2019. – Vol. 53. – P. 142–155.

176. Levy B. R., Slade M., Kunkel S.R. et al. Longevity increased by positive self-perceptions of aging // *Journal of Personality and Social Psychology*. – 2002. – Vol. 83, № 2. – P. 261–270.

177. Link T. M. Osteoporosis Imaging: State of the Art and Advanced Imaging // *Radiology*. – 2012. – Vol. 263, № 1. – P. 3–17.

178. Löffler M. T., Sekuboyina A., Jacob A. et al. A Vertebral Segmentation Dataset with Fracture Grading // *Radiology: Artificial Intelligence*. – 2020. – Vol. 2, № 4. – P. e190138.

179. Löffler M. T., Jacob A., Scharr A. et al. Automatic opportunistic osteoporosis screening in routine CT: improved prediction of patients with prevalent vertebral fractures compared to DXA // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 6069–6077.

180. Looker A. C., Melton 3rd L. J., Borrud L. G. et al. Lumbar spine bone mineral density in US adults: Demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status // *Osteoporosis International*. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 1351–1360.

181. Madiyeva M. R., Raissov D. T., Kuanysheva A. G. et al. History of development and relevant issues of computer tomography // *Наука и здравоохранение*. – 2019. – №4. – P. 100–105.

182. Makras P., Athanasakis K., Boubouchairopoulou N. et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece // *Osteoporosis International*. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 1949–1957.

183. Mazess R. B., Trempe J. A., Bisek J. P. et al. Calibration of dual-energy X-ray absorptiometry for bone density // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1991. – Vol. 6, № 8. – P. 799–806.

184. Mccready R., Gnanasegaran G., Bomanji J. B. et al. Bone Radionuclide Imaging, Quantitation and Bone Densitometry / In: *A History of Radionuclide Studies in the UK*. – Cham (CH): Springer, 2016. – P. 111–120.

185. Medical S. Xtreme CT II (specification) [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.scanco.ch/fileadmin/webmaster\\_img/Brochures/xtremectIIБ-v4-us.pdf](http://www.scanco.ch/fileadmin/webmaster_img/Brochures/xtremectIIБ-v4-us.pdf) (дата обращения: 09.06.2019).



186. Mindways Software I. QCT PRO (TM) и Асинхронная QCT (TM). Инструкция по применению программного обеспечения для проведения костной денситометрии. Асинхронный калибровочный модуль QCT PRO. Версия 2.
187. Modi A., Sen S., Adachi J. D. et al. Association of gastrointestinal events with quality of life and treatment satisfaction in osteoporosis patients: results from the Medication Use Patterns, Treatment Satisfaction, and Inadequate Control of Osteoporosis Study (MUSIC OS) // *Osteoporosis International*. – 2017. – Vol. 28, № 10. – P. 2867–2876.
188. Moisey L. L., Mourtzakis M., Cotton B. A. et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 1–8.
189. Morley J. E., Anker S. D., Haehling S. von Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology – update 2014 // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 253–259.
190. Namwongprom S., Ekmahachai M., Vilasdechanon N. et al. Bone mineral density: Correlation between the lumbar spine, proximal femur and radius in Northern Thai women // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2011. – Vol. 94, № 6. – P. 725–731.
191. Nayak S., Roberts M. S., Greenspan S. L. Cost-effectiveness of different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 155, № 11. – P. 751–761.
192. New Skeletal Muscle Mass Index in Diagnosis of Sarcopenia [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854819> (дата обращения: 03.12.2020).
193. Nicolaes J., Raeymaeckers S., Robben D. et al. Detection of vertebral fractures in CT using 3D Convolutional Neural Networks / *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. – 2019. – P. 3–14.
194. Njeh C. F., Hans D., Li J. et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: Precision and hip fracture discrimination // *Osteoporosis International*. – 2000. – Vol. 11, № 12. – P. 1051–1062.
195. NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). – [Электронный ресурс]. – URL: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes3/default.aspx> (дата обращения: 06.05.2021).
196. Noh H.-M., Yoo J.-H., Jeong J. Y. et al. Bone mineral density after treatment for gastric cancer // *Medicine*. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. e9582.
197. Nussbaum M. A., Chaffin D. B. Pattern classification reveals intersubject group differences in lumbar muscle recruitment during static loading // *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. – 1997. – Vol. 12, № 2. – P. 97–106.

198. Official Positions 2015 of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Adult. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult> (дата обращения: 09.06.2019).
199. Official Positions 2019 of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Adult [Электронный ресурс]. – URL: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions> (дата обращения: 09.06.2019).
200. O'Neill T. W., Felsenberg D., Varlow J. et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: The European vertebral osteoporosis study // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1996. – Vol. 11, № 7. – P. 1010–1018.
201. Oei L., Koromani F., Rivadeneira F. et al. Quantitative imaging methods in osteoporosis // *Quantitative imaging in medicine and surgery*. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 680–698.
202. Olszynski W. P., Brown J. P., Adachi J. D. et al. Multisite quantitative ultrasound for the prediction of fractures over 5 years of follow-up: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 2027–2034.
203. Orwoll E. S., Marshall L. M., Nielson C. M. et al. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 475–483.
204. Osteoporosis: fragility fracture risk. Osteoporosis: assessing the risk. – London : National Clinical Guideline Centre, 2012. – 91 p.
205. Pan Y., Shi D., Wang H. et al. Automatic opportunistic osteoporosis screening using low-dose chest computed tomography scans obtained for lung cancer screening // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 7. – P. 4107–4116.
206. Papaioannou A., Morin S., Cheung A. M. et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. – 2010. – Vol. 182, №17. – P. 1864–1873.
207. Paris M. T. Body Composition Analysis of Computed Tomography Scans in Clinical Populations: The Role of Deep Learning // *Lifestyle Genomics*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 28–31.
208. Park A.-J., Yoo J.-I., Choi J.-H. et al. Measurement Uncertainty in Spine Bone Mineral Density by Dual Energy X-ray Absorptiometry // *J Bone Metab*. – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. 105–109.
209. Park A. J., Choi J.-H., Kang H. et al. Result of Proficiency Test and Comparison of Accuracy Using a European Spine Phantom among the Three Bone Densitometries // *Journal of Bone Metabolism*. – 2015.– Vol. 22, № 2.– P. 45.
210. Park H. J., Shin Y., Park J. et al. Development and validation of a deep learning system for segmentation of abdominal muscle and fat on computed tomography // *Korean Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 88–100.

211. Pearson D., Cawte S. A., Green D. J. A comparison of phantoms for cross-calibration of lumbar spine DXA // *Osteoporosis International*. – 2002. – Vol. 13, № 12. – P. 948–954.
212. Pearson J., Dequeker J., Henley M. et al. European semi-anthropomorphic spine phantom for the calibration of bone densitometers: Assessment of precision, stability and accuracy the European quantitation of osteoporosis study group // *Osteoporosis International*. – 1995. – Vol. 5, № 3. – P. 174–184.
213. Pedrazzoni M., Girasole G., Bertoldo F. et al. Definition of a population-specific DXA reference standard in Italian women: The Densitometric Italian Normative Study (DINS) // *Osteoporosis International*. – 2003. – Vol. 14, № 12. – P. 978–982.
214. Petraikin A. V., Belaya Zh. E., Kiseleva A. N. et al. Artificial intelligence for diagnosis of vertebral compression fractures using a morphometric analysis model, based on convolutional neural networks // *Problemy endokrinologii*. – 2020. – Vol. 66, № 5. – P. 48–60.
215. Pickhardt P. J., Lee L. J., Muñoz del Rio A. et al. Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: Bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2194–2203.
216. Pickhardt P. J., Pooler B. D., Lauder T. et al. Opportunistic Screening for Osteoporosis Using Abdominal Computed Tomography Scans Obtained for Other Indications // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 158, № 8. – P. 588.
217. Pickhardt P. J., Bodeen G., Brett A. et al. Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 5–12.
218. Pickhardt P. J., Lee S. J., Liu J. et al. Population-based opportunistic osteoporosis screening: Validation of a fully automated CT tool for assessing longitudinal BMD changes // *British Journal of Radiology*. – 2019. – Vol. 92, № 1094.
219. Pisov M., Kondratenko V., Zakharov A. et al. Keypoints Localization for Joint Vertebra Detection and Fracture Severity Quantification / In book: *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2020*. – P. 723–732. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/346066796\\_Keypoints\\_Localization\\_for\\_Joint\\_Vertebra\\_Detection\\_and\\_Fracture\\_Severity\\_Quantification](https://www.researchgate.net/publication/346066796_Keypoints_Localization_for_Joint_Vertebra_Detection_and_Fracture_Severity_Quantification) (дата обращения: 14.06.2019).
220. Pocock N. A., Sambrook P. N., Nguyen T. et al. Assessment of spinal and femoral bone density by dual X-ray absorptiometry: comparison of lunar and hologic instruments // *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. – 1992. – Vol. 7, № 9. – P. 1081–1084.

221. Pothuaud L., Carceller P., Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture // *Bone*. – 2008. – Vol. 42, № 4. – P. 775–787.
222. Precision Assessment & Calculator FAQs – International Society for Clinical Densitometry (ISCD) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.iscd.org/resources/faqs/precision-assessment> (дата обращения: 14.06.2019).
223. QRM DXA Spine QA Phantom For quality assurance measurements in DXA Bone Mineral Density of the spine [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.qrm.de/en/products/dxa-spine-qa-phantom> (дата обращения: 14.06.2019).
224. Raaba’A. K. The Relation Between T-score, Z-score, Bone Mineral Density and Body Mass Index // *Mathematical Theory and Modeling*. – 2013. – Vol. 3, № 5. – P. 118–123.
225. Rea J. A., Steiger P., Blake G. M. et al. Optimizing data acquisition and analysis of morphometric X-ray absorptiometry // *Osteoporosis International*. – 1998. – Vol. 8, № 2. – P. 177–183.
226. Redmon J., Farhadi A. YOLOv3: An Incremental Improvement / Cornell University: Computer Vision and Pattern Recognition. – 2018. – 8 Apr.
227. Reinbold W. D., Genant H. K., Reiser U. J. et al. Bone mineral content in early-postmenopausal and postmenopausal osteoporotic women: Comparison of measurement methods // *Radiology*. – 1986. – Vol. 160, № 2. – P. 469–478.
228. Romero-Ortuno R., Walsh C. D., Lawlor B. A. et al. A Frailty Instrument for primary care: Findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) // *BMC Geriatrics*. – 2010. – № 10. – P. 2–12.
229. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation / In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*. – Springer Verlag, 2015. – P. 234–241.
230. Roski F., Hammel J., Mei K. et al. Bone mineral density measurements derived from dual-layer spectral CT enable opportunistic screening for osteoporosis // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, № 11. – P. 6355–6363.
231. Ross P. D., Davis J. W., Epstein R. S. et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women // *Annals of Internal Medicine*. – 1991. – Vol. 114, № 11. – P. 919–923.
232. Holger R. R., Wang Y., Yao J. et al. Deep convolutional networks for automated detection of posterior-element fractures on spine CT // *Medical Imaging*. – 2016. – Jan. 29. – P. 1–7.
233. Saarelainen J., Hakulinen M., Rikkonen T. et al. Cross-Calibration of GE Healthcare Lunar Prodigy and iDXA Dual-Energy X-Ray Densitometers for Bone Mineral Measurements // *Journal of Osteoporosis*. – 2016. – Apr 27. – P. 1–11.

234. Sanada S., Kawahara K., Yamamoto T. et al. New tissue substitutes representing cortical bone and adipose tissue in quantitative radiology // *Physics in Medicine and Biology*. – 1999. – Vol. 44, № 6.
235. Sekuboyina A., Hussein M. E., Bayat A. et al. VerSe: A Vertebrae Labelling and Segmentation Benchmark for Multi-detector CT Images // *Med Image Anal.* – 2021. – Vol. 73. – URL: [arXiv:2001.09193v3 \[cs.CV\]](https://arxiv.org/abs/2001.09193v3) 17 Dec 2020 (дата обращения: 22.11.2021).
236. Seo G. H., Kang H. Y., Choe E. K. Osteoporosis and fracture after gastrectomy for stomach cancer // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 17. – P. e0532.
237. Shatrugna V., Kulkarni B., Kumar P. A. et al. Bone status of Indian women from a low-income group and its relationship to the nutritional status // *Osteoporosis International*. – 2005. – Vol. 16, № 12. – P. 1827–1835.
238. Shepstone L., Lenaghan E., Cooper C. et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10122. – P. 741–747.
239. Shi J., Lee S., Uyeda M. et al. Guidelines for Dual Energy X-Ray Absorptiometry Analysis of Trabecular Bone-Rich Regions in Mice: Improved Precision, Accuracy, and Sensitivity for Assessing Longitudinal Bone Changes // *Tissue Engineering Part C: Methods*. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 451–463.
240. Shuhart C. R., Yeap S. S., Anderson P. A. et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2019. – Vol. 22, № 4. – P. 453–471.
241. Siemens AI-Rad Companion, Chest CT [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.siemens-healthineers.com/en-au/digital-health-solutions/digital-solutions-overview/clinical-decision-support/ai-rad-companion>.
242. Stewart B. W., Wild C. P. World cancer report 2014. – World Health Organization, 2014. – P. 630.
243. Svendsen O. L., Marslew U., Hassager C. et al. Measurements of bone mineral density of the proximal femur by two commercially available dual energy X-ray absorptiometric systems // *European journal of nuclear medicine*. – 1992. – Vol. 19, № 1. – P. 41–46.
244. Su Y., Lai F. T. T., Yip B. H. K. et al. Cost-effectiveness of osteoporosis screening strategies for hip fracture prevention in older Chinese people: a decision tree modeling study in the Mr. OS and Ms. OS cohort in Hong Kong // *Osteoporosis International*. – 2018. – Vol. 29, № 8. – P. 1793–1805.

245. Summers R. M., Baecher N., Yao J. et al. Feasibility of Simultaneous Computed Tomographic Colonography and Fully Automated Bone Mineral Densitometry in a Single Examination // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2011. – Vol. 35, № 2. – P. 212–216.
246. Systemic Therapy of Inactivated-Bisphosphonate-Conjugated PEGylated NELL-1 (BP-NELL-PEG) for Spaceflight-Induced Osteoporosis [Электронный ресурс]. – URL: <https://escholarship.org/uc/item/0bk9h299> (дата обращения: 21.01.2021).
247. Tao W. Hologic Bone Densitometry and the Evolution of DXA // *Hologic*. – 2012. – P. 1–4.
248. Techshot Techshot bone densitometer [Электронный ресурс]. – URL: <https://techshot.com/aerospace/technology/bone-densitometer>.
249. Tenenhouse A., Joseph L., Kreiger N. et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) // *Osteoporosis International*. – 2000. – Vol. 11, № 10. – P. 897–904.
250. Therkildsen J., Winther S., Nissen L. et al. Feasibility of Opportunistic Screening for Low Thoracic Bone Mineral Density in Patients Referred for Routine Cardiac CT // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 117–127.
251. Tomita N., Cheung Y., Hassanpour S. Deep neural networks for automatic detection of osteoporotic vertebral fractures on CT scans // *Computers in Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 98. – P. 8–15.
252. Turner D. A., Khioe R. F. S., Shepstone L. et al. The Cost-Effectiveness of Screening in the Community to Reduce Osteoporotic Fractures in Older Women in the UK: Economic Evaluation of the SCOOP Study // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 845–851.
253. Valentinitsch A., Trebeschi S., Kaesmacher J. et al. Opportunistic osteoporosis screening in multi-detector CT images via local classification of textures // *Osteoporosis International*. – 2019. – Vol. 30, № 6. – P. 1275–1285.
254. Vertebral fractures. IOF [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/fragility-fractures/assessing-vertebral-fractures>.
255. Vokes T. J., Dixon L. B., Favus M. J. Clinical utility of dual-energy vertebral assessment (DVA) // *Osteoporosis International*. – 2003. – Vol. 14, № 11. – P. 871–878.
256. Vrieling A., Kampman E., Knijnenburg N. C. et al. Body Composition in Relation to Clinical Outcomes in Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *European Urology Focus*. – 2018. – Vol. 4, № 3. – P. 420–434.

257. Wang L., Su Y., Wang Q. et al. Validation of asynchronous quantitative bone densitometry of the spine: Accuracy, short-term reproducibility, and a comparison with conventional quantitative computed tomography // *Sci Rep.* – 2017. – Vol., №1. – P. 6284.
258. Webb T. D., Leung S. A., Rosenberg J. et al. Measurements of the Relationship Between CT Hounsfield Units and Acoustic Velocity and How It Changes With Photon Energy and Reconstruction Method // *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control.* – 2018. – Vol. 65, № 7. – P. 1111–1124.
259. Weber N. K., Fidler J. L., Keaveny T. M. et al. Validation of a CT-Derived Method for Osteoporosis Screening in IBD Patients Undergoing Contrast-Enhanced CT Enterography Specific author contributions: Study concept and design // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109, № 3. – P. 401–408.
260. Whitehouse R. W., Adams J. E. Single energy quantitative computed tomography: the effects of phantom calibration material and kVp on QCT bone densitometry // *The British journal of radiology.* – 1992. – Vol. 65, № 778. – P. 931–4.
261. Williams A. L., Al-Busaidi A., Sparrow P. J. et al. Under-reporting of osteoporotic vertebral fractures on computed tomography // *European Journal of Radiology.* – 2009.– Vol. 69, № 1. – P. 179–183.
262. Wilson K. E. Practical Considerations When Replacing a DXA System [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.hologic.ca/sites/default/files/white-papers/WP-00054\\_DXAMigration\\_WhitePaper\\_10-11.pdf](http://www.hologic.ca/sites/default/files/white-papers/WP-00054_DXAMigration_WhitePaper_10-11.pdf) (дата обращения: 04.05.2021).
263. Witt R. M., Cameronand J. R. Improved bone standard containing dipotassium hydrogen phosphate solution for the intercomparison of different transmission bone scanning systems / *UNT Digital Library.* – 1971. – 8 p.
264. X-Ray mass attenuation coefficients / *NIST Standard Reference Database 126.* – 2004. – July. – URL: <https://www.nist.gov/pml/x-ray-mass-attenuation-coefficients> (дата обращения: 03.12.2020).
265. Yates C. J., Chauchard M.-A., Liew D. et al. Bridging the osteoporosis treatment gap: Performance and cost-effectiveness of a fracture liaison service // *Journal of Clinical Densitometry.* – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 150–156.
266. Yu E. W., Bouxsein M. L., Roy A. E. et al. Bone Loss After Bariatric Surgery: Discordant Results Between DXA and QCT Bone Density // *Journal of Bone and Mineral Research.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 542–550.
267. Yu W., Glüer C. C., Grampp S. et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: A comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography // *Osteoporosis International.* – 1995. – Vol. 5, № 6. – P. 433–439.

268. Yudin A. L. A possible way to solve problems in CT densitometry // *Clinical Imaging*. – 1995. – Vol. 19, № 3. – P. 197–200.
269. Zethraeus N., Borgström F., Ström O. et al. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis – a review of the literature and a reference model // *Osteoporosis International*. – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 9–23.
270. Zhang Z. L., Qin Y.-J., Huang Q.-R. et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Chinese men // *Asian Journal of Andrology*. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 419–427.
271. Ziemlewicz T., Maciejewski A., Binkley N. et al. Direct comparison of unenhanced and contrast-enhanced CT for opportunistic proximal femur bone mineral density measurement: Implications for osteoporosis screening // *American Journal of Roentgenology*. – 2016. – Vol. 206, № 4. – P. 694–698.
272. Ziemlewicz T. J., Maciejewski A., Binkley N. et al. Opportunistic Quantitative CT Bone Mineral Density Measurement at the Proximal Femur Using Routine Contrast-Enhanced Scans: Direct Comparison With DXA in 355 Adults // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2016. – Vol. 31, № 10. – P. 1835–1840.
273. Ziemlewicz T. J., Binkley N., Pickhardt P. J. Opportunistic Osteoporosis Screening: Addition of Quantitative CT Bone Mineral Density Evaluation to CT Colonography // *Journal of the American College of Radiology*. – 2015. – Vol. 12, № 10. – P. 1036–1041.
274. Zopfs D., Bousabarah Kh., Lennartz S. et al. Evaluating body composition by combining quantitative spectral detector computed tomography and deep learning-based image segmentation // *European Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 130.
275. Zysset P., Qin L., Lang T. et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions – Part II // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 359–392.
276. Shepherd J. A., Lu Y. A Generalized Least Significant Change for Individuals Measured on Different DXA Systems // *Journal of Clinical Densitometry*. 2007. № 3 (10). C. 249–258.