

И.С. Захаров¹, Г.И. Колпинский¹, Г.А. Ушакова¹, Е.С. Каган²**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРЕХМЕРНОЙ КОСТНОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ
ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ****I.S. Zaharov¹, G.I. Kolpinskiy¹, G.A. Ushakova¹, E.S. Kagan²****Use Three-Dimensional Bone Densitometry in Predicting the Risk
of Osteoporotic Vertebral Fractures in Postmenopausal Women**

РЕФЕРАТ

Цель: Разработать модель прогнозирования риска остеопоротических переломов тел позвонков у женщин на основании результатов трехмерной остеоденситометрии.

Материал и методы: В исследование вошли 282 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, 72 из которых перенесли компрессионные переломы тел позвонков. Всем проводилась трехмерная денситометрия II–IV поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии. Оценивалась минеральная плотность (МПК) трабекулярной, кортикальной кости и индексы билатеральной асимметрии МПК тел позвонков. Для обработки полученных результатов и создания модели прогнозирования переломов использовался стандартный метод бинарной логистической регрессии.

Результаты: На основании полученных данных трехмерной остеоденситометрии была разработана модель прогнозирования риска переломов позвонков у женщин. В созданной модели наибольшую значимость имеет индекс асимметрии МПК трабекулярной кости ($p = 0,011$), затем по значимости следуют показатели МПК трабекулярной кости ($p = 0,033$), МПК кортикальной кости ($p = 0,034$) и индекс асимметрии МПК кортикальной кости ($p = 0,044$). Площадь под ROC-кривой составила 0,894 [0,855; 0,932], что свидетельствует о высокой прогностической способности сформированной модели. Итоговый порог классификации составил 0,371, при этом чувствительность модели – 77,8 %, специфичность – 86,7 %. На основании разработанной модели низкий риск переломов позвоночника соответствует прогностической вероятности, находящейся ниже 0,371; о среднем риске говорит прогностическая вероятность в пределах от 0,371 до 0,5; о высоком – выше 0,5.

Заключение: Предлагаемый способ прогнозирования дает возможность с высокой достоверностью оценить риск возникновения остеопоротических переломов позвонков, что, в свою очередь, позволит проводить своевременную профилактику данного вида осложнений остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, количественная компьютерная томография, минеральная плотность кости, бинарная логистическая регрессия, прогнозирование риска переломов

ABSTRACT

Purpose: To develop a model for predicting osteoporotic vertebral fractures in women on the basis of three-dimensional bone densitometry.

Material and methods: The study included 282 women who are postmenopausal, 72 of which have suffered compression fractures of vertebral bodies. Three-dimensional densitometry II–IV of the lumbar vertebrae by quantitative computed tomography was carried out for all patients. Mineral density (BMD) of the trabecular and cortical bone, as well as, bilateral asymmetry indices BMD vertebral bodies were estimated. To process the results and create predictive models of fracture standard methods of binary logistic regression were used.

Results: Based on the results of three-dimensional bone densitometry the model of vertebral fractures in women prediction was developed. In the model developed the asymmetry index of trabecular bone BMD ($p = 0.011$) and then follow the leading indicators of trabecular bone BMD ($p = 0.033$), cortical bone BMD ($p = 0.034$) and the asymmetry index of cortical bone BMD ($p = 0.044$) are of the greatest significance. The area under the ROC-curve was 0.894 [0.855; 0.932], indicating that the ability to form highly predictive model. Final classification threshold was estimated as 0.371, and the sensitivity of the model – 77.8 %, specificity – 86.7 %. Based on the developed model, a low risk of vertebral fractures corresponds to the forecast probabilities was found below than 0.371, the average risk – predictive probability ranging from 0.371 to 0.5 and higher risk – higher 0.5.

Conclusion: The proposed method makes it possible to predict the probability of occurrence of osteoporotic fractures of the vertebrae with high confidence, which in turn could allow the timely prevention of this type of complications of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, quantitative computed tomography, bone mineral density, binary logistic regression, prediction of fracture risk

Введение

В связи с общим старением населения, ведущее место в нозологической структуре начинают занимать заболевания, связанные с инволюционными возрастными нарушениями, происходящими в организме. Одной из патологий, возникающей по причине гормонально-метаболических изменений, яв-

ляется постменопаузальный остеопороз. По данным литературы, не менее трети женщин в постменопаузе имеют остеопороз, при этом с увеличением возраста частота данной патологии значительно возрастает [1, 2]. Следствием потери костной массы являются остеопоротические (низкоэнергетические) переломы, в том числе компрессионные переломы тел позвонков, распространенность которых в различных популя-

¹ Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово. E-mail: isza@mail.ru

² Кемеровский государственный университет, Кемерово

¹ Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: isza@mail.ru

² Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

ях составляет от 2,9 до 25,3 % [3]. При этом оценка частоты переломов позвоночника сопряжена с трудностями в связи со скудностью клинических проявлений при невыраженных деформациях позвонков. Однако повторные переломы данной локализации могут приводить к инвалидизации пациентки, что свидетельствует о медицинской и социальной важности проблемы.

В прогнозировании риска переломов широкое распространение получил способ, основанный на оценке факторов риска (FRAX): возраста, пола, индекса массы тела, наличия переломов в анамнезе, семейного анамнеза, курения, приема глюкокортикоидов, наличия ревматоидного артрита, других причин вторичного остеопороза, злоупотребления алкоголем, а также уровня минеральной плотности шейки бедренной кости [4]. В то же время, ряд исследований свидетельствует о невысокой чувствительности и специфичности данного способа прогнозирования [5, 6].

Прочность кости зависит от различных параметров, одним из которых является минеральная плотность костной ткани (МПК). Уменьшение МПК приводит к возрастанию риска переломов [7–9]. На начальных этапах формирования остеопороза возникает снижение минеральной плотности трабекулярной (губчатой) кости, затем — кортикальной (компактной). Существует ряд исследований, посвященных оценке риска переломов с учетом МПК трабекулярной кости [10, 11], при этом прочность кости во многом зависит от ее кортикальной (компактной) части [3]. Остеоденситометрия, проводимая методом количественной компьютерной томографии, позволяет осуществлять раздельную оценку минеральной плотности трабекулярной и кортикальной кости [12].

Встречаются немногочисленные исследования, касающиеся комплексного изучения МПК методом трехмерной остеоденситометрии с целью выявления риска переломов [13, 14].

Кроме этого, имеются работы, демонстрирующие неравномерность распределения МПК в теле позвонка [15]. Были выявлены пороговые значения МПК переднего, среднего и заднего отделов тел позвонков, при которых наиболее вероятно возникновение переломов. В то же время, существует необходимость билатеральной оценки МПК позвонка, что позволит оценить асимметрию распределения минеральной плотности. Учитывая, что проблема увеличения распространенности остеопороза остается открытой, вопросы прогнозирования риска возникновения остеопоротических переломов требуют поиска новых методологических решений. Таким образом, моделирование системы прогнозирования риска остеопоротических переломов тел позвонков представляет актуальность.

Цель исследования — разработать модель прогнозирования риска остеопоротических переломов тел позвонков у женщин на основании результатов трехмерной остеоденситометрии.

Материал и методы

Проведена оценка трехмерной МПК тел поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии у женщин постменопаузального периода. В исследование вошли 72 пациентки, перенесшие компрессионные переломы тел позвонков и 210 женщин без переломов.

Количественная компьютерная томография проводилась КТ-сканером Somatom Emotion (Siemens, Германия) с применением режима Osteo. Исследовалась трабекулярная и кортикальная части II–IV поясничных позвонков. МПК выражалась в мг Са-НА/мл. Оценивалась средняя минеральная плотность трабекулярной и кортикальной кости тел позвонков. При интерпретации результатов костной денситометрии исключались позвонки с признаками перелома. Помимо МПК кости оценивался индекс билатеральной асимметрии МПК, который был равен отношению наибольшей МПК одной половины позвонка к МПК другой половины. Индекс асимметрии рассчитывался как для трабекулярной, так и для кортикальной кости.

Обработка данных осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 21. Использовался стандартный метод бинарной логистической регрессии [16]. Для каждого фактора рассчитывался коэффициент регрессии. Качество сформированной модели оценивалось с помощью ROC-анализа [17], а именно величины площади под характеристической кривой наблюдателя. Ранжирование значимости предикторов перелома проводилось на основании статистики Вальда. Построение модели осуществлялось на основе регрессионного уравнения: $y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i$, где y — зависимая переменная, принимающая два значения: 0 — нет перелома, 1 — есть перелом; a — константа; b_i — коэффициенты регрессии; X_i — переменные. Вероятность прогноза наступления перелома рассчитывалась по формуле: $P = 1/(1 + e^{-y})$, где P — прогностическая вероятность, e — экспонента, приближенное значение которой равно 2,718. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05 ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

На основании данных денситометрии для оценки вероятности наступления перелома была построена модель бинарной логистической регрессии. В качестве факторов, влияющих на риск возникновения перелома были отобраны: МПК трабекулярной, МПК кортикальной кости и индексы билатеральной асимметрии МПК. Регрессионные коэффициенты показателей с оценкой их значимости представлены в табл. 1.

На основании приведенных данных видно, что чем ниже показатели МПК трабекулярной и кортикальной кости и выше индексы билатеральной

Таблица 1

Коэффициенты, включенные в регрессионную модель факторов, с оценкой их значимости

Показатель	<i>B</i> (коэффициент регрессии)	Стандартная ошибка	Wald (статистика Вальда)	<i>p</i> (уровень значимости)
МПК трабекулярной кости (X_1)	-0,044	0,020	4,571	0,033
МПК кортикальной кости (X_2)	-0,014	0,007	4,502	0,034
Индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости (X_3)	3,443	1,361	6,401	0,011
Индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости (X_4)	2,395	1,187	4,072	0,044
Константа	-2,551	3,337	0,584	0,445

асимметрии, тем более вероятен риск возникновения перелома.

Согласно статистике Вальда, в созданной модели наибольшей прогностической значимостью обладает индекс асимметрии МПК трабекулярной кости (Wald = 6,401; $p = 0,011$), затем по значимости следует показатель МПК трабекулярной кости (Wald = 4,571; $p = 0,033$), МПК кортикальной кости (Wald = 4,502; $p = 0,034$) и индекс асимметрии МПК кортикальной кости (Wald = 4,072; $p = 0,044$).

На основании регрессионных коэффициентов может быть рассчитана прогностическая вероятность возникновения перелома по формуле:

$$P(Y=1/X_1, X_2, X_3, X_4) = [1 + e^{-(2,551 - 0,044X_1 - 0,014X_2 + 3,443X_3 + 2,395X_4)}]^{-1},$$

где P – прогностическая вероятность переломов, X_1 и X_2 – показатели МПК трабекулярной и кортикальной кости II–IV поясничных позвонков, выраженные в мг Са–НА/мл или в мг/см³, X_3 и X_4 – показатели индексов билатеральной асимметрии МПК трабекулярной и кортикальной кости.

Значение вероятности изменяется в пределах от 0 до 1. Если прогностическая вероятность больше 0,5, то пациент будет отнесен к группе высокого риска возникновения переломов.

Оценка зависимости процента верно классифицированных пациентов с наличием переломов от процента верно классифицированных пациентов без переломов проводилась с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic). Одним из критериев качества модели является оценка площади под ROC-кривой, которая в идеальном случае должна равняться 1. В представленной модели площадь под ROC-кривой равна 0,894 [0,855; 0,932], что свидетельствует о высокой прогностической способности модели. Используя значения специфичности и чувствительности для различных порогов классификации, был выбран порог, позволяющий определить оптимальные уровни специфичности и чувствительности модели. В табл. 2 представлен фрагмент таблицы, содержащей значения чувствительности и специфичности для различных порогов отсека.

Изменяя порог классификации с 0,5 на 0,371, была достигнута чувствительность модели, равная 0,778 (77,8 %), при этом специфичность составила 0,867 (86,7 %).

Таблица 2

Фрагмент таблицы результатов ROC-анализа: зависимость чувствительности и специфичности от порога отсека

Порог классификации	Чувствительность	Специфичность
0,0000000	1,000	0,000
0,0001485	1,000	0,005
...	...	...
0,3657052	0,778	0,862
0,3713059	0,778	0,867
0,3728563	0,764	0,867
...	...	...
0,4911681	0,625	0,919
0,4979262	0,611	0,919
...	...	...
0,9728724	0,000	0,995
1,0000000	0,000	1,000

Таблица 3

Диапазоны изменения прогностической вероятности возникновения переломов позвонков

Диапазон изменения прогностической вероятности	Качественная оценка риска наступления перелома
менее 0,371	низкий
0,371–0,5	средний
более 0,5	высокий

На основании полученных данных, с учетом анализа распределений пациентов в группах с переломом и без, для различных значений прогнозной вероятности были сформированы диапазоны качественной оценки риска наступления переломов (табл. 3).

Клинический случай. Пациентке 67 лет проводилась количественная компьютерная томография позвоночника в связи с болевым синдромом. При проведении ККТ-денситометрии были получены следующие данные: МПК трабекулярной кости 50,7 мг/см³, МПК кортикальной кости 196,9 мг/см³, индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости 1,69, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости 1,66. В результате прогностическая вероятность составила 0,905. Риск остеопоротического перелома позвонков оценивается как высокий.

При сравнении представленной методики расчета риска переломов с другими существующими способами обращает на себя внимание высокое качество разработанной модели. Так, для сравнения, проведенное ретроспективное десятилетнее исследование, оценивающее риск переломов с использованием модели FRAX, показало, что чувствительность российской модели FRAX составила 42 %, а специфичность — 74 % [5]. По данным другого исследования [6], площадь под ROC-кривой модели FRAX соответствовала 0,63 [0,56; 0,69].

Разработанный способ прогнозирования дает возможность с высокой достоверностью оценить вероятность возникновения остеопоротических переломов позвонков, что позволит проводить своевременную профилактику данного вида осложнений остеопороза.

Представленная модель оценки риска возникновения переломов позвонков может быть рекомендована практическому врачу с целью дополнения комплексной лучевой диагностики остеопороза и оптимизации прогнозирования переломов, связанных с ним.

Выводы

1. Билатеральная асимметрия минеральной плотности кости позвонков может рассматриваться как дополнительный критерий диагностики остеопоротических изменений.

2. При ранжировании изучаемых факторов наибольшей прогностической значимостью обладал индекс асимметрии МПК трабекулярной кости, затем по значимости следовал показатель МПК трабекулярной кости, МПК кортикальной кости и индекс асимметрии МПК кортикальной кости.

3. Разработанная модель прогнозирования риска переломов позвонков обладает высокой степенью качества, имея чувствительность 0,778 (77,8 %) и специфичность 0,867 (86,7 %).

4. Предлагаемый способ может иметь важное значение в прогнозировании риска переломов и способствовать их своевременной профилактике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C. et al. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation. // *Indian J. Orthop.*, 2011, **45**, No. 1, P. 15–22.
2. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. и соавт. Распространенность остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе. // *Медицина в Кузбассе*, 2014, **XIII**, № 3, С. 32–36.
3. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. — М.: БИНОМ, 2003, 524 с.
4. Kanis J.A., Oden A., Johansson H. et al. FRAX, a new tool for assessing fracture risk: clinical applications and intervention thresholds. // *Medicographia*, 2010, **32**, No. 1, P. 33–40.
5. Никитинская О.А., Торонцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX (ретроспективное десятилетнее исследование). // *Альманах клин. медицины*, 2014, № 32, С. 50–55.
6. Tremollieres F.A., Pouilles J.M., Drewniak N. et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. // *JBM*, 2010, **25**, No. 5, P. 1002–1009.
7. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Metaanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. // *Brit. Med. J.*, 1996, **312**, P. 1254–1259.
8. Nguyen T., Sambrook P., Kelly P. et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. // *Brit. Med. J.*, 1993, **307**, P. 1111–1115.
9. Siris E.S. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. // *J. Amer. Med. Assoc.*, 2001, **286**, No. 22, P. 2815–2822.
10. Bansal S.C., Khandelwal N., Rai D.V. et al. Comparison between the QCT and the DEXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine. // *J. Clin. Diagn. Res.*, 2011, **5**, No. 4, P. 694–699.
11. Bauer J.S., Virmani S., Mueller D.K. Quantitative CT to assess BMD as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures. // *Medica Mundi*, 2010, **54**, No. 2, P. 31–37.
12. ACR—SPR—SSR practice parameter for the performance of quantitative computed tomography (QCT) bone densitometry. Available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/QCT.pdf>. Res. 32—2013, Amended 2014 (Res. 39).
13. Эйдлиня Е.М., Дьячкова Г.В., Дьячков К.А. Современная лучевая диагностика патологических переломов позвоночника на фоне остеопороза. // *Гений ортопедии*, 2012, № 2, С. 38–43.
14. Li N., Li X.M., Xu L. et al. Comparison of QCT and DXA: osteoporosis detection rates in postmenopausal women. // *Intern. J. Endocrin.*, 2013, March 27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23606843>.
15. Абдрахманова Ж.С. Костная денситометрия и компьютерная томография в оценке пороговых значений минеральной плотности тел позвонков как фактора риска их переломов. — Томск: Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2006, 19 с.
16. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. — М.: Ленанд, 2014, 320 с.
17. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. // *Radiology*, 1982, **143**, No. 1, P. 29–36.

Поступила: 06.05.2015

Принята к публикации: 23.06.2015