

**ДЕПАРТАМЕНТ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

**ПРИКАЗ
от 4 июня 2015 г. N 801**

**ОБ УТВЕРЖДЕНИИ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
"ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА"**

С целью улучшения качества оказания медицинской помощи женщинам приказываю:

1. Утвердить методические рекомендации "[Использование](#) методов статистического моделирования в прогнозировании возникновения остеопороза" (приложение).
2. Рекомендовать руководителям органов местного самоуправления муниципальных районов и городских округов, осуществляющих полномочия в сфере охраны здоровья, главным врачам областных, ведомственных (по согласованию) медицинских организаций:
 - 2.1. обеспечить наличие методических рекомендаций "[Использование](#) методов статистического моделирования в прогнозировании возникновения остеопороза" в каждом подведомственном учреждении, оказывающем медицинскую помощь женщинам;
 - 2.2. ознакомить с методическими рекомендациями "[Использование](#) методов статистического моделирования в прогнозировании возникновения остеопороза" врачей участвующих в оказании медицинской помощи женщинам;
 - 2.3. обеспечить использование методических рекомендаций "[Использование](#) методов статистического моделирования в прогнозировании возникновения остеопороза" при оказании медицинской помощи женщинам.
3. Контроль за исполнением приказа возложить на заместителя начальника департамента Зеленину Е.М.

Начальник департамента
В.М.ШАН-СИН

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
МЕТОДОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА**

Методические рекомендации для врачей

ВВЕДЕНИЕ

Проблема переломов, связанных с остеопоротическими изменениями, в последнее время стала приобретать черты эпидемии. Распространенность остеопороза неуклонно увеличивается. Основными причинами этого являются как увеличение общего популяционного возраста, так и рост заболеваемости населения, включая и патологию костной системы. В Европе остеопороз встречается у 22 млн. женщин и 5,5 млн. мужчин после 50 лет. В России риск переломов имеют не менее 34 млн. жителей [1]. Женщины чаще мужчин страдают остеопоротическими изменениями. После наступления менопаузы, в связи с гормонально-метаболическими изменениями, потеря костной массы существенно

возрастает.

Среди остеопоротических (низкоэнергетических) переломов доминирующие позиции занимают локализации проксимального отдела бедренной кости, костей предплечья и позвоночника. При этом, отмечается общая тенденция к росту распространенности переломов. В связи с этим, возникает необходимость поиска новых методов прогнозирования остеопоротических изменений и связанных с ними осложнений.

ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ СПОСОБОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСТЕОПОРОЗА И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ

Известен ряд способов, оценивающих риск формирования остеопороза. Один из них направлен на прогнозирование вероятности развития остеопороза у женщин с первичным гипотиреозом. Данный метод основан на определении таких факторов риска как: масса тела ниже 62 кг, индекс массы тела ниже 25 кг/кв. м, наличие переломов в анамнезе, ранняя менопауза, продолжительность менструального периода в жизни женщины менее 30 лет, состояние постменопаузы, учет суточной дозы левотироксина и длительности приема тиреоидных гормонов. После определения факторов риска проводят расчет коэффициентов F1 и F2. В случае если значения F1 выше F2 - прогнозируется высокий риск, если F1 ниже F2 - низкий риск развития остеопороза [2].

Другой способ прогнозирования остеопороза у женщин старше 60 лет основан на определении следующих факторов риска: индекса массы тела (ИМТ) меньше 20 кг/кв. м, низкой двигательной активности, ранней менопаузы, наличия в анамнезе переломов предплечья, голени, ребер, инсульта после 50 лет, недостаточного потребления кальция с пищей, наличия инвалидности, большого количества родов, наличия в анамнезе энтерита, гастрита, а также уровня образования [3].

Известен способ прогноза вероятности возникновения остеопоротических переломов, основанный на формировании прогностической модели, которая разработана по результатам исследования трех локусов кандидатного гена - COL1A1 [4].

Еще один способ [5], состоит в оценке следующих факторов: веса и роста женщины, тяжести физического труда до 25 лет и после 50 лет, наличия хирургической менопаузы, одиночества и минеральной плотности костной ткани (МПК шейки бедренной кости менее 0,800 г/см, позвонков - менее 0,900 г/кв. см). Установленным факторам риска присваивают градации (a_{1-9}), после чего, методом линейного дискриминантного анализа определяют коэффициенты дискриминантной функции, а затем прогностические коэффициенты F1 и F2. В случае, если F1 превышает значение F2 - прогнозируется высокий риск переломов позвоночника в ближайшие 1,5 - 2 года. Если F1 меньше F2 - определяется низкий риск остеопоротических переломов.

Наибольшее распространение получил способ прогнозирования переломов в ближайшие 10 лет (FRAX). Данная система прогнозирования основана на оценке таких факторов риска как: возраст, пол, низкий индекс массы тела, наличие переломов в анамнезе, переломы у родителей, курение, прием глюкокортикоидов, ревматоидный артрит, другие причины вторичного остеопороза, злоупотребление алкоголем [6].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КТ-ДЕНСИТОМЕТРИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ

Риск переломов определяется несколькими параметрами, одним из которых является минеральная плотность кости (МПК). Снижение МПК приводит к увеличению вероятности возникновения переломов [7, 8, 9].

Потеря костной массы при остеопорозе имеет неравномерный характер: на ранних этапах снижается МПК трабекулярной (губчатой) кости, в последующем - кортикальной (компактной). Имеются работы, изучающие риск переломов на основании оценки

минеральной плотности трабекулярной кости [10, 11], в то же время прочность кости во многом определяется ее кортикальной частью [12]. Количественная компьютерная томография позволяет проводить отдельную оценку минеральной плотности трабекулярной и кортикальной кости [13].

В литературе встречаются публикации, представляющие комплексное изучение МПК методом количественной компьютерной томографии с целью выявления риска остеопоротических переломов [14, 15, 16].

Есть работы, демонстрирующие неравномерность распределения МПК в теле позвонка. Были изучены показатели МПК переднего, среднего и заднего отделов тел позвонков и определены пороговые значения, при которых имеется повышенный риск возникновения переломов. На основании этих данных был разработан способ определения риска переломов позвонков путем оценки минеральной плотности трабекулярной кости и кортикального индекса поясничных позвонков [17]. Расчет кортикального индекса (КИ) переднего и бокового отделов тела позвонка проводился по формулам: передний $КИ_1 = ШКС_1 / d_1$, боковой $КИ_2 = ШКС_2 / d_2$, где $ШКС_1$ - ширина кортикального слоя в переднем отделе, $ШКС_2$ - ширина кортикального слоя в боковом отделе; d_1 - продольный и d_2 - сагиттальный диаметры тела позвонка. В представленной работе были выявлены пороговые значения МПК переднего, среднего и заднего отделов тел позвонков, при которых наиболее вероятен риск возникновения переломов.

Авторами представленных методических рекомендаций определены особенности лучевой семиотики остеопоротических изменений поясничных позвонков. При оценке минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе методом КТ-денситометрии с увеличением возраста отмечается рост значений индекса билатеральной асимметрии как для трабекулярной, так и для кортикальной костной ткани поясничных позвонков. Кроме того, уменьшение МПК поясничных позвонков ассоциировано с увеличением билатеральной асимметрии минеральной плотности кости.

Под индексом билатеральной асимметрии минеральной плотности кости (ИА МПК) понимается отношение наибольшей МПК одной половины позвонка к МПК другой половины. Учитывается наибольший показатель асимметрии как для трабекулярной, так и для кортикальной кости позвонков.

На [рисунках 1](#) и [2](#) показана корреляция между показателями МПК и ИА МПК у женщин в постменопаузе.

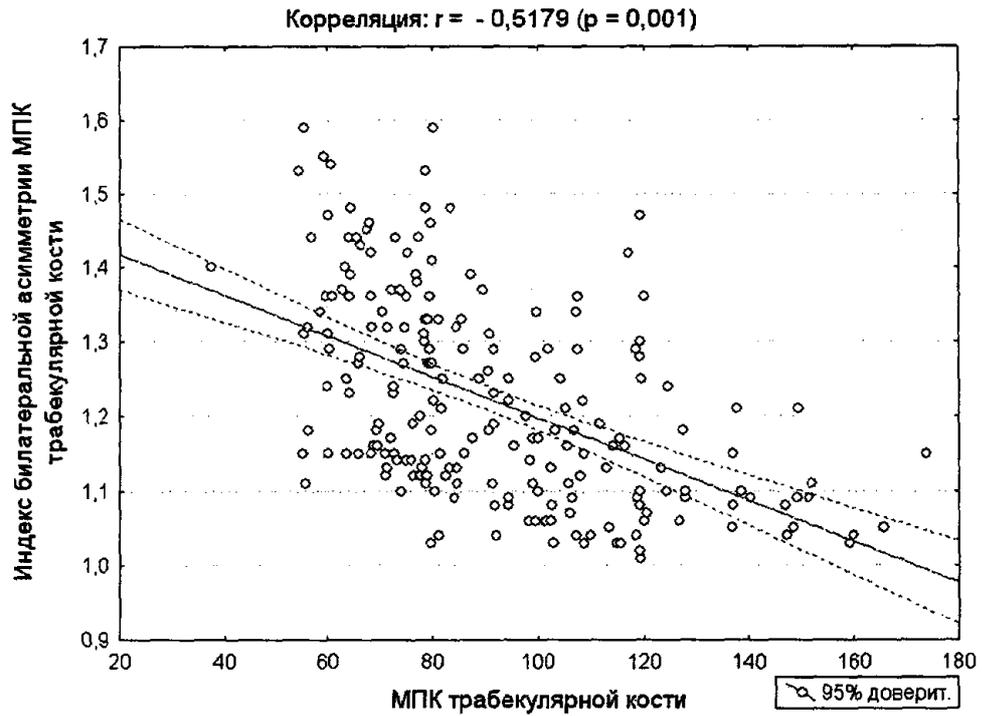


Рис. 1 Корреляция между индексом билатеральной асимметрии МПК и МПК трабекулярной кости

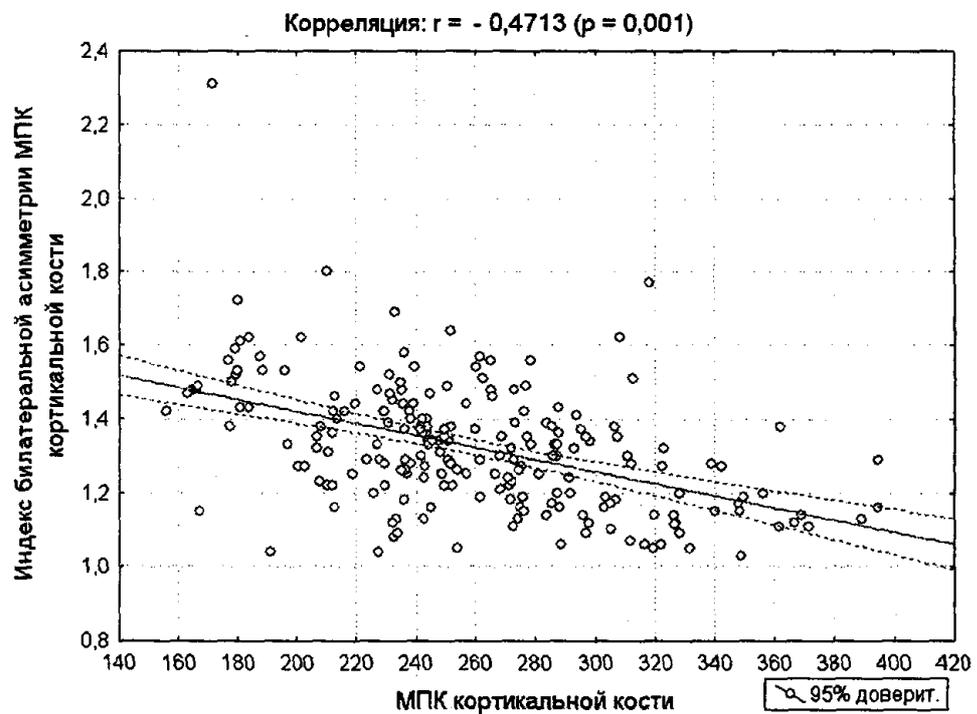


Рис. 2 Корреляция между индексом билатеральной асимметрии МПК и МПК кортикальной кости

В результате полученных данных, показатели индексов билатеральной асимметрии поясничных позвонков могут использоваться как дополнительные лучевые

характеристики остеопоротических изменений.

МЕТОД БИНАРНОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ В ПОСТРОЕНИИ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ

Создание прогностических моделей является одним из приоритетных направлений современной прикладной науки. Определение вероятности наступления события позволяет снижать бремя материально-финансовых затрат.

В связи с высокой распространенностью постменопаузального остеопороза возникает необходимость прогнозирования данного заболевания. По данным различных авторов, распространенность переломов позвонков составляет в зависимости от популяции 2,9 - 25,3% [12]. В то же время, увеличение частоты остеопоротических переломов требует поиска новых методологических решений, связанных с формированием прогностической модели.

Логистическая регрессия определяет связь между зависимой и несколькими независимыми переменными. Бинарная логистическая регрессия позволяет оценивать вероятность наступления события в зависимости от сочетания ряда факторов, например, риск развития остеопороза, возникновения перелома.

Авторами методических рекомендаций использовался стандартный метод бинарной логистической регрессии. Моделирование проводилось с помощью регрессивного уравнения:

$$y = a + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_i X_i,$$

где y - зависимая переменная; a - константа; b_i - коэффициенты регрессии; X_i - переменные.

Прогностическая вероятность была рассчитана по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где P - прогностическая вероятность; e - основание натурального логарифма, значение которого равно 2,718.

Уровень значимости предикторов перелома определялся с использованием статистики Вальда, а также ROC-анализа путем оценки величины площади под кривой (AUC, area under curve).

О прогностической способности модели судят по величине площади под кривой (табл. 1).

Таблица 1

Качество модели в зависимости от площади под кривой

Качество модели	Величина площади под кривой (AUC)
Отличное	0,9 - 1,0
Очень хорошее	0,8 - 0,9
Хорошее	0,7 - 0,8
Среднее	0,6 - 0,7
Плохое	0,5 - 0,6

После выполнения денситометрического исследования II - IV поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии проводилось вычисление коэффициентов регрессии (табл. 2) и построение ROC-кривых для каждого предиктора.

Таблица 2

Показатели бинарной логистической регрессии

Статистические показатели бинарной логистической регрессии	Показатели КТ-денситометрии				
	МПК траб. (X_1)	МПК корт. (X_2)	ИА МПК траб. (X_3)	ИА МПК корт. (X_4)	Константа
В, коэффициент регрессии	- 0,044	- 0,014	3,443	2,395	- 2,551
Стандартная ошибка	0,020	0,007	1,361	1,187	3,337

Примечание. МПК траб. и МПК корт. - минеральная плотность трабекулярной и кортикальной кости; ИА МПК траб. и ИА МПК корт. -

индексы билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной кости поясничных позвонков.

На основании рассчитанных коэффициентов регрессии определялась прогностическая вероятность возникновения перелома по формуле

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

где P - прогностическая вероятность переломов; X1 и X2 - показатели МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани II - IV поясничных позвонков, выраженные в mgCa-НА/ml или в мг/куб. см; X3 и X4 - показатели индексов билатеральной асимметрии МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани.

Полученные результаты были подвергнуты ROC-анализу, на основании которого построены ROC-кривые. В разработанной прогностической модели площадь под кривой составила 0,894 [0,855; 0,932], этот показатель говорит о высокой прогностической способности ([рис. 3](#)).

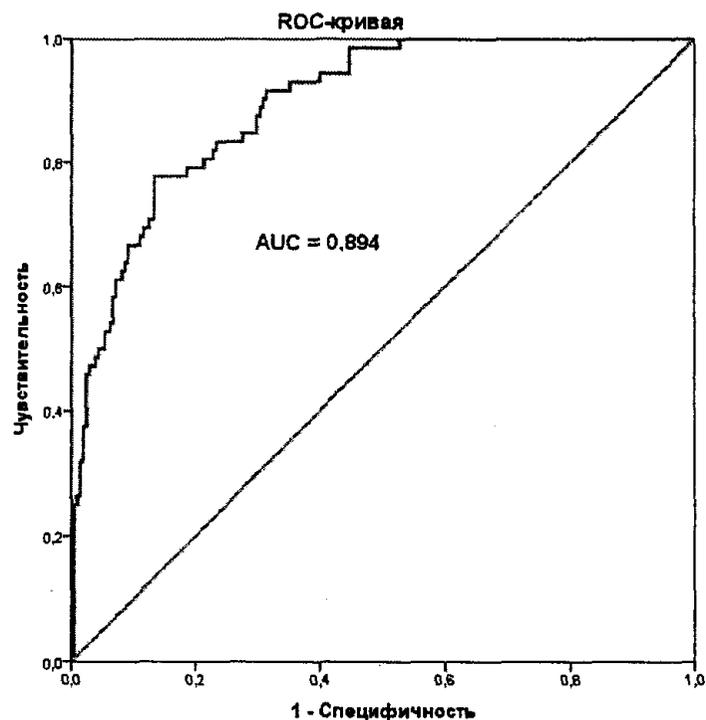


Рис. 3. ROC-кривая прогностической модели

Используя ROC-анализ, был подобран порог отсечения (порог классификации) равный 0,371, при котором чувствительность модели составила 77,8% ($Se = 0,778$), специфичность - 86,7% ($Sp = 0,867$).

Согласно полученным показателям, риск переломов возрастает при снижении МПК трабекулярной, кортикальной костной ткани и увеличении индексов билатеральной асимметрии МПК. При ранжировании значимости представленных предикторов на основании статистики Вальда были получены следующие данные: наиболее значимым является индекс асимметрии МПК трабекулярной кости, затем по значимости следуют показатели МПК трабекулярной кости, МПК кортикальной кости и индекс асимметрии МПК кортикальной кости ([табл. 3](#)).

Таблица 3

Показатели статистики Вальда

Статистические показатели бинарной логистической регрессии	Показатели ККТ-денситометрии				
	МПК траб. (X_1)	МПК корт. (X_2)	ИА МПК траб. (X_3)	ИА МПК корт. (X_4)	Константа
Wald, статистика Вальда	4,571	4,502	6,401	4,072	0,584
P, уровень значимости	0,033	0,034	0,011	0,044	0,445

Площадь под ROC-кривыми (AUC) оцениваемых предикторов переломов позвонков составила: для МПК трабекулярной кости - 0,862 (0,819; 0,905), для МПК кортикальной кости - 0,848 (0,799; 0,896), для индекса билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости - 0,802 (0,741; 0,864), для индекса билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости - 0,807 (0,752; 0,862) ([рис. 4](#), [5](#)).

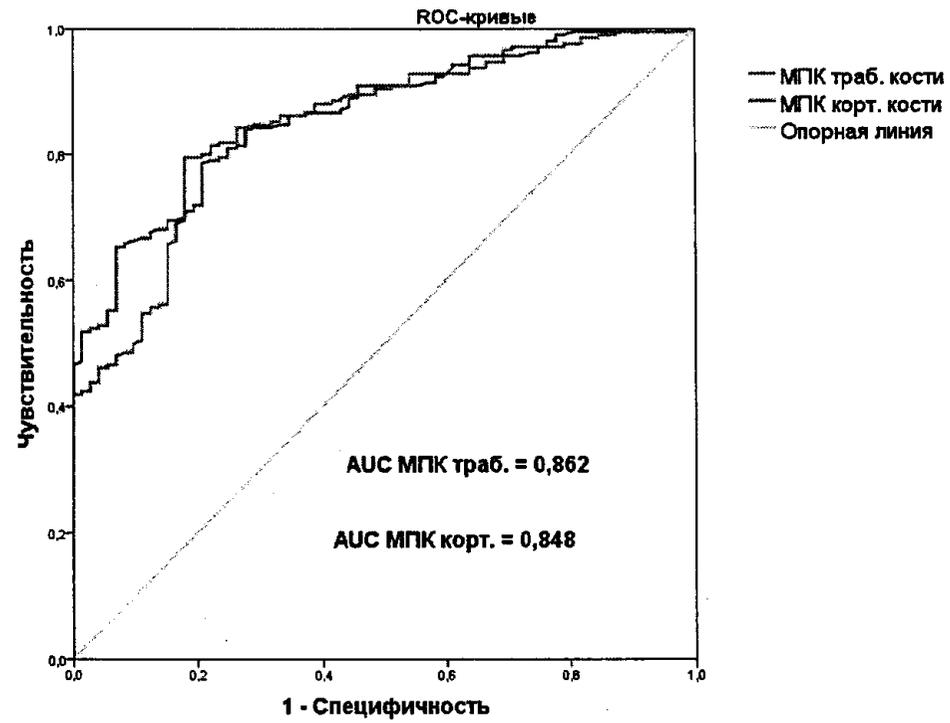


Рис. 4. ROC-кривые МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков

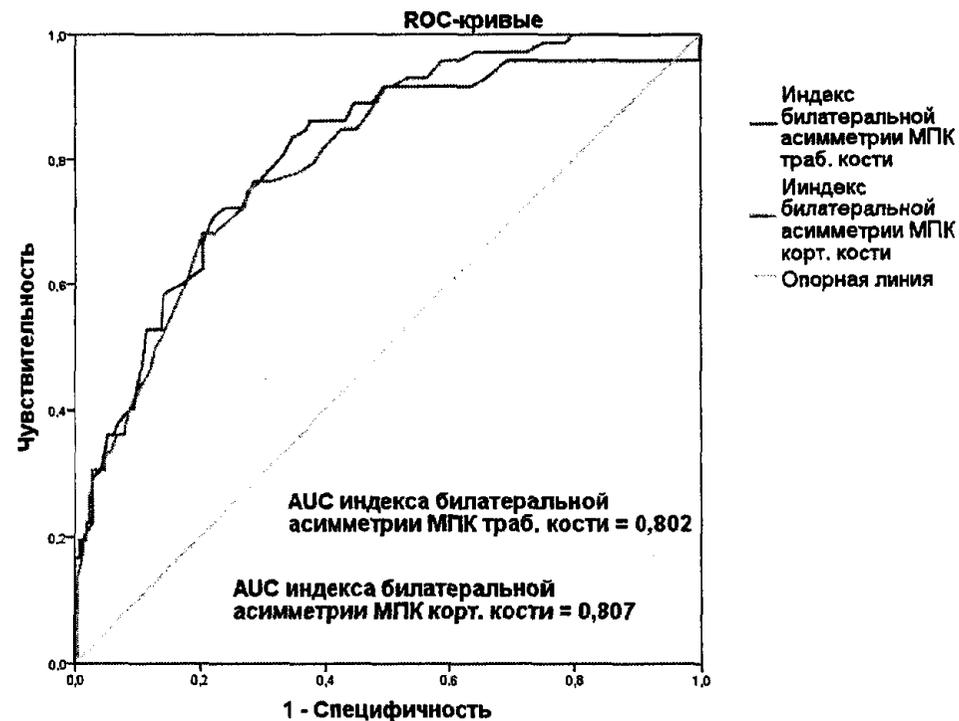


Рис. 5. ROC-кривые индексов билатеральной асимметрии МПК трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков

Были сформированы диапазоны качественной оценки риска наступления переломов. Значение прогностической вероятности остеопоротических переломов позвонков находится в диапазоне от 0 до 1. Если прогностическая вероятность больше 0,5, то женщина будет отнесена к группе пациентов с высоким риском возникновения перелома, если прогностическая вероятность находится в пределах от 0,5 до 0,371 - риск переломов оценивается как средний и, менее 0,371 - как низкий.

Представленная модель позволит, наряду с существующими методами, проводить комплексное прогнозирование риска остеопоротических переломов и осуществлять своевременные профилактические мероприятия.

Компьютерные технологии в оценке риска остеопоротических переломов

Для оптимизации работы практического врача на основе разработанной прогностической модели была создана прикладная программа

для ЭВМ "Прогнозирование риска переломов позвонков".

Прогнозирование риска переломов позвонков

Ф.И.О.	Иванова А.А.
Возраст	69 лет
L2 (МПК трабекулярной кости)	57,1
L3 (МПК трабекулярной кости)	62,8
L4 (МПК трабекулярной кости)	63,4
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости	1,57
L2 (МПК кортикальной кости)	234,9
L3 (МПК кортикальной кости)	243,5
L4 (МПК кортикальной кости)	246,8
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости	1,54
Учреждение	ККДЦ
Врач	Петров П.П.

Рис. 6. Внешний вид программы "Прогнозирование риска переломов позвонков" (ввод данных)

При использовании компьютерной программы "на входе" вводится фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем - показатели КТ-денситометрии: минеральная плотность кости (МПК) (L_2 , L_3 , L_4), индексы билатеральной асимметрии МПК для трабекулярной и

кортикальной костной ткани поясничных позвонков (рис. 6).

После этого, "на выходе" выдается прогностическая вероятность выраженная в количественном и качественном эквивалентах. Делается заключение о степени риска возникновения остеопоротических переломов позвонков (рис. 7).

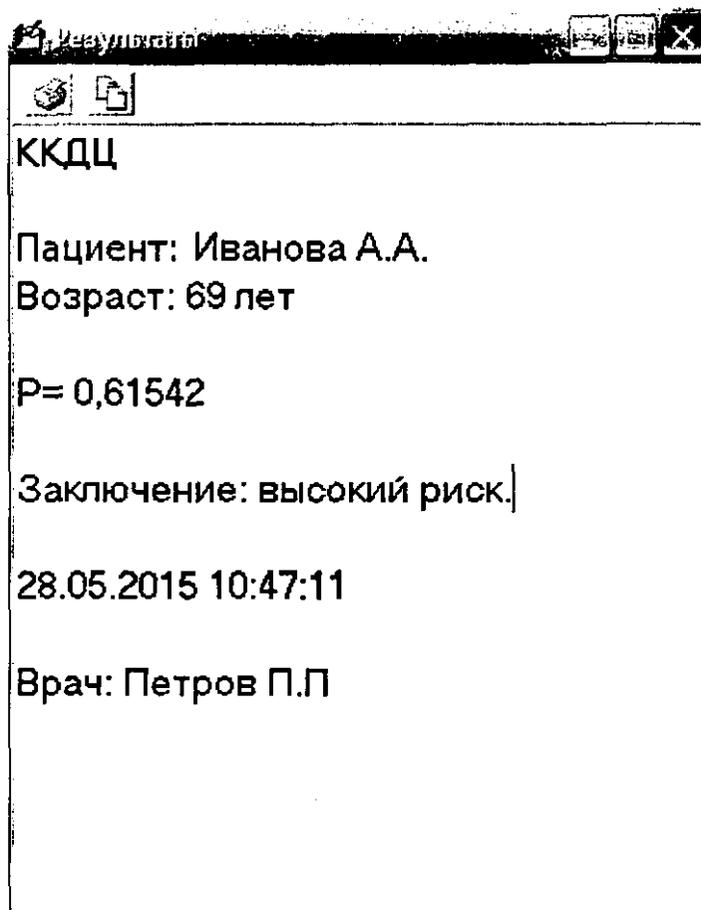


Рис. 7. Внешний вид программы "Прогнозирование риска переломов позвонков" (результаты)

Ниже приведены клинические примеры, демонстрирующие применение созданной модели прогнозирования и ее компьютерной версии.

Клинические примеры

Клинический случай N 1

Пациентке 72 лет была проведена оценка МПК поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии. Получены следующие результаты: МПК трабекулярной кости - 61,1 мг/куб. см, МПК кортикальной кости - 175,0 мг/куб. см, индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости - 1,37, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости - 1,48. В результате прогностическая вероятность составила 0,64. Риск остеопоротического перелома позвоночника оценивается как высокий.

Клинический случай N 2

При КТ-остеоденситометрии поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии получены следующие результаты: МПК трабекулярной кости - 58,1 мг/куб. см, МПК кортикальной кости - 233,6 мг/куб. см, индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости - 1,38, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости - 1,48. В результате прогностическая вероятность составила 0,39. Риск остеопоротического перелома позвоночника оценивается как средний.

Клинический случай N 3

У женщины 67 лет получены следующие результаты КТ-остеоденситометрии: МПК трабекулярной кости - 78,2 мг/куб. см, МПК кортикальной кости - 274,1 мг/куб. см, индекс билатеральной асимметрии МПК трабекулярной кости - 1,32, индекс билатеральной асимметрии МПК кортикальной кости - 1,38. В результате прогностическая вероятность составила 0,12. Риск остеопоротического перелома позвоночника оценивается как низкий.

Список литературы

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2011; 2: 7 - 10.
2. Меньшикова Л.В., Щеголева О.А., Михалевич И.М. Способ прогнозирования развития остеопороза у женщин с первичным гипотиреозом. Патент на изобретение N 2270612 РФ (дата публикации: 27.02.2006).
3. Баженова Ю.В., Меньшикова Л.В., Пустозеров В.Г., Михалевич И.М. Способ прогнозирования переломов позвонков у женщин старше 60-ти лет. Патент на изобретение N 2381751 РФ (дата публикации: 20.02.2010).
4. Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И., Селезнева Л.И., Шакирова Р.Я., Мальцев А.В., Хуснутдинова Э.К. Способ прогнозирования риска возникновения переломов. Патент на изобретение N 2526189 РФ (дата публикации: 20.08.2014).
5. Варавко Ю.О., Меньшикова Л.В., Дац Л.С., Колесникова Е.Б. Способ прогнозирования остеопоротических переломов позвоночника у женщин старше 50 лет. Патент на изобретение N 246583 (дата публикации: 10.11.2012).
6. Kanis J.A., Oden A., Johansson H., Borgstrom F., Strom O., McCloskey E.V. FRAX, a new tool for assessing fracture risk: clinical applications and intervention thresholds. *Medicographia*. 2010; 32(1): 33 - 40.

7. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br. Med. J.* 1996; 312: 1254 - 1259.
 8. Nguyen T., Sambrook P., Kelly P., Jones G., Lord S., Freund J. et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ.* 1993; 307: 1111 - 1115.
 9. Siris E.S. et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Journal of the American Medical Association.* 2001; 286(22): 2815 - 2822.
 10. Bansal S.C., Khandelwal N., Rai D.V, Sen R., Bhadada S.K., Sharma K.A., Goswami N. Comparison between the QCT and the DEXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2011; 5(4): 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(2): 31 - 37.
 12. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ, 2003. 523 с.
 13. 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/OCT.pdf>. Res. 32 - 2013, Amended 2014 (Res. 39).
 14. Дьячкова Г.В., Реутов А.И., Эйдлина Е.М., Степанов Р.В., Ковалева А.В. Возможности и преимущества количественной компьютерной томографии в выявлении остеопороза позвоночника. *Радиология - практика.* 2006; 4: 32 - 36.
 15. Li N., Li X.M., Xu L., Sun W.J., Cheng X.G., Tian W. Comparison of QCT and DXA: osteoporosis detection rates in post-menopausal women. *International Journal of Endocrinology.* 2013. March 27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23606843>.
 16. Anderson D.E., Demissie S., Allaire B.T., Bruno A.G., Kopperdahl D.L., Keaveny T.M., Kiel D.P., Bouxsein M.L. The associations between QCT-based vertebral bone measurements and prevalent vertebral fractures depend on the spinal locations of both bone measurement and fracture. *Osteoporos Int.* 2014. Feb; 25(2): 559 - 566.
 17. Абдрахманова Ж.С. Костная денситометрия и компьютерная томография в оценке пороговых значений минеральной плотности тел позвонков как фактора риска их переломов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Томск. 2006.
-