

Эффективность применения количественного ультразвукового исследования для ранней диагностики и лечения остеопороза

Можно ли принять официальные положения Международного общества клинической денситометрии в отношении аппаратов Omnisense для количественного ультразвукового исследования?

Автор – д-р Дидье Ханс, д.ф. (февраль 2012 г.)

Основные положения

Международное общество клинической денситометрии (ISCD) опубликовало официальные положения по аппаратам УЗИ для исследования пяточной кости в 1997 году, обновленная редакция которых увидела свет в 2010 году. Целью настоящего краткого прямого сравнительного обзора было узнать, можно ли, полагаясь на отдельные литературные источники, с достаточной степенью уверенности признать справедливыми официальные положения Международного общества клинической денситометрии по количественному ультразвуковому исследованию в отношении ультразвуковых аппаратов Omnisense, и являются ли утверждения производителя касательно применения этих аппаратов обоснованными. Итак:

- Измерение скорости распространения ультразвуковой волны (SOS) является более информативным методом оценки состояния костей, чем только определение минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА).
- Количественное ультразвуковое исследование (КУЗ), основанное на аксиальной трансмиссии ультразвуковой волны костей, кроме пяточной, может отличать больных с патологическими переломами при остеопорозе от больных соответствующего возраста из контрольной группы без таких переломов.
- Противоречивые результаты КУЗ исследований лучевой кости, большеберцовой кости и фаланги пальца и ДРА центрального скелета, которые встречаются довольно часто, не обязательно свидетельствуют о методологических ошибках.
- Согласно последнему проспективному исследованию, показатели SOS лучевой и большеберцовой костей для эффективного прогнозирования патологических переломов у женщин в периоде постменопаузы должны использоваться с учетом клинических факторов риска.
 - КУЗ в сочетании с клиническими факторами риска может использоваться для выявления групп населения с очень низким уровнем вероятности возникновения переломов, которым может не понадобиться дополнительная диагностика;
 - Если нет возможности выполнить ДРА центрального скелета, при достаточно высокой вероятности переломов по оценке КУЗ с применением предельных величин референсной базы аппарата в сочетании с клиническими факторами риска, можно начать медикаментозное лечение.
- КУЗ не может применяться для контроля состояния костной системы при лечении остеопороза. Однако нормальный контроль состояния костей у женщин в постклимактерическом периоде вполне осуществим.

Предпосылки

Согласно международному принятому определению, остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание костной системы, характеризующееся низкой костной массой и микроархитектурными повреждениями костной ткани, с последующим увеличением ломкости костей и подверженности переломам¹. Патологические переломы при остеопорозе, в частности переломы бедренной кости, резко увеличиваются с возрастом и обуславливают значительный уровень смертности. Поэтому остеопороз признан очень важной проблемой здравоохранения, которая также имеет существенные экономические последствия. Однако в последние два десятилетия было проведено множество исследований остеопороза, была доказана эффективность нескольких методов лечения в уменьшении риска переломов и (или) увеличения минеральной плотности костей.

В настоящее время остеопороз диагностируется при возникновении травматических переломов нижних отделов позвоночника и бедренной кости (клинический диагноз) или по оценке минеральной плотности кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с использованием критериев Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)¹.

Сегодня сохраняются, по меньшей мере, две главные проблемы. Первая все еще связана с осведомленностью о болезни или как минимум переходом к действиям. Действительно, согласно данным, приведенным в отчете Международного фонда остеопороза (IOF), более 70% людей, имеющих риск развития остеопороза, никогда не проходили обследование или скрининг². Казалось бы, серьезность проблемы должна была отличаться в разных странах (например, в Европе по сравнению с Азией), однако демографическое старение население расширяет географические границы этого явления. Второй главной проблемой является улучшение качества выявления людей с высоким риском возникновения переломов, которым поможет вмешательство медицинских специалистов. Плотность костной ткани, несомненно, является одним из основных, но не единственным определяющим фактором прочности костей и риска переломов (клинические факторы риска). Значения МПК в целом совпадают у людей, с патологическими переломами и без них³. Таким образом, чрезвычайно важно развивать и улучшать стратегию выявления пациентов с высоким риском переломов, которым можно помочь адекватными терапевтическими мероприятиями.

На деле ДРА центрального скелета, к сожалению, не доступна повсеместно. Кроме того, актуальные для многих стран проблемы компенсации затрат не способствуют распространению этой методики⁴. Во многих странах специалисты по заболеваниям костей используют другие доступные технологии, такие как количественное УЗИ, ДРА периферического скелета, рентген кисти руки или оценку клинической картины.

После появления количественного ультразвукового исследования (КУЗ), применяемого для различных костей скелета, в т.ч. конечностей⁵, наряду с отсутствием соответствующих специальных методических рекомендаций, сложилась огромная неопределенность в применении результатов этой методики для оказания помощи отдельным пациентам в клинической практике. Тем не менее, у КУЗ есть ряд преимуществ перед ДРА при раннем выявлении заболевания: низкая себестоимость, размер оборудования, мобильность, стоимость эксплуатации, отсутствие необходимости участия рентгенлаборантов и оборудования специальных помещений, а также отсутствие ионизирующего излучения, обеспечивают большую доступность этого метода диагностики, особенно в развивающихся странах или там, где возмещение затрат на ДРА является существенным вопросом. В 2007 году Международное общество клинической денситометрии (ISCD) в «Официальных положениях об адекватном применении методики КУЗ в клинической практике» подняло вопрос об этих неопределенностях (применение КУЗ в клинической практике для оценки риска переломов, диагностика остеопороза, начало лечения, контроль над процессом лечения, обеспечение и контроль качества лечения), основываясь на обзоре актуальных на тот момент времени существенных доказательств⁶, и приняло эти рекомендации в Азиатско-тихоокеанском регионе⁷. В дальнейшем эти рекомендации были доказаны в инициативе ISCD - IOF FRAX 2010 года⁸ и недавно опубликованном мета-анализе с участием 55 164 женщин и 13 742 мужчин⁹. Однако эти положения главным образом были ориентированы на аппараты КУЗ для пяточной кости.

Целью данного прямого сравнительного обзора является узнать, можно ли, полагаясь на отдельные литературные источники, с достаточной степенью уверенности признать справедливыми официальные положения Международного общества клинической денситометрии в отношении КУЗ в отношении ультразвуковых аппаратов Omnisense (BeamMed Ltd, Israel), и являются ли утверждения производителя касательно применения этих аппаратов обоснованными.

Технологическое разнообразие КУЗ аппаратов

- *Значения плотности костей, полученные с помощью разных устройств КУЗ нельзя сравнивать напрямую (Официальное положение ISCD⁶).*

Технологическое разнообразие КУЗ аппаратов не является новым явлением в области медицины. Действительно, несмотря на то, что ДРА является «золотым стандартом» для диагностики остеопороза, между производителями и моделями аппаратов имеются большие различия. В результате нельзя сравнивать абсолютные значения МПК, общего параметра для всех аппаратов ДРА, полученные на аппаратах разных моделей и разных производителей. Аппараты ДРА принято классифицировать на рентгеновские аппараты с веерным, остронаправленным или конусным излучением. Степень технического разнообразия аппаратов КУЗ и параметров исследований гораздо больше, чем обычно обнаруживают у аппаратов ДРА. Это усиливает сложности, возникающие при сравнении измерений, полученных на разных аппаратах КУЗ, и может привести к неверному истолкованию результатов. Поэтому непосредственное сравнение аппаратов КУЗ не может быть выполнено без возникновения существенных погрешностей, то есть результаты, полученные на одном аппарате КУЗ нельзя перенести на другой технически отличный аппарат. Это положение также верно для ультразвуковых аппаратов Omnisense.

Ультразвуковые аппараты Sunlight Omnisense / MiniOmni – первые неинвазивные аппараты, которые способны измерят скорость прохождения звука через кость (SOS) в более чем одной точке скелета. Устройство состоит из основного блока и небольших ручных датчиков, каждый из которых подходит для измерения SOS в нескольких специальных точках скелета, например, в дистальной трети лучевой кости, средней трети фаланги пальца, пятой плюсневой кости и средней трети диафиза большеберцовой кости. Все типы аппаратов Sunlight Omnisense измеряют SOS по технологии, основанной на традиционных законах физики (критический угол распространения ультразвуковой волны) применимых к трансмиссии ультразвуковой волны вдоль кости¹⁰⁻¹³. Однако важно отметить, что при сравнении результатов, полученных на одном участке скелета, существенных различий между аппаратами Sunlight разных моделей обнаружено не было¹⁴. Тем не менее, что касается ДРА, ожидать одинаковых результатов на разных участках скелета не приходится (например, на лучевой кости и большеберцовой кости)

Было доказано, что **SOS отражает степень прочности костей**¹⁰⁻¹³. Действительно, в различных работах четко указано, что SOS, измеренная на лучевой кости или большеберцовой кости, связана с толщиной и плотностью кортикального слоя, а также в некоторой степени его пористости. Если кортикальный слой тонкий по отношению к длине волны, то звуковые волны проникнут в трабекулярный слой, который находится непосредственно под кортикальным. Кроме того, результаты указывают на то, что аксиальная трансмиссия из разных доступов позволяет оценить различные механические параметры кости (например, критическую нагрузку). Сочетание разных методик аксиальной трансмиссии должно дать качественный прогноз касательно механических параметров кости и, соответственно, в отношении риска переломов.

В заключение отметим, что измерения SOS отражают несколько разных качеств костей, таких как, плотность, упругость, толщина кортикального слоя и, в меньшей степени, микроархитектура кости, **таким образом, способствуя получению более полной картины ломкости кости, чем при оценке только минеральной плотности кости методом ДРА.**

Можно ли применять КУЗ для оценки риска переломов?

- *Единственным утвержденным участком скелета, на котором выполняется КУЗ в клинической практике при остеопорозе, является пяточная кость (Официальное положение ISCD 6).*

Это положение было добавлено несколько лет назад, когда было недостаточное количество публикаций об аппаратах КУЗ, применяемых на других костях, кроме пяточной. С того времени, ситуация существенным образом изменилась – появилось более 60

публикация об ультразвуковых аппаратах Omnisense, посвященных распознаванию переломов¹⁵⁻³⁰, прогнозированию переломов³¹⁻³⁴, возрастным изменениям³⁵⁻³⁷, стратегии проведения профилактических исследований³⁸⁻⁴¹, наблюдениям за состоянием костной системы с проведением лечения и без него⁴²⁻⁴⁸, вторичному остеопорозу⁴⁹⁻⁵² и другие публикации.

- *Утвержденные аппараты КУЗ для пяточной кости используются для прогнозирования патологических переломов у женщин в постклимактерическом периоде (риск переломов бедренной кости, позвоночника и глобальный риск переломов) и мужчин старше 65 лет (переломы бедренной и других костей, кроме позвоночника), независимо от МПК, измеренной методом центральной ДРА (Официальное положение ISCD - IOF^{6,8}).*
- *Различные аппараты КУЗ должны проходить отдельную независимую валидацию в отношении прогнозирования риска переломов в ходе проспективных исследований или путем доказывания эквивалентности какому-либо клинически утвержденному аппарату (Официальное положение ISCD 6).*
- *Противоречивые результаты КУЗ пяточной кости и ДРА центрального скелета встречаются довольно часто, но не обязательно свидетельствуют о методологических ошибках (Официальное положение ISCD 6).*

С большей уверенностью можно говорить о том, что в целом КУЗ других костей, кроме пяточной, основанное на аксиальной трансмиссии ультразвуковой волны может различать большие с патологическими переломами при остеопорозе (бедренной кости, позвоночника, любые другие патологические переломы) от больших соответствующего возраста из контрольной группы без таких переломов¹⁵⁻³⁰. Результаты большинства этих исследований, хотя метод и является немного менее чувствительным, чем УЗИ пяточной кости, не зависели от МПК и возраста больных и подтвердили, что сочетание КУЗ и измерений МПК может улучшить точность выявления женщин, у которых в будущем возможен перелом.

Эффективность КУЗ пяточной кости, основанное на аксиальной трансмиссии ультразвуковой волны, в прогнозировании переломов, наблюдаемая в перекрестных исследованиях, была подтверждена некоторыми проспективными исследованиями, но не всеми³¹⁻³⁴. Действительно, первое проспективное исследование, проведенное Lee SH et al.³³ не смогло продемонстрировать возможность прогнозирования патологических переломов по SOS лучевой и большеберцовой костей. Однако это исследование имело значительное ограничение, связанное со слишком большими возрастными различиями между группами, которые не удалось полностью скорректировать статистическими методами и которые объясняют эти частично отрицательные результаты. Предыдущая попытка Dobnig et al.³¹ проводилась на популяции пожилых женщин, проживающих в домах престарелых. Т.к. переломы новые переломы бедренной и других костей, кроме позвоночника, были связаны с измерениями на аппарате Achilles+ SI (OP 1,3 (1,1-1,4) и 1,1 (1,02-1,3), соответственно), результаты измерений SOS фаланги пальца или лучевой кости на аппарате Omnisense не прогнозировали перелом. Но опять же объем выборки был очень маленьким, а следованная популяция весьма специфичная. На самом деле, даже Achilles+ показал пограничные результаты, которые были почти в два раза ниже результатов, о которых сообщалось в литературных источниках. Наиболее важные положительные и устойчивые результаты были получены в крупном проспективном канадском исследовании³⁴. Целью этого проспективного исследования было оценить возможность прогноза переломов в течение пятилетнего периода наблюдения с помощью аппарата КУЗ Beam-Med (ранее Sunlight) Omnisense. В общей сложности 1108 мужчин и 2633 женщины прошли КУЗ-исследование большеберцовой кости, лучевой кости и фаланги пальца в рамках Канадского многоцентрового исследования остеопороза. В течение периода наблюдения было зарегистрировано 204 перелома. Когда все случаи переломов были изучены, увеличение SOS на 150 м/с было ассоциировано со снижением риска переломов на 25% при измерении на лучевой кости (OR=0,746, p<0,001), на 30% при измерении на большеберцовой кости (OR=0,701, p<0,001) и на 7% при измерении на фаланге пальца (OR=0,929, не указано). Для переломов, кроме переломов позвоночника (n=187), увеличение SOS на 150 м/с было ассоциировано с уменьшением риска переломов на 26% при измерении на лучевой кости (OR=0,743, p <0,001), на 30 % при измерении на большеберцовой кости и на 8% на фаланге пальца (OR=0,923, не указано). В лучевой и большеберцовой костях изменение скорости звука приблизительно на одну единицу стандартного отклонения было связано с изменением прогноза пятилетнего риска переломов на 25-30%. Авторы сделали вывод, что аппарат Beam-Med Omnisense доказал эффективность в оценке риска переломов. **Нужно помнить, что для аппарата КУЗ для пяточной кости, противоречивые результаты исследований лучевой кости, большеберцовой кости и фаланги пальца и ДРА центрального скелета, которые встречаются довольно часто, не обязательно свидетельствуют о методологических ошибках, скорее вызваны тем, что эти методики абсолютно никак не связаны между собой.**

В заключение, все эти исследования дали противоречивые (в основном положительные) результаты об эффективности применения аппаратов Omnisense на разных участках скелета. Однако по данным последнего проспективного исследования SOS лучевой и большеберцовой костей (не фаланг пальцев) в сочетании с клиническими факторами риска достаточно эффективно прогнозируют возможность патологических переломов у женщин в период постменопаузы (бедренной кости, позвоночника, любые другие патологические переломы). Потребуется проведение дополнительных исследований на фалангах пальцев, чтобы закрепить эти выводы, проспективных и (или) других исследований большой популяции.

Можно использовать КУЗ для диагностики остеопороза?

- *Диагностическая классификация ВОЗ применима только для T-критериям, полученным в результате ДРА шейки бедра, тела бедренной кости, поясничного отдела позвоночника или трети (33%) лучевой кости, потому что T-критерии, полученные иными методами, не эквивалентны T-критериям, полученным методом ДРА (Официальное положение ISCD⁶).*

Это положение полностью справедливо и для аппаратов Omnisense. Действительно, классификация МПК (ВОЗ) была создана с использованием методики центральной ДРА на указанных участках скелета по референсной базе женщин европеоидной расы в постклимактерическом периоде¹. Критерии ВОЗ нельзя применять к другим методикам и другим участкам скелета. Значение T-критерия

ВОЗ менее -2,5 указывает на наличие остеопороза приблизительно у 30% женщин в постклимактерическом периоде, что также приближено среднему пожизненному риску возникновения патологических переломов при остеопорозе (позвочника, бедренной кости и предплечья). Если диагностический порог Т-критерия -2,5 будет применяться для аппаратов КУЗ, риска расхождений в количестве женщин, которым диагностирован остеопороз, не избежать.

Из-за подобных различий и особенностей классификации остеопороза ВОЗ, это положение может применяться только для МПК бедренной кости, позвоночника и трети лучевой кости.

В заключении, критерии классификации остеопороза ВОЗ, разработанной для измерений ДРА позвоночника, бедренной кости и трети лучевой кости, не применимы для КУЗ, хотя исследования Weiss^{17, 35} оспаривают этот факт. Можно рассчитать специальные значения для аппарата Omnisense и использовать их при подходе с сортировкой больных, описанном в следующем параграфе.

Можно использовать КУЗ для начала лечения или дальнейших оценок?

- *Центральное ДРА позвоночника и бедренной кости является предпочтительным методом для выбор метода лечения, и по возможности должен использоваться именно он. Однако если выполнение центрального ДРА не возможно, при достаточно высокой вероятности переломов по оценке КУЗ с применением предельных величин референсной базы аппарата в сочетании с клиническими факторами риска, можно начать медикаментозное лечение (Официальное положение ISCD⁶).*

Доступные пороги терапевтического вмешательства изменяются при наличии или отсутствии клинических факторов риска переломов или различных клинических факторов риска, используемых в качестве функции профессиональной группы, предлагающих определенные рекомендации. Обычно порог МПК для инициации лечение выше, при наличии клинических факторов риска. Основные параметры, связанные с КУЗ исследованием костей, в частности измерение SOS, ассоциируются с общей прочностью кости 10-13. Прочность кости связана с плотностью костной ткани, архитектурой кости (макро- и микро), ремоделированием кости, а также степенью минерализация костной ткани. По всей видимости, эти факторы действуют взаимосвязано для поддержания общего качества и прочности костей на должном уровне, чтобы выполнить их функции, сохранить их целостность и устойчивость к переломам. Ключевой клинический вопрос заключается в том, будет ли для людей с высоким риском переломов по оценке КУЗ в значительной степени благоприятным лечение антирезорбтивными препаратами или другими специальными лекарственными средствами против остеопороза. В настоящее время, нет данных каких-либо рандомизированных клинических исследований за сокращение риска перелома у больных, отобранных для лечения по результатам КУЗ измерений. Но мы вынуждены столкнуться с определенным парадоксом: лечение одобренными антирезорбтивными препаратами связано с сокращением риска переломов, которое непропорционально больше, чем увеличение МПК, по данным ДРА. Другими словами, лекарства против остеопороза улучшают прочность кости таким образом, который не полностью зависит от МПК. Учитывая прочную и положительную связь между параметрами КУЗ и прочностью кости, маловероятно, что прочность кости увеличится при лечении, если значения КУЗ уменьшаются.

- *КУЗ пяточной кости в сочетании с клиническими факторами риска могут использоваться для выявления групп населения с очень низким уровнем вероятности возникновения переломов, которым может не понадобится дополнительная диагностика (Официальное положение ISCD⁶).*

Учитывая способность КУЗ большеберцовой и лучевой костей предсказать возможность патологического перелома, и ограниченными возможностями применения центрального ДРА в некоторых географических областях, было предложено, что КУЗ можно использовать для сортировки больных. Действительно, можно определить специфические пороги для идентификации пациентов с высоким или низким риском развития остеопороза. Этот подход был предложен Британским Национальным обществом остеопороза (NOS) для использования пДРА и других методов исследования^{53, 54}. Были заданы верхние и нижние значения параметров пДРА с 90%-й чувствительностью для верхнего порога и 90%-й специфичностью для нижнего порога для идентификации пациентов со значением Т-критерия бедренной кости или позвоночника -2,5 или ниже, по данным центрального ДРА. На пороге или выше 90%-й чувствительности, вероятность развития остеопороза была очень низка, при этом ложноотрицательными были признаны данные только 10% субъектов. С другой стороны, может использоваться 90%-я специфичность для определения субъектов с высокой вероятностью остеопороза. При этом процент ложноположительных субъектов так же низкий (10 %). При таком подходе сортировки пациентов определяются верхние и нижние пороги для каждого аппарата КУЗ и участка скелета так, чтобы пациенты с остеопорозом бедренной кости или позвоночника по данным ДРА были идентифицированы с 90%-й чувствительностью и 90%-й специфичностью. У пациентов, результаты КУЗ которых ниже нижнего порога, вероятно разовьется остеопороз в бедренной кости или позвоночнике; у пациентов с результатом выше верхнего порога остеопороз маловероятен, в то время как пациентам, чьи результаты лежат между этими порогами, потребуются ДРА для определения МПК бедренной кости и позвоночника для уточнения диагноза⁶. Тем не менее, сложно определить порог «высокого риска» с достаточной степенью уверенности, который позволит определить пациентов, которым помогут лекарства против остеопороза. Для частичного решения этой проблемы, при низких значениях КУЗ параметров мы рекомендуем учитывать основные клинические факторы риска для выбора способа лечения. Сложность применения клинических факторов риска для отдельных пациентов заключается в отсутствии количественных данных. Действительно, эти параметры обычно являются категориальными и значение каждого из них может изменяться. Чтобы разрешить эти сложности, Т-критерий, специфический для определенного аппарата, можно заменить расчетом вероятности патологических переломов с учетом градиенты риска параметров КУЗ и клинических факторов риска. Высокий и низкий риски вероятности помогут определить стратегию лечения для конкретного пациента.

Поэтому можно запланировать несколько сценариев:

- (1) Если доступность ДРА ограничена из-за финансовых и (или) инфраструктурных проблем, КУЗ может применяться в диагностических целях независимо от ДРА и с учетом клинических факторов риска;
- (2) Там, где осведомленность об остеопорозе недостаточна, или где возможности проведения аксиальной ДРА не достаточны, чтобы удовлетворить потребности населения, в большинстве случаев для диагностики может использоваться КУЗ в сочетании с оценкой клинических факторов⁵⁵. При этом ДРА можно использовать для дифференцирования пациентов, вероятность возникновения перелома у которых лежит в среднем диапазоне. Такой подход подразумевает, что КУЗ и клинические факторы риска могут использоваться для идентификации людей с очень низким риском, которые не нуждаются в дальнейшей оценке, а также пациентов с очень высоким риском, чтобы начать их лечение (аналогично, шкала оценки вероятности возникновения переломов (FRAX) без МПК⁵⁶). Любой пациент в промежуточной группе риска будет направляться на дополнительное обследование, например ДРА. Этот подход, по-видимому, совпадает с новой рекомендацией ISCD 2007 года⁶.

Можно использовать КУЗ для контроля лечения?

- *КУЗ нельзя использовать для контроля воздействия на костную систему при лечении остеопороза (Официальное положение ISCD⁶).*

Контроль лечения зависит от точности аппарата, эффективности такого лечения на определенном участке скелета, а также функции величины терапевтического эффекта. В настоящее время проведено немного исследований, оценивающих влияние фармакологического лечения на параметры КУЗ, и очевидно недостаточно крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Принимая во внимание различные исследования, упомянутые выше⁴²⁻⁴⁸, нет никаких явных доказательств клинической пользы КУЗ при контроле лечения. Однако наилучшие результаты связаны с гормонозаместительной терапией. Относительно первого было заявлено, что клинический интерес ограничен, поскольку оно непродолжительное. Второе намного более интересно и могло бы использоваться как таковое, с учетом того, что главное ограничение – то, что это открытое исследование без реальной группы плацебо-контроля. Удивительно, SOS большеберцовой кости показывает хорошие результаты при контроле по сравнению с другими участками скелета на ультразвуковом аппарате Omnisense, но, тем не менее, не превосходит измерения МПК. Важнее то, что по неясным причинам текущие методы лечения остеопороза не всегда ассоциируются с измеримыми изменениями на участках периферического скелета в зависимости от области интереса и используемого устройства. Остается неизвестным, является ли это проблемой точности измерений или просто относительное отсутствие реакции на лечение на периферических участках (или комбинация этих двух факторов). По существу ни один тип аппаратов КУЗ не рекомендуется для контроля лечения отдельных пациентов.

Однако теоретически, если аппарат достаточно точный, по крайней мере, он должен быть в состоянии контролировать состояние костей в течение длительного периода. Это справедливо для аппаратов Omnisense¹⁵⁻⁴⁸. Действительно, большинство исследований показало точность *in vivo* менее 1% как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде, что, по-видимому, очень хорошо. Однако нужно с осторожностью относиться к точности сравнения результатов, полученных на аппаратах разных производителей. Действительно, если мы будем определять точность некоторых аппаратов при измерении SOS пяточной кости, то она будет в диапазоне 0.3 %. Однако эти результаты полностью вводят в заблуждение, так как во внимание не принят биологический диапазон параметров (например, «потеря костной массы» в течение жизни по оценке SOS). Поэтому нужно принимать во внимание нормативный биологический диапазон или в качестве замены квадратический коэффициент вариации (% ККВ) по следующей формуле: среднеквадратический коэффициент вариации (СККВ), разделенный на (четырежды стандартное отклонение по популяции, разделенное на среднее арифметическое по популяции). Так, стандартизированная точность аппарата Omnisense отлично выровнена с другими точными ультразвуковыми аппаратами для пяточной кости.

В заключение, несмотря на то, что обычно сообщается об очень хорошей точности, на настоящий момент КУЗ не может использоваться для контроля состояния костей при лечении остеопороза. Однако нормальный контроль состояния костей в постклимактерическом периоде вполне осуществим.

Что должно указываться в заключении количественного ультразвукового исследования?

- *В заключение КУЗ должны включаться следующие стандартные элементы (Официальное положение ISCD⁶):*
 - *дата проведения исследования, демографические данные (ФИО, дата рождения или возраст, пол), направляющий доктор, имена тех, кому следует направить копию заключения, назначения для исследования, производитель и модель аппарата, версия программного обеспечения, значения измерений, референсная база, участок скелета/область интереса, качество исследования, ограничения для проведения исследования, в т.ч. заявление о том, что диагностическая классификация ВОЗ не применима T-критериям, полученным из измерений КУЗ, клинические факторы риска, оценка риска переломов, общее суждение о том, что медицинская оценка вторичных причин низкой МПК может быть уместным)*
- *Заключение может включать следующие необязательные элементы (Официальное положение ISCD⁶):*

- *Рекомендации по контрольным исследованиям*
- *Рекомендации по фармакотерапии и другим немедикаментозным методам лечения*

Подобный список полностью согласуется с аппаратами КУЗ любого типа, в том числе серий Omnisense.

Каковы критерии обеспечения и контроля качества для КУЗ?

- *Операторы и специалисты КУЗ должны пройти обучение и практику на определенном аппарате перед его эксплуатацией в клинических условиях (Официальное положение ISCD⁶⁾.*
- *Должны регулярно проводиться процедуры контроля качества (Официальное положение ISCD⁶⁾.*

Среди технических проблем, потенциально оказывающих влияние на практичность КУЗ - зависимость измерений от температуры и акустической связи, свойства мягких тканей, вокруг кости и отсутствие общепринятого КУЗ фантома для перекрестной калибровки между сканерами. Производители ультразвуковых аппаратов выпускают свои фантомы, но они не являются антропометрическими, что осложняет контроль качества и перекрестную калибровку между сканерами⁵⁷⁻⁵⁹. Что касается аппаратов Omnisense⁵⁸, на сегодняшний день, оператор имеет инструкции ежедневно выполнять проверку качества системы при включении аппарата, проводя измерения каждым датчиком. Эта процедура проверки разработана для ежедневной проверки точности всей системы Omnisense. Датчик помещается в поверхность фантома (с использованием геля для УЗИ), и выполняется стандартное измерение SOS. В конце измерений оператор просит ввести SOS фантома, скорректированную на температуру фантома (см. ниже). Далее выводится график истории измерений с диапазоном применимости вокруг ожидаемых значений, скорректированных на температуру, и точки измерений. Показана история измерений, на выбор оператора, за прошлый месяц, прошлые три месяца, прошлый год или вся история. Если по какой-то причине значение измерения находится вне диапазона применимости, оператор должен проконсультироваться со службой технической поддержки. Каждый аппарат Omnisense (в т.ч. MiniOmni) снабжен фантомом Perspex, на котором имеется полоска-термометр для определения правильной температуры фантома. К фантому прикреплена таблица соответствия для считывания скорректированной SOS с учетом температуры фантома. Погрешность считывания SOS составляет ± 3 м/с.

В заключение, обязательным условием для выполнения исследований хорошего качества является контроль работы и стабильности аппаратов в ходе проведения регулярных контрольных измерений с учетом температуры на соответствующих фантомах. Кроме того, должно проводиться специальное обучение на определенном аппарате КУЗ, чтобы оператор был знаком с со специфическими требованиями КУЗ измерений. Действительно, на большинстве аппаратов оператор не влияет на результату исследования после записи сигнала (т.е., анализ сканирования не производится).

Можно использовать КУЗ для детей?

Официального положения ISCD по использованию КУЗ у детей нет⁶⁰, главным образом из-за недостатка информации на момент проведения Конференции по достижению консенсуса. Однако идея о профилактике остеопороза начиная с детского возраста находит все большее количество приверженцев⁶⁰. Хрупкость костей в течение жизни обусловлена в большей степени плотностью и геометрическими свойствами костей. Большинство исследований костей у педиатрических больных для оценки минерального состава и плотности костей полагаются на ДРА. Однако методом ДРА выполняются измерения минеральной плотности участков костной системы, которые у детей естественным образом искажаются из-за размера тела ребенка. Поэтому требуются модификации программного обеспечения из-за меньшего размера костей и меньшей площади окружающих мягких тканей у детей младшего возраста. В сфере исследования костей у педиатрических больных растет интерес к периферической количественной компьютерной томографии (пККТ) благодаря возможности оценивать и плотность, и геометрические свойства костей. В отличие от двухмерной методики визуализации ДРА, методом пККТ получают аутентичные трехмерные измерения плотности кортикального слоя кости и губчатого вещества⁶¹. Однако, принимая во внимание проблему подвергания детей ионизирующему излучению, в последнее время очевидна устойчивая тенденция использования КУЗ с периода новорожденности до подросткового возраста. Было опубликовано более 20 работ, посвященных теме применения ультразвуковых аппаратов Omnisense⁶²⁻⁹⁰, и в большинстве из них говорится о положительных результатах с поправкой на пол, пубертатный статус и т.д., которые внушают надежды. Возможно, сегодня еще тяжело достичь согласия в том, как его использовать в клинической практике, поскольку педиатрическая область очень обширна, но все-таки заслуживает применения КУЗ в качестве вспомогательного метода диагностики для получения дополнительной информации, чтобы принимать решения с большей уверенностью^{69,89,90}.

Соответствует ли требованиям предполагаемое производителем использование аппарата?

- *Ультразвуковой аппарат Sunlight Omnisense 7000 / 8000 / MiniOmni является неинвазивным устройством для количественного измерения скорости распространения ультразвуковых волн вдоль костей («скорость звука» или «SOS», измеряется в м/с) у взрослых и детей. SOS позволяет «измерить» хрупкость костей⁹¹.*

- *Результат также выражается значением Z-критерия, и для взрослых – T-критерия, и может использоваться в сочетании с другими клиническими факторами риска в помощь врачу при диагностике остеопороза и других заболеваний, ведущих к снижению прочности кости и, в конечном счете, при определении риска переломов⁹¹.*
- *Случайная ошибка при измерении SOS на аппарате Omnisense 7000 / 8000 /MiniOmni достаточно низкая по сравнению с ожидаемым годовым изменением измерений у пациентов, поэтому этот параметр подходит для контроля изменения состояния костей в годы ускоренного роста и в первые годы после менопаузы (т.е. в возрасте приблизительно 50-65 лет)⁹¹.*

Основываясь на обзорах литературных источников, можно сделать вывод, что при должном использовании с соблюдением правил надлежащей клинической практики и ограничений для клинического использования, ультразвуковой аппарат Omnisense соответствует описанному выше предполагаемому использованию.

Список литературы:

- 1- WHO. 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, World Health Organization.
- 2- IOF Report 2008. Statistics and Facts
- 3- Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*, 2007. 18 (8): 1033-46.
- 4- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al.; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):399-428. Epub 2008 Feb 12. Review. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2008 Jul;19(7): 1103-4.
- 5- Njeh CF and Hans D . Commercial Ultrasound Instrument, In The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray and absorptiometry and ultrasound in Clinical practice, Blake GM, Wahner HW, Fogelman I (eds) .Martin Dunitz Ltd, 1999; pp127-146.
- 6- Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S et al. 2008 Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J.Clin.Densitom*. 11[1]: 163-187.
- 7- Kung AW, Wu CH, Itabashi A, et al. International society for clinical densitometry official positions: Asia-pacific region consensus. *J Clin Densitom* 2010; 13: 346-51
- 8- Hans D, Kanis JA, Baim S, et al. Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom*. 2011 Jul-Sep;14(3):171-80.
- 9- Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):143-53. Epub 2011 Oct 27.
- 10- H. Sievänen, S. Cheng, S. Ollikainen and K. Uusi-Rasi Ultrasound velocity and cortical bone characteristics in vivo. *Osteoporos Int* (2001) 12:399–405
- 11-Bossy E, Talmant M, Peyrin F, et al. An in vitro study of the ultrasonic axial transmission technique at the radius: 1-MHz velocity measurements are sensitive to both mineralization and intracortical porosity. *J. Bone Miner Res*. 2004 Sep;19(9):1548-56. Epub 2004 Jun 2.
- 12- C.F. Njeh, D. Hans, C. Wu, et al. An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen. *Medical Engineering & Physics* 21 (1999) 651–659.
- 13- C. Wu, D. Hans, Y. He, et al. Prediction of bone strength of distal forearm using radius bone mineral density and phalangeal Speed of Sound. *Bone Vol. 26, No. 5 May 2000:529–533*.
- 14- Omnisense Series: FDA equivalent report 2011
- 15- Hans D, Srivastav SK, Singal C, et al. Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device improve discrimination of hip fracture? *J Bone Miner Res* 1999;14 :644-51.
- 16- Barkmann R, Kantorovich E, Singal C, et al. New method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites. *J of Clin Densitom* 2000;3:1–7.
- 17- Weiss M, Ben-Shlomo A, Hagag P, Ish-Shalom S. Discrimination of proximal hip fracture by quantitative ultrasound measurement at the radius. *Osteoporos Int* 2000 ;11:411–16.
- 18- Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*. 2001; 12(6):456-64.
- 19- Njeh CF, Saeed I, Grigorian M, et al. Assessment of bone status using speed of sound at multiple anatomical sites. *Ultrasound Med Biol*. 2001 Oct;27(10):1337-45.
- 20- Knapp KM, Blake GM, Fogelman I, et al. Multisite quantitative ultrasound: Colles' fracture discrimination in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:474–9.
- 21- Damilakis J, Papadokostakis G, Vrahoriti H, et al. Ultrasound velocity through the cortex of phalanges, radius, and tibia in normal and osteoporotic postmenopausal women using a new multisite quantitative ultrasound device. *Invest Radiol*. 2003 Apr;38(4):207-11.
- 22- Hans D, Genton L, Allaoua S, et al. Hip Fracture Discrimination Study. *J Clin Densitom* 2003;6:163-72.
- 23- Damilakis J, Papadokostakis G, Vrahoriti H, et al. Ultrasound velocity through the cortex of phalanges, radius, and tibia in normal and osteoporotic postmenopausal women using a new multisite quantitative ultrasound device. *Invest Radiol* 2003;38:207–11.
- 24- Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Can the WHO definition of osteoporosis be applied to multi-site axial transmission quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2004;15: 367–374.
- 25- Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, et al. Discrimination of hip fractures by quantitative ultrasound of the phalanges and the calcaneus and dual X-ray absorptiometry. *European Journal of Radiology* 2004;50: 268–72.
- 26- Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Bone mineral density-independent association of quantitative ultrasound measurements and fracture risk in women. *Osteoporos Int* 2004 ;15:942–7.
- 27- Clowes JA, Eastell R, Peel NFA. The discriminative ability of peripheral and axial bone measurements to identify proximal femoral, vertebral, distal forearm and proximal humeral fractures: a case control study. *Osteoporos Int* 2005 ;16:1794–802.

- 28- Boyanov M, Shinkov A, Nestorova R. Bone density measurement: quantitative ultrasound of the calcaneus and distal radius. A comparison with dual spectrum X-ray absorptiometry Dtsch Med Wochenschr. 2007 Apr 20;132(16):869-73.
- 29- Zhao Liang, Ren Sumei, Tang Hai, Luo Xiansheng. Assessment of the relationship between quantitative ultrasound measurement SOS (T) and hip BMD in population with and without osteoporotic fractures in the females
- 30- Lin Hua, Bao Lihua, Han Zubin et al. Usefulness of DXA and QUS measurement in predicting vertebral fracture in osteoporotic patient.
- 31- Dobnig, H., Piswanger-Solkner, J.C., Obermayer-Pietsch, B., et al. Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92:1678-1686.
- 32- Cook RB, Curwen C, Tasker T, Zioupos P. Fracture toughness and compressive properties of cancellous bone at the head of the femur and relationships to non-invasive skeletal assessment measurements. Med Eng Phys. 2010 Nov;32(9):991-7. Epub 2010 Jul 31.
- 33- Lee SH, Khang YH, Lim KH, et al. Clinical risk factors for osteoporotic fracture: a population-based prospective cohort study in Korea. J Bone Miner Res. 2010 Feb;25(2):369-78.
- 34- Olszynski, WP, Brown, JP, Adachi, JD, et al. Peripheral quantitative ultrasound for the prediction of fracture over five years: The Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMOS). ECTS Conference proceeding – Athens, Greece, May 2011
- 35- M. Weiss, A.B. Ben-Shlomo, P. Hagag and M Rapoport Reference database for bone Speed of Sound Measurement by a Novel Quantitative Multi-site Ultrasound Device. Osteoporosis International 2000 (11)- 688-696
- 36- W.M. Drake, M. McClung, C.F. Njeh, et al. Multisite Bone Ultrasound Measurement on North American Female Reference Population. Journal of Clinical Densitometry, 2001, vol 4 (3), 239-248
- 37- S.R. Hayman, W.M. Drake, D.L. Kendler, et al. North American Male Reference Population for Speed of Sound in Bone at Multisite skeletal Sites. Journal of Clinical Densitometry, 2002, vol 5 (1), 63-71
- 38- Harris AC, Doucette WR, Reist JC, Nelson KE. Organization and results of student pharmacist bone mineral density screenings in women. J Am Pharm Assoc (2003). 2011 Jan-Feb;51(1):100-4.
- 39- Cook RB, Collins D, Tucker J, Zioupos P. Comparison of questionnaire and quantitative ultrasound techniques as screening tools for DXA. Osteoporos Int 2005;16:1565–75.
- 40- Tao B, Liu JM, Li XY, et al. An assessment of the use of quantitative ultrasound and the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians in determining the risk of nonvertebral fracture in postmenopausal Chinese women. J. Bone Miner Metab. 2008;26(1):60-5. Epub 2008 Jan 10.
- 41- Korableva N - Korableva NN, Life without Osteoporosis, New medical technologies magazine,2006, ISSN 1609-2163
- 42- Paggiosi MA, Clowes JA, Finigan J, et al. Performance of quantitative ultrasound measurements of bone for monitoring raloxifene therapy. J Clin Densitom. 2010 Oct-Dec;13(4):441-50. Epub 2010 Sep 17.
- 43- Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Weiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. Maturitas 2001;39:19–27.
- 44- Weiss M, Ben Shlomo P, Hagag P, et al. Effect of estrogen replacement therapy on speed of sound at multiple skeletal sites. Maturitas 2000;35:237–43.
- 45- Segal E, Dvorkin N, Lavy A, et al. Bone density in axial and appendicular skeleton in patients with lactose intolerance: influence of calcium intake and vitamin D status. J Am Col Nutr 2003;22:201-7.
- 46- Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Differential effects of hormone replacement therapy on bone mineral density and axial transmission ultrasound measurements in cortical bone. Osteoporos Int 2003;14:289–94.
- 47- Weiss M, Koren-Michowitz M, Segal E, Ish-Shalom S. Monitoring response to osteoporosis therapy with alendronate by a multisite Ultrasound Device. J Clin Densitom 2003;6:219–24.
- 48- Zadik Z, Sinai T, Borondukov E, et al. Longitudinal monitoring of bone accretion measured by quantitative multi-site ultrasound (QUS) of bones in patients with delayed puberty (a pilot study). Osteoporos Int. 2005 Sep;16(9):1036-41. Epub 2004 Dec 23.
- 49- Böttcher J, Pfeil A, Mentzel H, et al. Peripheral bone status in rheumatoid arthritis evaluated by digital X-ray radiogrammetry and compared with multisite quantitative ultrasound. Calcif Tissue Int 2006;78:25-34.
- 50- da Costa JA, de Castro JA, Foss MC. The evaluation of renal osteodystrophy with cortical quantitative ultrasound at various bone sites. Ren Fail. 2004 May;26(3):237-41.
- 51- Tao B, Liu JM, Zhao HY, et al. Differences between measurements of bone mineral densities by quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in type 2 diabetic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1670-5. Epub 2008 Mar 4.
- 52- Kang Doug-Bong, Qiu Ming-cal, Cao Ping, Liu Ping. Significance of ultrasound bone measurement in diagnosis of hyperthyroidism
- 53- Blake GM, Chinn DJ, Steel SA, et al. A list of device-specific thresholds for the clinical interpretation of peripheral x-ray absorptiometry examinations. Osteoporos Int 2005; 16: 2149-56
- 54- Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds: operational propositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. Osteoporos Int 2003; 14: 251-58.
- 55- Hans D, Durosier C, Kanis J et al. Assessment of 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: The EPISEM prospective cohort of 12958 elderly women. J Bone Miner Res. 2008 Jul;23(7):1045-51.
- 56- Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int. 2011 Sep;22(9):2395-411. Epub 2011 Jul 21. Review.
- 57- Fuerst T, Hans D, Njeh CF. Quality assurance in quantitative ultrasound. In Quantitative ultrasound: osteoporosis and bone status assessment Njeh CF, Hans D, Glüer CC, Fuerst F, Genant HK (eds). Martin Dunitz. 1999; pp 163- 174.
- 58- Hans D, Bo F, Fuerst T. Non heel quantitative ultrasound devices. In Quantitative ultrasound: osteoporosis and bone status assessment. Njeh CF, Hans D, Glüer CC, Fuerst F, Genant HK (eds). Martin Dunitz publishers. 1999. 145-162.
- 59- Pfeil A, Böttcher J, Mentzel HJ, et al. Multi-site quantitative ultrasound compared to dual energy X-ray absorptiometry in rheumatoid arthritis: effects of body mass index and inflamed soft tissue on reproducibility. Rheumatol Int. 2006 Oct;26(12):1084-90. Epub 2006 May 31.
- 60- Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. Pediatr Nephrol. 2010 Jan;25(1):37-47.
- 61- Zemel B, Bass S, Binkley T, et al. Peripheral Quantitative Computed Tomography in Children and Adolescents: The ISCD 2007 Pediatric Official Positions. J Clin Densitom 2008. Jan-Mar;11(1):59-74.
- 62- Nemet D, Dolfin T, Wolach B, Eliakim. A Quantitative Ultrasound Measurements of Bone Speed of Sound in Premature Infants.European Journal of Pediatric 2001;160:736–740.
- 63- Eliakim A, Nemet D, Wolach B. Quantitative ultrasound measurements of bone strength in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001 Feb;14(2):159-64.
- 64- Zadik Z, Price D, Diamond G. Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. Osteoporosis International.

2003 Oct;14(10):857-62.

- 65- Hartman C, Brik R, Tamir A, et al. Bone quantitative ultrasound and nutritional status in severely handicapped institutionalized children and adolescents. *Clin Nutr.* 2004 Feb;23(1):89-98.
- 66- Zadik Z, Sinai T, Borondukov E, et al. Longitudinal Monitoring of Bone Accretion Measured by Quantitative Multi-site Ultrasound (QUS) of Bone in Patients with Delayed Puberty (a pilot Study). *Osteoporosis International* 2005;16:1036–1041.
- 67- Liao XP, Zhang WL, He J, et al. Bone measurements of infants in the first 3 months of life by quantitative ultrasound: the influence of gestational age, season, and postnatal age. *Pediatr Radiol.* 2005 Sep;35(9):847-53.
- 68- Zadik Z, Sinai T, Zung A, Reifen R. Longitudinal monitoring of bone measured by quantitative multisite ultrasound in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Feb;39(2):120-3
- 69- Shchepliagina LA, Somokhina EO, Kruglova IV, Chibrina EA. Omnisense 7000 Ultrasound Bone sonometer: Benefits of Pediatric Use. *Medical Business* 3 (190). 2010
- 70- Liao XP, Zhang WL, He JM, et al. Examination of infant bone status with quantitative ultrasound at birth. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005 Feb;43(2):128-32 (In Chinese)
- 71- Tomlinson C, McDevitt H, Ahmed SF, White MP. Longitudinal changes in bone health as assessed by the speed of sound in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr.* 2006 Apr;148(4):450-5.
- 72- Pettinato AA, Loud KJ, Bristol SK, et al. Measurements in Adolescents and Young Adults. Effects of nutrition, puberty, and gender on bone ultrasound. *Journal of Adolescent Health* 2006;39:828–34.
- 73- Ashmeade T, Pereda L, Chen M, Carver JD. Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *Journal of Perinatology* (2007) 27, 693–696
- 74- McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. Changes in quantitative ultrasound in infants born at less than 32 weeks' gestation over the first 2 years of life: influence of clinical and biochemical changes. *Calcif Tissue Int.* 2007 Oct;81(4):263-9.
- 75- M Tshorny, FB Mimouni, Y Littner, et al. Decreased neonatal tibial bone ultrasound velocity in term infants born after breech presentation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Mar;20(3):415-24.
- 76- Gökçe-Kutsal Y., Atalay A., and Sonel-Tur B. Effect of Socio-Economic Status on Bone Density in Children: Comparison of Two Schools by Quantitative Ultrasound Measurement. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* (2007) 20, 53–58
- 77- Koo WW, Bajaj M, Mosely M, Hammami M. Quantitative bone US measurements in neonates and their mothers. *Pediatr Radiol.* 2008 Dec;38(12):1323-9.
- 78- Liao XP, Zhang WL, Yan CH, et al. Reduced tibial speed of sound in Chinese infants at birth compared with Caucasian peers: the effects of race, gender, and vitamin D on fetal bone development. *Osteoporos Int.* 2010 Dec;21(12):2003-11. Epub 2010 Feb 5.
- 79- Tansug N, Yildirim SA, Canda E, et al. Changes in quantitative ultrasound in preterm and term infants during the first year of life. *Eur J Radiol.* 2010 Apr 1. [Epub ahead of print]
- 80- Bajaj M, Koo W, Hammami M, Hockman EM. Effect of subcutaneous fat on quantitative bone ultrasound in chicken and neonates. *Pediatr Res.* 2010 Jul;68(1):81-3.
- 81- Christoforidis A, Economou M, Papadopoulou E, et al. Bone status of children with hemophilia A assessed with quantitative ultrasound sonography (QUS) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Oct;32(7):e259-63.
- 82- Holmes BL, Ludwa IA, Gammage KL, et al. Relative importance of body composition, osteoporosis-related behaviors, and parental income on bone speed of sound in adolescent females. *Osteoporos Int.* 2010 Nov;21(11):1953-7. Epub 2010 Jan 22.
- 83- Korakaki E, Damilakis J, Gourgiotis D, et al. Quantitative Ultrasound Measurements in Premature Infants at 1 Year of Age: The Effects of Antenatal Administered Corticosteroids. *Calcif Tissue Int.* 2010 Dec 23. [Epub ahead of print]
- 84- Koo WW, Bajaj M, Hockman EM, Hammami M. Bone ultrasound velocity in neonates with intrauterine growth deficit reflects a growth continuum. *J Clin Densitom.* 2011 Jan-Mar;14(1):28-32. Epub 2010 Nov 20.
- 85- Chen HL, Lee CL, Tseng HI, et al. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. *J Paediatr Child Health.* 2010 Nov;46(11):653-9.
- 86- Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, et al. Early High Calcium and Phosphorus Intake by Parenteral Nutrition Prevents Short-term Bone Strength Decline in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Feb;52(2):203-9.
- 87- Maltsev SV, Bogdanova AV, Zotov NA. Bone Status in adolescent of the Republic of Tatarstan. *Medical alphabet. Radiology* (1) 2011 (ISSN 2078-5631)
- 88- Schepliagina LA, Samokhina EO, Moisseva T.Yu. Qualitative Ultrasound Study in Children: Application of Sunlight Omnisense. *Russian Journal of Pediatrics*, (6) 2002. ISSN 1560-9561.
- 89- Schepliagina LA, Rimarchuk GV, Samokhina EO, et al. Bone Strength in Children: known and unknown facts – Tutorial. Moscow 2011 ISBN 978-5-4253-0120-8.
- 90- Schepliagina LA, Rimarchuk GV, Tyurina TK, et al. Decrease of Bone Strength in Children with Chronic Gastroduodenitis. Tutorial. Moscow 2011 ISBN 978-5-4253-0119-2.
- 91- BeamMed Ltd: Omnisense QUS series Intents to use internal document. 2011.