



DIDIER HANS

Center of Bone diseases, Bone and Joint Department, Lausanne University Hospital, Lausanne Switzerland

THE IMPORTANCE OF QUANTITATIVE ULTRASOUND IN THE EARLY DETECTION AND MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS

Can we adopt the QUS ISCD Position Statements to the Omnisense QUS series?

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?

Key messages

ISCD published position statements on heel QUS devices in 1997 follow-up by an update in 2010. The objective of this short head to head review was to see, if based on selective literatures search, one can extrapolated with sufficient level of confidence the QUS ISCD Position statements to the Omnisense QUS series and if the claims of the manufacturer in regards to the use of their devices are reasonable. In summary:

— *SOS measurements provide a more complete picture of the bone's fragility than Bone mineral density alone as assessed by DXA.*

— *Non-heel axial transmission QUS can discriminate those with osteoporotic fractures from age-matched controls without osteoporotic fracture.*

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 прохождения звука через кость (SOS) является более информативным методом оценки состояния костной ткани, чем только определение минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА).*

— *Discordant results between radius/tibia/phalanx QUS and central DXA, which are not infrequent, are not necessarily an indication of methodological error.*

— *From the latest prospective study, Radius and Tibia SOS estimate sufficiently the prediction of fragility fracture in postmenopausal women to be used in conjunction with clinical risk factors.*

— *QUS in conjunction with clinical risk factors can be used to identify a population at very low fracture probability in which no further diagnostic evaluation may be necessary.*

— *If central DXA cannot be done, pharmacologic treatment can be initiated if the fracture probability, as assessed by QUS using device specific thresholds and in conjunction with clinical risk factors, is sufficiently high.*

— *QUS cannot be used to monitor the skeletal effects of treatments for osteoporosis. Normal bone status follow-up in the postmenopausal period is however doable.*

Rational

According to the internationally accepted definition, osteoporosis is a progressive systemic skeletal disease characterized by a low bone mass and micro architectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture [1]. Osteoporotic fractures and specifically hip fractures increase dramatically with age and are responsible for considerable mortality. Therefore it is accepted as a major public health problem with huge associated cost. However, many studies have been conducted in the field of osteoporosis over the last two decades and several treatments have proven effective for the reduction of fracture risk and/or bone mineral density increase.

Osteoporosis is currently diagnosed by the occurrence of a low trauma vertebral or hip fracture (clinical diagnosis), or by measurement of bone mineral density as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) according to the World Health Organization (WHO) criteria [1].

Today at least two major challenges remain. The first is still related to the awareness to the disease or at least turning awareness into action. Indeed, from an International Osteoporosis Foundation (IOF) report, more than 70 % of the people at risk of osteoporosis have never been diagnosed nor screened [2]. This problem might be different depending on the countries (for example Europe versus Asia) but the overall aging of the population will amplify this phenomenon. The second major challenge is to better identify individuals at high risk of fracture who would benefit from intervention. Indeed,

— *Количественное ультразвуковое исследование (КУЗ), основанное на аксиальной трансмиссии ультразвуковой волны костей, кроме неточной, может помочь 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 потребоваться дополнительная диагностика.*

— *Если нет возможности выполнить ДРА центрального скелета, при достаточно высокой вероятности переломов по оценке КУЗ с применением предельных величин референтной 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 постменопаузальном периоде вполне осуществим.*

Предпосылки

Согласно принятому международному определению, остеопороз — это прогрессирующее системное заболевание костной системы, характеризующееся низкой костной массой и микроархитектурными повреждениями костной ткани, с последующим увеличением ломкости костей и подверженности переломам [1]. Частота патологических переломов при остеопорозе, в частности переломов бедренной кости, резко увеличивается с возрастом, что обуславливает 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, доказана эффективность нескольких методов лечения в уменьшении риска переломов и/или увеличении минеральной плотности костной ткани.

В настоящее время остеопороз диагностируется при возникновении травматических переломов нижних отделов позвоночника и бедренной кости (клинический диагноз) или по оценке минеральной плотности кости (МПК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии 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 скрининг [2]. Казалось бы, серьезность проблемы должна была отличаться в разных странах (например, в Европе по сравнению с Азией), однако демографическое старение населения расширяет географические границы этого явления. Вторая главная проблема — улучшение качества выявления людей с высоким риском возникновения переломов, которым поможет вмешатель-

bone density is one of the major determinants of bone strength and fracture risk, but it is not the only determinant/clinical risk factors (CRF), and considerable overlap exists in BMD values between individuals who develop fragility fractures and those who do not [3]. It is therefore of major importance to improve our strategy in detecting patients at high risk of fracture, who will benefit from treatments.

In practice, central DXA is unfortunately not universally available and in addition, currently raised reimbursement issues in many countries will not help the spreading of this technique [4]. In many countries, bone specialists use other available technologies, such as Quantitative Ultrasound (QUS), peripheral DXA, hand X-ray, or clinical judgment.

The introduction of quantitative ultrasound (QUS) applicable to different and peripheral skeletal sites [5], along with the absence of technology-specific guidelines, have created great uncertainty in applying the results of such technique to managing individual patients in clinical practice. Yet, QUS has several advantages over DXA, in early detection: Its lower cost, size, portability, operation cost, the lack of the need for a roentgen technician and a special room, and the lack of ionizing radiation lends to greater availability especially in the developing world or where DXA reimbursement become an issue. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) addressed these uncertainties (clinical applications of QUS for fracture risk assessment, diagnosis of osteoporosis, treatment initiation, monitoring of treatment, and quality assurance/quality control) in 2007 in its Official Positions on the appropriate clinical application of QUS, based on a review of the relevant evidence at that time [6], and has adapted these recommendations for use in the Asia-Pacific region [7]. These recommendations were further evidenced in the 2010 ISCD — IOF FRAX initiative [8] and in a meta-analysis just published recently on 55,164 women and 13,742 men [9]. However these statements were focused mostly on Heel QUS devices.

The objective of this short head to head review is to see, if based on selective literatures search, one can extrapolated with sufficient level of confidence the QUS ISCD Position statements to the Omnisense QUS series (BeamMed Ltd, Israel) and if the claims of the manufacturer in regards to the use of their devices are reasonable.

Technological diversity amongst QUS devices

— *For QUS, bone density measurements from different devices cannot be directly compared (ISCD Official Position [6]).*

Technological diversities amongst QUS devices are not a new concept in the medical field. Indeed, while DXA is the gold standard for the diagnosis of osteoporosis, there are major differences among manufactur-

ство 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 них [3]. Таким образом, чрезвычайно важно развивать и улучшать стратегию выявления пациентов с высоким риском переломов, которым можно помочь адекватными терапевтическими мероприятиями.

ДРА центрального скелета, к сожалению, не доступна повсеместно. Кроме того, актуальные для многих стран проблемы компенсации затрат не способствуют распространению этой методики [4]. Во многих странах специалисты по заболеваниям костей используют другие доступные технологии, такие как количественное УЗИ, ДРА периферического скелета, рентген кисти или оценку клинической картины.

После появления количественного ультразвукового исследования (КУЗ), применяемого для различных костей скелета, в том числе конечностей [5], наряду с отсутствием соответствующих специальных методических рекомендаций, возникла 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 рентгенолаборантов и оборудования специальных помещений, а также отсутствие ионизирующего излучения), которые обеспечивают большую доступность этого метода диагностики, особенно в развивающихся странах или там, где возмещение затрат на ДРА является существенной проблемой. 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 процесса лечения, обеспечение и контроль качества лечения), основываясь на обзоре актуальных на тот момент существенных доказательств [6], и приняло данные рекомендации в Азиатско-тихоокеанском регионе [7]. В дальнейшем эти рекомендации были подтверждены в инициативе ISCD — IOF FRAX 2010 года [8] и недавно опубликованном метаанализе с участием 55 164 женщин и 13 742 мужчин [9]. Однако эти положения главным образом были ориентированы на аппараты КУЗ для пяточной кости.

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

Технологическое разнообразие КУЗ-аппаратов

— *Значения плотности костей, полученные с помощью разных устройств для КУЗ, нельзя сравнивать напрямую (официальное положение ISCD [6]).*

Технологическое разнообразие КУЗ-аппаратов — не новое явление в области медицины. Действительно, несмотря на то что ДРА является золотым стандартом для диагностики остеопороза, между производителями и моделями аппаратов имеются большие раз-

ers and models. As a result, absolute value of BMD, the common parameter for all DXA devices, cannot be compared with different manufacturers and models. It is usual to categorize DXA into fan, pencil or cone beam X-ray devices. The degree of technical diversity of QUS devices and parameters is much larger than what is commonly found in DXA. This increases the difficulties in comparing measurements with different QUS devices and may lead to misinterpretation of results. Therefore direct comparison of the QUS devices cannot be performed without significant bias, i.e., results from one QUS device cannot be extrapolated to another one that is technologically different. This statement is also true for the Omnisense QUS devices.

The Sunlight Omnisense/Mini Omni Ultrasound Bone Sonometers are the first non-invasive ultrasound device capable of measuring bone speed of sound (SOS) at one or more skeletal sites. It is comprised of a Main Unit and small hand held probes, each designed to measure SOS at one or more specific skeletal sites such as the distal one-third of the radius, the proximal third phalanx, the fifth metatarsal and the mid-shaft tibia. All types of Sunlight Omnisenses measures SOS utilizing a technology based on well-established laws of physics (Ultrasound Critical Angle Propagation Chronometry) applied to the transmission of signals along the bone [10–13]. However it is important to note that no significant difference was found between the different Sunlight QUS models [14] when comparing the same skeletal sites. Nevertheless, as for DXA, one cannot expect forcedly to have the same results between skeletal sites (e.g. radius versus Tibia).

It has been shown that **SOS provides a measure of skeletal fragility** [10–13]. Indeed from these different papers it appears clearly that SOS at the radius or at the tibia is related to cortical thickness, cortical density as well as to some extent to its porosity. When we have a thin cortical shell in reference to the wavelength, then, the ultrasound waves will also travel in the trabecular bone layer immediately under the cortical shell. In addition, results suggest that different axial transmission approaches give access to different bone mechanical parameters (e.g. failure load). The association of different axial transmission techniques should be able to provide a good prediction of bone mechanical parameters, and should therefore be helpful for fracture risk prediction.

In conclusion, SOS measurements reflect several varied bone properties, such as density, elasticity, cortical thickness, and to a smaller extent micro-architecture, **thus providing a more complete picture of the bone's fragility than Bone mineral density alone as assessed by DXA.**

Can QUS be used for fracture risk assessment?

— *The only validated skeletal site for the clinical use of QUS in osteoporosis management is the heel (ISCD Official Position [6]).*

личия. 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 выше, чем традиционно у аппаратов ДРА. Это усиливает сложности, возникающие при сравнении данных, полученных на разных аппаратах КУЗ, и может привести к неверному истолкованию результатов. Поэтому непосредственное сравнение аппаратов КУЗ не может быть выполнено без 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 измерять скорость прохождения звука через кость в более чем одной точке скелета. Устройство состоит из основного блока и небольших ручных датчиков, каждый из которых подходит для измерения SOS в нескольких определенных 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 кости [10–13]. Однако важно отметить, что при сравнении результатов, полученных на одном участке скелета, существенных отличий между разными моделями аппаратов Sunlight обнаружено не было [14]. 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 или большеберцовой кости, связана с толщиной и плотностью кортикального слоя, а также в некоторой степени с его пористостью. 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 проверенным участком скелета, на котором выполняется КУЗ в клинической практике при остеопорозе, является пяточная кость (официальное положение ISCD [6]).*

This statement has been made couple years ago as at that time because of the insufficient number of publications for non-heel QUS devices. Since then, things changed substantially with more than 60 publications on Omnisense QUS devices on fracture discriminations [15–30], fracture prediction [31–34], age related changes [35–37], screening strategy [38–41], bone status follow-up with- without treatment [42–48], secondary osteoporosis [49–52], etc.

— *Validated heel QUS devices predict fragility fracture in postmenopausal women (hip, vertebral and global fracture risk) and men over the age of 65 (hip and all non-vertebral fractures), independently of central DXA BMD (ISCD — IOF Official Position [6, 8]).*

— *For QUS, different devices should be independently validated for fracture risk prediction by prospective trials or by demonstration of equivalence to a clinically validated device (ISCD Official Position [6]).*

— *Discordant results between heel QUS and central DXA are not infrequent and are not necessarily an indication of methodological error (ISCD Official Position [6]).*

It is becoming well established that overall, non-heel axial transmission QUS can discriminate those with osteoporotic fractures (hip, spine, any osteoporotic fracture) from age-matched controls without osteoporotic fracture [15–30]. Most of these studies outcome, although slightly less sensitive than heel ultrasound, were independent of BMD and age and demonstrated that the combination of QUS and BMD measurements may improve the accuracy of identification of women who will sustain a fracture.

The power of non-heel axial transmission QUS to predict fracture observed in cross-sectional studies has been confirmed by some but not all prospective studies [31–34]. Indeed, the first prospective study by Lee S.H. et al. [33] failed to demonstrate the ability of Radius and Tibia SOS to predict prospectively osteoporotic fracture. However this study has a major limitation related to a too large age difference between groups which could not be entirely adjusted by statistics explaining these partially negative results. A previous attempt was done by Dobnig et al. [31], but in a population of elderly women living in nursing homes Whereas incident hip and non-vertebral fracture risk was related to Achilles+ SI (HR 1.3 (1.1–1.4), respectively 1.1 (1.02–1.3)), Omnisense SOS phalange or radius was not predictive of fracture. But again the sample size was very small and the studied population very specific. In fact even the Achilles+ showed borderline results about twice as low as usually reported in the literatures. The most important positive and robust results are coming from a large prospective study

Это положение добавлено несколько лет назад, когда было недостаточно количество публикаций об аппаратах КУЗ, применяемых для анализа других костей, кроме пяточной. С того времени ситуация существенным образом изменилась — появилось более 60 публикаций об ультразвуковых аппаратах Omnisense, посвященных выявлению переломов [15–30], прогнозированию переломов [31–34], возрастным изменениям [35–37], стратегии проведения профилактических исследований [38–41], наблюдениям за состоянием костной системы с проведением лечения и без него [42–48], вторичному остеопорозу [49–52] и др.

— *Утвержденные для проведения КУЗ пяточной кости аппараты используются для прогнозирования патологических переломов у женщин в постменопаузальном периоде (риск переломов бедренной кости, позвоночника и общий риск переломов) и мужчин старше 65 лет (переломы бедренной и других костей, кроме позвоночника), независимо от МПК, определенной 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 они 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 помочь различать больных с патологическими переломами при остеопорозе (бедренной кости, позвоночника, любыми другими патологическими переломами) и больных соответствующего возраста из контрольной группы без таких переломов [15–30]. 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.

Наблюдаемая в перекрестных исследованиях эффективность КУЗ пяточной кости, основанного на аксиальной трансмиссии ультразвуковой волны, в прогнозировании переломов была подтверждена некоторыми проспективными исследованиями, но не всеми [31–34]. Действительно, первое проспективное исследование, проведенное С.Н. Lee 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 была предпринята Dobnig et al. [31], но тогда исследовали популяцию пожилых женщин, проживающих в домах престарелых. Так как 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 исследуемый объем выборки был очень маленьким, а популяция — весьма специфичной. На самом деле даже Achilles+ показал пограничные результаты, которые были почти в два раза

from Canada [34]. The purpose of this prospective investigation was to assess the ability of Beam-Med (previously Sunlight) Omnisense quantitative ultrasound (QUS) to predict fractures over a five year follow-up period. A total of 1108 men and 2633 women were assessed with QUS at the tibia, radius and phalanx sites as part of the Canadian Multi-center Osteoporosis Study. A total of 204 fractures were recorded over the follow-up period. When all fractures were considered, an increase of 150 m/s in the SOS measure was associated with a decrease of fracture risk by 25 % when measured at the radius ($HR = 0.746$, $p < 0.001$), by 30 % when measured at the tibia ($HR = 0.701$, $p < 0.001$) and by 7 % when measured at the phalanx ($HR = 0.929$, NS). When fractures were limited to only non-vertebral fractures (187 fractures), an increase in the SOS by 150 m/s was associated with a decrease in fracture risk by 26 % when measured at the radius ($HR = 0.743$, $p < 0.001$), by 30 % when measured at the tibia, and by 8 % when measured at the phalanx ($HR = 0.923$, NS). At the radius and tibia sites a change in SOS by approximately one standard deviation was associated with a 25–30 % change in five-year fracture risk. The Authors concluded that the Beam-Med Omnisense multisite ultrasound has demonstrated to be a valuable tool for fracture risk assessment. **One has to keep in mind that as for heel QUS device, discordant results between radius/tibia/phalanx QUS and central DXA, which are not infrequent, are not necessarily an indication of methodological error but rather due to the independence between the two techniques.**

In conclusion, all these studies showed contrasted (mostly positive) results about the positiveness of the Omnisense at difference skeletal sites. However from the latest prospective study, Radius and Tibia SOS (but not the phalanges) estimate sufficiently the prediction of fragility fracture in postmenopausal women (hip, vertebral and global fracture risk) to be used in conjunction with clinical risk factors. Additional studies would be needed for the phalanges to further strengthen these conclusions using either a prospective study and/or another large population based study.

Can QUS be used to diagnose osteoporosis?

— *The WHO diagnostic classification cannot be applied to T-scores from measurements other than DXA at the femur neck, total femur, lumbar spine or one-third (33 %) radius because those T-scores are not equivalent to T-scores derived by DXA (ISCD Official Position [6]).*

This statement is perfectly applicable to the Omnisense devices as well. Indeed, The WHO classification of BMD was established using central DXA technologies at specified skeletal sites with a female postmenopausal Caucasian reference database [1]. It is not possible to apply the WHO criteria to other

ниже результатов, о которых сообщалось в литературных источниках. Наиболее важные положительные и устойчивые результаты были получены в крупном проспективном канадском исследовании [34]. 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 учитывали все случаи переломов, увеличение SOS на 150 м/с ассоциировалось 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 достоверно). Когда выборку ограничили только невертебральными переломами ($n = 187$), увеличение SOS на 150 м/с ассоциировалось 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 достоверно). Изменение скорости звука в лучевой и большеберцовой костях 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. **Что касается аппарата КУЗ для пяточной кости, то следует помнить: противоречивые результаты исследований лучевой кости, большеберцовой кости и фаланги пальца и ДРА центрального скелета, которые встречаются довольно часто, не обязательно свидетельствуют о методологических ошибках, а 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 вероятность патологических переломов у женщин в период постменопаузы (бедренной кости, позвоночника, любых других патологических переломов). Потребуется проведение дополнительных исследований фаланг пальцев, чтобы закрепить эти выводы, а также проспективных и/или других исследований большей популяции.

Можно ли использовать КУЗ для диагностики остеопороза?

— *Диагностическая классификация ВОЗ применима только к T-критериям, полученным в результате ДРА шейки бедра, всей 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 ISCD [6]).*

Это положение полностью справедливо и для аппаратов Omnisense. Действительно, классификация МПК (ВОЗ) была создана с использованием методики центральной ДРА на определенных участках скелета по референтной базе женщин европеоидной расы в постменопаузальном периоде [1]. Критерии ВОЗ нельзя применять к другим методикам и другим участкам

technologies and other skeletal sites. The WHO T-score range of -2.5 or less identifies approximately 30 % of postmenopausal women as having osteoporosis, which also approximates the average lifetime risk of osteoporotic fractures (clinical spine fracture, hip and forearm). The T-score diagnostic threshold of -2.5 cannot be applied to QUS devices without the risk of having discrepancies in the number of women diagnosed with osteoporosis.

From this variation and because of the intrinsic origin of the WHO classification of osteoporosis, one cannot use this definition for other sites than BMD of the femur, spine and 1/3 radius.

In conclusion, WHO classification criteria for osteoporosis as developed for DXA measurement of the spine, Femur and 1/3 radius cannot be applied to QUS measurement although the Weiss studies [17, 35] are rather opposite to that. Omnisense device specific thresholds could be calculated and be used in a triage approach as suggested in the next paragraph.

Can QUS be used to initiate treatment or further evaluation?

— *Central DXA measurements at the spine and femur are the preferred method for making therapeutic decisions and should be used if possible. However, if central DXA cannot be done, pharmacologic treatment can be initiated if the fracture probability, as assessed by heel QUS using device specific thresholds and in conjunction with clinical risk factors, is sufficiently high (ISCD Official Position [6]).*

Available therapeutic intervention thresholds vary due to either the presence or absence of clinical risk factors (CRFs) for fracture or different CRFs being used as a function of the professional group that are suggesting the recommendations. It is generally accepted that the BMD threshold for initiating treatment is higher when CRFs are present. It is also well-established that the basic parameters associated with QUS measurement of bone, namely the SOS, are associated with overall bone strength [10–13]. Bone strength is related to bone density, bone architecture (macro and micro) bone turnover, as well as the degree of bone mineralization. It is likely that these factors work together in an integrated way to maintain the overall quality and strength of bone to perform its function while preserving its integrity and its resistance to fractures. A key clinical question is whether individuals identified by QUS as «high-risk» for fracture will benefit significantly by treatment with antiresorptive agents or other specific medications against osteoporosis. Currently, there are no randomized clinical trials showing reduction of fracture risk in patients selected for treatment according to QUS measurement. But we have to face a certain paradox: treatment with approved antiresorptive drugs is associated with a reduction in fracture risk that is disproportionately greater than the increase in BMD, as determined by DXA. In other words, osteoporosis medications improve bone strength in ways that are not entirely dependent on

скелета. Значение Т-критерия ВОЗ менее $-2,5$ указывает на наличие остеопороза приблизительно у 30 % женщин в климактерическом периоде, что также примерно соответствует среднему пожизненному риску возникновения патологических переломов при остеопорозе (позвоночника, 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 заключение: 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 ли использовать КУЗ для начала лечения или дальнейших оценок?

— *Центральная ДРА позвоночника и бедренной кости является предпочтительным методом диагностики при выборе метода лечения, и по возможности должна использоваться именно она. Однако если выполнение центральной ДРА невозможно, при достаточно высокой вероятности переломов по оценке КУЗ с учетом предельных величин референтной базы аппарата и клинических факторов риска можно начать медикаментозное лечение (официальное положение ISCD [6]).*

Доступные пороги терапевтического вмешательства отмечаются при наличии или отсутствии клинических факторов риска переломов или различных клинических факторов риска в зависимости от группы профессионалов, предлагающих определенные рекомендации. Обычно порог МПК для инициации лечения 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 минерализации костной ткани. По всей видимости, эти факторы действуют взаимосвязанно для поддержания общего качества и прочности костей на должном уровне, их функционирования, сохранения целостности и устойчивости к переломам. Ключевой клинический вопрос заключается в том, будет ли для пациентов с высоким риском переломов по оценке КУЗ в значительной степени благоприятным лечение антирезорбтивными препаратами или другими специальными лекарственными средствами. В настоящее время нет данных каких-либо рандомизированных клинических исследований о сокращении риска перелома у больных, отобранных для лечения по результатам КУЗ. Но нам приходится сталкиваться с определенным парадоксом: лечение одобренными антирезорбтивными препаратами связано с сокращением риска переломов, которое непропорционально больше, чем увеличение МПК, по данным ДРА. Другими словами, антиостеопоротические средства улучшают прочность кости таким образом, который не полно-

BMD. Given the strong and positive relationship between QUS parameters and bone strength, it is unlikely that bone strength will increase under treatment with decreasing QUS values.

— *Heel QUS in conjunction with clinical risk factors can be used to identify a population at very low fracture probability in which no further diagnostic evaluation may be necessary (ISCD Official Position [6]).*

With the ability of QUS of the tibia and radius to predict osteoporotic fracture, and with the provision of central DXA being limited in some geographic areas, it has been suggested that QUS could be used in a triage mode. Indeed, one could define specific thresholds to identify patients at high or low risk of having osteoporosis. This approach has been proposed by the UK National Osteoporosis Society (NOS) for use with pDXA techniques and others [53, 54]. They have defined upper and lower values for pDXA parameters with 90% sensitivity (upper threshold) and 90% specificity (lower threshold) for identifying patients with central DXA T-score of -2.5 or lower at the hip or spine. At or above the threshold of 90% sensitivity, the likelihood of having osteoporosis was very low, with only 10 % of subjects being rated as false-negative. On the other hand, a specificity of 90 % could be used to define subjects as having high likelihood of osteoporosis. This leads to a low rate (10 %) of false-positive subjects. With such a triage approach the upper and lower thresholds are defined, specific to each QUS device and skeletal site, so that patients with osteoporosis by DXA of hip or spine are identified with 90% sensitivity and 90% specificity. Patients with a QUS result below the lower threshold are likely to have osteoporosis at the hip or spine; patients with a result above the upper threshold are unlikely to have osteoporosis, while those between the two thresholds require a hip and spine DXA BMD for a definitive diagnosis [6]. Nevertheless, it is difficult to define a «high-risk» threshold that will identify a patient who is likely to benefit from osteoporotic medication with a sufficient level of confidence. To partially solve this problem, we recommend requiring the presence of major CRFs in conjunction with low QUS parameters to make treatment decisions. The difficulty of applying CRFs to individual patients is the absence of quantitative values. Indeed, these parameters are usually categorical and the weight of each of them may vary. To overcome these difficulties, the calculation of an osteoporotic fracture probability taking into account the gradient of risk of QUS parameters and CRFs could replace a device-specific T-score. High- and low-risk probabilities then would help to determine the strategy for a given patient.

One can therefore project various scenarios:

1) in places where access to axial DXA is limited, because of financial and/or infrastructure is-

стью 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 ISCD [6]).*

С учетом того, что при помощи КУЗ большеберцовой и лучевой костей можно предсказать патологический перелом, а также с учетом ограниченных возможностей применения центрального ДРА в некоторых географических областях, предположили, 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) при использовании 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. При пороге чувствительности 90 % или выше вероятность развития остеопороза была очень низкой, при этом ложноотрицательными признаны данные только 10 % пациентов. С другой стороны, может использоваться 90%-я специфичность для определения субъектов с высокой вероятностью остеопороза. При этом процент ложноположительных субъектов также 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 бедренной кости или позвоночника; у пациентов с результатом выше верхнего порога остеопороз маловероятен, в то время как пациенты, чьи результаты находятся между этими порогами, потребуются ДРА для определения МПК бедренной кости и позвоночника для уточнения диагноза [6]. Тем не менее сложно определить порог «высокого риска» с достаточной степенью уверенности, который позволит выявить пациентов, которым помогут антиостеопоротические средства. Для частичного решения этой проблемы при низких значениях КУЗ мы рекомендуем учитывать основные клинические факторы риска при выборе способа лечения. Сложность применения клинических факторов риска к отдельным пациентам заключается в отсутствии количественных данных. Действительно, эти параметры обычно являются категорийными и значение каждого из них может изменяться. Чтобы разрешить такие 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 ди-

sues, QUS could be used for treatment decisions independently of DXA and in conjunction with CRF;

2) in places where the awareness of osteoporosis is insufficient or where the number of axial DXA per habitants is not enough to cover the needs, QUS could be used in conjunction with clinical factors to establish the diagnosis in most cases [55], with DXA allocated for use to differentiate patients whose probability of fracture falls in the medium range; in this approach, QUS and CRF could be used to identify subjects at very low risk who do not need further evaluation as well subjects at very high risk for whom treatment initiation could be started (similarly to FRAX without BMD [56]). Any subject in the intermediate group of risk would be referred to additional test such as DXA. This approach seems to be aligned with the new 2007 ISCD recommendation [6].

Can QUS be used to monitor treatment?

— *QUS cannot be used to monitor the skeletal effects of treatments for osteoporosis (ISCD Official Position [6]).*

Monitoring treatment will depend of the precision of the device but also on the efficacy of such treatment at a given skeletal sites as well as a function of the magnitude of response. At present, there are very few studies evaluating the effects of pharmacological treatments on QUS parameters and clearly there is a lack of large randomized double-blind placebo-controlled studies. From the different studies listed previously [42–48], there is no clear evidence that QUS is even clinically useful in monitoring treatment. The best results are however related to HRT. Concerning the first one, as stated the clinical interest is limited as it is not even longitudinal. The second is much more exciting and could be used as such knowing that the main limitation is that it is an open label study with no real placebo group. Amazingly the Tibia SOS show good results for monitoring in comparison to the other skeletal site as assessed by QUS Omnisense but it still not surpasses the BMD measurement. Most importantly, for unclear reasons, current osteoporosis therapies are not always associated with measurable changes at peripheral skeletal sites depending on the region of interest and the device used. Whether this is a precision problem or simply a relative lack of treatment response at the peripheral site (or a combination of the two) remains unknown. As such it is not recommended for any type of QUS to monitor treatment in individual patients.

However theoretically, if a device is displaying a sufficiently good precision it should at least be able to monitor bone status over time. This is the case for the Omnisense Devices [15–48]. Indeed most of the studies reported *in vivo* precision inferior to 1 % as short or long term which appears to be very

агностических целях независимо от ДРА и с учетом клинических факторов риска;

2) в тех регионах, где уровень осведомленности об остеопорозе низкий 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 факторов [55]. 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 шкале оценки вероятности возникновения переломов (FRAX) без МПК [56]). Любой пациент промежуточной группы риска будет направляться на дополнительное обследование, например ДРА. Этот подход, по-видимому, совпадает с новой рекомендацией ISCD 2007 года [6].

Можно ли использовать КУЗ для контроля лечения?

— *КУЗ нельзя использовать для контроля воздействия на костную систему при лечении остеопороза (официальное положение ISCD [6]).*

Контроль лечения зависит от точности аппарата, эффективности такого лечения на определенном участке скелета, а также величины терапевтического эффекта. В настоящее время проведено немного исследований, оценивающих влияние фармакологического лечения на параметры КУЗ, и явно недостаточно крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Принимая во внимание различные исследования, упомянутые выше [42–48], нет никаких очевидных доказательств клинической пользы КУЗ при контроле лечения. Однако наилучшие результаты связаны с использованием гормонозаместительной терапии. Относительно первого было заявлено, что клинический интерес ограничен, поскольку оно непродолжительное. Вторая намного более интересна и могла бы использоваться сама по себе с учетом того, что главное ограничение заключается в том, что это открытое исследование без реальной группы плацебо-контроля. SOS большеберцовой кости показывает поразительно хорошие результаты при контроле по сравнению с другими участками скелета на ультразвуковом аппарате Omnisense, но тем не менее не превосходит измерений МПК. Важнее то, что по неясным причинам современные методы лечения остеопороза не всегда ассоциируются с измеримыми изменениями на участках периферического скелета в зависимости от изучаемой области и используемого устройства. Остается неизвестным, является ли это проблемой точности измерений или просто относительным отсутствием 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 контролировать состояние костей в течение длительного периода. Это справедливо для аппаратов Omnisense [15–48]. Действительно, большинство исследований показало точность *in vivo* менее 1 % как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде, что, по-видимому, очень

good. However one has to be careful in comparison precision between manufacturers. Indeed if we are looking for the SOS precisions for some of the heel ultrasound devices, they will be in the range of 0.3 %. These results are however completely misleading since it does not take into account the biological range of the parameters (e.g. the «bone loss» over life time as assessed by SOS). Therefore one would have to take into account the normative data biological range or as a surrogate, the standardized coefficient of variation (SCV%), using the following formula: root mean squared coefficient of variation (RMSCV) divided by (four times the standard deviations of the population divided by the mean of the population). When doing so, the standardized precision of the Omnisense is perfectly aligned with most of the good heel ultrasound devices.

In conclusion, although reported precision is usually very good, as today QUS cannot be used to monitor the skeletal effects of treatments for osteoporosis. Normal bone status follow-up in the postmenopausal period is however doable.

What should be in the QUS reporting?

— For QUS, the report should combine the following standard elements (ISCD Official Position [6]):

— Date of test, Demographics (name, date of birth or age, sex), Requesting provider, Names of those receiving copy of report, Indications for test, Manufacturer, and model of instrument and software version, Measurement value(s), Reference database, Skeletal site/region of interest, Quality of test, Limitations of the test including a statement that the WHO diagnostic classification cannot be applied to T-scores obtained from QUS measurements, Clinical risk factors, Fracture risk estimation, a general statement that a medical evaluation for secondary causes of low BMD may be appropriate.

— The report may include the following optional item (ISCD Official Position [6]):

— Recommendations for follow-up imaging
— Recommendations for pharmacological and non-pharmacological interventions.

Such a list is perfectly agreeable for any type of QUS devices and so it is for the Omnisense series.

What are the Quality Assurance and Quality Control (QA/QC) Criteria for QUS?

— For QUS, device-specific education and training should be given to the operators and interpreters prior to clinical use (ISCD Official Position [6]).

— Quality control procedures should be performed regularly (ISCD Official Position [6]).

Technical issues potentially affecting the utility of QUS include the dependence of measurements on temperature and acoustic coupling, the properties of soft tissues overlying bone and the absence of a universally accepted QUS phantom for cross-calibration be-

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: средне-квадратический 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 климактерическом периоде вполне осуществим.

Что должно указываться в заключении количественного ультразвукового исследования?

— В заключение КУЗ должны включаться следующие стандартные элементы (официальное положение ISCD [6]):

— дата проведения исследования, демографические данные (ФИО, дата рождения или возраст, пол), врач, выдающий направление, имена тех, кому следует направить копию заключения, назначения для исследования, производитель и модель аппарата, версия программного обеспечения, значения измерений, референтная база, участок скелета/изучаемая область, качество исследования, ограничения для проведения исследования, в том числе заявление о том, что диагностическая классификация ВОЗ не применима к T-критериям, полученным по результатам КУЗ, клинические факторы риска, оценка риска переломов, общее утверждение о том, что медицинская оценка вторичных причин низкой МПК может быть уместной).

— Заключение может включать следующие необязательные элементы (официальное положение ISCD [6]):

— рекомендации по контрольным исследованиям;
— рекомендации по фармакотерапии и другим немедикаментозным методам лечения.

Подобный список полностью подходит для аппаратов 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 ISCD [6]).

— Процедуры контроля качества должны проводиться регулярно (официальное положение ISCD [6]).

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 ска-

tween scanners. Manufacturer-specific phantoms exist but are not anthropomorphic, making quality control and cross-calibration among scanners challenging [57–59]. As the Omnisense is concerned [58], as today, when the device is turned on, the operator is instructed to perform a daily System Quality Verification measurement for each probe. This verification procedure is designed to test on a daily basis the accuracy status of the entire Omnisense system. The probe is placed on the surface of the phantom (using a contact ultrasound gel) and a standard type SOS measurement is performed. At the end of the measurement the operator is asked to enter the phantom's temperature-corrected SOS (see below). A measurement history graph is then displayed, depicting a validity range around the expected temperature corrected values plus the measured points. Measurement history is shown, per operator's choice, of the last month, last three months, last year or the entire history file. If for any reason the measurement value is outside the validity range, the operator is instructed to consult technical support. Each Omnisense (including MiniOmni) is supplied with a Perspex phantom. A thermometer strip is attached to the Perspex phantom, enabling a reading of the true phantom temperature. A conversion table attached to the phantom enables readout of the temperature-corrected phantom SOS. SOS readout tolerance is ± 3 m/sec.

In conclusion, monitoring the performance and stability of the devices by regular temperature controlled quality control measurements using appropriate phantoms is a precondition for the assessment of good measurement quality. Also, QUS-specific training should be performed to raise the operator's awareness to the specific requirements of QUS measurements. Indeed for most devices the operator has no influence over the study exam result after the signal has been recorded (i.e., no scan analysis).

Can QUS be used in children?

There is no ISCD Official Position on the use of QUS in children [60], mostly by lack of data at the time of the Consensus conference. However the concept that osteoporosis prevention begins during childhood is becoming increasingly accepted [60]. Bone fragility throughout the life cycle is determined in large part by bone density and geometry. Most pediatric bone studies have relied on DXA to assess bone mineral content and density. However, DXA provides areal bone mineral density (aBMD) measurements which, in children, are inherently biased by the size of the child, and have required software modifications due to the smaller size of the bones and surrounding soft tissue in younger children. In the field of pediatric bone research, peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) is an imaging tool of increasing interest because of its ability to assess both density and geometry. Unlike DXA which is a two-dimensional imaging technique, pQCT provides au-

нерами. Производители ультразвуковых аппаратов выпускают свои фантомы, но они не являются антропометрическими, что осложняет контроль качества и перекрестную калибровку между сканерами [57–59]. Что касается аппаратов Omnisense [58], на сегодняшний день оператор должен 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 оператора просят 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, последние 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 том числе 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 качественных исследований 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 со специфическими требованиями КУЗ-измерений. Действительно, после записи сигнала оператор не влияет на результаты исследования на большинстве аппаратов (т.е. анализ сканирования не производится).

Можно ли использовать КУЗ у детей?

Официального положения ISCD по использованию КУЗ у детей нет [60], 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 приверженцев [60]. Хрупкость костей в течение жизни обусловлена в большей степени их плотностью и геометрическими свойствами. При большинстве исследований костей у педиатрических больных для оценки минерального состава и плотности костей полагаются на ДРА. Однако с помощью 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 с помощью пККТ получают аутентичные

thentic three-dimensional measures of trabecular and cortical density [61]. However, keeping in mind the issues related to the exposing children to ionizing radiation, a steady trend in QUS development from neonate to adolescent has been clearly seen. More than 20 papers have been published on the topic using the Omnisense QUS devices [62–90] and the majority of them carried out positive encouraging outcomes adjusted for gender, pubertal status etc. Today it might be difficult to extract a consensus on how to use it in clinical routine as the field of «children» is tremendous but it is worth using QUS as a side exam to help us in patient decision when needed and build awareness and confidence [69, 89, 90].

Are the manufacturer Intended use appropriate?

— *The Sunlight Omnisense 7000/8000/MiniOmni Ultrasound Bone Sonometer is a non-invasive device that is designed for the quantitative measurement of the velocity of ultrasound waves («Speed of Sound» or «SOS» in m/sec) propagating along bones of adults and children. SOS provides a measure of skeletal fragility [91].*

— *The output is also expressed as a Z-score, and for adults also as a T-score, and can be used in conjunction with other clinical risk factors as an aid to the physician in the diagnosis of osteoporosis and other medical conditions leading to reduced bone strength and, ultimately, in the determination of fracture risk [91].*

— *The SOS measured by Omnisense 7000/8000/MiniOmni has a precision error low enough in comparison with the expected annual change in a patients' measurement to make it suitable for monitoring bone changes which occur during the years of accelerated growth and in the early years following menopause (i.e., age range approximately 50–65 years) [91].*

Based on the literature reviews, one can conclude that when use appropriately, following the good clinical practice and knowing the limitations of the clinical use, the Omnisense device is in conformity with its above specified Intended Use.

трехмерные измерения плотности кортикального слоя кости и губчатого вещества [61]. Однако с учетом того, что дети подвергаются ионизирующему излучению, в последнее время отчетливо прослеживается тенденция к использованию КУЗ с периода новорожденности до подросткового возраста. Было опубликовано более 20 работ, посвященных применению ультразвуковых аппаратов Omnisense [62–90], 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 использовать этот метод в клинической практике, поскольку педиатрическая область очень обширна, но КУЗ все-таки следует применять 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 (м/с)) у взрослых и детей. SOS позволяет измерить хрупкость костей [91].*

— *Результат также выражается в виде Z-критерия, для взрослых — T-критерия, и может использоваться врачом в сочетании с другими клиническими факторами риска при диагностике остеопороза и других заболеваний, ведущих к снижению прочности кости, и в конечном счете — при определении риска переломов [91].*

— *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.

References/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 J.A., 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 J.A., 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 C.F., Hans D. Commercial Ultrasound Instrument // The evaluation of osteoporosis: Dual energy X-ray and absorptiometry and ultrasound in clinical

practice / Ed. by Blake G.M., Wahner H.W., Fogelman I. — Martin Dunitz Ltd, 1999. — P. 127-146.

6. Krieg M.A., Barkmann R., Gonnelli S. et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions // J. Clin. Densitom. 2008; 11(1): 163-187.

7. Kung A.W., Wu C.H., 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 J.A., 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 J.E., Adler R.A. 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. Sievänen H., Cheng S., Ollikainen S., Uusi-Rasi K. 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. Njeh C.F., Hans D., Wu C. et al. An *in vitro* investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen // *Medical Engineering & Physics.* 1999; 21: 651-659.
13. Wu C., Hans D., He Y. et al. Prediction of bone strength of distal forearm using radius bone mineral density and phalangeal speed of sound // *Bone.* 2000 May; 26(5): 529-533.
14. Omnisense Series: FDA equivalent report 2011.
15. Hans D., Srivastav S.K., 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 K.M., Blake G.M., Spector T.D., 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 C.F., 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 K.M., Blake G.M., 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 K.M., Blake G.M., Spector T.D., 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 T.V., Center J.R., Eisman J.A. Bone mineral density-independent association of quantitative ultrasound measurements and fracture risk in women // *Osteoporos. Int.* 2004; 15: 942-7.
27. Clowes J.A., Eastell R., Peel N.F.A. 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 R.B., 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 S.H., Khang Y.H., Lim K.H. 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 W.P., Brown J.P., Adachi J.D. 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. Weiss M., Ben-Shlomo A.B., Hagag P., Rapoport M. Reference database for bone Speed of Sound Measurement by a Novel Quantitative Multi-site Ultrasound Device // *Osteoporosis International* 2000; 11: 688-696.
36. Drake W.M., McClung M., Njeh C.F. et al. Multisite Bone Ultrasound Measurement on North American Female Reference Population // *Journal of Clinical Densitometry* 2001; 4(3): 239-248.
37. Hayman S.R., Drake W.M., Kendler D.L. et al. North American Male Reference Population for Speed of Sound in Bone at Multisite skeletal Sites // *Journal of Clinical Densitometry* 2002; 5(1): 63-71.
38. Harris A.C., Doucette W.R., Reist J.C., Nelson K.E. 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 R.B., 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 J.M., Li X.Y. 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.N. Life without Osteoporosis // *New medical technologies magazine* 2006, ISSN 1609-2163.
42. Paggiosi M.A., Clowes J.A., 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 K.M., Blake G.M., Spector T.D., 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 J.A., de Castro J.A., Foss M.C. 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 J.M., Zhao H.Y. et al. Differences between measurements of bone mineral densities by quantitative ultra-

sound 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 G.M., Chinn D.J., Steel S.A. 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 M.A. 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 EPISSEM prospective cohort of 12958 elderly women // *J. Bone Miner. Res.* 2008 Jul; 23(7): 1045-51.

56. Kanis J.A., 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 C.F. Quality assurance in quantitative ultrasound // *Quantitative ultrasound: osteoporosis and bone status assessment* / Ed. by Njeh C.F., Hans D., Gluer C.C., Fuerst F., Genant H.K. — Martin Dunitz, 1999. — P. 163-174.

58. Hans D., Bo F., Fuerst T. Non heel quantitative ultrasound devices // *Quantitative ultrasound: osteoporosis and bone status assessment* / Ed. by Njeh C.F., Hans D., Gluer C.C., Fuerst F., Genant H.K. — Martin Dunitz, 1999. — P. 145-162.

59. Pfeil A., Böttcher J., Mentzel H.J. 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 M.L., Baim S., Bishop N.J. 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 X.P., Zhang W.L., 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. Shcheplagina L.A., Somokhina E.O., Kruglova I.V., Chibrina E.A. Omnisense 7000 Ultrasound Bone sonometer: Benefits of Pediatric Use. *Medical Business* 3 (190). 2010

70. Liao X.P., Zhang W.L., He J.M. 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 S.F., White M.P. 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 A.A., Loud K.J., Bristol S.K. 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 J.D. Longitudinal measurements of bone status in preterm infants // *Journal of Perinatology* 2007; 27: 693-696.

74. McDevitt H., Tomlinson C., White M.P., Ahmed S.F. 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. Tshorny M., Mimouni F.B., Littner Y. 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., 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 W.W., 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 X.P., Zhang W.L., Yan C.H. 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 S.A., 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 E.M. 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 B.L., Ludwa I.A., Gammage K.L. 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., Gourgoutis 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 W.W., Bajaj M., Hockman E.M., 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 H.L., Lee C.L., Tseng H.I. 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 S.V., Bogdanova A.V., Zotov N.A. Bone Status in adolescent of the Republic of Tatarstan. *Medical alphabet* // *Radiology* 2011; 1. ISSN 2078-5631.

88. Schepliyagina L.A., Samokhina E.O., Moisseva T.Yu. Qualitative Ultrasound Study in Children: Application of Sunlight Omnisense // *Russian Journal of Pediatrics* 2002; 6. ISSN 1560-9561.

89. Schepliyagina L.A., Rimarchuk G.V., Samokhina E.O. et al. Bone Strength in Children: known and unknown facts: Tutorial. — Moscow, 2011. ISBN 978-5-4253-0120-8.

90. Schepliyagina L.A., Rimarchuk G.V., Tyurina T.K. et al. Decrease of Bone Strength in Children with Chronic Gastroenteritis: Tutorial. — Moscow, 2011. ISBN 978-5-4253-0119-2.

91. BeamMed Ltd. Omnisense QUS series Intents to use internal document. 2011.

Получено 01.12.12 ■