

ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ. ВОПРОСЫ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ И КАЧЕСТВА

НОВИКОВ В.Е.,¹ СКРИПНИКОВА И.А.,^{2*} МУРАШКО Л.М.³, АБИРОВА Э.С.⁴

¹научный сотрудник ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ГНЦ РФ ИМБП РАН,

²руководитель отдела профилактики остеопороза ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

³научный сотрудник ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава РФ, старший научный сотрудник ГНЦ РФ ИМБП РАН.

⁴старший научный сотрудник ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

В статье проведен анализ методических факторов, влияющих на точность и воспроизводимость измерения минеральной плотности кости методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Рассмотрена информативность участков исследования при динамическом наблюдении. Разобраны некоторые клинические ситуации, возникающие при выполнении и интерпретации денситометрии. Задача публикации: облегчить врачам понимание и использование информации, содержащейся в заключениях рентгеновской остеоденситометрии, способствовать повышению качества денситометрических исследований.



ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанным основным методом диагностики остеопороза (ОП) является аксиальная рентгеновская денситометрия. Высокая потребность в денситометрических исследованиях при небольшом количестве костных денситометров приводит к ситуации, когда врачи оценивают результаты исследований, выполненных на приборах различных типов и в разных диагностических центрах. Если денситометрия выполнена впервые, для диагностики ОП и инициации терапии крайне важна точность измерения. При повторной денситометрии большое значение приобретает воспроизводимость. Заявленная производителями точность денситометров составляет 1%, а воспроизводимость - 2%, однако в реальной практике, с учетом влияния всех факторов, воспроизводимость результатов может оказаться хуже.

Обеспечение воспроизводимости и качества важно как при клинических испытаниях лекарственных препаратов, когда результаты повторных наблюдений являются материалом для статистической обработки, так и применительно к конкретному пациенту с целью оценки эффективности лечения.

В международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) к точности остеоденситометрии предъявляются высокие требования, соответствие которым контролирует SYNARC - международная компания по контролю качества денситометрических исследований. Выполнение этих требований и интерпретация результатов денситометрического исследования может сопровождаться определенными методическими трудностями. Задачей настоящей работы является анализ методических факторов, влияющих на точность и воспроизводимость денситометрических исследований.

Точность и воспроизводимость измерений.

Возможности остеоденситометров оцениваются по ряду характеристик, основные из которых – точность и воспроизводимость результатов измерений. В технических руководствах указана точность 1%, означающая отклонение результатов оценки МПК in situ от данных, полученных прямым химическим анализом искусственного образца. Денситометры имеют встроенную программу калибровки и контроля качества (Quality Control, QC). В процессе эксплуатации денситометра калибровку (в некоторых моделях ежедневную) выполняют с использованием антропоморфного фантома, представляющего собой гомогенный слепок бло-

ка поясничных позвонков (L1-L4), залитых в пластиковый куб или ступенчатого фантома, состоящего из алюминиевых пластин разной толщины также залитых в пластик. Для каждого экземпляра фантома известно должное значение МПК, отклонение от которого при калибровке на величину $\pm 1,5\%$ считают допустимым как изготовители, так и SYNARC. По результатам калибровки автоматически формируется график за весь период эксплуатации. Воспроизводимость характеризует разброс результатов повторных измерений, выполненных в течение короткого промежутка времени. На воспроизводимость измерений кроме точности влияют обстоятельства, связанные с оператором и пациентом. Оператор при повторном обследовании должен выполнить укладку и установить область интереса (Region of interest, ROI) максимально точно по отношению к предыдущему. Расположение ROI в поле сканирования (смещение относительно центра) и изменение в период между обследованиями антропометрических параметров пациента также может влиять на воспроизводимость. Международное общество клинической денситометрии (International Society of Clinical Densitometry, ISCD) предлагает использовать специальный калькулятор в программе Excel, позволяющий вычислить воспроизводимость комплекса оператор-прибор, проведя 2 повторных измерения на 15 пациентах (или 3 на 10 пациентах). Если воспроизводимость комплекса оператор-прибор для ROI L1-L4 составит 1,9%, то это свидетельствует об исправности денситометра и достаточной квалификации персонала. Программное обеспечение (ПО) денситометров постоянно совершенствуется и в некоторых моделях предложено определение наименьшего значимого изменения (Least Significant Changes, LSC) для повторных наблюдений. Величина LSC будет зависеть от точности измерения для данной ROI и версии статистического ПО. Таким образом, чтобы оценить, достоверны ли изменения МПК обнаруженные при повторном обследовании через продолжительное время (более 1 года), на практике, с учетом всех факторов, нельзя считать достоверными изменения менее 2%.

Информативность участков исследования при динамическом наблюдении.

В соответствии с рекомендациями ISCD [1] для диагностики остеопороза необходимо проводить измерение МПК в двух участках скелета (поясничных позвонках и проксимальном отделе бедренной кости). Для постановки диагноза «остеопороз» достаточно снижения МПК только в одном

* e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

из участков: сегменте поясничных позвонков (L1-L4), шейке бедра (Neck) или во всем проксимальном отделе бедра (Total). Однако это не означает, что когда установлен диагноз остеопороза и назначено лечение, можно ограничиться контролем эффективности только в одном участке.

В заключениях по денситометрии проксимального отдела бедра присутствуют данные по области Варда или «треугольнику» Варда (термин, экстраполированный в остеоденситометрию из рентгенологии). На самом деле, это участок наименьшей плотности, автоматически найденный ПО денситометра. Значение МПК в области Варда не рекомендуют учитывать в диагностике остеопороза [1], поскольку скорость метаболических процессов в этой области велика, а ее локализация зависит от проекции костных структур и ПО денситометров определяет ее с недостаточным постоянством.

Иногда, в рамках клинических исследований проводят повторные измерения только проксимального отдела бедра. Это связано с включением пациентов очень пожилого возраста и наличием у них выраженных дегенеративных изменений позвоночника, а также с тем, что эта ROI определяется одинаково на всех моделях денситометров.

Современные денситометры снабжены программой «Все тело», которая позволяет получить данные о МПК во всем скелете и в разных его отделах. Из-за больших размеров ROI, исследование по этой программе проходит с меньшим разрешением и точность обычно не превышает 2%. Кроме того, выполнение этой программы занимает значительно больше времени, чем измерение МПК в стандартных локализациях, и референсные базы данных менее представительны, чем для поясничных позвонков и проксимального отдела бедра. Поэтому программа «Все тело» не используется в клинической практике. Наш опыт применения программы «Все тело» в исследовательских целях показывает, что с ее помощью могут быть обнаружены достоверные изменения МПК и ее распределения по отделам скелета у здоровых людей, находившихся в состоянии иммобилизации в течение 0,5-1 года [2]. Также, программа «Все тело» использовалась для оценки количества и распределения жировой и безжировой массы у женщин на разных этапах постменопаузального периода. [3].

Заранее трудно предсказать с какой скоростью будет меняться костная масса в том или ином участке скелета с возрастом, действием других или в процессе лечения у конкретного человека. Нами было установлено, что у здоровых мужчин (космонавтов) преобладание потерь МПК в поясничных позвонках или в бедренной кости в условиях невесомости, также как и последующее восстановление на Земле, было индивидуально специфично и при повторных полетах повторялось. Кроме того оказалось, что максимальные потери минералов при этом отмечались не в поясничных позвонках и шейке бедра, а в костях таза [4]. Потеря МПК по 1-2% в год у женщин в постменопаузальном периоде считается физиологической и в первую очередь затрагивает трабекулярную костную ткань в позвонках [5,6]. Однако существуют различия в скорости снижения трабекулярной и кортикальной костной ткани у женщин с естественной и хирургической менопаузой. Если у женщин с естественной менопаузой потери костной массы начинаются в позвонках и проксимальный отдел бедра присоединяется позднее, то у женщин после овариэктомии потери МПК происходят одновременно в позвонках и шейке бедра и остеопороз в шейке бедра развивается в 1,3 раза чаще [7].

При положительном эффекте лечения средняя прибавка МПК по разным отделам скелета составляет 2% в год [8] и наибольший прирост наблюдается в поясничных позвонках (Рис 1). При таком соотношении возможной динамики МПК и воспроизводимости денситометрии вопросы качества исследования приобретают особое значение. С учетом изло-

женного выше, вопрос о преимущественной информативности того или иного участка скелета может не иметь однозначного решения.

Методические аспекты качества и воспроизводимости.

Выполнение отечественных клинических рекомендаций [9] и рекомендаций ISCD позволяет обеспечить надлежащее качество денситометрии. Поскольку с помощью денситометрии измеряется проекционная МПК (g/cm^2) смещение объекта исследования в ROI, меняющее площадь его проекции, влияет на результат. Так, увеличение площади приводит к занижению МПК. Границы кости и «карта кости» определяются автоматически, но могут быть изменены оператором. Рассмотрим часто встречающиеся, но нестандартные денситометрические ситуации, влияющие на качество и результат измерения.

Исследование проксимального отдела бедра.

Рекомендации производителей денситометров всех типов по укладке пациентов при исследовании бедра одинаковы. Правильно выполненное сканирование предполагает вертикальное расположение диафиза и видимый малый вертел, означающий, что выполнена ротация стопы внутрь и, следовательно, шейка бедра при этом должна быть расположена параллельно столу. Для этого предусмотрен специальный фиксатор стопы. Однако механическое выполнение этих условий не всегда возможно и может привести к нежелательным последствиям. Встречаются пациенты, у которых малый вертел виден только при отказе от ротации стопы. В свою очередь, отказ от ротации стопы приводит к отклонению шейки бедра книзу и завышению значений МПК и Т-критерия. Возможна и обратная ситуация, когда при ротации стопы малый вертел «слишком заметен». Отказ от фиксации стопы отрицательно повлияет на воспроизводимость при последующих исследованиях. Иногда эти особенности могут вызывать претензии SINARC к качеству и помешать включению пациента в РКИ. На расположение области шейки бедра влияет угол наклона, определяемый оператором с использованием анатомических ориентиров. Низкое расположение этой области интереса приводит к занижению МПК т.к. увеличивается площадь ее проекции. Вертикальный размер этой области, автоматически предлагаемый программой денситометра, изменяют редко, однако различия в нем при повторных измерениях могут сделать результаты несравнимыми.

Вертикальное расположение диафиза бедра в ROI также очень важно. Современные рекомендации ISCD предусматривают исследование только одного бедра. Если оператор выберет автоматическое последовательное исследование двух бедренных костей, оба диафиза будут расположены под разными углами. Это не приведет к большим ошибкам в определении МПК и Т-критерия, но повлияет на воспроизводимость, т.к. положение диафиза под тем же углом сложнее повторить при повторном исследовании, чем вертикальное.

Показатель МПК по всему проксимальному отделу бедра «Total» оказывается зависим от того, сколько компактной кости диафизарной части попадает в ROI т.е. от ее нижней границы, проводимой по нижней части малого вертела (или его тени) на денситометрах Hologic или от наклона оси шейки бедра на денситометрах Lunar. Все эти особенности должны быть учтены оператором при выполнении денситометрии, особенно если ее назначение - оценить эффект лечения.

Исследование поясничных позвонков

При выполнении повторного исследования, задачей которого является определить динамику денситометрических показателей, оператор должен стремиться расположить пациента и установить ROI так же, как это было при первом исследовании.

Наличие пояснично-крестцового соединения в ROI позволяет избежать ошибок с выбором сегмента L1-L4 для

анализа. При этом определяют начальную точку и центр скана. Невыполнение этого правила даже на денситометрах с высоким разрешением может привести к ошибкам.

При укладке пациента для исследования поясничного отдела рекомендуется ноги поднимать на специальный куб, для того, чтобы выпрямить поясничный лордоз. К сожалению, операторы иногда этим пренебрегают, особенно на денситометрах с небольшим расстоянием от рентгеновской трубки до детекторов, когда правильное использование приспособления у тучных пациентов невозможно. По нашим наблюдениям, у некоторых пациентов при этом, действительно, нет заметной разницы в получаемых сканах. Однако, чаще всего, отказ от выпрямления лордоза завышает МПК, а в некоторых случаях последний позвонок сегмента может быть «скрыт» в проекции позвонка расположенного выше и крестца, что затруднит интерпретацию и ухудшит воспроизводимость. Анатомические особенности в поясничном сегменте позвоночника встречаются нередко. Ошибка в нумерации позвонков приведет к тому, что заложенные в референсных базах нормативы минеральной плотности будут применены к выше расположенным позвонкам и это занизит Т-критерий. Поэтому SYNARC в нетипичных ситуациях рекомендует вести счет позвонков снизу, принимая расположенный над крестцом позвонок за L5.

Начальная точка скана, определяющая расположение ROI легко контролируется и при необходимости ее положение исправляют повторным сканом. Поскольку положение пациента по оси прибора определяется визуально, даже при правильно выполненной укладке может оказаться, что положение, которое занимает поясничный сегмент несколько отличается от имевшегося на скане, с которым важно провести сравнение. В случаях с небольшими отклонениями, полученный скан операторы обычно принимают к анализу. Мы определили, как повлияет на результат смещение на 1,5 см от центра расположения ROI при укладке. Для этого было выполнено по 15 сканов антропоморфного фантома сегмента позвонков L1-L4 расположенного по центру окна сканирования и с боковым смещением на 1,5 см (Таблица 1). Отклонение от центрального положения привело к уменьшению МПК на 0,06 г/см² или на 0,61%. Данный эффект объясняется увеличением площади проекции сегмента. При этом показатель количества минерала (г) в сегменте не изменился. Исследование было выполнено в «идеальных» условиях, т.е. на неподвижном объекте с известным содержанием минералов при постоянной толщине и составе «окружающих тканей». In vivo влияние смещения ROI могло оказаться больше. Измеренная разница в показателях МПК невелика, однако следует учитывать, что она добавляется к обычным параметрам точности и воспроизводимости. Известно, что из-за геометрии веерного пучка возникают «краевые эффекты» и другие особенности, преодолеваемые разработчиками ПО денситометров. Задачей оператора является не допустить снижения метрологических возможностей, заложенных в денситометре.

Таблица 1.

Сравнение денситометрических показателей при центральном и смещенном расположении оси окна сканирования

Расположение	Площадь проекции Area (см ²)	СКМ ВМС (г)	МПК BMD (г/см ²)
По центру	51,74	51,31	0,991
Смещение 1,5 см	52,06	51,30	0,985
Различия %	0,62%	-	0,61%

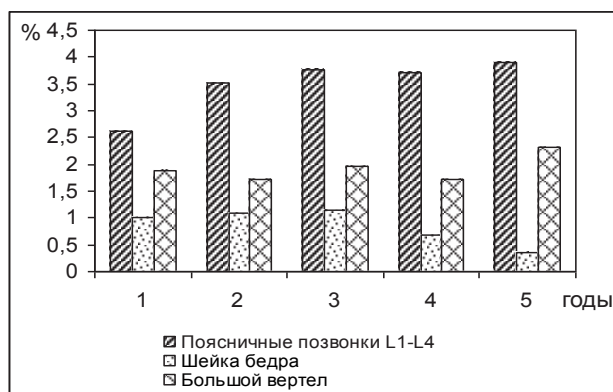


Рис. 1.

Изменение МПК в разных участках скелета (в % от исходных величин) при лечении постменопаузального остеопороза

Практика денситометрических исследований показывает, что, учет только количественных показателей, к которым относится МПК, приводит к тому, что в некоторых случаях остеопороз остается нераспознанным. Например, равномерная компрессия тел позвонков может остаться незамеченной. При этом из-за уменьшения площади проекции отдела L1-L4, значения МПК будут выше, чем при предыдущем обследовании даже при наличии потерь костной массы. Распознать такую ситуацию можно, обратив внимание на абсолютное количество минералов (г) в исследуемом сегменте, изменение площади проекции (см²) и высоты сегмента.

Для диагностики остеопороза нельзя использовать измененные позвонки: компрессированные, деформированные, со следами перенесенных травм и операционных вмешательств, инородными включениями и метастазами. Диагностику в сегменте L1-L4 проводят при наличии 2-х и более интерпретируемых позвонков. Результаты денситометрии представлены в отчете, содержание которого определяет специалист, проводящий исследование. Большинство специалистов выбирает вариант, включающий все показатели, но возможны и сокращенные версии. Для врачей, прежде всего, представляют интерес МПК и Т-критерий. При динамическом наблюдении такие показатели, как размеры ROI, площадь проекции участка (см²), количество минералов (г) также могут оказаться очень важными. Их учет позволит оценить достоверность полученных данных. Уменьшение высоты сегмента или отдельных позвонков за период между исследованиями говорит о возможном развитии компрессионных деформаций. При этом МПК таких участков может увеличиться, имитируя положительную динамику, но уменьшившееся абсолютное количество минералов (г) будет свидетельствовать об обратном эффекте. В прямой проекции поясничных позвонков обычно остистый отросток верхнего позвонка проецируется (и учитывается в расчете МПК) на нижний позвонок. Изменяющаяся анатомическая ситуация (антеролистез) может повлиять на показатели денситометрии. Такой же эффект может возникать когда один из сканов сделан без подъема ног пациента на специальный куб, для того, чтобы выпрямить поясничный лордоз.

Применение сравнительного анализа

В денситометрах заложена программа автоматического анализа выполненного скана и разработчики приборов и специалисты, контролирующие качество денситометрии в РКИ рекомендуют вмешиваться в работу этой программы только в случаях явных ошибок. Опытный специалист делает это чаще, поскольку компьютерная программа не может учесть всех особенностей конкретного случая.

В руководствах всех типов денситометров, при повторных исследованиях рекомендовано использовать режим «сравнительного анализа». При этом конфигурация ROI и границы кости ранее сделанного скана накладываются на только что выполненный и все количественные показатели рассчитываются по конфигурации ранее сделанного скана. К сожалению, здесь появляется целый ряд особенностей, влияющих на воспроизводимость. Различия в укладке пациента (небольшие отклонения) можно устранить только выполнив исследование заново. Границы кости, определенные денситометром зависят от толщины ROI и состава тела (гидратация, воздух, жир) и при повторных исследованиях могут не совпадать. Поскольку обычно между сеансами наблюдений проходит не менее 12 месяцев, могут возникнуть неустрашимые анатомические изменения (компрессии позвонков, изменения высоты межпозвонковых дисков) которые лишают сравнение смысла. Поэтому применение режима «сравнительный анализ» возможно только в идеальных условиях. Однако именно сравнение позволяет обратить внимание на важные методические или анатомические различия между сканами, сказывающиеся на воспроизводимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врач, назначающий лечение ОП должен проинформировать пациента о том, что контроль его эффективности возможен только на том же денситометре. Данные полученные на таком же денситометре придется сравнивать «вручную» и это может сделать только оператор, учитывая все особенности первого исследования. На сравнимость результатов может повлиять даже обновление ПО на том же денситометре. Конечно, существуют алгоритмы сравнения результатов, полученных на разных денситометрах (HOLOGIC, LUNAR, NORLAND), описаны процедуры кросскалибровки и формулы для пересчета показаний, однако они охватывают не все выпускавшиеся модификации, не могут учесть все технические особенности денситометров и, тем более, факторы привнесенные оператором.

Если обследования пациента были выполнены на разных денситометрах, а необходимость иметь представление о динамике денситометрических показателей велика, можно попытаться оценить динамику по T – критерию. Подобный подход обоснован тем, что во всех денситометрах, работающих на принципе DXA (HOLOGIC, LUNAR, NORLAND) с 2003г. используется единая база данных NHANES III, включающая этнические группы населения США. Однако, необходимо учитывать, что небольшое изменение МПК может привести к заметному изменению T-критерия, поскольку в соответствии с принятыми стандартами МПК исчисляется с точностью до 0,001 г/см², а T-критерий до 0,1. Сравнимые участки должны быть одинаковы, т.е. ROI шейки бедра так же ориентирована, и иметь те же относительные размеры. Более низкое расположение участка шейки бедра приводит к занижению МПК. Сегмент поясничных позвонков должен состоять из одинаковых позвонков в обоих исследованиях и не иметь существенных различий в «карте» кости. Эти рекомендации относятся к ситуации, когда важно динамическое наблюдение. При отсутствии остеопороза и больших интервалах между обследованиями (несколько лет) решающее значение имеет текущий статус, а не динамика.

Приведенные в статье данные не означают, что точность и диагностическая ценность современных денситометров недостаточна. За более чем 30 лет совершенствования остеоденситометров, от гамма-фотонных моноэнергетических и двухэнергетических до рентгеновских с точечным и веерным лучом, точность денситометров (1%) не изменилась, и вряд ли скоро изменится. Обеспечение качества исследования и правильная интерпретация его результатов всегда останется главной задачей специалистов. Важно, чтобы высокие требования к качеству, предъявляемые в международ-

ных РКИ максимально распространились в практике обычных денситометрических исследований.

ВЫВОДЫ

1. При оценке результатов повторных денситометрических обследований необходимо учитывать качество их выполнения и практическую воспроизводимость комплекса оператор – денситометр.

2. Врач должен предупредить пациента о том, что динамическое наблюдение может обеспечить только повторное денситометрическое исследование на том же денситометре, что и первое.

3. Специалист, проводящий повторное денситометрическое обследование должен ознакомиться с предшествующими сканами и предупредить пациента о недостаточной диагностической значимости результатов, если они будут получены на другом денситометре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Official Positions of the International Society of Clinical Densitometry 2013. Web site: www.ISCD.org

2. Оганов В.С., Бакулин А.В., Новиков В.Е., Кабицкая О.Е., Мурашко Л.М., А.И. Григорьев. О возможных механизмах остеопении у человека в невесомости и в имитирующих ее эффекты ситуация // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – Т41. – №1. – С.5-12.

3. Птичкина П.А., Скрипникова И.А., Абирова А.С., Коматова О.В., Мурашко Л.М., Выгодин В.А., Жезлова А.В. Липидный профиль и состав тела у женщин в постменопаузе // Профилактическая медицина. – 2012. – Т.15. – №6. – С.35-39

4. Новиков В.Е., Оганов В.С., Бакулин А.В., Мурашко Л.М., Кабицкая О.Е., Скрипникова И.А. Изменения костной ткани человека в космическом полете. Остеопения при дефиците механической нагрузки // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – №3. – С.4-9.

5. Harris H., Dawson-Hughes. Rates of change in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck, and radius in healthy postmenopausal women // Bone Miner/ - 1992. – 17. – P. 87-95.

6. Hansen M.A., Overgaard K., Christiansen C. Spontaneous postmenopausal bone loss in different skeletal areas-followed up for 15years // J Bone Miner Res. – 1995. – 10. – P. 205-210.

7. Скрипникова И.А., Лепарский Е.А., Рубченко Т.И. и др. Минеральная плотность костной ткани у женщин с хирургической менопаузой // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – №3. – С.17-20.

8. Оганов В.С., Скрипникова И.А., Новиков В.Е., Бакулин А.В., Кабицкая О.Е., Мурашко Л.М. О природе зонспецифичности реакций скелета человека в условиях невесомости и при медикаментозной коррекции остеопороза в клинике // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – №3. – С.3-6.

9. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е изд., Ред. О.М. Лесняк, Л.И.Беневоленская - М. ГЭОТАР-Меди. – 2009. – 272с.