Оценка микроархитектоники костной ткани путем цифрового анализа компьютерных томограмм для диагностики остеопороза

Килина О.Ю., Завадовская В.Д., Данильчук Р.В., Третьяков Е.М., Родионова О.В., Баранова О.В.

Assessment of bone tissue architectonics with digital analysis of computed tomograms for osteoporosis diagnostics

Kilina O.Yu., Zavadovskaya V.D., Danilchuk R.V., Tretyakov Ye.M., Rodionova O.V., Baranova O.V.

Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Томск

© Килина О.Ю., Завадовская В.Д., Данильчук Р.В. и др.

Исследованы возможности цифрового анализа компьютерных томограмм поясничных позвонков в качестве метода диагностики остеопороза. Разработано специальное программное обеспечение, предназначенное для оценки минеральной массы и структуры кости. Программное обеспечение апробировали при исследовании 10 анатомических препаратов поясничных позвонков и 20 больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом.

Сопоставление результатов цифрового анализа компьютерных томограмм, исследования минерального состава и гистоморфометрии анатомических препаратов поясничных позвонков показали, что разработанный способ позволяет достоверно анализировать структуру трабекулярной кости и косвенно оценивать минеральную плотность.

Ключевые слова: остеопороз, гистоморфометрия, компьютерная томография, структура кости, минеральная плотность кости.

Digital analysis potential of lumbar vertebra computed tomograms as a method of osteoporosis diagnostics has been investigated. Specific software designed for mineral weight and bone structure assessments has been developed. This software has been approved during the investigation of 10 lumbar vertebra anatomic preparations and 20 patients with chronic renal failure treated by hemodyalisis.

Result comparison of computed tomogram digital analysis, mineral structure investigation and histomorphometry of lumbar vertebra anatomic preparations showed that the developed method allowed to perform a reliable analysis of trabecular bone structure and indirect assessment of mineral density.

Key words: osteoporosis, histomorphometry, computed tomography, bone structure, mineral bone density.

УДК 616.711-007.234-073.756.8

Введение

Период с 2000 по 2010 г. объявлен ВОЗ декадой борьбы с патологией костей и суставов, целью которой является улучшение качества жизни лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Остеопороз относится к наиболее распространенным метаболическим заболеваниям скелета и приводит к высокому проценту инвалидизации, в том числе и среди трудоспособного населения. Увеличение продолжительности жизни людей и, соответственно, частоты заболеваемости остеопорозом делают проблему ранней диагностики этого состояния актуальной как в медицинском, так и в социально-экономическом аспектах [1, 2, 4, 5].

Изменения кости при остеопорозе проявляются в снижении костной плотности и нарушении

микроархитектоники костной ткани, что приводит к множественным микроповреждениям, снижению вследствие этого механической прочности кости и возникновению переломов [3, 4, 8]. Ранняя диагностика, своевременное назначение лечения и профилактических мероприятий дают возможность значительно снизить риск развития травматического повреждения костей.

Современные методы лучевой диагностики остеопороза основаны преимущественно на определении минеральной плотности кости (МПК). Наиболее точными из них являются количественная компьютерная томография (ККТ) и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) [1, 2, 4, 6, 7]. В последние годы в зарубежных публикациях появились сообщения, посвященные способам оценки микроархитектоники кости с помощью цифрового анализа медицинских изображений. Детальный анализ структуры трабекулярной кости возможен при использовании компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высокой разрешающей способностью [3, 6—8]. Однако высокоэффективные современные денситометрические методы диагностики и способы оценки костной архитектоники с помощью высокоразрешающих томографических методов малодоступны для широкой клинической практики ввиду высокой стоимости диагностической аппаратуры и программного обеспечения. Учитывая распространенность остеопороза и актуальность его ранней диагностики, целесообразна разработка эффективных и в то же время широкодоступных методов оценки минеральной плотности и архитектоники кости.

Цифровая обработка медицинских изображений, в частности компьютерных томограмм позвонков, открывает новые возможности для получения количественных диагностических критериев изменений структуры кости, а также для оценки минеральной плотности костной ткани. На сегодняшний день многие вопросы использования цифрового анализа медицинских изображений для диагностики остеопороза требуют дальнейшего исследования.

Целью нашей работы является исследование возможностей цифрового анализа компьютерных томограмм аксиального отдела скелета в качестве метода диагностики остеопоротических изменений трабекулярной кости.

Материал и методы

Для реализации цели исследования разработано специальное программное обеспечение, предназначенное для анализа томографических изображений на персональном компьютере. Томографическое изображение тела поясничного позвонка в аксиальной проекции из архива компьютерного томографа переносилось в цифровом формате и с помощью конвектора «Osiris» преобразовывалось в широкодоступный графический формат bmp. Анализ томографического изображения включает: выделение зоны интереса, которое осуществляется либо автоматически путем вычитания кортикального слоя, либо вручную с помощью графических инструментов программного обеспечения; определение значений интенсивности для элементов костной плотности, на основании которых рассчитывались индекс костной плотности, число трабекул, толщина трабекул (рис. 1).

Рис. 1. Интерфейс программного обеспечения: выделение зоны интереса с определением значений интенсивности для элементов костной плотности

Программное обеспечение апробировали при исследовании 10 анатомических препаратов поясничных позвонков и 20 больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение гемодиализом. Всего исследовано 7 женщин и 13 мужчин в возрасте от 32 до 47 лет, страдающих хроническим гломерулонефритом (10), диабетической нефропатией (6), поликисто-

зом почек (4). В зависимости от длительности лечения гемодиализом все исследованные пациенты разделены на 2 группы: у пациентов I группы (n = 8) срок лечения гемодиализом составил от 3 до 6 мес, у больных II группы (n = 12) — от 18 до 24 мес.

Исследование анатомических препаратов включало компьютерную томографию, спектральный анализ минерального состава и морфологический анализ структуры исследуемых образцов, а также цифровой анализ полученных компьютерных томограмм. Всем пациентам с ХПН выполнялась компьютерная томография поясничного отдела позвоночника (L_1, L_2, L_3) с последующим цифровым анализом полученных томограмм. Дополнительно всем больным ХПН проведено рутинное рентгенологическое исследование — рентгенография кистей.

Компьютерная томография выполнялась на спиральном компьютерном томографе «Toshiba» Xpress/GX при 120 кВ, 230 мА·с. Толщина выделяемого слоя — 1 мм, шаг — 8 мм. Обработка изображений осуществлялась в режиме костного окна.

Для каждого анатомического препарата позвонка определяли количественное содержание кальция, фосфора и магния. Количественное содержание элементного состава образцов костной ткани определялось методом эмиссионного спектрального анализа. В качестве эталонов использовались государственные стандартные образцы СОГ-28. Подготовка проб проводилась путем озоления в муфельных печах при температуре 450 °С. Спектрографирование производили в дуге постоянного тока спектрографа СП-30 на фотопластину СП-2. Величины аналитических сигналов эталонов и проб извлекали с помощью микрофотометра МФ-2 и на основании полученных значений рассчитывали процентное содержание элементов в пробах (мг/%) с 10%-й погрешностью.

С помощью морфометрического анализа структуры трабекулярной кости вычисляли объем трабекулярной кости, число трабекул, толщину трабекул. Подготовка образцов костной ткани для морфометрического анализа осуществлялась путем декальцинации, проводки через спирты и заливки целлоидином. Готовились срезы толщиной 5—7 мкм. В качестве обзорного метода окраски применялась пропись Мюллера.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакетов программ Statistica for Windows 5.0 и Microsoft Excell 2000. При определении выборочной доли и ее ошибки использовалась стандартная оценка. Так как все анализируемые выборки были малого объема (n < 30), результаты корректировались с помощью поправки Ван дер Вардена. Оценка достоверной разности частот проводилась по критерию Фишера. Исследование корреляционных связей изучаемых признаков проводили с помощью рангового корреляционного анализа, достоверность полученных коэффициентов корреляции оценивали по критерию Кендалла.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы было выполнено исследование 10 анатомических препаратов поясничных позвонков. После получения томографических изображений позвонков механически отделялась трабекулярная часть тела позвонка, один из фрагментов которой использовали для количественного определения содержания кальция, фосфора и магния, другой фрагмент исследовали с помощью морфометрического анализа.

Цифровому анализу подвергали томографические срезы позвонков толщиной 1 мм. Анализировали срединный срез тела позвонка и срезы, полученные на 8 мм выше и 8 мм ниже срединного среза тела позвонка (рис. 2,*а*,*б*). Для каждого среза вычислялись следующие показатели: индекс костной плотности (ИКП), число трабекул в 1 см^2 ($N_{тр}$), толщина трабекул ($S_{тр}$). Затем рассчитывали средние значения полученных показателей для каждого позвонка.

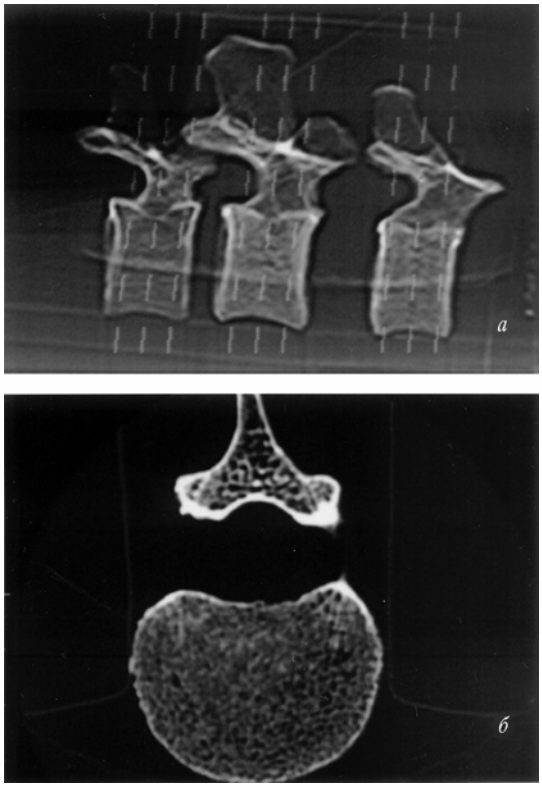

Рис. 2. Компьютерная томография анатомических препаратов поясничных позвонков: *а* — сканограмма с намеченными уровнями томографических срезов; *б* — томограмма анатомического препарата поясничного позвонка, толщина выделенного слоя 1 мм

Чтобы получить вышеперечисленные показатели, необходимо определить элементы костной и некостной плотности. Мы приняли условие, что костной плотности соответствуют все элементы, интенсивность которых составляет не менее 60% от максимальной интенсивности кортикального слоя. ИКП рассчитывали как отношение площади, занимаемой элементами костной плотности, к общей площади тела позвонка, выраженное в процентах. Для определения числа трабекул ($N_{тр}$) вычисляли их среднее число в единице площади, толщина трабекул ($S_{тр}$) определялась как средняя ширина трабекул в исследуемом срезе. Соединениями трабекул считали точки разветвления трабекул, подсчитывали среднее число точек разветвления трабекул в единице площади.

Полученные при исследовании анатомических препаратов позвонков значения ИКП сопоставляли с содержанием кальция, фосфора и магния в исследуемых образцах. Нами установлена статистически достоверная корреляция между значениями индекса костной плотности и содержанием кальция ($r = 0,81$, $P < 0,05$) и фосфора ($r = 0,75$, $P < 0,05$). В то же время статистически достоверной корреляции между значением ИКП и содержанием магния не выявлено ($r = 0,42$) (табл. 1). Поскольку содержание кальция и фосфора как основных минеральных элементов гидроксилапатита определяет минеральную плотность костной ткани, найденная достоверная корреляция между значениями ИКП и содержанием кальция и фосфора позволяет считать, что ИКП косвенно характеризует минеральную плотность кости.

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между значениями индекса костной плотности и содержанием кальция, фосфора и магния в исследуемых образцах костной ткани

Показатели цифрового анализа КТ	Содержание элементов в пробах, мг/%		
	кальций	фосфор	магний
ИКП	0,81 $P < 0,05$ ($n = 10$)	0,75 $P < 0,05$ ($n = 10$)	0,42 ($n = 10$)

Кроме того, при анализе результатов цифровой обработки томограмм позвонков и результатов гистоморфометрического исследования костных образцов выявлена статистически достоверная корреляция ($r = 0,71$, $P < 0,05$) между значениями ИКП и значениями объема трабекулярной кости, полученными при гистоморфометрии. Под объемом трабекулярной кости при гистоморфометрии понимают количество (в процентном отношении) костной ткани, содержащейся в исследуемом объеме губчатой кости. Так как по предложенному нами определению ИКП отражает процентное содержание костной ткани на площади исследуемого среза позвонка, то полученная достоверная корреляция между ИКП и объемом трабекулярной кости подтверждает эффективность использования ИКП для оценки количества костной ткани.

Анализ результатов цифровой обработки томографических изображений позвонков и гистоморфометрического исследования архитектоники костной ткани показал наличие статистически

достоверной корреляции между структурными показателями ($N_{тр}$, $S_{тр}$), полученными при цифровом анализе, и аналогичными показателями, полученными при гистоморфометрии. Так, коэффициент корреляции при определении $N_{тр}$ составил 0,76 ($P < 0,05$), при расчете $S_{тр}$ – $r = 0,72$ ($P < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между морфометрическими параметрами, полученные путем цифровой обработки томографических изображений и гистоморфометрии трабекулярной части исследуемых образцов костной ткани

		Цифровой анализ компьютерных томограмм		
Гистоморфометрия	Морфометрические параметры	ИКП	$N_{тр}$	$S_{тр}$
	Объем трабекулярной кости	0,71 $P < 0,05$	0,45	0,56
	$N_{тр}$	0,54	0,76 $P < 0,05$	0,41
	$S_{тр}$	0,47	0,32	0,72 $P < 0,05$

Таким образом, результаты, полученные при исследовании анатомических препаратов поясничных позвонков, показали, что разработанное программное обеспечение позволяет достаточно достоверно анализировать структуру трабекулярной кости и косвенно оценивать минеральную плотность кости.

На следующем этапе работы выполнена компьютерная томография поясничного отдела позвоночника больным хронической почечной недостаточностью, получающим лечение гемодиализом. Цифровой анализ полученных томографических изображений проводили по тому же алгоритму, что и при исследовании анатомических препаратов, определяя ИКП, $N_{тр}$, $S_{тр}$.

Анализ данных, полученных при цифровой обработке компьютерных томограмм, показал достоверные различия некоторых показателей у пациентов I и II групп. Так, значения ИКП у пациентов I и II групп составили $16,2 \pm 1,3$ и $11,5 \pm 1,7$% соответственно и имели достоверные различия. Значения $N_{тр}$ также были достоверно выше у пациентов I группы по сравнению с соответствующими показателями во II группе ($P < 0,05$). При измерении $S_{тр}$ достоверных различий в исследуемых группах не выявлено.

Изменение количества и толщины трабекул, происходящее при остеопоротической перестройке костной ткани, отражается на поперечном срезе позвонка в виде уменьшения количества элементов костной плотности на единицу площади анализируемого среза и, следовательно, приводит к снижению значений ИКП. Исходя из вышесказанного, достоверное снижение ИКП у пациентов II группы можно расценивать как признак нарастания остеопоротических изменений при увеличении срока лечения гемодиализом. Кроме того, как упоминалось выше, при анализе результатов 1-го этапа исследования была показана корреляция между значением ИКП и объемом костной ткани. Литературные данные о показателе объема костной ткани при гистоморфометрии в норме и при остеопорозе противоречивы. Однако большинство авторов склоняется к тому, что значение 16% для этого показателя является пограничным между неизмененной и остеопоротической костной тканью. Следовательно, значения ИКП $16,2 \pm 1,3$ и $11,5 \pm 1,7$%, полученные при исследовании больных ХПН, согласуются с литературными данными и могут свидетельствовать о развитии остеопороза при лечении гемодиализом.

Достоверное снижение значений $N_{тр,}$ наблюдаемое у пациентов II группы, согласуется с изменением ИКП и также свидетельствует о нарастании остеопоротических изменений по мере увеличения срока лечения гемодиализом. Дополнительно выполненная рентгенография кистей подтвердила наличие у пациентов II группы более выраженных остеопоротических изменений костной ткани по сравнению с пациентами I группы. Субпериостальная резорбция средних и концевых фаланг пальцев кисти выявлена у 83,3% пациентов II группы (рис. 3), в то время как у пациентов I группы рентгенологические признаки остеопороза отсутствовали.

Таким образом, цифровой анализ компьютерных томограмм поясничных позвонков позволяет оценивать архитектонику и минеральную плотность кости. При условии определения значений ИКП, $N_{тр}$, $S_{тр}$ для неизмененной кости представляется возможным разработать диагностические критерии для ранней диагностики остеопороза.

Разработанный нами способ оценки состояния кости позволяет комплексно исследовать МПК и архитектонику костной ткани и может быть альтернативой дорогостоящим методам оценки МПК (ККТ и ДРА) и анализу микроархитектоники кости путем высокоразрешающей МРТ и КТ.

Рис. 3. Рентгенограммы кистей больного А., 43 г., получавшего лечение гемодиализом, через 3 мес (*а*) и через 18 мес (*б*) после начала лечения: *а* — признаки изменений структуры кости отсутствуют; *б* — выраженные изменения структуры костей кисти (субпериостальная резорбция, крупнопетлистый рисунок в эпифизах и мета-физах, акроостеолиз концевых фаланг всех пальцев кисти)

Литература

1. *Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). М.: Крон-Пресс, 1996. 194 с.
2. *Третий* Российский симпозиум по остеопорозу (программа, тезисы лекций и докладов). СПб, 2000. 156 с.
3. *Brismar T.B., Karlsson M., Li T.-Q., Ringertz H.* Orientation of trabecular bone in human vertebrae assessed by MRI // J. European Radiology. 1999. V. 9. P. 643—647.
4. *Feltrin G.P., Nardin M., Marangon A. et al.* Quantitative ultrasound at the hand phalanges: comparison with quantitative computed tomography of the lumbar spine in postmenopausal women // J. European Radiology. 2000. V. 10. P. 826—831.
5. *Guglielmi G., Cammisa M., De Serio A. et al.* Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects // J. European Radiology. 1999. V. 9. P. 1632—1637.
6. *Link T.M., Majumdar S., Grampp S. et al.* Imaging of trabecular bone structure in osteoporosis // J. European Radiology. 1999. V. 9. P. 1781—1788.
7. *Ouyang X., Majumdar S., Link T. et al.* Morfhometric texture analysis of spinal trabecular bone structure assessed using orthogonal radiographic projection // Medical Physical, 1998. V. 25. P. 2037—2045.
8. *Werrli Fellix W., Hwang Scott N., Jingfei Ma et al.* Cancellous bone volume and structure in the forearm: non-

invasive assessment with MR microimaging and image processing // Radiology. 1998. V. 206. P. 347—357.

Поступила в редакцию 31.03.2003 г.