

Статистически обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии

Е.Г. Прохорова¹, Е.А. Шикина¹, Г.Е. Жилиев², Е.В. Жилиев^{3,4,5}

¹ФКУЗ «Главный клинический госпиталь

Министерства внутренних дел Российской Федерации»

123060, Российская Федерация, Москва, ул. Народного Ополчения, 35

²ФГБОУ ВО

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени

А.И. Евдокимова»

Минздрава России

127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

³АО «Европейский медицинский центр»

129090, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 35

⁴ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России

125993, Российская Федерация, Москва,

ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России

117049, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, 8, корп. 10

Актуальность. Эксперты EULAR включают остеосцинтиграфию (ОСГ) суставов в перечень перспективных методов диагностики суставных заболеваний. Однако в нашей стране ОСГ редко применяется в ревматологии.

Цель исследования — разработать алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенных артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии.

Материалы и методы. Через 3 часа после введения пирофосфата, меченного Tc-99m, проводилась ОСГ скелета по программе «все тело». Рассчитывался коэффициент накопления сустав/прилежащая кость (КН). Использовался алгоритм построения классификационных деревьев CHAID.

Результаты. В исследование включены 266 пациентов, в том числе 134 (50,4%) мужчины, средний возраст — 46,6±4,3 года. Аксиальный спондилоартрит (включая анкилозирующий спондилит) был диагностирован у 40, периферический спондилоартрит (включая реактивные артриты) — у 87, ревматоидный артрит — у 45, остеоартрит — у 68, псориатический артрит — у 26 больных. Всего в анализ было включено 2279 суставов.

Построен классификационный древовидный алгоритм для дифференциальной диагностики артропатий. Ключевым показателем для выделения подгрупп в алгоритме служила выраженность накопления радиофармпрепарата (РФП) в лучезапястных, коленных и тазобедренных суставах. Уровень статистической значимости различий между образующимися группами во всех точках ветвления алгоритма с учетом поправки Бонферрони — $p=0,001$ и менее. В обучающей выборке правильно классифицированы 51,5% наблюдений. По данным кросс-проверки, ожидаемая доля корректных диагнозов при реальном применении алгоритма составила 38,0%.

Выводы. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, который позволяет использовать данные количественной ОСГ для диагностики артритов.

Ключевые слова: артропатии, количественная остеосцинтиграфия, коэффициент накопления, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Прохорова Е.Г., Шикина Е.А., Жилиев Г.Е., Жилиев Е.В. Статистически обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):296–301.

STATISTICALLY BASED ALGORITHM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ARTHROPATHIES BASED ON QUANTITATIVE OSTEOSCINTIGRAPHY

Elena G. Prokhorova¹, Elena A. Shikina¹, Gennadiy E. Zhilyaev², Evgeny V. Zhilyaev^{3,4,5}

Background. EULAR experts include osteoscintigraphy of joints in the list of promising methods for the diagnosis of joint diseases. However, the method remains little used in rheumatology in our country.

Aim of the study — to develop an algorithm for differential diagnosis for the most common arthropathies based on quantitative osteoscintigraphy.

Materials and methods. 3 hours after the injection of pyrophosphate labeled with Tc-99m, scintigraphy of skeletal bones was performed according to the “whole body” program. The joint/adjacent bone uptake ratio was calculated. The CHAID algorithm was used for classification tree constructing.

Results. The study included 266 patients aged 46.6±14.3 years, 134 men (50.4%). Axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) was diagnosed in 40 patients, peripheral spondyloarthritis (including reactive arthritis) — in 87, rheumatoid arthritis — in 45, osteoarthritis — in 68, psoriatic arthritis — in 26 people. A total of 2279 joints were included in the analysis. A classification tree algorithm for differential diagnosis of arthropathies was constructed. Key indicators for identifying subgroups in the algorithm were the intensity of radiopharmaceutical uptake in the wrist, knee and hip joints. The significance level of differences between the resulting groups at all points of the algorithm branching, taking into account the Bonferroni adjustment, was $p=0.001$ or less. In the training sample, 51.5% of the observations were correctly classified. According to results of the cross-validation, the expected rate of correct classifications in the actual application of the algorithm is 38.0%.

Conclusions. An algorithm for differential diagnosis of the most common inflammatory diseases of the joints has been developed. It allows the use of quantitative osteoscintigraphy data in the diagnosis of arthritis.

Key words: arthropathies, quantitative osteoscintigraphy, accumulation coefficient, differential diagnosis

For citation: Prokhorova EG, Shikina EA, Zhilyaev GE, Zhilyaev EV. Statistically based algorithm for differential diagnosis of arthropathies based on quantitative osteoscintigraphy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):296–301 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-296-301

¹Main Clinical Hospital of the Ministry of Interior of the Russian Federation 123060, Russian Federation, Moscow, Narodnogo

Opolcheniya str., 35
²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1

³European Medical Center 129090, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 35

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy avenue, 8, korpus 10

Контакты: Жилиев Евгений Валерьевич, zhilyayev@mail.ru

Contacts: Evgeny Zhilyaev, zhilyayev@mail.ru

Поступила 08.02.2021
Принята 24.05.2021

Введение

Эксперты Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) включают остеосцинтиграфию (ОСГ) суставов в перечень перспективных методов диагностики суставных заболеваний [1, 2]. Однако в ревматологии ОСГ используется относительно редко. В ряде исследований при использовании ОСГ для выявления воспаления в суставах была показана ее высокая чувствительность превосходящая таковую у рентгенографии, компьютерной томографии и магнитнорезонансной томографии [3, 4]. Остеосцинтиграфическая семиотика воспалительных заболеваний суставов пока изучена недостаточно. Низкое пространственное разрешение не позволяет по изображению, полученному с помощью ОСГ отдельных суставов дифференцировать различные заболевания. Однако ранее нами было показано, что в основу дифференциальной диагностики заболеваний суставов по данным ОСГ может быть положен анализ распределения патологических изменений и соотношения степени вовлечения различных суставов, проведенный методом количественной ОСГ [5]. В результате дальнейшего накопления данных стал возможным их более глубокий анализ с использованием указанного подхода.

Цель исследования — разработка алгоритма дифференциальной диагностики наиболее распространенных артропатий на основе количественной остеосцинтиграфии.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включались амбулаторные пациенты и больные ревматического стационара с установленными специалистом ревматологом следующими клиническими диагнозами:

- ревматоидный артрит (РА) в соответствии с критериями EULAR/ACR (2010);
- аксиальный спондилоартрит (аСПА) в соответствии с критериями ASAS (2011) или анкилозирующий спондилит в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984);
- периферический спондилоартрит (пСПА), включая реактивные артриты (в соответствии с критериями пСПА ASAS (2011) или критериями В. Amor, 1990);
- псориатический артрит (ПсА) в соответствии с критериями CASPAR (2006);
- остеоартрит (ОА) с вовлечением крупных суставов в соответствии с критериями R.D. Althman (1991).

В контрольную группу были включены амбулаторные пациенты, страдающие злокачественными новообразованиями, которым проводилась плановая ОСГ для исключения рецидива заболевания. Пациенты

включались в контрольную группу при следующих условиях:

- срок — не менее 5 лет после радикального лечения заболевания;
- отсутствие признаков рецидива заболевания или наличия метастазов;
- отсутствие симптомов заболевания суставов и отсутствие суставных заболеваний в анамнезе.

Всего в контрольную группу были включены 124 пациента, средний возраст — 57 ± 13 года, в том числе 53 (42,7%) мужчины. В контрольной группе анализировали 490 суставов.

Количественная остеосцинтиграфия

Через 3 часа после введения 500–550 МБк радиофармпрепарата (РФП) пирфотеха (пирофосфата натрия) (ООО «Диамед»), меченного Tc-99m, проводилась ОСГ скелета по программе «все тело» в передней и задней проекциях на гамма-камере PRISM 2000XP (PICKER, США) и гамма-камере BrightView SPECT (Philips, Нидерланды). Время исследования — не более 14–16 мин в зависимости от веса и роста больного. Исследование лучезапястных суставов и мелких суставов кистей проводилось отдельно, планарно, сразу же после исследования «все тело», в положении больного сидя, с набором не менее 100 тыс. импульсов в кадре.

Зоны интереса очерчивались по контуру сустава, затем этот контур переносился на прилежащую к суставу кость. Коэффициент накопления сустав/кость (КН) рассчитывался как отношение счета в этих зонах.

В исследование не включались следующие суставы:

- локтевые суставы на стороне введения РФП в локтевую вену при любой степени его подкожного попадания;
- лучезапястные суставы на стороне введения РФП при любой степени его подкожного введения;
- тазобедренные суставы при не опорожненном полностью перед исследованием мочевом пузыре;
- суставы нижних конечностей (коленные, голеностопные, мелкие суставы стоп) при неточном позиционировании конечности в результате изменения позы больным в ходе исследования;
- лучезапястные суставы и мелкие суставы кистей при невозможности провести исследование кистей сидя или правильно позиционировать конечность из-за болей в суставах;
- локтевые и плечевые суставы, которые не помещались в области под детектором у пациентов с избыточной массой тела.

Обработка данных

Пациенты с диагнозом реактивный артрит включались в группу пСПА, а больные с анкилозирующим спондилитом — в группу аСПА.

Все КН пересчитывались в Т-показатель для каждого сустава:

$$T = (KN_{\text{пациент}} - M_{\text{контроль}}) / SD_{\text{контроль}}$$

где $KN_{\text{пациент}}$ — коэффициент накопления в анализируемом суставе пациента; $M_{\text{контроль}}$ — средняя величина коэффициента накопления для данного сустава в контрольной группе; $SD_{\text{контроль}}$ — величина стандартного отклонения КН для соответствующего сустава в контрольной группе.

В анализ были включены следующие суставы:

- пястно-фаланговые (как одна зона);
- лучезапястные;
- локтевые;
- плечевые;
- грудинно-ключичные;
- крестцово-подвздошные;
- тазобедренные;
- коленные;
- голеностопные;
- межплюсневые/плюсне-предплюсневые (как одна зона);
- плюснефаланговые (как одна зона).

Для построения диагностического алгоритма использовались следующие показатели:

- сумма Т-показателей для каждой из пар суставов;
- абсолютное значение арифметической разницы Т-показателей для каждой из пар анализируемых суставов.

Статистический анализ

Анализ проводился с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 (SPSS Inc., США, 2002). Построение классификационного дерева осуществлялось с помощью алгоритма CHAID (алгоритм, основанный на использовании критерия χ^2 , предусматривающий возможность множественного расщепления в узлах). В качестве минимального размера делимого узла установлено 50 наблюдений. Проверка качества разделения проводилась с помощью метода кросс-проверки с 10 подвыборками. Приводимые в алгоритме показатели статистической значимости даны с учетом поправки Бонферрони.

Результаты

В основную группу включены 266 пациентов, в том числе 134 (50,4%) мужчины; средний возраст $46,6 \pm 4,3$ года.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	пСПА	РА	ОА	аСПА	ПсА	Всего
Число пациентов	87	45	68	40	26	266
Возраст (годы), $M \pm \delta$	$38,7 \pm 11,4$	$52,2 \pm 13,3$	$57,3 \pm 11,8$	$38,4 \pm 9,9$	$48,7 \pm 13,7$	$46,7 \pm 14,3$
Мужчины, n (%)	46 (52,9)	19 (42,2)	25 (36,8)	30 (75,0)	17 (65,4)	137 (51,5)
Число вовлеченных суставов, $M \pm \delta$	$10,03 \pm 6,08$	$10,36 \pm 5,74$	$6,26 \pm 4,84$	$8,25 \pm 4,44$	$8,58 \pm 6,16$	$8,71 \pm 5,70$
Число исследованных суставов	коленные	73	39	58	39	232
	локтевые	43	26	20	22	119
	лучезапястные	62	37	56	31	206
	плечевые	76	41	62	39	243
	голеностопные	54	31	45	26	172
	тазобедренные	72	39	59	39	234
	крестцово-подвздошные	76	41	61	40	243
	грудинно-ключичные	76	39	64	40	244
	ключично-акромиальные	76	41	63	40	245
	предплюсневые	52	29	44	22	162
	межберцовые	62	31	44	29	179
	всего	722	394	576	367	2279

аСПА (включая анкилозирующий спондилит) был диагностирован у 40, пСПА (включая реактивные артриты) — у 87, РА — у 45, ОА — у 68, ПсА — у 26 больных. Всего оценивались 2279 суставов (табл. 1).

С помощью алгоритма CHAID было построено классификационное дерево (рис. 1).

Каждый узел представляет собой подгруппы, полученные в результате разделения вышестоящего узла по указанному над ним показателю. Статистическая значимость (p) указана для каждого разделения с учетом поправки Бонферрони. Серая полоса указывает преобладающую нозологию в каждом из узлов.

На первом шаге классификационного дерева проводится сумма Т-показателей накопления в лучезапястных суставах. Если она равна или превышает 7,76 (узел 2), наиболее вероятным диагнозом является РА (в данной подгруппе выявлен в 58,5% случаев; $p < 0,001$). В этой группе аСПА не встречался; было зарегистрировано по 7 (17,1%) случаев пСПА и ПсА и 3 (7,3%) случая ОА.

Пациенты с суммой Т-показателя накопления в лучезапястных суставах менее 7,76 (узел 1) в свою очередь были разделены в зависимости от суммы Т-показателей КН в тазобедренных суставах ($p < 0,001$). Если она была меньше 3,25 (узел 3), чаще встречался ОА (48,7%), реже — пСПА (16,7%) и ПсА (14,1%).

Пациенты, у которых сумма Т-критерия для тазобедренных суставов была больше или равна 3,25 (узел 4), дальше подразделены в зависимости от суммы Т-показателей плечевых суставов ($p = 0,001$). Если она больше 4,21 (узел 8), то наиболее вероятен пСПА (58,7%). Однако в этой подгруппе оказалось некоторое количество пациентов с РА (15,2%), аСПА (13,0%) и ОА (10,9%), а также 1 пациент с ПсА. Если сумма Т-показателей плечевых суставов варьирует от 2,05 до 4,21 (узел 7), то это в основном пациенты со спондилоартритами (56,2% — с аСПА, 31,2% — с пСПА, 10% — с ПсА). В этой группе практически не встречаются пациенты с другой патологией. В подгруппе с суммой Т-показателей плечевых суставов $< 2,05$ (узел 6) чаще выявлялся пСПА (40%), реже — ОА (27,5%), ещё реже — аСПА (17,5%) и ПсА (12,5%).

Таким образом, из сформированных конечных ветвей алгоритма (узлы 2, 3, 6–8) четыре соответствуют

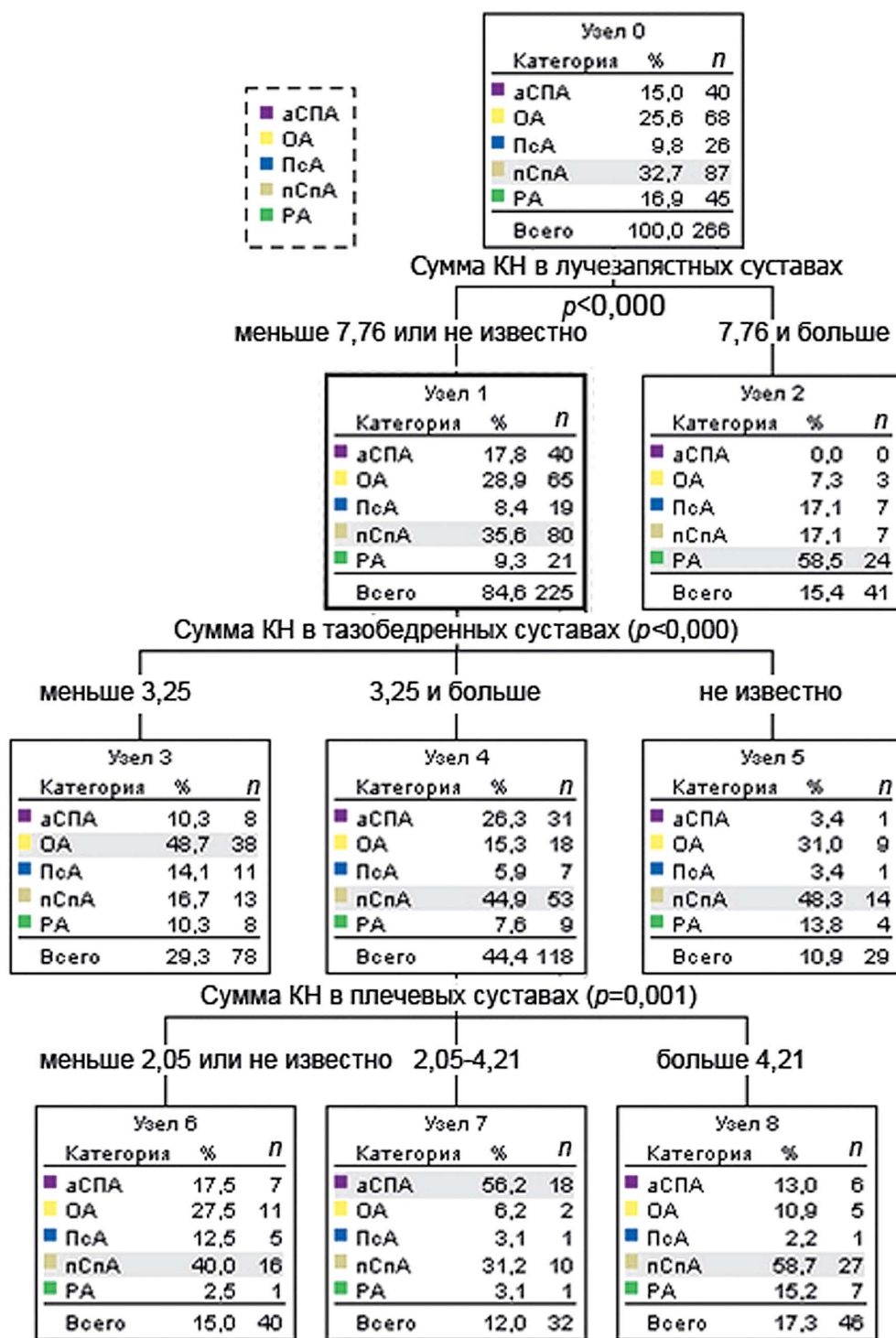


Рис. 1. Классификационное дерево, полученное в результате применения алгоритма CHAID: аСПА – аксиальный спондилоартрит; ОА – остеоартрит; ПсА – псориатический артрит; пСПА – периферический спондилоартрит; РА – ревматоидный артрит

определенным нозологиям (узел 2 – РА; узел 3 – ОА; узел 7 – аСПА; узел 8 – пСПА). Узел 6 включает пациентов с различными заболеваниями с преобладанием пСПА и практически исключает РА. Упрощенная версия полученного классификационного дерева, предназначенная для практического применения, представлена на рисунке 2.

В конечных ветвях алгоритма в синих прямоугольниках приведены наиболее вероятные диагнозы. В скобках приведены менее вероятные альтернативы.

В результате применения классификационного алгоритма правильный диагноз выставляется в 51,5% наблюдений. По данным кросс-проверки, ожидаемая доля правильных классификаций при реальном применении алгоритма составила 38,0%.

Обсуждение

В настоящем исследовании, основанном на количественном анализе скинтиграмм более 2000 суставов

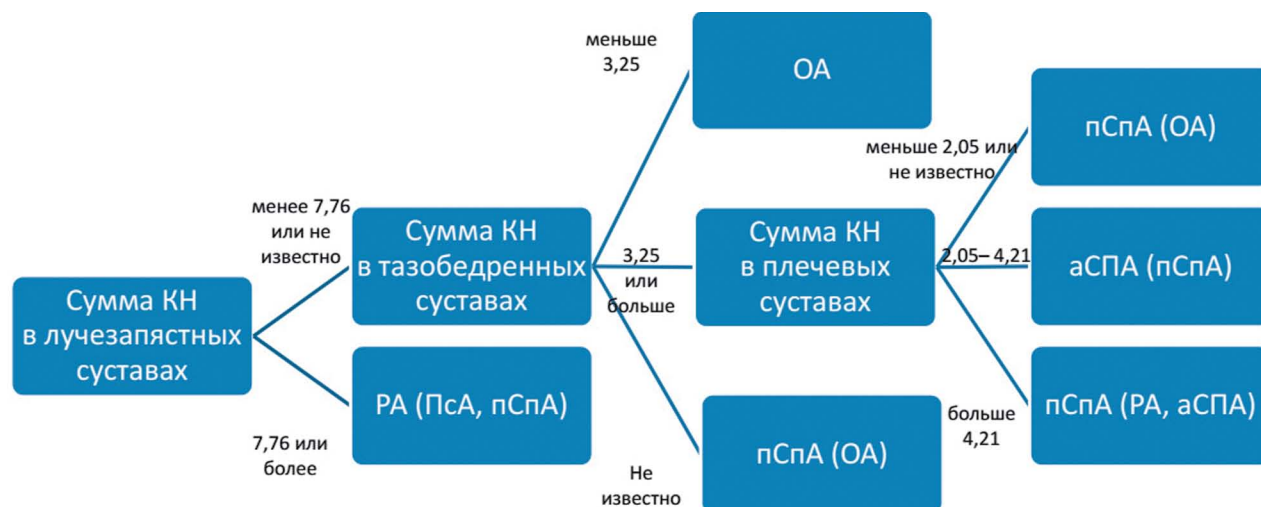


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики артропатий по результатам количественной остеосцинтиграфии на основе разработанного классификационного дерева: аСПА – аксиальный спондилоартрит; ОА – остеоартрит; ПсА – псориатический артрит; пСпА – периферический спондилоартрит; РА – ревматоидный артрит

у 266 пациентов с наиболее распространенными воспалительными заболеваниями суставов, удалось сформировать статистически обоснованный диагностический алгоритм. Он получен в результате применения стандартной классифицирующей процедуры к имеющимся данным. Во всех узлах расщепления различия между образующими группами статистически высоко значимы с учетом применения поправки Бонферрони (поправка, учитывающая множественность проведенных оценок статистической значимости). В результате его применения ожидается, что заболевание может быть корректно классифицировано в 38% случаев. При этом следует учитывать, что случайная разбивка на 5 заболеваний должна дать правильную классификацию в 20% случаев. Таким образом, алгоритм следует считать вполне статистически обоснованным и достаточно практически полезным (повышает априорную вероятность диагноза приблизительно в два раза).

Процент правильной диагностики в значительной мере занижается из-за отсутствия в алгоритме узлов, выделяющих подгруппу для ПсА. Отсутствие такого выделения обусловлено в первую очередь относительно небольшой долей пациентов с этим заболеванием среди обследованных больных (9,8%).

Настоящее исследование является, насколько нам известно, первой успешной попыткой статистически обоснованной классификации воспалительных заболеваний суставов на основании результатов ОСГ. Следует отметить, что и для других методов (рентгенография, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) подобных техник дифференциальной диагностики не разработано. Разработка такого метода основана на уникальной способности ОСГ одновременно анализировать все суставы пациента. Это означает, что фактически производится анализ не признаков заболевания в каждом конкретном суставе, а распределения выраженности поражения по опорно-двигательному аппарату.

Такой подход оказался весьма продуктивным. Другая важная предпосылка успешного формирования алгоритма — использование количественных оценок

накопления РФП в суставах. Многолетний опыт работы с качественными показателями (повышенное/не повышенное накопление) не позволил сформулировать статистически обоснованные диагностические правила для артритов.

К ограничениям нашего исследования можно отнести относительно небольшие доли пациентов с анкилозирующим спондилитом и ПсА, что не позволило выделить для них отдельные группы по данным ОСГ.

На точность метода в значительной мере влияет используемый в диагностике золотой стандарт. В настоящем исследовании за таковой принимались диагнозы, установленные лечащим ревматологом специализированного стационара. С учетом объективных трудностей дифференциальной диагностики болезней суставов можно предполагать, что часть диагнозов могли быть неточными. Более надежным способом верификации диагноза можно считать длительное наблюдение за пациентом.

Данное исследование продемонстрировало потенциальную возможность использования радиоизотопного метода для дифференциальной диагностики заболеваний суставов. В настоящий момент алгоритм нельзя считать совершенным по ряду вышеназванных причин. Однако дальнейшее накопление данных (увеличение количества включенных случаев, верификация диагнозов по результатам длительного наблюдения) может существенно повысить его точность и диагностическую эффективность.

Выводы

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов, демонстрирующий принципиальную возможность использования данных ОСГ для диагностики артритов.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Участники исследования не подписывали информированное согласие, так как исследование носило ретроспективный характер.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФКУЗ «Главный клинический госпиталь

Министерства внутренних дел Российской Федерации» (протокол № 2 от 20.10.2016).

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendation for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-814. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
2. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:483-489.
3. Gheita TA, Azkalany GS, Kenawy SA, Kandeel AA. Bone scintigraphy in axial seronegative spondyloarthritis patients: role in detection of subclinical peripheral arthritis and disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):553-559. doi: 10.1111/1756-185X.12527
4. Duer A, Østergaard M, Hørslev-Petersen K, Vallo J. Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in the differential diagnosis of unclassified arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):48-51. doi: 10.1136/ard.2006.063792
5. Прохорова ЕГ, Жилев ЕВ. Сцинтиграфия суставов как возможный метод дифференциальной диагностики артритов. *Медицинский вестник МВД*. 2008;35(4):45-49. [Prokhorova EG, Zhilyaev EV. Joint scintigraphy as a possible method of differential diagnosis of arthritis. *Meditsinsky Vestnik MVD*. 2008;35(4):45-49 (In Russ.)].

Прохорова Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1870-3460>

Шикина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-8774>

Жилев Г.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4653-2101>

Жилев Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>