

УДК 616.71-007.234-073.759

## Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Ограничения при оценке состояния костной ткани

А.С.Аврунин, Н.В.Корнилов, В.Е.Каземирский

ГУН Российского НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена, Санкт-Петербург

*Fifty-two patients with dysplastic hip arthrosis at the age of 14-23 years were examined by the method of double photon radioabsorptiometry. An oscillatory character of changes of the bone tissue density in the regions of the both shoulder, elbow and wrist joints, the lower, middle and upper third parts of the humeral diaphysis was revealed. On the basis of experiments on rats, a calculating experiment was made and it demonstrated that the coincidence in the direction of the trend obtained by the way of a random sample with the true tendency revealed by the way of approximation of the whole dynamic series depended upon the zone of interest. The obtained results indicate that the effect of the oscillatory process and phenotypic metabolic peculiarities in some portions of the bone organ necessitate numerous repeated researches, and that even a quintuple examination of the patient is insufficient for a precise diagnosis of metabolic disturbances in bones and an objective control over efficacy of the treatment.*

### Введение

Для диагностики сдвигов в структуре костной ткани и индивидуального контроля за их динамикой в процессе лечения широко используются двойная фотонная рентгеновская абсорбциометрия. Однако при оценке результатов исследования не учитывают колебательный характер изменения минеральной плотности костной ткани и фенотипические различия метаболизма как между костными органами, так и между отдельными их участками [1-4, 9, 11, 13]. Это приводит к неправильной интерпретации полученных данных.

Цель: определить диагностическую ценность метода двойной фотонной рентгеновской абсорб-

*Методом подвійної фотонної рентгенівської абсорбціометрії обстежено 52 пацієнти з диспластичним коксартрозом у віці від 14 до 23 років. Показано коливальний характер зміни мінеральної щільності кісткової тканини в ділянці обох плечових, ліктьових, променево-зап'ясткових суглобів, нижньої, середньої і верхньої третин діафіза плечових кісток. На основі дослідів на щурах проведено обчислювальний експеримент, який продемонстрував, що співпадання напрямку тренду, одержаного шляхом випадкової вибірки, з істинною тенденцією, виявленою шляхом апроксимації всього динамічного ряду, залежить від зони інтересу. Отримані результати свідчать, що вплив коливального процесу і фенотипічних особливостей метаболізму в окремих ділянках кісткового органа потребує багаторазових повторних досліджень і для точної діагностики облічених порушень в кістці і об'єктивного контролю за ефективністю лікування навіть п'ятикратне обстеження хворого виявляється недостатнім.*

циометрии с учетом колебательного характера изменений минеральной плотности костной ткани и фенотипических различий метаболизма в разных участках одного и того же органа.

### Материал и методы

Обследовано 52 пациента (33 мужского, 19 — женского пола) с диспластическим коксартрозом в возрасте от 14 до 23 лет. Больные наблюдались не менее года. Оценку минеральной плотности костной ткани в верхней, средней и нижней третях диафиза плечевых костей, а также в области локтевых и луче-запястных суставов, в проксимальном отделе плечевых костей проводили в динамике от

двух до шести раз методом двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии на денситометре SOPHOS L-XRA «Sopha medical».

Экспериментальная часть работы представлена на опытом на 179 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г с остеотомией правой бедренной кости в средней трети. Операцию осуществляли под наркозом (1% гексенал 3 мл внутривенно). Отломки фиксировали интрамедуллярно металлическими стержнями. Методика вмешательства описана ранее [3]. Всем животным проводили рентгенографию правой большеберцовой кости в стандартной боковой проекции до операции, а затем после нее по скользящему графику таким образом, чтобы получить динамический ряд ежедневных наблюдений в течение двух месяцев. Минеральную плотность костной ткани определяли методом рентгенографической денситометрии на микрофотометре МФ-4 в одном участке верхней трети и в одном участке средней трети коркового слоя диафиза правой большеберцовой кости (рис. 1). Результаты стандартизировали по 10-ступенчатому металлическому клину, изображение которого имелось на каждой рентгенограмме, и пересчитывали как удельную оптическую плотность<sup>1</sup>. Этот показатель позволяет дать количественную оценку степени минерализации кост-

ной ткани, так как интенсивность рентгенологической тени кости на 95% обусловлена минеральным компонентом [5, 8, 12], в том числе 80% рентгеновских лучей поглощается кальцием и 15% — фосфором [6].

Многочисленные измерения минеральной плотности кости у интактных животных продемонстрировали ее зависимость от зоны интереса. Для нивелирования этих различий результаты исследования были нормированы и центрированы (аналогично расчету Т-критерия при оценке минеральной плотности костной ткани) по следующей формуле:

$$\eta_i = \frac{M_i - M_N}{\sigma_N},$$

где  $\eta_i$  — нормированная и центрированная величина показателя;  $M_i$  — измеренное значение показателя;  $M_N$  — среднее значение данного показателя в норме;  $\sigma_N$  — среднее квадратичное отклонение данного показателя в норме.

Динамические ряды ежедневных наблюдений аппроксимировали полиномиальным сплайном четвертого порядка (параметры модели — 0,7; уровень значимости  $P < 0,05$ ), а прямолинейный тренд был получен методом наименьших квадратов (уровень значимости  $P < 0,05$ ).

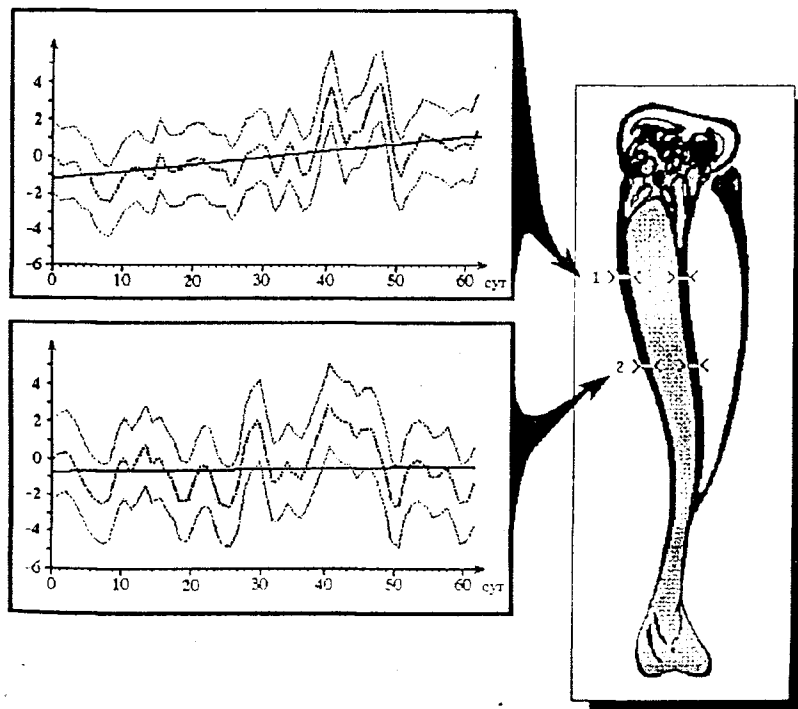


Рис. 1. Динамика изменения минеральной плотности интактной правой большеберцовой кости после остеотомии правого бедра у крыс. По горизонтальной оси — время от момента операции (в сут), по вертикальной оси — величина минеральной плотности (в % к дооперационному уровню)

- тренд (аппроксимация полиномом второго порядка);
- ..... сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... полуширина доверительной полосы (1,96)

<sup>1</sup> Удельную оптическую плотность определяли делением оптической плотности на толщину кортикального слоя.

Таблица 1. Разница минеральной плотности костной ткани при двукратном исследовании

Зона исследования	n	Разница (в%)				Частота снижений (%)
		$M_{\text{ср}}$	$\sigma$	max	min	
<b>Мужчины</b>						
Плечевой сустав справа	154	8,8	6,6	31,9	0	48,7
Верхняя треть диафиза плечевой кости справа	153	5,5	4,9	27,1	0,1	52,3
Средняя треть диафиза плечевой кости справа	153	5,9	5,3	27,2	0	48,7
Нижняя треть диафиза плечевой кости справа	111	5,4	4,6	22,0	0	46,8
Локтевой сустав справа	153	4,1	3,5	23,0	0	42,5
Лучезапястный сустав справа	153	11,8	10,3	56,5	0	33,3
Плечевой сустав слева	154	8,0	6,9	42,4	0,2	49,4
Верхняя треть диафиза плечевой кости слева	153	6,4	6,7	38,7	0	43,1
Средняя треть диафиза плечевой кости слева	153	6,4	5,4	24,7	0	52,9
Нижняя треть диафиза плечевой кости слева	106	5,5	4,5	29,0	0	50,9
Локтевой сустав слева	153	4,7	3,3	15,1	0,1	45,6
Лучезапястный сустав слева	149	10,5	9,2	35,2	0	37,6
<b>Женщины</b>						
Плечевой сустав справа	82	9,7	8,6	35,4	0,1	51,2
Верхняя треть диафиза плечевой кости справа	82	7,8	6,0	26,3	0	54,9
Средняя треть диафиза плечевой кости справа	82	7,0	5,6	24,0	0,1	48,8
Нижняя треть диафиза плечевой кости справа	65	8,6	6,9	26,1	0	46,1
Локтевой сустав справа	81	6,4	6,5	35,0	0	53,1
Лучезапястный сустав справа	79	11,5	9,4	52,7	0,7	41,8
Плечевой сустав слева	82	9,9	7,8	30,1	0,4	58,5
Верхняя треть диафиза плечевой кости слева	69	7,9	5,4	23,7	0,2	47,8
Средняя треть диафиза плечевой кости слева	81	9,4	7,6	29,9	0,1	59,3
Нижняя треть диафиза плечевой кости слева	60	8,6	6,3	25,5	0,1	48,3
Локтевой сустав слева	81	7,3	5,8	22,9	0,1	48,2
Лучезапястный сустав слева	81	11,6	10,9	59,9	0	51,9

## Результаты и их обсуждение

При определении диагностической ценности метода двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии исходили из следующего:

- изменение минеральной плотности ткани протекает в колебательном режиме с околонеделной или кратной ей периодичностью и имеет не только органные фенотипические особенности, но и внутриорганые различия [1-4, 7, 9, 11, 13];
- чувствительность метода достаточна, чтобы уловить эти колебания [10].  
На этом основании мы предположили, что:
- величина изменения минеральной плотности при повторном исследовании не зависит существенно ( $P < 0,05$ ) от длительности временного интервала между ними;
- величина колебаний минеральной плотности различна в разных зонах интереса;

- в связи с колебательным характером изменения минеральной плотности костной ткани ее увеличение и снижение величины при повторном исследовании происходят с одинаковой частотой.

Для проверки правильности сформулированных предположений были изучены все возможные варианты двукратного исследования больных диспластическим коксартрозом с интервалом от 4 до 39 суток. Установлено, что независимо от его длительности минеральная плотность меняется в среднем на 7,8% (табл. 1). Как мы и предполагали, почти в половине случаев было найдено снижение величины исследуемого показателя, а в другой половине — его увеличение (табл. 1).

Колебательный характер изменения уровня минерализации костной ткани подтверждается и результатами многократного исследования пациентов в динамике (табл. 2).

Сказанное соответствует общепринятым пред-

Таблица 2. Результаты пятикратного исследования минеральной плотности б-го И.

Исследования в динамике	Разница в %	Исследования в динамике											
		вариант	интервал I (сут)	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
1-2-е	7	4,4	-3,89	-5,33	-18,19	1,69	23,69	10,32	9,18	2,7	7,2	12,39	-18,79
1-3-е	14	-1,45	-2,67	-6,6	-5,39	0,22	2,56	10,77	6,57	-1,89	11,1	9,67	-20,81
1-4-е	21	-1,65	10,57	-6,5	-1,12	11,24	2,03	17,31	3,23	7,43	8,65	6,65	1,16
1-5-е	28	8,8	9,11	-4,04	-0,79	11,46	6,83	—	-5,75	7,97	5,91	16,62	-2,02
1-6-е	35	-1,65	-0,24	-5,11	-3,82	18,31	9,28	21,98	10,43	4,73	5,76	16,62	4,91
2-3-е	7	-5,69	1,26	-1,35	1,93	-1,44	-17,08	0,4	-2,39	-4,47	3,63	-2,42	-2,49
2-4-е	14	-5,79	15,04	-1,24	6,53	9,39	-17,52	6,34	-5,44	4,61	1,34	-5,11	24,56
2-5-е	21	4,21	13,52	-3,99	6,89	9,61	-13,63	—	-13,66	5,13	-1,21	3,76	20,64
2-6-е	28	-5,79	3,79	0,23	3,63	16,35	-11,65	10,56	1,15	1,97	-1,34	3,76	29,18
3-4-е	7	-0,11	13,61	0,11	4,51	10,99	-0,52	5,91	-3,13	9,5	-2,2	-2,75	27,74
3-5-е	14	10,5	12,11	10,49	4,86	11,21	4,16	—	-11,55	10,06	-4,67	6,34	23,72
3-6-е	21	-0,11	2,50	1,6	1,66	18,05	6,56	10,12	3,62	6,75	-4,8	6,34	32,48
4-5-е	7	10,62	-1,37	10,36	0,34	0,2	4,71	—	-8,69	0,5	-2,52	9,35	-3,14
4-6-е	14	0	-9,78	1,48	-2,72	6,36	7,11	3,97	6,97	-2,52	-2,65	9,35	3,71
5-6-е	7	-9,61	-8,57	-8,05	-3,05	6,15	2,3	—	17,15	-3	-0,14	0	1,08

Обозначения: I — правый плечевой сустав, II — левый плечевой сустав, III — верхняя треть диафиза правой плечевой кости, IV — верхняя треть диафиза левой плечевой кости, V — средняя треть диафиза правой плечевой кости, VI — средняя треть диафиза левой плечевой кости, VII — нижняя треть диафиза правой плечевой кости, VIII — нижняя треть диафиза левой плечевой кости, IX — правый локтевой сустав, X — левый локтевой сустав, XI — правый лучезапястный сустав, XII — левый лучезапястный сустав

ставлениям о структуре пространственно-временной организации функций<sup>2</sup> в организме, а чувствительность метода двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии достаточна, чтобы уловить происходящие колебания. При незнании или недоучете этого фактора полученные данные могут быть истолкованы ошибочно, что повлечет за собой неадекватную терапию и неправильную оценку ее эффективности. Следствием этого могут явиться осложнения, связанные с высокой биологической активностью ряда медикаментозных препаратов (например, гормонсодержащих лекарств).

Экспериментальные исследования (рис. 1) показали, что минеральная плотность кортикального слоя интактной большеберцовой кости меняется в колебательном режиме в участке 1 с периодом  $T_{cp}=6,3$  сут ( $\sigma=2,3$ ;  $T_{max}=11$  сут;  $T_{min}=4$  сут) и амплитудой  $A_{cp}=1,1$  ( $\sigma=0,5$ ;  $A_{max}=1,9$ ;  $A_{min}=0,3$ ), в участке 2:  $T_{cp}=5,8$  сут ( $\sigma=1,7$ ;  $T_{max}=9$  сут;  $T_{min}=3$  сут) и  $A_{cp}=0,9$  ( $\sigma=0,5$ ;  $A_{max}=1,9$ ;  $A_{min}=0,5$ ).

Рассмотрим на этих математических моделях,

каким образом формируется ошибка в зависимости от длительности временного интервала при двукратном исследовании. Если повторное исследование в участке 1 проводится через 8 сут, то минеральная плотность  $\eta$  составит -2,4, через 15 сут 1,8, через 31 сут -1,1, через 39 сут 3,8 и т.д., в участке 2: -2,3, 0,1, -1,4 и 2,8 соответственно. В то же время истинная динамика (основная тенденция процесса) по тренду характеризуется постепенным увеличением степени минерализации в эти сроки в участке 1: =-0,9, -0,6, 0,02, 0,3, в участке 2: =-0,7, -0,6, -0,5, -0,5 соответственно.

В связи с вышеизложенным возникает вопрос — какое минимальное количество исследований в динамике необходимо провести, чтобы определить с высокой степенью достоверности основную тенденцию процесса и минимизировать влияние колебаний показателя? Ответ на него дает вычислительный эксперимент, для чего весь динамический ряд (результаты ежедневных двухмесячных экспериментальных наблюдений) аппроксимировали

<sup>2</sup> Сущность понятия пространственно-временной организации функций связана с тем, что все элементы организма разделены пространственно, соответственно с чем дифференцированы и их функции. При этом взаимодействие меняется во времени. Тем самым рассматриваемая концепция включает в себя законы, обеспечивающие не только целостность организма, но и изменение характера межфункциональных связей во времени.

Таблица 3. Частота совпадения направления тренда минеральной плотности костной ткани, рассчитанная по случайной выборке, с основной тенденцией этого показателя, рассчитанной по данным всего динамического ряда

	Объем случайной выборки										
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
Участок 1											
Частота совпадений (%)	88	98	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Участок 2											
Частота совпадений (%)	56	58	60	63	65	67	71	74	79	86	96

полиномом второго порядка:

$$y(t) = y_0 + vt,$$

где  $y(t)$  — значение показателя в момент времени  $t$ ,  $y_0$  — начальная величина показателя,  $v$  — скорость его изменения.

Это позволило выявить истинную тенденцию изменения минеральной плотности костной ткани в исследуемых зонах. Затем аналогичную аппроксимацию проводили по случайным выборкам, которые содержали от 2 до 55 результатов исследования. Случайную выборку для каждого из этих вариантов воспроизводили 100000 раз (табл.3). Совпадение направления тренда, полученного путем случайной выборки, с истинной тенденцией, установленной посредством аппроксимации всего динамического ряда, составляло при двукратном исследовании в участке 1 — 67%, при трехкратном — 77%, при четырехкратном — 84%, в участке 2 — 52, 54 и 55% соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что для получения высокой степени достоверных данных о характере изменения основной тенденции процесса в первом участке необходимо провести значительно меньше повторных исследований (табл.3), чем во втором. По-видимому, это связано с различиями угловой скорости изменения тренда. Так, в первом участке она равняется 0,039, а во втором — 0,005. Поэтому в первом случае колебания показателя оказывают меньшее влияние.

Исходя из результатов исследования, можно утверждать, что для минимизации влияния колебаний минеральной плотности и фенотипических особенностей метаболизма в отдельных участках костного органа требуются многократные повторные исследования и для точной диагностики обменных нарушений в кости и объективного контроля за эффективностью лечения даже пятикратное исследование оказывается недостаточным.

## Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что при разработке алгоритмов лабораторной ди-

агностики недостаточное внимание к колебательному характеру изменения величины параметров организма (в частности, характеризующих обменные процессы в костной ткани). Приводит к снижению ценности используемых методов. Высокая вероятность неправильной оценки эффективности лечения предполагает аналогичную вероятность неадекватного изменения терапии, что может вызвать негативные последствия при использовании медикаментозных средств, обладающих высокой биологической активностью.

## Литература

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Смирнов А.М. и др. //Травматол. и ортопед. России. — 1994. — №2. — С.111-121.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. //Травматол. и ортопед. России. — 1995. — №4. — С.46-52.
3. Аврунин А.С. Механизмы развития адаптационного ответа организма на нарушение целостности костей и пути превентивной профилактики послеоперационных осложнений: Автореф. дис. ... докт.мед.наук. — Самара, 1998. — 32 с.
4. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностика и лечение). — СПб.: Ольга, 1998. — 67 с.
5. Алексеева Т.И., Смирнова Р.С., Павловский О.М. //Вопр. антрополог. — 1963. — №15. — С.3-19.
6. Арифова Г.А. //Мед. журн. Узбекистана. — 1985. — №8. — С.64-67.
7. Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Моисеева Н.И. //Хронобиология и хрономедицина. — М., 1989. — С.5-17.
8. Корнев М.А. //Арх. анат. — 1977. — Т.72, №6. — С.58.
9. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. — СПб.: МОПСАР АВ, 2001. — 296 с.
10. Насонова Е.Л., Скритникова В.А., Насонова В.А. Проблема остеопароза в травматологии. — М.: СТИН, 1997. — 429 с.
11. Паршин В.А. Изолированная и множественная травма. Хроно-биологические характеристики асимметрии адаптивной реакции: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. — СПб., 1998. — 24 с.
12. Рохлин Г.Д. //Арх. анат. — 1975. — Т.69, №7. — С.87.
13. Суханов А.В. Хронобиологические характеристики метаболизма костной ткани интактных и поврежденных костей (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд.мед.наук. — СПб., 1998. — 22 с.