

© Коллектив авторов, 2008

## ПОЗВОЛЯЕТ ЛИ МЕТОД ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ АБСОРБЦИОМЕТРИИ ВЫЯВИТЬ БЫСТРЫЕ КОЛЕБАНИЯ ПРОЕКЦИОННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА?

А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, В.Г. Емельянов

Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

*С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) проведены динамические исследования проекционной минеральной плотности костной ткани (ПМПКТ) в зоне L2, L3, L4 позвонков с интервалом от 2 до 40 сут у 96 пациентов с дегенеративно-дистрофическими и посттравматическими поражениями крупных суставов нижних конечностей, а также ежедневные в течение 1 мес исследования в зоне L1, L2, L3, L4 у двух практически здоровых добровольцев. Установлено, что ПМПКТ имеет околонедельные колебания со средним размахом порядка 7%. Метод ДЭРА обладает достаточной чувствительностью и воспроизводимостью для выявления быстрых колебаний ПМПКТ, которые, по мнению авторов, вызваны остеоцитарным ремоделированием костной ткани. Как полагают авторы, это позволяет оценивать уровень остеоцитарного ремоделирования в зоне интереса, определяемый обменом кальция между костью и кровью. Тем самым открываются качественно новые возможности неинвазивного слежения за состоянием инкорпорированных в костный матрикс клеток (остеоцитов) в конкретной зоне интереса, что, в свою очередь, позволит осуществлять контроль положительного и отрицательного влияния на локальный метаболизм костной ткани современных методов лечения, в том числе эффективности и токсичности различных медикаментозных средств.*

*Dynamic studies with estimation of projectional mineral bone density of lumbar vertebrae in L2, L3, L4 projections with an interval from 2 to 40 days between the measurements in 96 patients with degenerative-dystrophic processes in large joints of their lower extremities or injury sequels, as well as daily measurements in the same area in two practically healthy male subjects during one month demonstrated projectional mineral bone density oscillations around seven days with their average magnitude of about 7%. These oscillations happen due to osteocyte remodeling of bone tissue. The method of dual-energy roentgen absorptiomerty possesses sufficient sensitivity and reproducibility allowing estimation of osteocyte remodeling level (functional state of osteocytes) in the area of interest and characterization of calcium exchange between bone and blood. It opens qualitatively new perspectives of non-invasive controlling the state of cells (osteocytes) incorporated into bone matrix in the area of interest, the latter in its turn will allow evaluation of positive and negative influences of modern treatment methods over local bone metabolism, including estimation of efficacy and toxicity of different medical agents.*

Социально-экономическая значимость проблем, связанных с остеопорозом и его последствиями — переломами, не вызывает сомнений. У лиц старше 35 лет частота зависимых от возраста переломов во много раз выше, чем у более молодых индивидуумов. При достижении возраста 85 лет и более ежегодная частота переломов возрастает до 1,3 на 1000 мужчин и 1,2 на 1000 женщин [19]. Это определяет чрезвычайную важность своевременной диагностики остеопороза. Чаще всего для этого используется метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), который, как отмечают И.А. Скрипкинова и А.С. Рахманов [8], является «золотым стандартом» в диагностике заболеваний, связанных с потерей костной массы и нарушением минерализации костей.

Однако до настоящего времени остаются неясными как роль околонедельных физиологичес-

ких колебаний минеральной плотности в поддержании параметров минерального гомеостаза, так и их влияние на результаты денситометрии [2, 4]. Подобные колебания выявлены разными методами в процессе экспериментальных и клинических исследований. Так, в эксперименте установлены околонедельные колебания содержания минеральных фосфатов в костной ткани, скорости включения  $^{32}\text{P}$  в минеральный матрикс, а также проекционной минеральной плотности костной ткани (ПМПКТ), оцененной с помощью денситометрии рентгенограмм [2, 5], в интактных костях крыс. В клинической практике значительные колебания минеральной плотности обнаружены при обследовании больных методом ДЭРА с интервалом между исследованиями от 3 до 42 сут. Размах колебаний значительно превышал ошибку метода [4].

Настоящая работа является дальнейшим развитием исследований, направленных на проверку новых клинических возможностей ДЭРА. Ее цель — определить возможность выявления методом ДЭРА быстрых колебаний ПМПКТ поясничного отдела позвоночника.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

**Обследование пациентов.** Обследовано 96 пациентов с дегенеративно-дистрофическим и посттравматическим поражением крупных суставов нижних конечностей — 56 мужчин в возрасте от 14 до 63 лет и 40 женщин в возрасте от 14 до 75 лет. Оценивали ПМПКТ поясничных позвонков в проекции L2, L3, L4 на рентгеновском денситометре Sophos L-XRA («Sopha medical», Франция). Выполнено 1070 исследований в динамике — от 2 до 10 раз у одного пациента с интервалом от 2 до 40 сут (табл. 1).

**Обследование добровольцев.** У двух практически здоровых добровольцев — мужчин в возрасте 40 и 60 лет проводили ежедневное исследование ПМПКТ в проекции L1, L2, L3, L4 позвонков аналогичным методом на цифровом денситометре PRODIGY (GE Medical Systems Lunar).

**Статистическое математическое моделирование.** Из показателей, полученных при обследовании каждой зоны интереса у добровольцев, формировали динамические ряды, которые аппроксимировали полиномиальным сплайном четвертого порядка. В результате для каждой зоны созданы две статистические математические модели (уровень значимости  $p < 0,05$ ) — колебательной кривой

**Табл. 1.** Число исследований в динамике

Число исследований в динамике у одного пациента	Число обследованных пациентов
2	9
3	44
4	26
5	10
6	1
7	4
9	1
10	1

и тренда с параметрами аппроксимации  $P=0,9$  и  $P=0,1$  соответственно.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В данной работе учитывалась рассчитанная нами в предыдущих исследованиях [3] ошибка воспроизводимости метода, равная  $\pm 1,5\%$ . Следовательно, максимально возможный ее размах составляет 3%. Поэтому разница между показателями повторных исследований рассматривалась как значимая только в том случае, если она превышала данную величину.

При анализе результатов динамического обследования пациентов мы исходили из того, что разница между любой парой результатов исследования ПМПКТ определяется точками на кривой волнообразных изменений величины этого показателя, наблюдаемых в процессе физиологического обмена [2, 4]. Соответственно, максималь-

**Табл. 2.** Разница в значениях ПМПКТ между парными исследованиями в зависимости от длительности временного интервала между ними

Интервал между исследованиями, сут	Число случаев	ПМПКТ (% от $M_{cp}$ )			
		средняя разница	$\sigma$	максимум	минимум
<b>L2</b>					
7 и менее	31	6,2	3,8	19,6	3,2
8-14	50	5,7	3,7	14,2	3,1
15-21	38	5,6	3,7	10,7	3,1
22-28	17	5,8	3,0	14,0	3,1
29 и более	24	5,7	3,1	9,8	3,2
<b>L3</b>					
7 и менее	32	5,0	2,8	9,8	3,1
8-14	67	5,3	2,8	14,6	3,1
15-21	29	5,7	2,9	14,2	3,2
22-28	21	4,3	2,8	7,3	3,2
29 и более	25	5,3	2,8	10,7	3,2
<b>L4</b>					
7 и менее	43	5,8	3,2	17,3	3,2
8-14	72	5,7	3,2	15,5	3,1
15-21	33	5,7	3,3	13,9	3,1
22-28	24	5,7	3,2	10,6	3,1
29 и более	34	5,5	3,3	10,9	3,3

ная разница между результатами двух последовательно проведенных исследований одной и той же зоны интереса скелета у конкретного пациента появляется тогда, когда эти результаты по времени совпадают с экстремальными значениями на кривой ПМПКТ (т.е. с точками максимума и минимума). Во всех остальных случаях разница между результатами будет меньше. Поскольку характер колебаний показателя у каждого больного неизвестен, мы рассматривали все возможные варианты парных исследований и для дальнейшего анализа отбирали только максимальное значение разницы и оценивали модуль его величины. Это позволило более адекватно оценить размах физиологических колебаний ПМПКТ (табл. 2).

Установлено, что размах колебаний ПМПКТ не зависел от длительности временного интер-

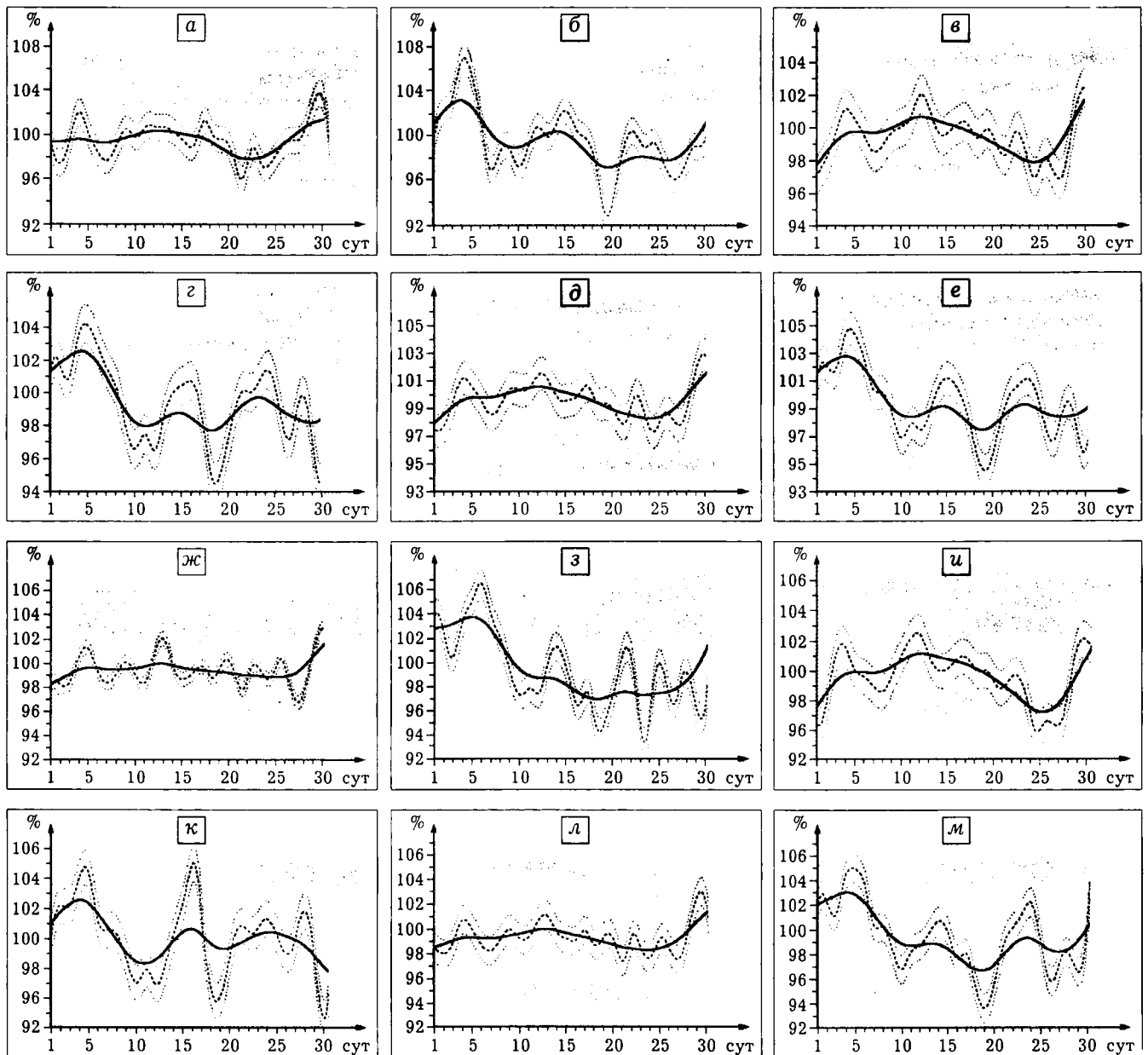
вала между повторными исследованиями и составлял в среднем от 4,3 до 6,2%, а максимально — от 7,3 до 19,6% (см. табл. 2). Это служит косвенным подтверждением того, что ПМПКТ является высокодинамичным параметром. Однако в связи с тем, что зарегистрированные перепады могли быть следствием неконтролируемых ошибок при использовании метода ДЭРА, для получения прямых доказательств околонеделных колебаний ПМПКТ были проведены ежедневные динамические исследования позвонков поясничного отдела у двух добровольцев (авторов настоящей работы) в течение месяца. Результаты этих исследований представлены на рисунке и в табл. 3.

Полученные данные позволяют утверждать, что за околонеделный временной интервал происходят клинически значимые изменения степе-

**Табл. 3.** Результаты ежедневных исследований методом ДЭРА ПМПКТ поясничных позвонков у двух добровольцев в течение 30 сут

Зона исследования	ПМПКТ	ПМПКТ % от M <sub>ср</sub>		Т-масштаб		Период колебаний, сут
	M <sub>ср</sub> (σ)	±2 σ*	max+min (разница)	M <sub>ср</sub> (σ)	max+min (разница)	
<i>Доброволец 1</i>						
L1	1,173 (0,032)	10,8	106,3+92,5 (13,8)	0,0 (0,3)	0,6+−0,7 (1,3)	4,5 (σ=1,3)
L1-L2	1,226 (0,027)	8,8	105,4+94,2 (11,2)	0,2 (0,2)	0,7+−0,5 (1,2)	3,5 (σ=0,7)
L1-L3	1,266 (0,024)	7,6	104,3+96,4 (7,9)	0,4 (0,2)	0,8+0,0 (0,8)	4,8 (σ=1,6)
L2	1,275 (0,030)	9,2	104,5+95,8 (8,8)	0,2 (0,2)	0,7+−0,2 (0,9)	3,6 (σ=1,0)
L2-L3	1,306 (0,025)	7,6	103,4+95,7 (7,7)	0,4 (0,2)	0,8+0,0 (0,8)	4,1 (σ=1,6)
L3	1,333 (0,028)	8,4	103,4+94,5 (8,9)	0,6 (0,2)	1,0+0,0 (1,0)	5,8 (σ=1,0)
<i>Доброволец 2</i>						
L1	9,914 (0,034)	15,2	109,4+90,7 (18,7)	-2,1 (0,3)	-1,4+−2,8 (1,4)	5,0 (σ=2,1)
L1-L2	0,991 (0,037)	15,2	107,5+93,5 (13,9)	-1,8 (0,3)	-1,2+−2,3 (1,1)	5,4 (σ=2,9)
L1-L3	1,012 (0,032)	12,4	106,1+92,5 (13,6)	-1,7 (0,3)	-1,2+−2,3 (1,1)	6,8 (σ=2,3)
L1-L4	1,025 (0,025)	10,0	105,9+95,1 (10,7)	-1,7 (0,2)	-1,2+−2,1 (0,9)	6,8 (σ=2,3)
L2	1,059 (0,055)	20,8	109,7+87,1 (22,7)	-1,5 (0,4)	-0,7+−2,4 (1,7)	4,8 (σ=2,3)
L2-L3	1,056 (0,036)	13,6	105,1+90,7 (14,4)	-1,6 (0,3)	-1,2+−2,4 (1,2)	6,8 (σ=2,3)
L2-L4	1,056 (0,026)	10,0	105,0+94,6 (10,4)	-1,6 (0,2)	-1,2+−2,1 (0,9)	6,8 (σ=2,5)
L3	1,048 (0,036)	13,6	108,2+90,9 (17,3)	-1,7 (0,3)	-1,0+−2,4 (1,4)	7,0 (σ=2,6)
L3-L4	1,052 (0,028)	10,4	104,8+96,2 (8,6)	-1,7 (0,2)	-1,3+−2,0 (0,7)	6,0 (σ=2,9)
L4	1,057 (0,036)	13,6	106,8+92,3 (14,5)	-1,6 (0,3)	-1,0+−2,2 (1,2)	5,8 (σ=1,3)

Примечание. \* — ширина доверительного интервала колебаний показателя отражает размах ПМПКТ, равный 4 σ (4 среднеквадратическим отклонениям).



Результаты математического статистического моделирования динамических изменений проекционной минеральной плотности костной ткани (ПМПКТ) поясничного отдела позвоночника у добровольцев по данным исследования методом ДЭРА.

По оси абсцисс — срок от момента первого исследования (сутки), по оси ординат — значения ПМПКТ (в %); «----» — колебательная кривая с параметрами модели  $P=0,9$ ; «.....» — полуширина доверительной полосы ( $1,96 \cdot \sigma$ ); «—» — трендовые изменения показателя с параметрами модели  $P=0,1$ ; а, в, д, ж, и, л — доброволец 1; б, г, е, з, к, м — доброволец 2; а, б — L1; в, г — L2-L3; д, е — L1-L3; ж, з, — L2; и, к — L3; л, м — L1-L2.

ни минерализации костной ткани, а чувствительность и воспроизводимость ДЭРА достаточны для их выявления.

Теперь рассмотрим с учетом данных литературы гипотетически возможные механизмы, обеспечивающие возникновение указанных колебаний минеральной плотности кости.

**Остеокластно-остеобластное remodelирование.** Чтобы оценить, может ли этот механизм вызвать наблюдаемый эффект, проведем простой расчет, основываясь на следующих фактах: 1) объем костной ткани скелета составляет в среднем 2,27 л

[12]; 2) объем одной ремоделирующей единицы равен  $0,05 \text{ мм}^3$  [14]; 3) у взрослого человека в течение года формируется около 3 млн единиц ремоделирования и 1 млн функционирует в скелете одновременно [14].

Первоначально определим полный объем, занимаемый всеми функционирующими в скелете единицами ремоделирования:

$$0,05 \text{ мм}^3 \times 1\,000\,000 = 50\,000 \text{ мм}^3.$$

Теперь оценим долю объема единиц ремоделирования по отношению к объему костной тка-

ни скелета, учитывая, что  $50\ 000\ \text{мм}^3$  соответствуют 0,05 л:

$$\frac{0,05}{2,27} \times 100 = 2,2\%.$$

Исходя из того, что у добровольцев средние колебания ПМПКТ по всем зонам были в пределах 7%, даже теоретически нельзя предположить, что доля ремоделируемого объема скелета, составляющая 2,2% от всего его объема, может вносить существенный вклад в возникновение наблюдаемых в исследуемом локусе околонедельных колебаний ПМПКТ. При этом необходимо учитывать еще два момента. Во-первых, данный тип ремоделирования развивается 4 мес и более [13, 15]. Во-вторых, этот механизм может обеспечить наблюдаемые колебания в том случае, если в течение одной половины околонедельного интервала преобладают процессы резорбции, а в течение второй — процессы отложения костной ткани в областях резорбции, и наоборот.

Рассмотрим возможную роль *остеоцитарного ремоделирования (ОР)*. Впервые резорбционные возможности остеоцитов описал еще 40 лет назад Belanger [11]. Эффективность ОР связана с большой поверхностью матрикса, ограничивающего остеоцитарную лауну и каналцы ( $250\ \text{мм}^2$  в  $1\ \text{мм}^3$ ). Это позволяет быстро мобилизовать соли кальция без глубокого «остеокластического» разрушения матрикса кости. «Ореолы» декальцификации вокруг остеокласта — морфологические следы этого процесса [21, 22]. Согласно современным представлениям, в зависимости от функционального состояния остеокласты могут как формировать костный матрикс, так и резорбировать его [7]. Скорость этого процесса в десятки раз выше скорости остеокластно-остеобластного ремоделирования, так как  $35\%$   $\text{Ca}^{2+}$ , содержащегося в остеокласт-подобных клетках и локализованного главным образом в митохондриях, обменивается с периодом полуобмена ( $t^{1/2}$ ) 27 ч. Данная фракция *in vitro* может быть быстро мобилизована или увеличена, например, под влиянием  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [17].

Клинически это продемонстрировали Fukuoka и соавт. [16], оценивавшие динамику ПМПКТ поясничных позвонков и метакарпальных костей на фоне постельного режима. У испытуемых активность тартратустойчивой кислой фосфатазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови не менялась в течение всего срока наблюдения (20 сут), а экскреция с мочой метаболитов пиридина к 10-му дню возрастала и потом снижалась к 20-м суткам. Уровень интерлейкина-1, альфа-фактора и фактора некроза опухоли, целенаправленно модулирующих функцию остеокластов, повышался к 7-м суткам, а затем быстро снижался. При этом корреляция между динамикой изменения уровня цитокинов и резорбцией костного матрикса отсутствовала. Авторы делают вывод, что декальцификация не связана с активностью остеокластов.

К аналогичному заключению пришли и Nishimura и соавт. [20], обследовавшие 9 молодых здоровых мужчин и женщин в течение 20 дней постельного режима с помощью методов ДЭРА, количественной томографии и сканирующей рентгеновской фотоденситометрии. Они выявили быстрое снижение минеральной плотности костной ткани, особенно в поясничных позвонках и фалангах пальцев (на  $4,6 \pm 0,6$  и  $3,6 \pm 0,4\%$  соответственно). Ежедневная экскреция с мочой диоксипиридинолина имела тенденцию к повышению до 10-х суток и падению к 20-м суткам. Однако уровень щелочной фосфатазы и тартратустойчивой кислой фосфатазы не изменялся. По мнению авторов, быстрая декальцификация костных структур в начале периода гипокинезии происходит без различимых сдвигов в анатомической структуре и, следовательно, протекает без активации остеокластов.

С клинической точки зрения крайне важна возможность контролировать неинвазивными методами процесс ОР, а по сути, оценивать состояние костных клеток в конкретном локусе скелета. Полученные нами данные позволяют предположить, что к таким методам относится ДЭРА. Ее привлекательность состоит в высокой чувствительности, малой величине ошибки [18], снижении негативного влияния лучевой энергии более чем в 100 раз [1, 18], уменьшении трудозатрат в 2–3 раза, сокращении времени исследования в 2–5 раз, стоимости — в 3 раза [9, 18] по сравнению с другими рентгенологическими методами диагностики остеопороза.

Представленные в настоящей работе данные о быстрых (околонедельных) изменениях ПМПКТ, определяемых ДЭРА, являются косвенным подтверждением ведущей роли механизма остеоцитарного ремоделирования в обмене кальция между костной тканью и кровью. Однако необходимо учитывать мнение, высказанное Belanger [10] 40 лет назад и сохраняющее свою актуальность и сегодня: «В мире клеток остеокласты имеют настолько выраженную индивидуальность, а их деструктивный потенциал настолько очевиден, что любые попытки продемонстрировать резорбцию кости в их отсутствие воспринимаются с трудом».

В заключение следует подчеркнуть, что представленные данные и их объяснение требуют, с одной стороны, морфологических подтверждений ведущей роли остеоцитарного ремоделирования, а с другой — разработки оптимального алгоритма динамического обследования пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. //Гений ортопедии. — 2002. — № 2. — С. 123–128.
2. 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 диагностики и лечения). — СПб, 1998.

3. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Аболин А.Б. //Мед. акад. журн. — 2004. — № 2. — С. 67-79.
4. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Синюкова И.В., Каземирский В.Е. //Вестн. травматол. ортопед. — 1999. — № 4. — С. 52-56.
5. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. — СПб, 2001.
6. Насонов Е.А., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. — М., 1997.
7. Омельяненко Н.П. //Костная ткань. Структурно-функциональная характеристика ее основных компонентов. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопатологии. — М., 2005. — С. 49-53.
8. Скрипникова И.А., Рахманов А.С. //Остеопороз и остеопатии. — 2006. — № 1. — С. 31-33.
9. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. — М., 1995.
10. Belanger L.F., Migicovsky B.B. //J. Histochem. Cytochem. — 1963. — Vol. 11. — P. 734-737.
11. Belanger L.F. //Calc. Tiss. Res. — 1969. — Vol. 4, N 1. — P. 1-12.
12. Chairman W.S., Cook M.J., Nasset E.S. et al. //Доклад рабочей группы комитета II МКРЗ по условному человеку. — М., 1977.
13. Dempster D.W. //Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — СПб, 2000. — С. 85-108.
14. Frost H.M. //Bone. — 1997. — Vol. 20, N 5. — P. 385-391.
15. Frost H. Mathematical elements of lamella bone remodelling. — Springfield, 1964.
16. Fukuoka H. //Acta Physiol. Scand. — 1994. — Vol. 616, Suppl. — P. 37-41.
17. Imai K., Neuman M. W., Kawase T., Saito S. //Bone. — 1992. — Vol. 13, N 3. — P. 217-223.
18. Johnston C.C., Johnston C.C., Melton III L.J. //Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — СПб, 2000. — С. 297-320.
19. Melton III L.J. //Там же. — С. 240-273.
20. Nishimura Y., Fukuoka H., Kiriyaama M. et al. //Acta Physiol. Scand. — 1994. — Vol. 616, Suppl. — P. 27-35.
21. Remagen W., Caesar R., Heuck F. //Virchows Arch. Abt.: Path. Anat. — 1968. — Bd 345. — S. 245-254.
22. Remagen W., Hohling H.J., Hall T.A. //Calc. Tiss. Res. — 1969. — Vol. 4. — P. 60-68.