

## Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса?

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

## Does double-energy roentgen absorptiometry allow estimation of mineral matrix physiological metabolism?

A.S. Avrounin, R.M. Tikhilov, I.I. Shoubniakov, V.G. Yemeliyanov

Федеральное государственное учреждение

«Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург (директор – д. м. н., профессор Р.М. Тихилов)

Оценка проекционной минеральной плотности костной ткани (ПМПКТ) проксимального отдела обеих бедренных костей в динамике методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) проведена у 98 пациентов в возрасте от 13 до 75 лет (63 мужчины, 35 женщин) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями или последствиями травм крупных суставов нижних конечностей (2-7 исследований с интервалом от 4 до 42 сут.), а также у двух практически здоровых добровольцев (оба мужчины) ежедневно на протяжении месяца. Установлено, что у пациентов размах колебаний ПМПКТ не зависит от длительности временного интервала между исследованиями (недельный или кратный этой величине период) и составляет в среднем от 6,5 до 8,2 % при максимуме от 10 до 15 %. У добровольцев выявлены околонедельные колебания ПМПКТ (от 4,1 до 9,3 сут. при максимальном размахе колебаний 14,0 % и 0,8 в Т-масштабе у одного и от 4,7 до 7,3 сут. при максимуме 17,2 % и 2,0 в Т-масштабе у другого). Полученные данные свидетельствуют о том, что наблюдаемые физиологические колебания ПМПКТ могут оказывать существенное влияние на результаты исследования пациентов посредством ДЭРА при диагностике остеопороза и контроле за лечением. Рассматриваются возможности использования быстрых изменений ПМПКТ в клинической практике.

**Ключевые слова:** бедренная кость, костная ткань, минеральная плотность, физиологические колебания ПМПКТ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Projection bone mineral density (PBMD) of the proximal femur was measured in the dynamics bilaterally with the help of double-energy roentgen absorptiometry (DXA) in 98 patients (63 males, 35 females) at the age from 13 to 75 years with the degenerative diseases or injury sequelae of lower limb large joints (2-7 measurements with the interval from 4 to 42 days), and in two practically healthy male volunteers daily during a month. It was found that in patients PBMD variation scope did not depend upon the time interval between the measurements (a week one or that multiple of it) and amounted on the average to 6.5-8.2 % with the maximum of 10-15 %. In volunteers about-week PBMD variations were revealed (from 4.1 to 9.3 days with the maximum variation scope of 14.0 % and 0.8 in T-scale in one and from 4.7 to 7.3 days with the maximum value of 17.2 % and 2.0 in T-scale – in the other). The obtained data demonstrate the registered PBMD physiological variations might have a considerable influence on DXA findings in diagnosing osteoporosis and controlling its treatment. The possibilities of using quick PBMD changes in clinical practice are discussed.

**Keywords:** femur, bone tissue, mineral density, PBMD physiological variations, double-energy roentgen absorptiometry.

Социально-экономические проблемы, возникшие во второй половине XX века в связи с резким ростом абсолютного количества остеопоротических переломов, привели к разработке и внедрению в медицинскую практику метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Его клиническое применение было обусловлено целым рядом достоинств метода.

1. **Количественная оценка проекционной минеральной плотности костной ткани (ПМПКТ) в зоне интереса и возможность использования этих данных для диагностики остеопении и остеопороза и контроля за их лечением [31].**

2. **Оценка риска перелома в зоне интереса, так как величина ПМПКТ прямо коррелирует с этим показателем [31].**

3. **Возможность проведения сравнительного анализа результатов исследования на**

**количественной основе.**

4. **Относительное снижение лучевой нагрузки на пациента.** Для ДЭРА она составляет 1-3 мР<sup>1</sup>, а для количественной компьютерной томографии – 100-300 мР [31]. Крайне низка и эквивалентная эффективная доза, которая, по мнению М. Jergas [30], составляет при исследовании методом ДЭРА позвоночника или шейки бедра 1-3 мЗв<sup>2</sup>, а согласно нашим данным, и того меньше.

<sup>1</sup> Рентген – единица дозы рентгеновского и гамма-излучения, определяемая по ионизирующему действию в воздухе. За исходный размер принята доза, образующая ионы в 1 ед. заряда СГС (система единиц) на 1 см<sup>3</sup> воздуха при нормальном атмосферном давлении и 0°С.

<sup>2</sup> Зиверт (Зв) – единица эквивалентной дозы. Величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Она представляет сумму произведений эквивалентной дозы в органах и тканях на соответствующие взвешивающие коэффициенты.

Так, при экспозиции 190 сек, необходимой для исследования шейки бедренной кости у детей 5-10 лет, она равняется 0,0012 мЗв, 11-15 лет – 0,0015 мЗв, а у взрослых – 0,0016 мЗв [10]. Для сравнения упомянем, что при использовании стандартной рентгенография поясничного отдела позвоночника этот показатель достигает 450-550 мЗв.

**5. Минимизация затрат времени на проведение исследования.** При использовании ДЭРА продолжительность исследования – 5 мин, а количественной компьютерной томографии – 10 мин [31].

**6. Снижение относительной стоимости и трудоемкости исследования [31].**

**7. Относительно высокие чувствительность, воспроизводимость и точность [31].**

**8. Низкая ошибка метода [31].**

Все вышеперечисленное позволяет утверждать, что с клинической точки зрения этот тип оборудования является серьезным достижением инженерной мысли, и, как отмечает В. С. Оганов [17], часть специалистов находится в плену «сложившегося стереотипа», согласно которому технология ДЭРА – это «золотой стандарт» в диагностике остеопороза и остеопении.

При решении диагностических вопросов общепринятым алгоритмом использования ДЭРА является однократное исследование зоны интереса скелета, а при контроле эффективности лечения проводятся многократные замеры ПМПКТ с интервалом 6 и более месяцев. В этой связи крайне важно подчеркнуть наличие некоего психологического барьера, ограничивающего восприятие клиницистами признания

значимых изменений ПМПКТ *in vivo* за существенно более короткий временной промежуток (околонедельный), поэтому такие краткосрочные интервалы между исследованиями в клинической практике практически не используются.

Учитывая высокую чувствительность и воспроизводимость метода ДЭРА, нельзя исключить, что он позволяет определять изменения ПМПКТ, вызванные физиологическими процессами обмена костной ткани. С другой стороны, имеются не только экспериментально-клинические, но и теоретические доказательства существования не только значительных колебаний минерализации за околонедельный временной период, но и наличия механизмов, обеспечивающих данные сдвиги. Подтверждением этого являются результаты морфологических [18, 29, 33], изотопных [2, 9, 13], биохимических [2, 9, 13, 27, 34] методов, а также других технологий, в том числе, денситометрии рентгенограмм [1, 2, 3, 4, 9, 14, 19, 20] и ДЭРА [27, 34, 12, 5, 6, 8, 10, 11, 15].

Таким образом, назрела настоятельная необходимость детального рассмотрения проблемы использования ДЭРА при решении вопросов диагностики остеопении и остеопороза и лечения конкретного пациента на основе современных данных об особенностях обмена костной ткани.

**Цель:** изучить возможность выявления и оценки методом ДЭРА физиологических колебаний обмена минерального матрикса проксимального отдела бедренной кости как клинически наиболее проблемной зоны скелета при остеопорозе в связи с частотой и тяжестью ее повреждений.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 98 пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением крупных суставов нижних конечностей или последствиями травм, в том числе 63 мужчины в возрасте от 14 до 63 лет и 35 женщин от 13 до 75 лет. Все больные наблюдались не менее года и выполнение ими локомоторных функций осуществлялось в обычном режиме, без иммобилизации пораженных суставов. Оценку ПМПКТ в проксимальном отделе правой и левой бедренных костей осуществляли на рентгеновском денситометре SOPHOS L-XRA («Sophia medical» Франция). Проведено 1006 исследований в дина-

мике от 2 до 7 раз с интервалом от 4 до 42 сут. между исследованиями (табл. 1 и 2).

Таблица 1  
Количество пациентов с исследованиями в динамике

Число исследований у одного пациента	Количество пациентов
2	2
3	47
4	28
5	11
6	2
7	1

Таблица 2  
Результаты динамических исследований ПМПКТ проксимального отдела бедра методом ДЭРА в зависимости от временного интервала между первой и последующей оценкой

Интервал между исследованиями (сут.)	Количество пациентов	ПМПКТ (% от Msp)			
		Msp	СКО	максимум	минимум
7 и менее	31	7,3	4,9	14,3	3,1
8-14	55	7,1	4,9	14,4	3,0
15-21	34	6,5	5,0	15,1	3,0
22-28	16	8,2	5,1	18,0	4,2
29 и более	13	6,6	5,0	10,0	3,3

В дополнение к этому в течение месяца в одно и то же время (10 час) проводилось ежедневное исследование ПМПКТ проксимальной части бедренных костей (рис. 1) у двух практически здоровых добровольцев мужчин в возрасте 40 и 60 лет на цифровом денситометре PRDIGY (GE Medical Systems LUNAR). Осуществлено 30 замеров в каждой зоне интереса.

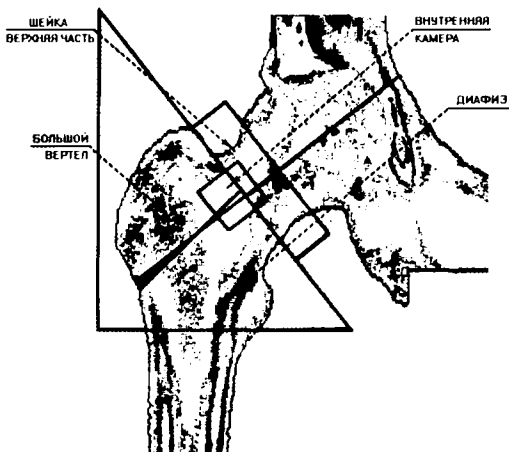


Рис. 1. Зоны интереса проксимального отдела бедренной кости при определении проекционной минеральной плотности ДЭРА на цифровом денситометре PRDIGY (GE Medical Systems LUNAR)

**Определение ошибки воспроизводимости работы аппаратно-программного комплекса двухэнергетического рентгеновского мультидетекторного костного денситометра SOPHOS XRA.** Первоначально был определен порог ошибки воспроизводимости метода, ниже которого различия между двумя последовательными исследованиями пациентов рассматривались как

несущественные. Объектом исследования служила свежемороженая трупная бедренная кость, установленная в плоскости, соответствующей стандартной укладке рекомендуемой разработчиками прибора для исследования шейки бедра. Сканирование повторили пятикратно, не меняя положения кости. Затем по результатам каждого сканирования десятикратно производили оценку проекционной минеральной плотности в автоматическом режиме. В результате установлено, что отклонение исследуемого показателя по отношению к средней величине составляет  $\pm 1,5\%$ . Следовательно, максимально возможный размах ошибки функционирования программно-аппаратного комплекса при динамическом исследовании пациентов составляет 3 %, и поэтому разница между повторными исследованиями рассматривается как значимая, только в том случае, если она превышает эту величину.

В настоящей работе для предотвращения возникновения значимых отклонений ПМПКТ [28, 32], вызванных ротацией бедра, правильность укладки строго контролировалась врачом-рентгенологом.

**Статистическое математическое моделирование.** Из результатов, полученных при обследовании зон интереса у добровольцев, формировали динамические ряды, которые аппроксимировали полиномиальным сплайном четвертого порядка. В результате для каждой из них построены по две статистических математических модели (уровень значимости  $P < 0,05$ ), колебательной кривой и тренда с параметрами аппроксимации  $r=0,9$  и  $r=0,1$  соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Результаты динамического исследования пациентов.** При анализе результатов динамического исследования пациентов исходили из предположения, что разница между первым и последующими исследованиями ПМПКТ отражает волнообразные изменения величины этого показателя, вызванные механизмами физиологического обмена. Данное предположение основано на результатах ранее проведенных экспериментальных исследований [2], согласно которым уровень минерализации внеклеточного матрикса в интактных участках скелета колеблется с околонедельной (циркасепанной) периодичностью.

Исходя из этих представлений, максимальная разница между двумя последовательными исследованиями конкретной зоны интереса у одного и того же пациента возникает в том случае, если оба они проводятся в момент экстремальных значений на кривой ПМПКТ (т. е. в точках максимума и минимума). Во всех остальных случаях разница будет меньше. Поэтому у каждого больного были рассмотрены все

возможные варианты парных исследований и для дальнейшего анализа отбирались только максимальные различия. Это позволило более адекватно оценивать размах физиологических колебаний ПМПКТ (табл. 2).

Согласно представленным в таблице 2 данным, размах колебаний ПМПКТ не зависит от длительности временного интервала между повторными исследованиями (недельный или кратный этой величине период) и составляет в среднем от 6,5 % до 8,2 % при максимуме от 10 % до 15 %. Безусловно, эти доказательства являются лишь косвенным подтверждением гипотезы, что ПМПКТ представляет собой высоко динамичный параметр, характер колебаний которого связан с высокой активностью физиологического обмена минерального матрикса, и возникающие перепады величины могут определяться низкой воспроизводимостью метода ДЭРА. Поэтому для получения прямых доказательств околонедельных колебаний ПМПКТ у двух практически здоровых добровольцев (ав-

торов этой работы) были проведены ежедневные динамические исследования.

**Результаты динамического исследования добровольцев.** Полученные при исследовании добровольцев данные (рис. 2, табл. 3) позволяют утверждать, что существуют околонедельные колебания ПМПКТ. У одного добровольца период колебаний находился в пределах от 4,1 до

9,3 сут., у другого – от 4,7 до 7,3 сут., что соответствует общепринятым границам циркасептанного периода ( $7 \pm 3$  сут.). Размах колебаний, определяемых как величина равная  $\pm 2\sigma$ , максимальна у первого добровольца и составляет 14,0 % ПМПКТ, а в Т-масштабе – 0,8, у второго – 17,2 % и 2,0 соответственно.

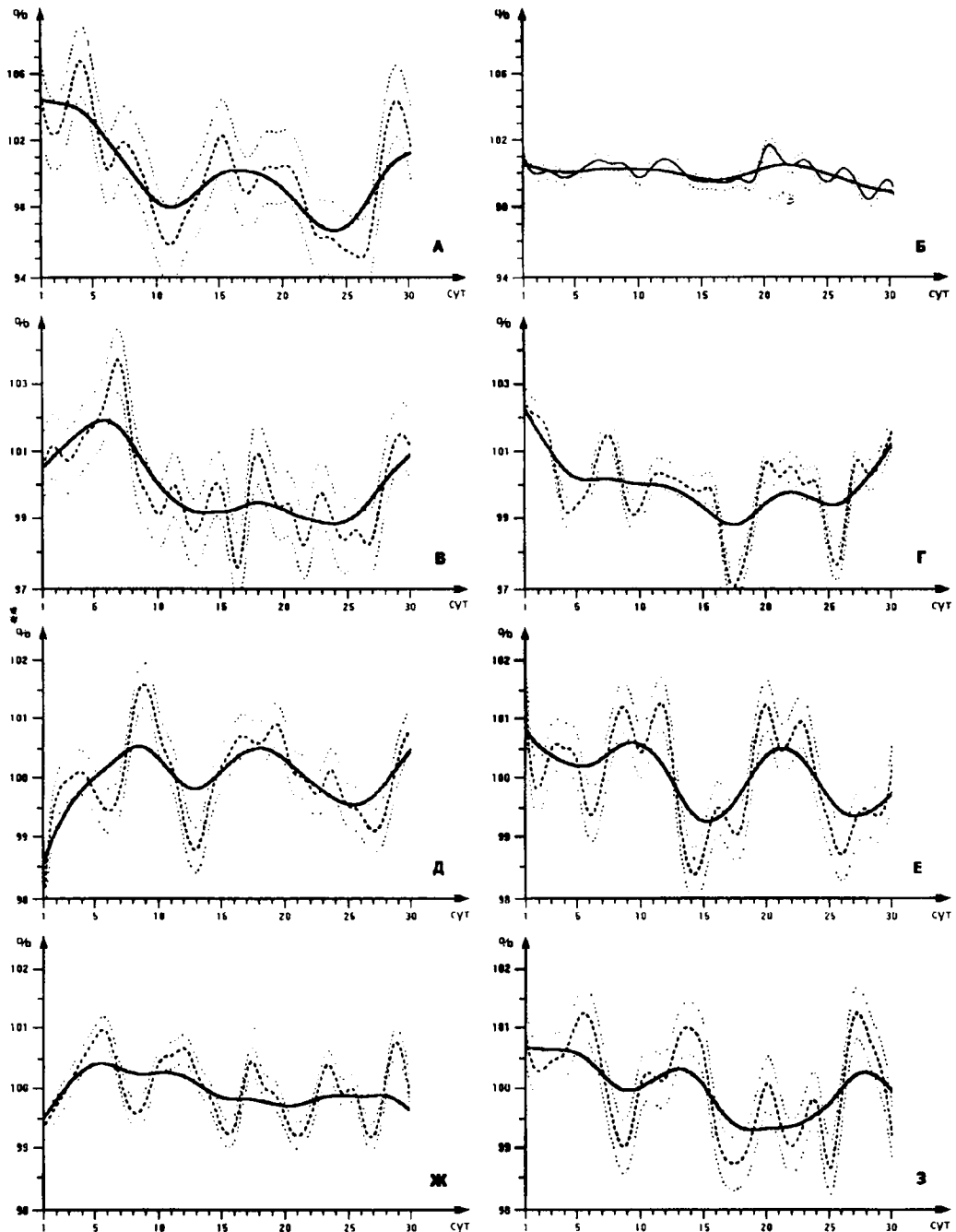
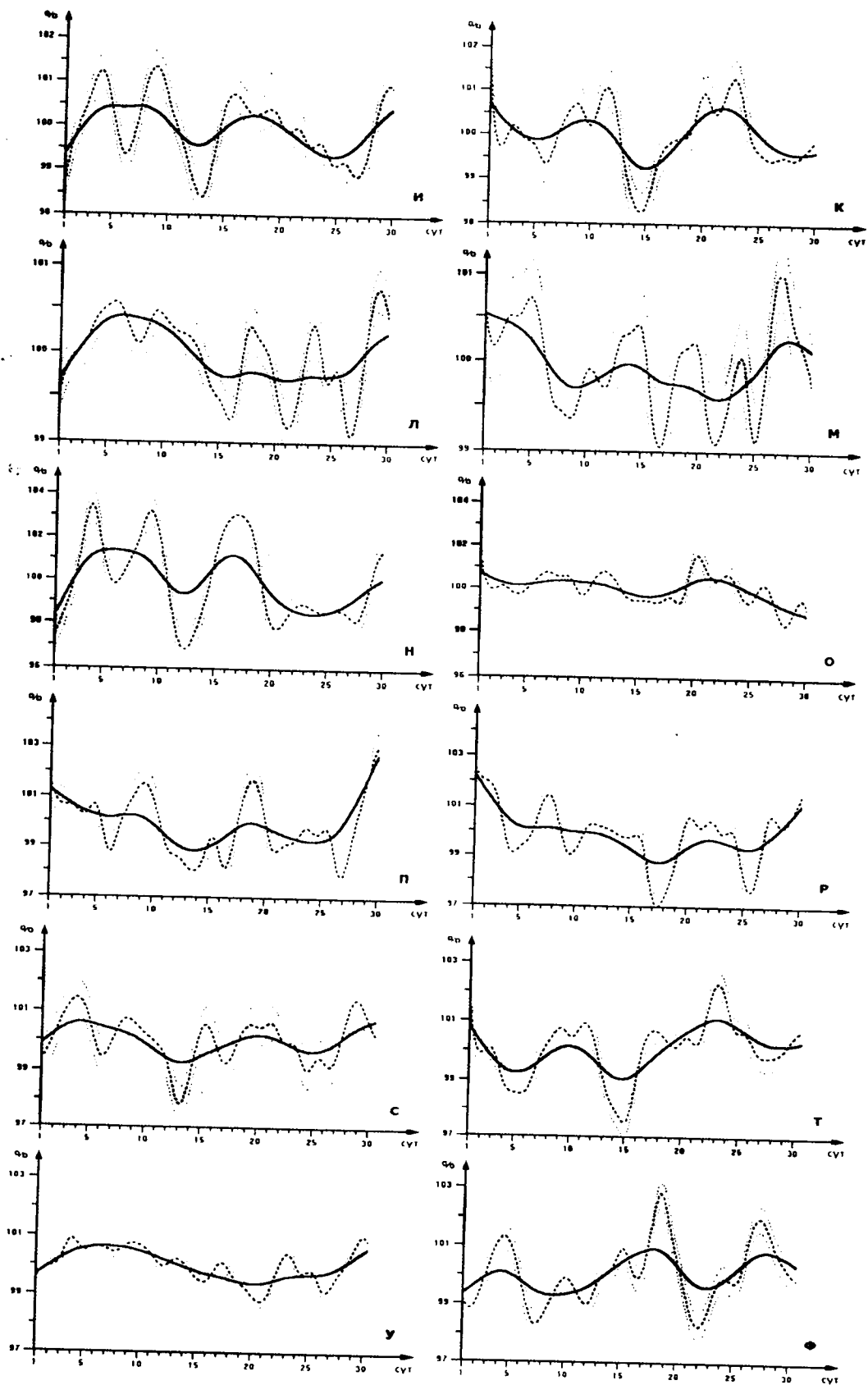
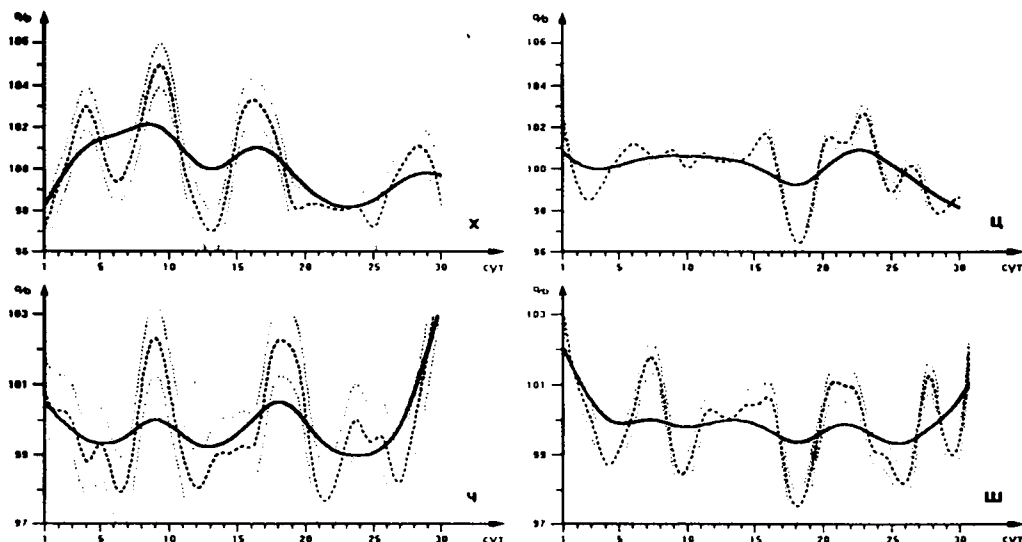


Рис. 2. Математическое статистическое моделирование динамических изменений минеральной плотности разных зон проксимального отдела бедренной кости по результатам исследования методом ДЭРА. По вертикальной оси – значения ПМПКТ в %, по горизонтальной – срок от момента первого исследования. **Обозначения:** ●●●●● - колебательная кривая с параметрами модели  $R=0,9$ ; ●●●●● - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \times \sigma$ ). ——— - трендовые изменения показателя с параметрами модели  $R=0,1$ . **На графиках:** А, В, Д, Ж, И, Л, Н, П, С, У, Х, Ч – результаты исследования добровольца 1; Б, Г, Е, З, К, М, О, Р, Т, Ф, Ц, Ш – результаты исследования добровольца 2; А, Б – левая внутренняя камера; В, Г – правая внутренняя камера; Д, Е – левый диафиз; Ж, З – правый диафиз; И, К – проксимальный отдел левой бедренной кости в целом; Л, М – проксимальный отдел правой бедренной кости в целом; Н, О – левая шейка; П, Р – правая шейка; С, Т – левый большой вертел; У, Ф – правый большой вертел; Х, Ц – верхняя часть левой шейки; Ч, Ш – верхняя часть правой шейки



Продолжение рис. 2. Математическое статистическое моделирование динамических изменений минеральной плотности разных зон проксимального отдела бедренной кости по результатам исследования методом ДЭРА



Продолжение рис. 2. Математическое статистическое моделирование динамических изменений минеральной плотности разных зон проксимального отдела бедренной кости по результатам исследования методом ДЭРА

Результаты динамических исследований ПМПКТ проксимального отдела бедра у двух добровольцев методом ДЭРА

Таблица 3

Наименование зоны	ПМПКТ		ПМПКТ (% от Mcp)		Г-масштаб		Период колебаний (сут.)
	Mcp (σ)	Mcp (σ)	Mcp (σ)	max - min (разница)	Mcp (σ)	max - min (разница)	
<i>Доброволец 1</i>							
Внутренняя камера левая	0,760 (0,027)	100 (3,5)	108,4-93,8 (14,6)	-1,5 (0,2)	-1,0 - -1,9 (0,9)	5,4 (σ=2,3)	
Внутренняя камера правая	0,821 (0,018)	100 (2,2)	105,6 - 94,4 (11,2)	-1,1 (0,1)	-0,7 - -1,4 (0,7)	4,8 (σ=1,2)	
Диафиз левый	1,161 (0,011)	100 (1,0)	101,7 - 97,6 (4,1)	-	-	5,8 (σ=0,6)	
Диафиз правый	1,187 (0,009)	100 (0,8)	101,3 - 98,8 (2,5)	-	-	5,8 (σ=0,6)	
Проксимальный отдел левой бедренной кости в целом	1,005 (0,010)	100 (1,0)	101,8 - 97,9 (3,9)	-0,7 (0,1)	-0,5 - -0,8 (0,3)	7,3 (σ=0,9)	
Проксимальный отдел правой бедренной кости в целом	1,002 (0,007)	100 (0,7)	101,0 - 98,4 (2,6)	-0,7 (0,1)	-0,6 - -0,8 (0,2)	5,8 (σ=0,4)	
Большой вертел левый	0,879 (0,010)	100 (1,2)	102,0 - 96,6 (5,5)	-0,5 (0,1)	-0,3 - -0,8 (0,5)	5,8 (σ=0,8)	
Большой вертел правый	0,848 (0,007)	100 (0,8)	101,7 - 98,2 (3,4)	-0,7 (0,1)	-0,6 - -0,9 (0,3)	4,1 (σ=0,3)	
Шейка левая	0,958 (0,021)	100 (2,2)	105,6 - 96,5 (9,2)	-0,9 (0,2)	-0,4 - -1,1 (0,7)	5,8 (σ=1,9)	
Шейка правая	1,008 (0,020)	100 (2,0)	103,6 - 95,8 (7,7)	-0,5 (0,2)	-0,2 - -0,8 (0,6)	9,3 (σ=1,7)	
Шейка левая верхняя часть	0,903 (0,023)	100 (2,5)	105,1 - 95,7 (9,4)	-0,1 (0,2)	0,3 - -0,4 (0,7)	5,8 (σ=2,1)	
Шейка правая верхняя часть	0,954 (0,024)	100 (2,5)	104,8 - 95,9 (8,9)	-0,5 (0,2)	-0,2 - -0,8 (0,6)	7,3 (σ=1,9)	
<i>Доброволец 2</i>							
Внутренняя камера левая	0,822 (0,035)	100 (4,3)	122,5 - 97,2 (25,4)	-2,4 (0,1)	-2,2 - -2,5 (0,3)	4,7 (σ=2,0)	
Внутренняя камера правая	0,879 (0,015)	100 (1,8)	102,5 - 96,0 (6,5)	-1,8 (0,1)	-1,5 - -2,0 (0,5)	6,5 (σ=0,5)	
Диафиз левый	1,083 (0,012)	100 (1,1)	101,9 - 98,2 (3,8)	-	-	7,3 (σ=3,3)	
Диафиз правый	1,210 (0,013)	100 (1,0)	101,7 - 97,3 (4,4)	-	-	5,8 (σ=1,9)	
Проксимальный отдел левой бедренной кости в целом	0,910 (0,009)	100 (1,0)	102,0 - 98,0 (4,0)	-1,3 (0,1)	-1,2 - -1,5 (0,3)	4,8 (σ=2,5)	
Проксимальный отдел правой бедренной кости в целом	0,994 (0,008)	100 (0,8)	101,7 - 98,1 (3,6)	-0,8 (0,1)	-0,6 - -0,9 (0,3)	4,8 (σ=1,2)	
Большой вертел левый	0,789 (0,011)	100 (1,4)	102,7 - 96,5 (6,2)	-1,3 (0,1)	-1,1 - -1,5 (0,4)	7,3 (σ=1,9)	
Большой вертел правый	0,824 (0,012)	100 (1,4)	104,5 - 97,8 (6,7)	-0,8 (0,1)	-0,6 - -0,9 (0,3)	4,8 (σ=1,1)	
Шейка левая	0,816 (0,010)	100 (1,2)	103,2 - 97,2 (6,0)	-2,0 (0,1)	-1,8 - -2,1 (0,3)	4,7 (σ=2,0)	
Шейка правая	0,879 (0,015)	100 (1,8)	102,5 - 96,0 (6,5)	-1,5 (0,1)	-1,3 - -1,7 (0,4)	6,5 (σ=0,5)	
Шейка левая верхняя часть	0,665 (0,013)	100 (1,9)	104,4 - 96,1 (8,3)	-1,9 (0,1)	-1,7 - -2,1 (0,4)	5,8 (σ=1,9)	
Шейка правая верхняя часть	0,709 (0,013)	100 (1,8)	103,4 - 97,2 (6,2)	-1,6 (0,1)	-1,4 - -1,7 (0,3)	5,8 (σ=1,5)	

Приведенные цифры свидетельствуют, что эти физиологические колебания клинически значимы и могут оказать существенное влияние на результаты исследования пациентов при диагностике остеопороза и остеопении и контроле за их лечением. Рассмотрим теперь эксперимен-

тально-теоретические и клинические данные, опубликованные ранее и посвященные исследованию механизма, обеспечивающего этот колебательный процесс.

*Экспериментально-теоретические и клинические данные, определяющие функцию ме-*

ханизмов, обеспечивающих возникновение **околонедельных колебаний ПМПКТ**. В настоящее время известны два механизма, обуславливающих колебания **ПМПКТ**, – остеокластно-остеобластное [25] и остеоцитарное [2] ремоделирование. Постараемся рассмотреть участие каждого из них в возникновении наблюдаемого эффекта – циркосептаных колебаний.

*Остеокластно-остеобластное ремоделирование.* Его действие может реализоваться колебаниями **ПМПКТ** в том случае, если в проекции зоны интереса половину недели преобладают резорбционные процессы, связанные с деятельностью остеокластов, а вторую половину недели превалирует отложение в области резорбции костной ткани, обеспечиваемое синтетической активностью остеобластов. Для оценки роли этого механизма проведем простой расчет, основываясь на следующих фактах:

1) объем костной ткани скелета равен в среднем 2,27 л [24];

2) объем одной ремоделирующей единицы составляет  $0,05 \text{ мм}^3$  [26];

3) у взрослого человека в течение года формируется около 3 млн. единиц ремоделирования, и 1 млн. функционирует в скелете одновременно [26].

На основании этих данных определим, какой объем занимают все единицы ремоделирования, функционирующие одновременно:

$$0,05 \text{ мм}^3 \times 1000000 = 50000 \text{ мм}^3.$$

Теперь оценим долю объема единиц ремоделирования по отношению к объему костной ткани скелета, учитывая, что  $50000 \text{ мм}^3$  соответствует 0,05 л:

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

Исходя из того, что у добровольцев средние колебания **ПМПКТ** по всем зонам составляют около 7 %, даже теоретически нельзя предположить, что доля ремоделируемого объема скелета, равная 2,2 % его объема, может внести существенный вклад в возникновение наблюдаемого околонедельного колебательного процесса.

*Остеоцитарное ремоделирование* представляет собой механизм остеоцитарной перестройки экстрацеллюлярного матрикса, включающий как его резорбцию, без участия остеокластов, так и формирование без участия остеобластов [2]. В этой связи остается актуальным замечание, высказанное 40 лет назад L.F. Belanger [21]: «В мире клеток остеокласты имеют настолько выраженную индивидуальность, а их деструктивный потенциал настолько очевиден, что любые попытки продемонстрировать резорбцию кости в их отсутствии воспринимаются нелегко». Иначе говоря, подобные исследования просто не замечают не только клиницисты, что, по сути, понятно, но и большинство остеологов, занимающихся экспериментально-клиническими исследованиями.

В данном контексте с клинической точки зрения существенный интерес представляет работа Н. Fukuoka с соавторами [27], которые изучали быструю декальцификацию костной ткани при гипокинезии с целью дифференцировки участия остеокластных и остеоцитарных механизмов. Они оценивали динамику минерализации костной ткани поясничных позвонков и метакарпальных костей. Действие остеокластов и остеобластов определялось опосредованно по содержанию в сыворотке крови тартрат устойчивой кислотой фосфатазы и щелочной фосфатазы. Уровень этих ферментов не менялся в течение всего срока наблюдения (20 сут.). В то же время экскреция с мочой метаболитов пиридина, являющихся маркерами резорбции матрикса костей, к 10-му дню возрастала с последующим снижением к 20-м сут. Количественное исследование цитокинов, которые целенаправленно модулируют функцию остеокластов (интерлейкин-1, альфа-фактор и фактор некроза опухоли), показало их увеличение к 7-му дню, а затем быстрое уменьшение. 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 Y. Nishimura с соавторами [34], исследовавшие 9 молодых здоровых мужчин и женщин в течение 20-дневного постельного режима методами ДЭРА, количественной томографии и сканирующей рентгеновской фотоденситометрии. Было выявлено быстрое снижение минеральной плотности костной ткани, особенно в поясничных позвонках и фалангах (в среднем на  $4,6 \pm 0,6 \%$  и  $3,6 \pm 0,4 \%$  соответственно). Ежедневная экскреция с мочой диоксипиридинолина (маркера резорбции костного матрикса) имела тенденцию к повышению до 10-х сут и падению к 20-м (в среднем  $42,2 \pm 1,4$  и  $27,6 \pm 2,2$  нмоль в сут. соответственно). Однако уровни щелочной фосфатазы и тартрат устойчивой кислотой фосфатазы не изменялись. Эти результаты, по мнению авторов, показали, что быстрая декальцификация костных структур, наблюдаемая в начале периода гипокинезии, происходит без различимых сдвигов в анатомической структуре, то есть резорбция матрикса костной ткани может протекать без активации остеокластов.

Основополагающая роль остеоцитов в этом процессе подтверждается также результатами морфологических исследований Н.И. Омеляненко [18]. Предлагая функциональную классификацию остеоцитов, он выделяет клетки, образующие в зрелой кости костный матрикс, обеспечивая его естественное (физиологическое) обновление и отмечая наличие в этих клетках соответствующих органелл (эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи). К другой группе

относятся остеоциты, резорбирующие костный матрикс. Для них характерно содержание в цитоплазме большого количества лизосом. Эти разновидности являются одними и теми же клетками, меняющими количество органелл в зависимости от функционального состояния. Автор называет эти клетки «участковыми», т.е. отвечающими за состояние участка костного матрикса, на который распространяются их отростки.

Возможность разрушения органического матрикса остеоцитами давно известна. Так, показан протеолиз окружающих остеоциты белков в культуре ткани [22]. Роль этих клеток в обмене минерального матрикса изучали К. Imai с соавторами [29] в культуре ткани. Согласно их данным, клетки остеоцитарной линии с высокой активностью щелочной фосфатазы богаты  $Ca^{2+}$ , 15 % которого не обменивается, 50 % активно обменивается с  $^{45}Ca^{2+}$  среды и обнаруживается в мембране клеток и 35 % локализовано, главным образом, в митохондриях и обменивается медленно с периодом полураспада ( $t^{1/2}$ ) 27 час. Эта фракция

может быть быстро мобилизована или увеличена, например, *in vivo* под влиянием  $1,25(OH)_2D_3$ .

В клетках остеоцитарной линии накопление кальция происходит в области митохондрий и переходов между ними и эндоплазматическим ретикуломом [23]. Остеоциты аккумулируют кальций и фосфат из внеклеточной жидкости энергетически зависимым процессом. Существует специфический механизм накопления и осаждения кальция и фосфора в клетках в виде кристаллической соли. Эти минералы покрыты органическим материалом и после их секреции обеспечивают минерализацию внеклеточного матрикса и поддержание уровня кальция и фосфора во внеклеточных жидкостях [33]. Одним из элементов этого механизма может быть парвальбумин, связывающий ионы кальция и содержащийся в отростках остеоцитов. Этот белок может обеспечивать регуляцию потоков ионов кальция внутри кости и из нее, что и регулирует минеральный гомеостаз [35].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами и другими авторами данные о быстрых (около недельных) изменениях ПМПКТ определяемые с помощью ДЭРА, объясняются механизмами обмена кальция и фосфатов с участием клеток остеоцитарной линии, продемонстрированными в экспериментальных исследованиях.

В связи с этим встает вопрос об адекватности использования ДЭРА с целью диагностики остеопороза и контроля за лечением. Полученные результаты позволяют утверждать, что для каждого конкретного пациента польза от настоящего метода сомнительна в связи с большим размахом физиологических колебаний ПМПКТ. Даже если

предположить, что эти колебания отражают не физиологические процессы обмена, а являются результатом ошибки, связанной с низкой воспроизводимостью (что противоречит как данным литературы, так и нашим собственным), необходимы детальные исследования для оценки алгоритмов, обеспечивающих получение клинически адекватных результатов для каждого конкретного пациента. В частности, исходя из того, что метод ДЭРА позволяет оценивать функциональное состояние клеток в зонах интереса скелета, определяющее размах колебаний минеральной плотности кости, целесообразно начать с разработки алгоритма исследования ПМПКТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин, А. С. Хронобиологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости (сообщение I) / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. В. Суханов // *Анналы травматологии и ортопедии*. – 1997. – № 3-4. – С. 30-35.
2. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения) / А. С. Аврунин [и др.]. – СПб.: МОРСАР АВ, 1998. – 68 с.
3. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности / А. С. Аврунин [и др.] // *Морфология*. – 1999. – № 6. – С. 48-54.
4. Аврунин, А. С. Хронобиологические характеристики ремоделирования костной ткани позвонков после остеотомии правой бедренной кости (сообщение IV) / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. В. Суханов // *Анналы травматологии и ортопедии*. – 1999. – № 1. – С. 11-17.
5. Параметры метаболизма минерального матрикса костной ткани / А. С. Аврунин [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2000. – № 4. – С. 6-9.
6. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани / А. С. Аврунин [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2000. – № 3. – С. 6-9.
7. Аврунин, А. С. Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, И. Д. Иоффе // *Морфология*. – 2001. – № 6. – С. 7-12.
8. Колебания массы минерального матрикса скелета / А. С. Аврунин [и др.] // *Гений ортопедии*. – 2001. – № 1. – С. 60-62.
9. Перестройка минерального матрикса костной ткани / А. С. Аврунин [и др.] // *Морфология*. – 2001. – № 2. – С. 37-40.
10. Аврунин, А. С. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Ограничения при оценке состояния костной ткани / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, В. Е. Каземирский // *Ортопед., травматол.* – 2002. – № 4. – С. 56-60.
11. Аврунин, А. С. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при динамическом контроле состояния костной ткани в процессе лечения остеопороза / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов // *Гений ортопедии*. – 2002. – № 2. – С. 123-128.
12. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии



- рии / Н. В. Корнилов [и др.] // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 1999. – № 4. – С. 52-56.
13. Корнилов, Н. В. Адаптационные процессы в костных органах / Н. В. Корнилов, А. С. Аврунин. – СПб. : МОРСАР АВ, 2001. – 296 с.
  14. Структура пространственно-временной организации ремоделирования костной ткани тел позвонков после остеотомии бедренной кости / Н. В. Корнилов [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – № 4. – С. 17-21.
  15. Корнилов, Н. В. Некоторые патогенетические аспекты взаимосвязи обмена и структуры костной ткани с диагностикой и лечением остеопороза / Н. В. Корнилов, А. С. Аврунин, А. Б. Аболин // Мед. академ. журн. – 2004. – № 2. – С. 67-79.
  16. Насонов, Е. А. Проблема остеопороза в ревматологии / Е. А. Насонов, И. А. Скрипникова, В. А. Насонова. – М. : СТИН, 1997. – 429 с.
  17. Оганов, В. С. Рецензия на статью С. С. Радионовой, А. К. Морозова, Н. Б. Варецкой-Чивиликиной и соавт. «Оценка диагностической значимости остеоденситометра ДРЛ CALSKAN» / В. С. Оганов // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – № 3. – С. 29-33.
  18. Омеляненко, Н. И. Дифферон костных клеток / Н. И. Омеляненко // Костная ткань. Структурно-функциональная характеристика ее основных компонентов. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедии. – М., 2005. – С. 49-53.
  19. Паршин, В. А. Изолированная и множественная скелетная травма. Хронобиологические характеристики асимметрии адаптивной реакции (эксперимент. исслед.) : автореф. дис... канд. мед. наук / В. А. Паршин. – СПб., 1999. – 18 с.
  20. Суханов, А. В. Хронобиологические характеристики метаболизма костной ткани интактных и поврежденных костей (эксперимент. исслед.) : автореф. дис... канд. мед. наук / А. В. Суханов. – СПб., 1999. – 16 с.
  21. Belanger, L. F. Guest Editorial : Osteocytic osteolysis / L. F. Belanger // Calc. Tiss. Res. – 1969. – Vol. 4. – P. 1-12.
  22. Belanger, L. F. Histochemical evidence of proteolysis in bone : the influence of parathormone / L. F. Belanger, B. B. Migicovsky // J. Histochem. Cytochem. – 1963. – Vol. 11. – P. 734-737.
  23. Direct visualization of intracellular calcium in rat osteoblasts by energy-filtering transmission electron microscopy / C. Bordat, J. Guerin-Kern, M. Lieberherr, G. Cournot // Cell Biol. – 2004. – Vol. 121. – P. 31-38.
  24. Человек. Медико-биологические данные / W. S. S. Chairman [et al.] // Доклад рабочей группы комитета II МКРЗ по условному человеку. – М. : Медицина, 1977. – 423 с.
  25. Frost, H. Mathematical elements of lamella bone remodeling / H. Frost. – Springfield : Thomas books, 1964. – 127 p.
  26. Frost, H. M. Defining osteopenias and osteoporoses : another view (With insights from a new paradigm) / H. M. Frost // Bone. – 1997. – Vol. 20. – P. 385-391.
  27. Metabolic turnover of bone and peripheral monocyte release of cytokines during short-term bed rest / H. Fukuoka [et al.] // Acta Physiol. Scand. – 1994. – Vol. 616 (Suppl.). – P. 37-41.
  28. Goh, J. C. H. Effect of femoral rotation on bone mineral density measurements with dual energy x-ray absorptiometry / J. C. H. Goh, S. L. Low, K. Bose // Calcif. Tissue Int. – 1995. – Vol. 57 – P. 340-343.
  29. Calcium in osteoblast-enriched bone cells / K. Imai, M. W. Neuman, T. Kawase, S. Saito // Bone. – 1992. – Vol. 13. – P. 217-223.
  30. Jergas, M., Genant H., 1994. – цит. по Е. Л. Насонову, И. А. Скрипниковой, В. А. Насоновой, 1997.
  31. Johnston, C. C. Костная денситометрия / С. С. Johnston, L. J. Melton III // Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. – СПб., 2000. – С. 297-320.
  32. Low, S. L. Effect of femoral rotation on bone mineral density measurements with dual energy x-ray absorptiometry / S. L. Low, K. Bose // Calcif. Tissue Int. – 1995. – Vol. 57. – P. 340-343
  33. Nichols, G. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton / G. Nichols, P. Rogers // Pediatrics. – 1971. – Vol. 47, No 1, part II. – P. 211.
  34. Bone turnover and calcium metabolism during 20 days bed rest in young healthy males and females / Y. Nishimura [et al.] // Acta Physiol. Scand. – 1994. – Vol. 616 (Suppl.). – P. 27-35.
  35. Localization of the Ca<sup>2+</sup>-binding  $\alpha$ -parvalbumin and its mRNA in epiphyseal plate cartilage and bone of growing rats / R. Toury [et al.] // Bone. – 1995. – Vol. 17. – P. 121-130.

Рукопись поступила 10.01.08.