

А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов и И.И. Шубняков

## ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСТЕОЦИТАРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА

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

Исследована проекционная минеральная плотность костной ткани (ПМПКТ) в проксимальном отделе обеих бедренных костей, дистальном отделе костей обоих предплечий и поясничном отделе позвоночника методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) у двух добровольцев мужчин 40 и 60 лет ежедневно в течение 1 мес. По результатам исследования каждой зоны интереса (ЗИ) рассчитывали среднее значение показателя, размах колебаний ( $4\sigma$ ) и максимальную разницу ПМПКТ. Кроме этого, проводили статистическое математическое моделирование путем сглаживания динамических рядов результатов исследования каждой ЗИ. Установлено, что средний размах колебаний составляет более 9% от средней величины показателя, что больше ошибки воспроизводимости метода в 2 раза и более. Подобные исследования в процессе лечения могут контролировать его эффективность, позволяя учитывать и механизм остеокластно-остеобластного и механизм остеоцитарного ремоделирования (ОР), а также оценивать токсическое действие препаратов на клетки костной ткани. В результате статистического математического моделирования выявлена циркасаптанная периодичность изменения ПМПКТ со средним периодом 5,5 сут. Авторы связывают эти краткосрочные изменения с ОР и предлагают использовать динамические последовательные замеры ПМПКТ в течение 7 сут для неинвазивного контроля резорбционно-синтетической активности остеоцитов в ЗИ.

**Ключевые слова:** кость, остеоцитарное ремоделирование, динамические исследования, циркасаптантные колебания.

Широкое внедрение метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) в клиническую практику вызвано возможностью количественно оценить проекционную минеральную плотность костной ткани (ПМПКТ) в зонах, наиболее часто поражаемых остеопорозом (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости и дистальный отдел костей предплечья). При этом, как подчеркивают G.M. Blake и I. Fogelman [12], с одной стороны, метод ДЭРА высокоэффективен при проведении популяционных исследований и при оценке результатов лечения на основании среднего группового анализа. С другой стороны, индивидуальная оценка состояния костной ткани, необходимая для оценки эффективности лечения, менее точна и трудно надежно дифференцировать истинные изменения от ошибки метода.

По нашему мнению, эти трудности вызваны не столько ошибкой метода, которая не превышает  $\pm 1,5\%$  [9], сколько околонедельными (циркасаптантными) колебаниями ПМПКТ, обусловленными деятельностью остеоцитов, обеспечивающих обмен кальция и фосфатов между костью и кровью [13, 18, 19, 21]. К настоящему времени такие краткосрочные колебания продемонстрированы только экспериментально [1, 2, 8].

Цель настоящего исследования — определить у практически здоровых добровольцев методом ДЭРА хронобиологические параметры колебаний ПМПКТ областей скелета, наиболее подверженных возникновению остеопоротических переломов.

**Материал и методы.** У двух практически здоровых добровольцев мужчин в возрасте 40 и 60 лет в течение 1 мес ежедневно в 10 ч оценивали ПМПКТ в зонах интереса (ЗИ) дистального отдела костей предплечья, проксимального отдела бедренных костей и поясничного отдела позвоночника на цифровом денситометре Lunar серии PRODIGY (GE Medical Systems, США). ЗИ каждого отдела являлись следующие: 1. Дистальный отдел костей предплечья: нижняя треть обеих костей предплечья, граница между нижней и средней третью обеих костей предплечья; дистальные метафизы и эпифизы обеих костей предплечья, нижняя треть диафиза обеих костей предплечья. 2. В области проксимального отдела бедренных костей: проксимальная часть диафиза бедренной кости, большой вертел, шейка бедренной кости; шейка бедренной кости (верхний отдел), проксимальный отдел бедренной кости в целом, «внутренняя камера» (анатомо-рентгенологическая зона, определяемая автоматически цифровым денситометром). 3. В области поясничного отдела позвоночника: L<sub>I</sub>, L<sub>II</sub>, L<sub>III</sub>, L<sub>IV</sub>. Суммарно по всем областям проведено 300 исследований.

У каждого добровольца по результатам оценки каждой ЗИ рассчитывали среднее значение ПМПКТ и размах колебаний (%) этого показателя по формуле:  $(M_{cp} + 2\sigma) - (M_{cp} - 2\sigma)$ . Кроме этого, в ЗИ определяли максимальный размах колебаний ПМПКТ (%) по формуле  $M_{max} - M_{min}$ .

**Статистическое математическое моделирование.** На основании результатов, полученных при оценке каждой ЗИ, формировали динамические ряды, которые аппроксимировали полиномиальным сплайном четвертого порядка и строили по 2 статистических математических модели (уровень значимости  $P < 0,05$ ) колебательной кривой и тренда с параметрами аппроксимации  $r = 0,9$  и  $r = 0,1$  соответственно. Оценивали средний период колебаний ПМПКТ в каждой ЗИ.

При статистической проверке гипотезы об однородности двух выборок использовали 3 критерия:  $t$  (равенство средних значений),  $F$  (равенство дисперсий),  $U$ -критерий (МУ)

Таблица 1

Результаты ежедневных в течение 30 сут исследований проекционной минеральной плотности костной ткани (ПМПКТ) в зонах интереса у двух добровольцев методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

Отдел скелета	Наименование зоны	Доброволец 1			Доброволец 2		
		Размах колебаний ПМПКТ (%)		Период колебаний в сутки ( $\sigma$ )	Размах колебаний ПМПКТ (%)		Период колебаний в сутки ( $\sigma$ )
		4 $\sigma$	разница*		4 $\sigma$	разница	
Поясничный отдел позвоночника	L <sub>I</sub>	15,2	18,7	5,0 (2,1)	10,8	13,8	4,5 (1,3)
	L <sub>II</sub>	20,8	22,7	4,8 (2,3)	9,2	8,8	3,6 (1,0)
	L <sub>III</sub>	13,6	17,3	7,0 (2,6)	8,4	8,9	5,8 (1,0)
	L <sub>IV</sub>	13,6	14,5	5,8 (1,3)	–	–	–
	L <sub>I</sub> –L <sub>II</sub>	15,2	13,9	5,4 (2,9)	8,8	11,2	3,5 (0,7)
	L <sub>I</sub> –L <sub>III</sub>	12,4	13,6	6,8 (2,3)	7,6	7,9	4,8 (1,6)
	L <sub>I</sub> –L <sub>IV</sub>	10,0	10,7	6,8 (2,3)	–	–	–
	L <sub>II</sub> –L <sub>III</sub>	13,6	14,4	6,8 (2,3)	7,6	7,7	4,1 (1,6)
	L <sub>II</sub> –L <sub>IV</sub>	10,0	10,4	6,8 (2,5)	–	–	–
	L <sub>III</sub> –L <sub>IV</sub>	10,4	8,6	6,0 (2,9)	–	–	–
Среднее ( $\sigma$ )	13,5 (3,2)	14,5 (4,2)	6,1 (0,8)	8,7 (1,2)	8,1 (4,0)	4,4 (0,9)	
Проксимальный отдел бедренных костей	Внутренняя камера левая	17,2	25,4	4,7 (2,0)	14,0	14,6	5,4 (2,3)
	Внутренняя камера правая	7,2	6,5	6,5 (0,5)	8,8	11,2	4,8 (1,2)
	Проксимальная часть диафиза (левый)	4,4	3,8	7,3 (3,3)	4,0	4,1	5,8 (0,6)
	Проксимальная часть диафиза (правый)	4,0	4,4	5,8 (1,9)	3,2	2,5	5,8 (0,6)
	Проксимальный отдел левой бедренной кости в целом	4,0	4,0	4,8 (2,5)	4,0	3,9	7,3 (0,9)
	Проксимальный отдел правой бедренной кости в целом	3,2	3,6	4,8 (1,2)	2,8	2,6	5,8 (0,4)
	Большой вертел левый	5,6	6,2	7,3 (1,9)	4,8	5,5	5,8 (0,8)
	Большой вертел правый	5,6	6,7	4,8 (1,1)	3,2	3,4	4,1 (0,3)
	Шейка бедренной кости (левая)	4,8	6,0	4,7 (2,0)	8,8	9,2	5,8 (1,9)
	Шейка бедренной кости (правая)	7,2	6,5	6,5 (0,5)	8,0	7,7	9,3 (1,7)
	Шейка бедренной кости (левая верхняя часть)	7,6	8,3	5,8 (1,9)	10,0	9,4	5,8 (2,1)
	Шейка бедренной кости (правая верхняя часть)	7,2	6,2	5,8 (1,5)	10,0	8,9	7,3 (1,9)
	Среднее ( $\sigma$ )	6,5 (3,7)	7,3 (5,9)	5,7 (1,0)	6,8 (3,6)	3,8	6,1 (1,3)
Дистальный отдел костей предплечья	Нижняя треть костей левого предплечья	7,2	9,8	5,8 (2,3)	6,8	7,0	7,3 (1,5)
	Нижняя треть костей правого предплечья	7,2	8,3	5,8 (1,5)	8,8	10,6	4,8 (0,9)
	Граница между нижней и средней третью костей левого предплечья	10,4	13,6	5,2 (1,6)	5,6	5,3	4,8 (1,2)
	Граница между нижней и средней третью костей правого предплечья	8,8	9,0	4,8 (1,2)	8,0	7,9	4,8 (2,0)
	Дистальные метафизы и эпифизы обеих костей левого предплечья	11,6	12,0	5,8 (2,3)	12,0	13,2	7,3 (2,2)

Продолжение табл. 1

Отдел скелета	Наименование зоны	Доброволец 1			Доброволец 2		
		Размах колебаний ПМПКТ (%)		Период колебаний в сутки ( $\sigma$ )	Размах колебаний ПМПКТ (%)		Период колебаний в сутки ( $\sigma$ )
		4 $\sigma$	разница*		4 $\sigma$	разница	
Дистальный отдел костей предплечья	Дистальные метафизы и эпифизы обеих костей правого предплечья	12,4	13,1	4,8 (1,2)	13,6	14,8	5,2 (1,5)
	Нижняя треть диафиза левой лучевой кости	7,2	10,3	6,5 (2,9)	8,0	13,2	7,3 (1,5)
	Нижняя треть диафиза правой лучевой кости	8,4	8,5	4,8 (1,6)	9,6	11,3	4,8 (1,1)
	Нижняя треть левой локтевой кости	7,2	8,9	4,8 (2,0)	6,8	6,3	5,8 (1,6)
	Нижняя треть правой локтевой кости	7,2	8,6	4,8 (2,5)	9,2	10,5	4,1 (1,0)
	Граница между нижней и средней третью левой лучевой кости	8,0	8,5	4,8 (2,4)	7,6	7,3	4,8 (1,6)
	Граница между нижней и средней третью правой лучевой кости	10,8	11,2	4,8 (1,1)	8,4	8,2	4,8 (1,2)
	Граница между нижней и средней третью левой локтевой кости	11,2	10,3	4,3 (1,7)	7,2	6,3	5,8 (1,5)
	Граница между нижней и средней третью правой локтевой кости	8,8	9,1	5,6 (1,4)	9,2	9,3	5,2 (1,5)
	Дистальный метафиз и эпифиз левой лучевой кости	12,4	12,3	5,0 (1,1)	12,8	15,0	6,5 (3,0)
	Дистальный метафиз и эпифиз правой лучевой кости	12,4	12,0	4,8 (1,2)	14,8	14,5	5,4 (1,2)
	Дистальный метафиз и эпифиз левой локтевой кости	14,0	12,7	4,3 (1,8)	14,0	15,6	4,7 (1,4)
	Дистальный метафиз и эпифиз правой локтевой кости	17,6	20,3	4,8 (2,0)	17,2	18,9	5,8 (1,0)
	Средние величины ( $\sigma$ )	10,2 (2,9)	11,0 (2,9)	5,1 (0,6)	10,0 (3,3)	10,7 (4,0)	5,5 (1,0)
Все отделы скелета	Средние величины по всем зонам ( $\sigma$ )	9,9 (4,1)	10,8 (5,0)	5,5 (0,9)	8,7 (3,4)	9,0 (4,2)	5,5 (1,2)

Примечание: \* Разница между максимальным и минимальным значениями ПМПКТ в зоне интереса.

Вилкоксона-Манна-Уитни (различия в средних тенденциях для независимых выборок) [4, 6].

В настоящей работе исходили из полученной нами ранее экспериментально ошибки воспроизводимости метода ДЭРА, которая составила  $\pm 1,5\%$  [9], то есть максимально возможной ее величины 3%, что существенно больше, чем по данным литературы.

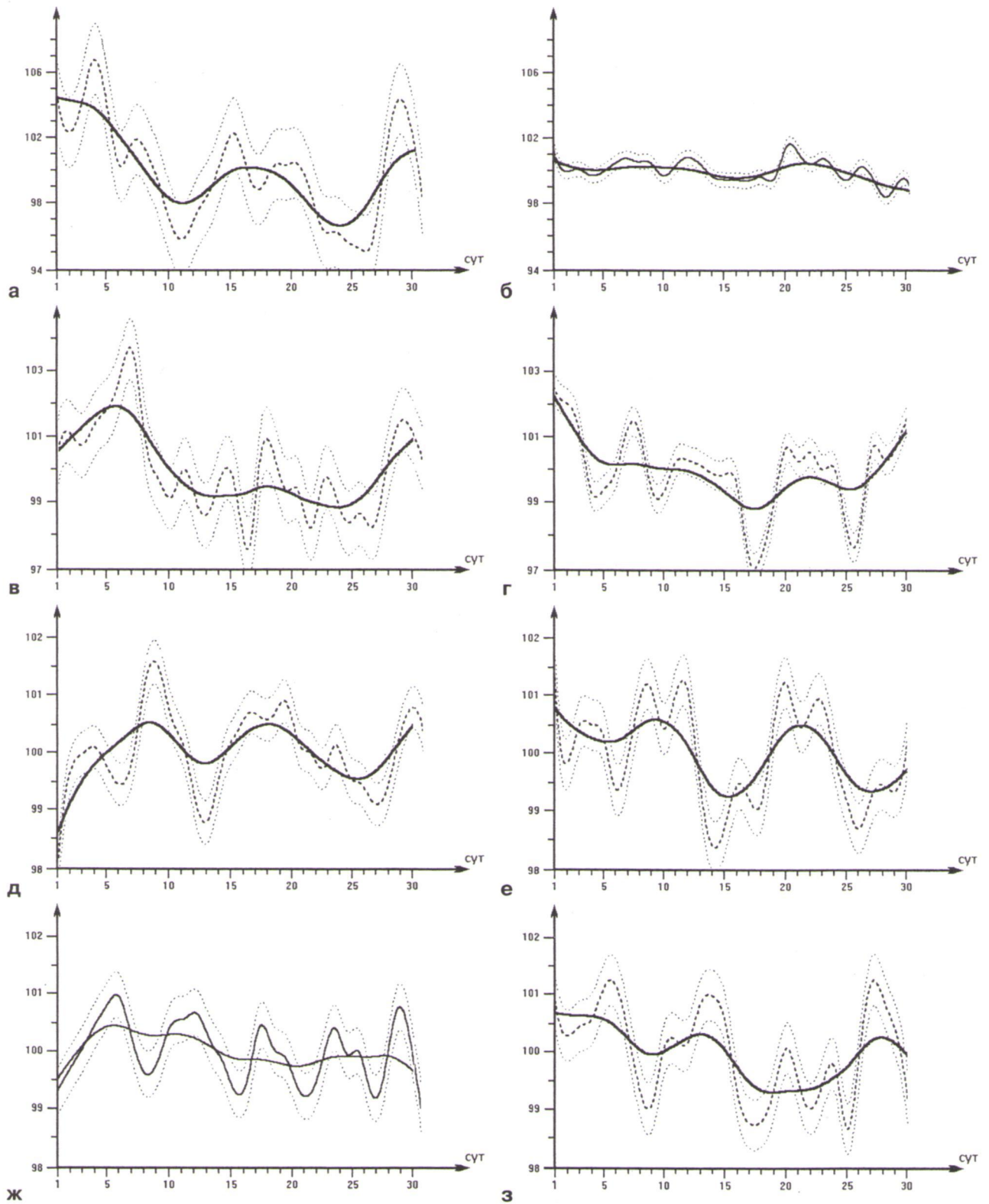
Для предотвращения значимых отклонений ПМПКТ, вызванных нарушением укладки, ее правильность контролировал врач-рентгенолог.

Результаты исследования. Одним из подтверждений того, что колебания ПМПКТ отражают особенности метаболизма костной ткани в

ЗИ скелета, является существенное превышение величины колебаний этого показателя над значениями ошибки воспроизводимости метода.

#### Сопоставление размаха колебаний ПМПКТ и ошибки воспроизводимости метода ДЭРА

Дистальная часть костей предплечья (табл. 1). Размах колебаний в зонах этой области у добровольца 1 находится в пределах от 7,2 до 17,6%, у добровольца 2 — от 5,6 до 17,2%. Таким образом, наблюдаемый размах колебаний ПМПКТ во всех зонах превышает величину ошибки в 2 раза и более. Проксимальный отдел



Примеры графического изображения биоритмов, выделенных в результате статистического математического моделирования данных динамического исследования проекционной минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

По оси абсцисс — срок от момента первого исследования (сут); по оси ординат — значения проекционной минеральной плотности (%); полушпирный пунктир — колебательная кривая с параметрами модели  $P=0,9$ ; пунктир — полуширина доверительной полосы ( $1,96\sigma$ ); сплошная линия — трендовые изменения показателя с параметрами модели  $P=0,1$ . а, в, д, ж — доброволец 1; б, г, е, з — доброволец 2; а, б — зона левой внутренней камеры бедренной кости (БК); в, г — зона правой внутренней камеры БК; д, е — зона левого проксимального диафиза БК; ж, з — зона правого проксимального диафиза БК.

*бедренной кости.* Размах колебаний в зонах этой области у добровольца 1 находится в пределах от 3,2 до 17,2%, у добровольца 2 — от 2,8 до 14,0% (см. табл. 1). Здесь размах колебаний по зонам меньше такового в дистальной области костей предплечья, тем не менее (кроме проксимального отдела правой бедренной кости в целом у добровольца 2) он больше значений ошибки воспроизводимости метода. Максимально наблюдается более чем 4-кратное превышение. *Поясничный отдел позвоночника* (см. табл. 1). Размах колебаний в зонах этой области у добровольца 1 находится в пределах от 10,0 до 20,8%, у добровольца 2 — от 7,6 до 10,8%. Таким образом, наблюдаемый размах колебаний ПМПКТ во всех зонах превышает величину ошибки в 3 раза и более.

#### **Максимальный размах колебаний за период наблюдения**

*Дистальная область костей предплечья.* У добровольца 1 максимальный размах колебаний составляет от 8,3 до 20,3%, у добровольца 2 — от 5,3 до 18,9% (см. табл. 1). Следовательно, значения этого показателя превышают ошибку воспроизводимости метода более чем в 1,5 раза и более. *Проксимальный отдел бедренных костей.* У добровольца 1 максимальный размах составляет в зависимости от ЗИ от 3,6 до 25,4%, у добровольца 2 — от 2,5 до 14,6% (см. табл. 1). При этом у добровольца 2 величина данного показателя ниже ошибки воспроизводимости метода только в двух зонах (проксимальная часть диафиза и проксимальный отдел правой бедренной кости). Во всех остальных зонах у обоих добровольцев в этой области величина показателя выше ошибки более чем в 8 и 4 раза соответственно. *Поясничный отдел позвоночника.* У добровольца 1 максимальный размах составляет от 8,6 до 22,7%, у добровольца 2 — от 7,7 до 13,8% (см. табл. 1). Следовательно, значения этого показателя превышают ошибку воспроизводимости метода более чем в 2 раза.

Таким образом, средний размах колебаний ПМПКТ во всех изученных ЗИ (кроме двух) превышает ошибку воспроизводимости более чем в 2 раза (см. табл. 1). Это подтверждает тот факт, что колебания ПМПКТ являются отражением обменных процессов в костной ткани, а не результатом плохой воспроизводимости метода, тем более что в настоящей работе было использовано значение ошибки воспроизводимости, превышающее величины, представленные другими авторами в 1,5 раза.

Другим подтверждением того, что в основе выявленных колебаний ПМПКТ лежат не случайные помехи, а метаболические процессы, может

служить биоритмическая составляющая, определяющая закономерность временной последовательности наблюдаемых динамических сдвигов. Если последние являются результатом случайных помех, статистическое математическое моделирование не выявит временных закономерностей изменения уровня этого показателя.

#### **Результаты статистического математического моделирования**

Установлено, что во всех ЗИ значения ПМПКТ изменяются волнообразно вокруг тренда, величина которого также непостоянна. *Дистальная область костей предплечья.* У добровольца 1 периоды колебаний по зонам располагаются в интервале от 4,3 до 6,5 сут, у добровольца 2 — от 4,1 до 7,3 сут (рисунок; см. табл. 1). *Проксимальный отдел бедренной кости.* У добровольца 1 периоды колебаний по зонам располагаются в интервале от 4,7 до 7,3 сут, у добровольца 2 — от 4,1 до 9,3 сут (см. рисунок, табл. 1). *Поясничный отдел позвоночника.* У добровольца 1 периоды колебаний по зонам располагаются в интервале от 4,8 до 7,0 сут, у добровольца 2 — от 3,5 до 5,8 сут (см. рисунок, табл. 1, 2).

Из 76 колебательных кривых, полученных у обоих добровольцев, в 27,6% случаев средний период колебаний составляет 4,8 сут и в 22,4% — 5,8 сут. Эти периоды колебаний выявляются у обоих добровольцев в 50% наблюдений, что свидетельствует о высокой воспроизводимости их периодичности. Найденная околонеделная (циркасептанная) периодичность изменений величины ПМПКТ требует патогенетического осмысления причин их возникновения и на данной основе оценки диагностических возможностей метода.

Обсуждение полученных данных. В настоящее время описаны два основных механизма структурной перестройки костной ткани. Один из них — остеокластно-osteобластное ремоделирование (OOP), детально описанное Н.М. Frost [17]. Другой механизм — остеоцитарное ремоделирование (OP), которое обуславливает перестройку костного матрикса, включая его резорбцию и формирование в пределах лакунарно-канальцевого пространства и его стенок [1]. Каждый остецит обеспечивает резорбционно-синтетический баланс метаболизма костной ткани в границах распространения его отростков. Классифицируя функционально-морфологическое состояние остецитов, Н.И. Омеляненко [10], выделяет клетки, образующие костный матрикс и резорбирующие его. Высокую эффективность OP обеспечивает большая поверхность лакунарно-канальцевой системы ( $250 \text{ мм}^2/\text{мм}^3$  костной ткани), что

Таблица 2

Значимость различий исследуемых показателей между добровольцами

Наименование областей	Показатель	F	t	MU
Проксимальный отдел бедренных костей	Размах колебаний	P>0,05	P>0,05	P>0,05
	Максимальный размах колебаний	P>0,05	P>0,05	P>0,05
	Период	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Поясничный отдел позвоночника	Размах колебаний	P<0,05	P<0,05	P<0,05
	Максимальный размах колебаний	P>0,05	P<0,05	P<0,05
	Период	P>0,05	P<0,05	P<0,05
Нижняя треть диафиза костей предплечья	Размах колебаний	P>0,05	P>0,05	P>0,05
	Максимальный размах колебаний	P>0,05	P>0,05	P>0,05
	Период	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Примечание. F — равенство дисперсий; t — равенство средних значений; MU — критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

позволяет быстро мобилизовать соли кальция без глубокого «остеокластического» разрушения внеклеточных структур [11, 20, 22].

Чтобы теоретически оценить роль ООР и ОР в возникновении наблюдаемых колебаний, были проведены расчеты, позволяющие определить максимально возможную долю участия ООР<sup>1</sup>. Согласно этим расчетам, ООР может обеспечить в любой ЗИ околонеделные колебания ПМПКТ в пределах 2% при условии, что половину этого временного интервала занимают процессы синтеза, а половину — резорбции. Исходя из того, что размах колебаний, наблюдаемый у добровольцев, составляет в среднем 10,1% от среднего уровня ПМПКТ, можно утверждать, что  $\frac{4}{5}$  величины этих колебаний определяются ОР. Поскольку цикл ООР составляет 3 мес и более, что значительно больше околонеделного интервала, доля участия данного механизма еще меньше.

#### Новые возможности использования метода ДЭРА для оценки морфофункционального состояния костной ткани

На основании изложенного, можно утверждать, что по размаху колебаний ПМПКТ можно количественно определять функциональную активность остецитов в ЗИ, т. е. резорбционно-синтетический баланс ОР<sup>2</sup>. На эту функциональную активность могут влиять медикаментозные препараты (глюкокортикоидные гормоны и др.) или регуляторно-метаболические сдвиги (гиперпаратиреоз и др.).

В этой связи очень показательным мнением Н. Frost [15], высказанное около 50 лет назад о том, что интерес к смерти остецитов до середины прошлого века был в значительной степени академическим<sup>3</sup>. Однако, согласно новому пониманию функциональных особенностей кости, гибель остецитов *in vivo* представляет клинический интерес. Это связано с тем, что они обеспечивают сохранение скелета и освобождение электролитов. С возрастом доля погибших остецитов нарастает. Так, если в системах остеонов доля пустых лакун при рождении в среднем составляет менее 1%, то в 70 лет достигает 40%. Губчатое вещество кости вовлечено больше, чем системы остеонов. Увеличение доли погибших с возрастом остецитов не ограничено одной костью, одной конечностью или одним типом костей. Это происходит во всем скелете в целом.

Исходя из этого, логично предположить, что подобные возрастзависимые сдвиги должны привести к различиям в параметрах колебаний ПМПКТ, полученных при обследовании добровольца 1 (возраст 40 лет) и добровольца 2 (возраст 60 лет). Действительно, выявлены статистически значимые различия исследуемых показателей в поясничной области позвоночника, где у добровольца 60 лет период колебаний значимо меньше, так же как и их размах. Эти данные легко объяснимы с учетом изложенного выше. У более старшего добровольца должна быть выше доля погибших клеток, и эти сдвиги более выражены в губчатой

<sup>1</sup> Известно, что объем костной ткани скелета в среднем составляет 2,27 л [14], объем одной ремоделирующей единицы — 0,05 мм<sup>3</sup> [16]. У взрослого человека в течение 1 года формируются около 3 млн единиц ремоделирования и 1 млн функционируют в скелете одновременно [16]. Исходя из этого можно определить полный объем, занимаемый всеми функционирующими в скелете единицами ремоделирования: 0,05 мм<sup>3</sup> × 1 000 000 = 50 000 мм<sup>3</sup>, а также оценить долю объема единиц ремоделирования по отношению к объему костной ткани скелета, учитывая, что 50 000 мм<sup>3</sup> соответствуют 0,05 л:  $0,05/2,27 \times 100 = 2,2\%$ .

<sup>2</sup> Авторы этой работы считают необходимым подчеркнуть, что, несмотря на представленные данные и более чем 40-летнюю историю исследований ОР, требуются дальнейшие детальные морфофункциональные исследования в этой области для углубления представлений о роли данного механизма в обмене костной ткани.

<sup>3</sup> Со своей стороны, добавим, что это касается и изменения их функциональной активности.

кости, типичным представителем которой как раз и является область поясничного отдела позвоночника.

Резюмируя изложенное выше, необходимо подчеркнуть, что рекомендации относительно алгоритма использования метода ДЭРА для контроля активности и резорбционно-синтетического баланса ОР в клинической практике требуют дальнейших детальных исследований.

#### *Алгоритм динамического обследования*

При определении необходимого количества последовательных исследований основная трудность связана со сложнопериодическим характером колебаний ПМПКТ, и минимальное количество последовательных замеров зависит от степени совпадения результатов случайной выборки с истинной тенденцией. Согласно проведенному ранее компьютерному моделированию, при двукратных замерах это совпадение составляет только 58%, при трехкратных — 63%, при пятикратных — 69%, при десятикратных — 80%, при пятнадцатикратных — 87%, при двадцатикратных — 92%, при двадцатипятикратных — 96% и так далее [7]. Следовательно, для оценки ОР рекомендуется проводить не менее 7 последовательных ежедневных исследований конкретной области.

В связи с необходимостью многократных исследований остановимся на проблеме лучевой нагрузки на пациента.

#### *Лучевая нагрузка при использовании метода ДЭРА*

При оценке лучевой нагрузки следует исходить из того, что для подавляющего большинства пациентов результаты исследования имеют диагностическое, а не профилактическое значение<sup>1</sup>. Тем не менее, необходимо подчеркнуть крайне низкую лучевую нагрузку на пациента, которая соответствует среднему уровню облучения населения России от природного фона в течение 1 дня [3]. Таким образом, предельно допустимая санитарная норма облучения у взрослых достигается при проведении методом ДЭРА более 600 исследований в течение 1 года, то есть по два исследования ежедневно, что даже теоретически не требуется.

Таким образом, ежедневное динамическое исследование методом ДЭРА в течение 1 мес дистальных отделов костей предплечья, проксимальных отделов бедренных костей и поясничного отдела позвоночника позволяет выявить

колебания ПМПКТ, которые в зависимости от ЗИ превышают ошибку метода в 2 раза и более. Эти колебания по времени в десятки раз короче цикла ООР и соответствуют длительности цикла ОР. Результаты статистического математического моделирования показывают циркасептанную периодичность изменения уровня ПМПКТ. Полученные данные свидетельствуют о том, что метод ДЭРА позволяет неинвазивно контролировать активность и резорбционно-синтетический баланс ОР. Рекомендуется проводить не менее 7 последовательных исследований конкретной области. По результатам динамических исследований следует вычислять:  $M_{cp}$ ,  $\sigma$  и максимальную разницу ПМПКТ.  $M_{cp}$  отражает уровень ПМПКТ вокруг которого происходят наблюдаемые колебания, и именно этот показатель необходимо оценивать в Т-масштабе для диагностики остеопороза и остеопении и контроля за эффективностью лечения ООР. Ширина доверительного коридора колебаний ( $4\sigma$ ), максимальный их размах отражают активность ОР. Подобные исследования проводимые в процессе лечения, могут контролировать его эффективность, позволяя учитывать оба механизма — ООР и ОР, а также оценивать и токсическое действие препаратов на клетки костной ткани.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и 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., Ольга, 1998.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и Паршин В.А. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности. Морфология, 1999, т. 116, вып. 6, с. 48–53.
3. Аврунин А.С. и Корнилов Н.В. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при динамическом контроле состояния костной ткани в процессе лечения остеопороза. Гений ортопедии, 2002, № 2, с. 123–128.
4. Вайнберг Дж. и Шумекер Дж. Статистика. М., Статистика 1979.
5. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. Санитарные правила и нормативы. «Санпин 2.6.1.802-99» (утв. Минздравом РФ 30.12.1999). М., Минздрав РФ, 2000.
6. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., Медицина, 1978.
7. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Синюкова И.В. и Каземирский В.Е. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской

<sup>1</sup> При проведении профилактических медицинских рентгенологических исследований и научных исследований практически здоровых людей годовая эффективная доза облучения не должна превышать 1 мЗв. Пределы доз облучения пациентов с диагностическими целями не устанавливаются [5].

- абсорбциометрии. Вестн. травматол. ортопед., 1999, № 4, с. 52–56.
8. Корнилов Н.В. и Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб., МОРСАР АВ, 2001.
  9. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. и Аболин А.Б. Некоторые патогенетические взаимосвязи метаболической активности и структуры костной ткани при диагностике и лечении остеопороза. Мед. акад. журн., 2004, т. 4, № 2, с. 67–79.
  10. Омеляненко Н.И. Дифферон костных клеток. В кн.: Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопортологии. М., Типография «Новости», 2005, с. 49–53.
  11. Belanger L.F. Guest editorial: osteocytic osteolysis. Calc. Tiss. Res., 1969, v. 4, p. 1–12.
  12. Blake G.M. and Fogelman I. The role of bone density measurements in the evaluation of new treatments for osteoporosis. Curr. Pharmaceut. Design, 2002, v. 8, p. 1885–1905.
  13. Bordat C., Guerquin-Kern J., Lieberherr M. and Cournot G. Direct visualization of intracellular calcium in rat osteoblasts by energy-filtering transmission electron microscopy. Cell Biol., 2004, v. 121, p. 31–38.
  14. Chairman W.S.S., Cook M.J. and Nasset E.S. Человек: медико-биологические данные. Доклад рабочей группы комитета II, МКРЗ по условному человеку. М., Медицина, 1977.
  15. Frost H.M. In vivo osteocyte death. J. Bone Joint Surg., 1960, v. 42 A, № 1, p. 138–143.
  16. Frost H. M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). Bone, 1997, v. 20, p. 385–391.
  17. Frost H. M. Obesity, and bone strength and “mass”: A tutorial based on insights from a new paradigm. Bone, 1997, v. 21, № 3, p. 211–214.
  18. Imai K., Neuman M.W., Kawase T. and Saito S. Calcium in osteoblast-enriched bone cells. Bone, 1992, v. 13, p. 217–223.
  19. Nichols G. and Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton. Pediatrics, 1971, v. 47, № 1, part II, p. 211.
  20. Remagen W., Hohling H.J. and Hall T. A. Electron microscopical and microprobe observations on the cell sheath of stimulated osteocytes. Calc. Tiss. Res., 1969, v. 4, p. 60–68.
  21. Toury R., Belqasmi F., Hauchecorne M. et al. Localization of the Ca<sup>2+</sup>-binding alpha-parvalbumin and its mRNA in epiphyseal plate cartilage and bone of growing rats. Bone, 1995, v. 17, p. 121–130.

Поступила в редакцию 20.03.08  
Получена после доработки 19.05.08

## DYNAMIC ASSESSMENT OF BONE TISSUE OSTEOCYTIC REMODELING USING A NON-INVASIVE METHOD

A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov and I.I. Shubniakov

Projectional bone mineral density (PBMD) in the proximal region of both femoral bones, the distal part of the forearm bones on both sides and in the lumbar vertebrae was studied with the method of dual energy roentgen absorption (DEXA) in two male volunteers at the age of 40 and 60 years on a daily basis during one month. On the basis of the results of the estimation of each area of interest (AI)  $M_{av}$ , oscillation range ( $4\sigma$ ) and the greatest difference were calculated. In addition to it, a statistic mathematic modeling was conducted through smoothing out the dynamic rows of the results achieved for each AI. It was found out that the average oscillation range exceeded 9% of the average index value, which is thrice as much as the method reproducibility error. This kind of investigation in the process of treatment allows monitoring its efficiency taking into consideration both mechanisms (osteoblastic-osteoclastic remodeling and osteocytic remodeling) as well as estimating the toxic effects of medical agents on bone cells. As a result of statistic mathematic modeling, circaseptane periodicity of PBMD changes with the average period of 5.5 days was found. The authors see the cause of these short-term changes in osteocytic remodeling and suggest to use a dynamic successive PBMD measurements during 7–10 days as a way of non-invasive monitoring of osteocyte resorption-synthetic activity in AI.

**Key words:** bone, osteocytic remodeling, dynamic studies, circaseptane oscillations.

Russian R.R. Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg.