

РЕФРАКЦИОННАЯ ИНТРОСКОПИЯ И ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ

С.С. Родионова, А.Н. Торгашин, К.М. Подурец, Д.К. Погорелый, Л.А. Семенова, С.В. Родионов

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий»; РИЦ «Курчатовский институт»; Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН; Институт иммунологии Мияздравсоцразвития, Москва

В экспериментальном исследовании, выполненном на 93 образцах большеберцовых костей крыс, изучалась возможность использования рефракционной интроскопии на источнике синхротронного излучения (многоцелевой комплекс «Медиана») и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для прогнозирования костеобразования при перестройке костных имплантатов. Показано, что рефракционная интроскопия на синхротронном источнике позволяет четко визуализировать границы аллотрансплантата и собственной костной ткани крысы. С помощью данного метода исследования и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии можно с высокой вероятностью прогнозировать наличие или отсутствие костеобразования в области имплантации костно-пластического материала.

Ключевые слова: рефракционная рентгеновская интроскопия, синхротронное излучение, костная пластика, перестройка аллотрансплантата, оценка костеобразования, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Refractive Introscopy and Dual Energetic X-Ray Absorptiometry in Bone Formation Evaluation

S.S. Rodionova, A.N. Torgashin, K.M. Podurets, D.K. Pogorelyi, L.A. Semenova, S.V. Rodionov

The possibility of refractive introscopy use on synchronic radiation source (multitarget complex «Mediana») and dual energetic X-ray absorptiometry for the prognosis of bone formation in bone implant remodelling was studied in experiment. Experimental study was performed on 93 samples of rats' tibia. It was shown that refractive introscopy on synchronic source enabled to detect correctly the margins of allograft and native rat's bone tissue. Using this technique and dual X-ray absorptiometry it was possible with high probability to prognosticate both the presence and absence of bone formation in the zone of bone-plastic material implantation.

Key words: refractive roentgen introscopy, synchronic radiation, bone plasty, allograft remodelling, bone formation evaluation, dual x-ray absorptiometry.

Для замещения дефектов и восстановления костной ткани в последние годы заметно чаще используются костные имплантаты: свежесаморозоженные, лиофилизированные недеминерализованные и деминерализованные [6]. Возросший интерес к этому материалу связывают как с ростом числа множественных и сочетанных травм, нередко сопровождающихся нарушением костной регенерации [13], так и с применением массивных металлоконструкций у больных со сложной ортопедической патологией [10]. Увеличилось использование костно-пластического материала и для обеспечения первичной стабильности имплантатов при ревизионном эндопротезировании [28]. Костно-пластический материал применяется не только с целью достижения механической прочности: постепенно интегрируясь с окружающей костью, он поддерживает физиологический уровень остеобластной и остеокластной активности, способствуя нормальному ремоделированию костной ткани [6, 8].

Лучшим методом оценки процесса перестройки материала и восстановления собственной костной ткани в зоне вмешательства является морфологическое исследование. Однако в некоторых случаях в экспериментальных работах и, тем более, в клинической практике его применение практически невозможно. В этих случаях используются лучевые методы [30]. Рентгенография позволяет достаточно хорошо разграничивать мягкие ткани и костные структуры. При исследовании же двух структур, близких по плотности, таких как кость и деминерализованный или недеминерализованный костный имплантат, стандартная рентгенография малоэффективна, поскольку компоненты представляются как единое целое. Еще большие трудности возникают при применении стандартной рентгенографии (аппараты «Вател-1», «Medio 50 CP» или «SY-31-100P») в экспериментальных исследованиях на мелких животных [19]. Это связано с исходно низкой плотностью их собственной

кости [1]. Микрофокусная рентгенография [16] увеличивает изображение, но его резкость и зернистость остаются неизменными [4, 32]. Цифровая микрофокусная рентгенография, в отличие от традиционной рентгенографии, дает возможность оценить взаимоотношения отдельных костных блоков [2], но, несмотря на высокую разрешающую способность, чувствительность метода недостаточна для оценки процессов костеобразования, особенно в зоне контакта имплантата и собственной костной ткани [18, 27].

Возможности визуализации структурных изменений значительно расширяются при использовании рефракционной интроскопии на источнике синхротронного излучения [9]. Формирование изображения в этом случае происходит как за счет поглощения, так и за счет преломления рентгеновских лучей на внутренних границах раздела сред, что увеличивает различия исследуемых структур. В настоящее время метод уже нашел применение в клинической практике для изучения действия лекарственных препаратов на течение остеопороза [15]. Что касается его возможностей в оценке процесса костеобразования при использовании костно-пластического материала, то они остаются неизученными. Как отмечалось выше, применение костно-пластического материала предполагает увеличение прочности кости, однако данных о связи между изменениями прочностных свойств и выраженностью процесса костеобразования в зоне трансплантации до настоящего времени нет [11]. В свете этого представлялось актуальным сопоставление результатов двухэнергетической рент-

геновской абсорбциометрии с данными морфологического исследования в зоне применения костных имплантатов.

Целью нашего исследования являлась разработка критериев неинвазивной оценки костеобразования в зоне применения костно-пластического материала.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовались 93 самки белых нелинейных крыс с массой тела 130–150 г. В средней трети большеберцовой кости животных при помощи бора создавали костный дефект длиной 5 мм, шириной 2 мм, глубиной 1–2 мм, объемом 15–20 мм³. В последующем дефект замещали костным недеминерализованным или деминерализованным имплантатом с биокомпозиционным материалом, содержащим бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, золедронат) либо морфогенетический белок-2. Через 12 нед животных выводили из эксперимента и визуально оценивали выраженность воспалительной реакции мягких тканей в области вмешательства. Оценку проводили в баллах: отсутствие признаков воспаления — 0 баллов, среднее воспаление (отек мягких тканей в проекции дефекта) — 1 балл, сильное воспаление (выраженный отек мягких тканей или нагноение) — 2 балла. Следующим этапом выполняли резекцию конечности крысы на уровне нижней трети бедренной кости и оценивали на денситометре Hologic с помощью компьютерной программы для мелких животных минеральную плотность кости (МПК) в целом сег-

Табл. 1. Рентгенологические признаки (критерии оценки) костеобразования, выявляемые при рефракционной интроскопии на источнике синхротронного излучения

Периостальная реакция (рентгенологический признак № 1)	Эндостальный склероз (рентгенологический признак № 2)	Восстановление костномозгового канала (рентгенологический признак № 3)	Наличие кортикального слоя над областью дефекта (рентгенологический признак № 4)	Толщина кортикального слоя над областью дефекта по сравнению с противоположной стороной (рентгенологический признак № 5)	Однородность структуры кости в проекции дефекта, ранее заполненного имплантатом (рентгенологический признак № 6)
Отсутствует — 0 баллов	Нет — 0 баллов	Нет — 0 баллов	Нет — 0 баллов	Кортикальный слой над областью дефекта тоньше неповрежденного — 0 баллов	Костная ткань в проекции дефекта неоднородна — 0 баллов
Слабая, сплошной периостит — 1 балл	Есть — 1 балл	Есть — 1 балл	Есть — 1 балл	Кортикальный слой над областью дефекта такой же или толще неповрежденного — 1 балл	Костная ткань в проекции дефекта однородна — 1 балл
Сильная, линейный периостит (слоистый периостит, линейный периостоз) или бахромчатый периостит — 2 балла					

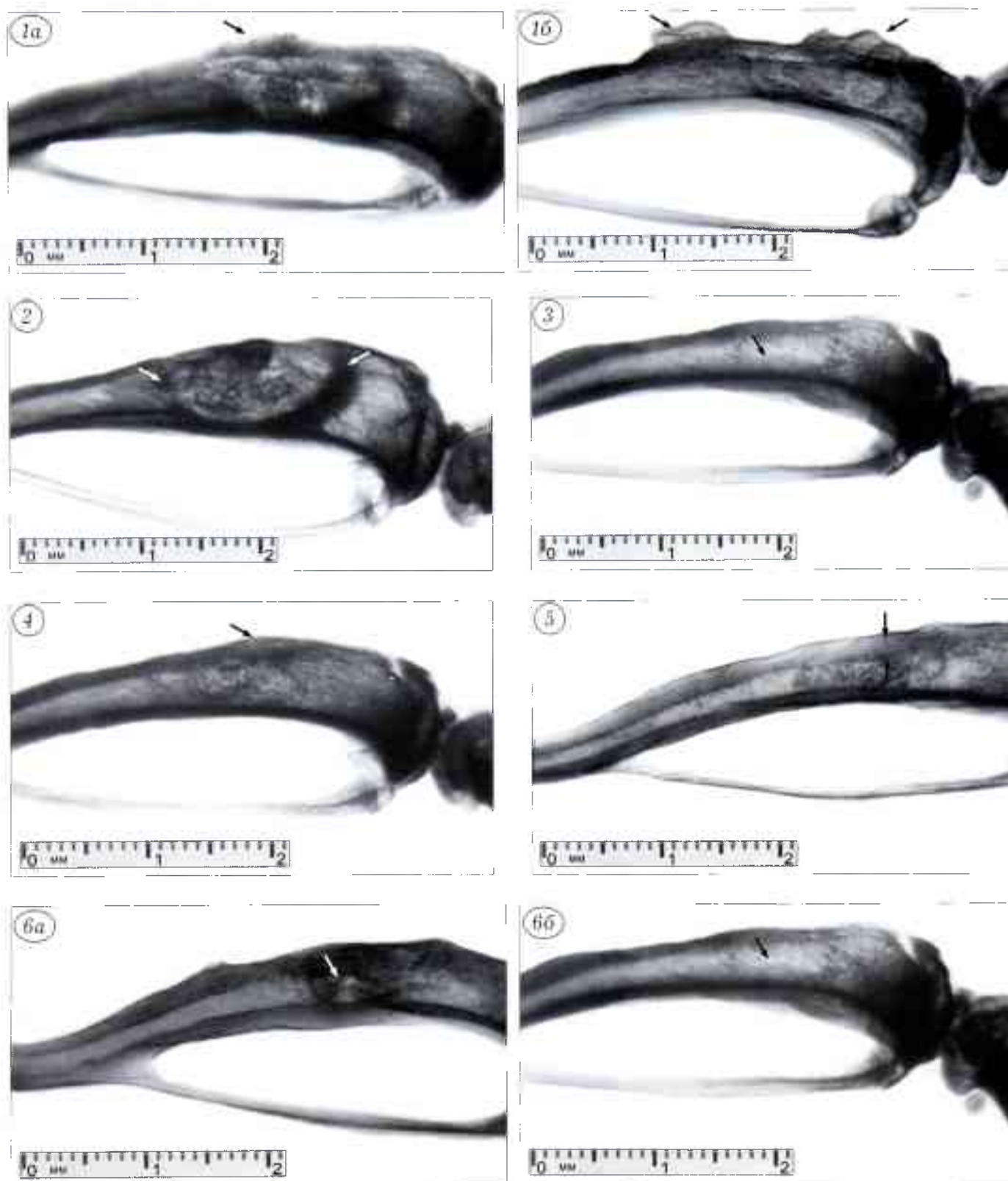


Рис. 1–6. Рефракционная интроскопия большеберцовой и малоберцовой костей крысы, выполненная на источнике синхротронного излучения.

Рис. 1. Периостальная реакция надкостницы: а – сплошной периостит; б – бахромчатый периостит.

Рис. 2. Определяется наличие эндостального склероза (стрелки).

Рис. 3. Определяется восстановление костномозгового канала (стрелка).

Рис. 4. Определяется образование кортикального слоя над дефектом (стрелка).

Рис. 5. Измерение толщины кортикального слоя над областью дефекта (стрелка).

Рис. 6. Неоднородность (а), однородность (б) костной ткани в области дефекта.

менте (большеберцовая кость) и в проекции дефекта (средняя треть большеберцовой кости). Затем резецированную конечность фиксировали в формалине и помещали в пробирку для исследования на источнике синхротронного излучения, которое проводили в течение первых 10 дней после выведения животного из эксперимента. Описание методики исследования на источнике синхротронного излучения опубликовано ранее [9].

Учитывали те же признаки, что выявляются при стандартной рентгенографии [7], выраженность их оценивали в баллах (табл. 1, рис. 1–6). Первые два признака расценивали как неблагоприятные для костеобразования, поскольку их связывают с воспалительным или патологическим течением перестроительного процесса на фоне травмы [7]. Наличие остальных четырех признаков рассматривалось как положительная характеристика костеобразования.

Полученные образцы большеберцовых костей, включавшие область хирургического вмешательства, фиксировали в смеси 70°спирта и 10% нейтрального формалина в соотношении 1:1, декальцинировали, обезжировали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Для гистологического исследования (световой микроскоп Zeiss Axioskop 40) использовали серийные срезы толщиной 6–8 мкм с окрашиванием гематоксилином и эозином. Просмотрено 332 гистологических препарата (1081 срез). Морфологически костеобразование оценивалось в баллах: слабое (рыхлая волокнистая соединительная ткань) — 1 балл, умеренное (очаги костеобразования на базе аллотрансплантата или краевое костеобразование на базе хрящевой ткани с остатками костного имплантата) — 2 балла, выраженное (новообразованная костная ткань без остатков костного имплантата) — 3 балла.

Статистическая обработка. Для проверки нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи переменных (в баллах) применяли таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Для определения степени связи между тестируемыми переменными применяли коэффициент V Крамера, который изменяется от 0 (отсутствия связи) до 1 (максимальная связь), а также коэффициент γ , изменяющийся в пределах от -1 (обратная связь) до +1 (прямая связь). Кроме того, коэффициент γ показывает так называемое «пропорциональное уменьшение ошибки», или насколько увеличится прогностическое значение одной переменной, если использовать информацию о другой переменной. Из методов непараметрической статистики применяли корреляцию по Спирмену, определяли коэффициент ρ . Поскольку измерения МПК были выполнены в метрической шкале и удовлетворяли распределению Гаусса, их взаимосвязь с данными по костеобразованию изучали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Так как дисперсии в изучаемых груп-

пах по критерию однородности (тест Левина) статистически не различались, при парных сравнениях использовали метод Шефе. Статистические расчеты выполнялись по программе SPSS с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление отдельных рентгенологических признаков и выраженности процесса костеобразования по данным морфологического исследования представлено в табл. 2. Выявлено, что отсутствие периостальной реакции в большинстве случаев сочеталось с выраженным, по данным морфологического исследования, или умеренным костеобразованием (соответственно 43,9 и 39,0%) и только в 17,1% случаев — со слабым. При наличии слабой реакции надкостницы соотношения существенно менялись: у 50% животных отмечалось слабое костеобразование, выраженное и умеренное костеобразование встречалось одинаково часто — в 25% случаев. И, наконец, при сильной периостальной реакции выраженное костеобразование наблюдалось редко (10%), а слабое — часто (60%). Таким образом, периостальная реакция и костеобразование имели достоверную ($p = 0,002$), но слабую (коэффициент V Крамера 0,286) обратную ($\gamma = -0,507$) связь.

При сопоставлении эндостального склероза и выраженности костеобразования найдены схожие соотношения. При отсутствии эндостального склероза у большинства животных определялось выраженное (43,6%) или умеренное (36,4%) костеобразование и только у 20% — слабое. На фоне эндостального склероза картина резко менялась: слабое костеобразование наблюдалось в большинстве случаев (63,2%), выраженное — только в 10,5%, а умеренное — в 26,3% случаев. Связь между этими двумя параметрами была достоверной ($p < 0,001$), средневыраженной (коэффициент V Крамера 0,466) и носила обратный характер ($\gamma = -0,694$).

Выявлено, что между двумя рентгенологическими признаками — эндостальным склерозом и восстановлением костномозгового канала — существует сильная ($\rho = 0,88$) обратная корреляция (Спирмен). Поэтому взаимоотношения с костеобразованием рентгенологического признака № 3 и рентгенологического признака № 2 носили обратный характер. Так, при не восстановленном костномозговом канале выраженное (9,1% случаев) и умеренное (27,3%) костеобразование встречалось реже, у большинства животных (63,6%) оно было слабым. На фоне восстановленного костномозгового канала, напротив, в большинстве случаев наблюдалось выраженное (49%) или умеренное (36,7%) костеобразование и лишь в 14,3% случаев слабое. Связь между рентгенологически определяемым восстановлением костномозгового канала и костеобразованием была достоверной ($p < 0,001$), довольно сильной (коэффициент V Крамера 0,548) и прямой ($\gamma = 0,777$).

Табл. 2. Сопоставление рентгенологических признаков с морфологической оценкой процесса костеобразования

Оценка рентгенологических признаков (РП), баллы	Выраженность костеобразования (морфология)						Всего животных n=93 (100%)	
	слабое n=35 (37,6%)		умеренное n=30 (32,3%)		выраженное n=28 (30,1%)			
	количество животных							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Периостальная реакция (РП № 1):								
0	7	17,1	16	39,0	18	43,9	41	100
1	16	50,0	8	25,0	8	25,0	32	100
2	12	60,0	6	30,0	2	10,0	20	100
Эндостальный склероз (РП № 2):								
0	11	20,0	20	36,4	24	43,6	55	100
1	24	63,2	10	26,3	4	10,5	38	100
Восстановление костномозгового канала (РП № 3):								
0	28	63,6	12	27,3	4	9,1	44	100
1	7	14,3	18	36,7	24	49,0	49	100
Восстановление кортикального слоя над дефектом (РП № 4):								
0	30	44,1	24	35,3	14	20,6	68	100
1	5	20,0	6	24,0	14	56,0	25	100
Толщина кортикального слоя над дефектом (РП № 5):								
0	34	41,5	26	31,7	22	26,8	82	100
1	1	9,1	4	36,4	6	54,5	11	100
Однородность кости в области дефекта (РП № 6):								
0	33	50,8	19	29,2	13	20,0	65	100
1	2	7,1	11	39,3	15	53,6	28	100

При отсутствии кортикального слоя над дефектом (рентгенологический признак № 4) почти у половины животных (44,1%) костеобразование оставалось слабым, выраженное и умеренное костеобразование отмечалось соответственно у 20,6 и 35,3% животных. В случаях, когда кортикальный слой восстанавливался, выраженное костеобразование наблюдалось в 56%, умеренное — в 24% слу-

Табл. 3. Определение чувствительности и специфичности рентгенологически выявляемого восстановления костномозгового канала для оценки костеобразования

Оценка восстановления костномозгового канала (рентгенологический признак № 3), баллы	Выраженность костеобразо- вания (морфология)		Всего живот- ных
	слабое	сильное	
	число животных		
0	28	16	44
1	7	42	49
Итого	35	58	93

Примечание. Восстановление костномозгового канала: 0 — не восстановлен, 1 — восстановлен. Костеобразование: слабое — рыхлая волокнистая соединительная ткань, сильное — очаги костеобразования на базе аллотрансплантата или краевое костеобразование на базе хрящевой ткани либо новообразованная костная ткань без остатков аллотрансплантата.

чаев и только у 20% животных оно было слабым. Между сравниваемыми признаками имелась достоверная ($p=0,005$), прямая ($\gamma=0,547$), но не сильная связь (коэффициент V Крамера 0,346).

В тех случаях, когда толщина кортикального слоя не восстанавливалась до исходной, слабо выраженное костеобразование отмечалось у 41,5% животных, доля выраженного костеобразования составляла 26,8%. При восстановленной ширине кортикала выраженное костеобразование наблюдалось более чем у половины животных (54,5%), тогда как слабое — только у 9,1%. Связь между этими признаками была прямой ($\gamma=0,570$), но только близкой к достоверной ($p=0,067$) и слабой (коэффициент V Крамера 0,237).

Неоднородность кости в проекции оперативного вмешательства, по данным рентгенографии, сочеталась с выраженным костеобразованием в 20%, с умеренным — в 29,2%, со слабым — в 50,8% случаев. На фоне однородной рентгенологической картины наблюдалась противоположная закономерность (соответственно 53,6, 39,3 и 7,1%). Связь между рассматриваемыми показателями была достоверной ($p<0,001$), прямой ($\gamma=0,693$) и средневыраженной (коэффициент V Крамера 0,438).

Проведенный сравнительный анализ значимости отдельных рентгенологических признаков для

прогнозирования интенсивности процесса костеобразования выявил наибольшую информативность такого признака, как восстановление костномозгового канала. В связи с этим представлялось целесообразным определить чувствительность и специфичность данного признака для оценки костеобразования. При выполнении анализа животные были разбиты на две группы — со слабым и с сильным костеобразованием. Чувствительность метода [3] определяется как отношение числа случаев с негативным рентгенологическим результатом (отсутствие восстановления костномозгового канала) к числу неблагоприятных случаев по данным морфологии (слабое костеобразование). Как следует из табл. 3, совпадение негативных результатов отмечено в 28 случаях, позитивных — в 42 из 93, т.е. в 75,3% случаев $[(28+42)/93=75,3\%]$ рентгенологический признак № 3 и данные морфологии совпали. В 16 из 93 случаев этот рентгенологический признак был ложноотрицательным и в 7 из 93 — ложноположительным. Таким образом, чувствительность метода (Se) для данного рентгенологического признака рассчитывалась как $Se=28/(28+7)=0,80$ (80%). Специфичность (Sp) определяется отношением числа случаев с позитивным рентгенологическим результатом (восстановление костномозгового канала) к числу позитивных случаев по данным морфологии (выраженное костеобразование). В нашем исследовании $Sp=42/(42+16)=0,724$ (72,4%).

Данные сравнительного анализа выраженности воспаления, определяемого *in vivo*, и интенсивности костеобразования, оцениваемого при морфологическом исследовании, представлены в табл. 4. При отсутствии воспаления мягких тканей в области оперативного вмешательства у основной массы животных имелось выраженное (у 46,2%) или умеренное (у 36,5%) костеобразование и только у 17,3% — слабое. При средней степени воспаления картина менялась: преобладали случаи слабого (56,7%) или умеренного (30%) костеобразования и только в 13,3% случаев оно было выраженным. При наличии гноя в области раны в подавляющем большинстве случаев отмечалось слабое костеобразование (81,8%). Выраженного костеобразования не наблюдалось ни у одного животного. Между рассматриваемыми признаками имела достоверная

($p<0,001$), слабая (коэффициент V Крамера 0,373) обратная связь ($\gamma = -0,720$). Аналогичная связь выявлена и при сопоставлении костеобразования с рентгенологическим признаком № 1 — периостальной реакцией. Дополнительный анализ показал, что степень выраженности воспалительной реакции *in vivo* имеет высокий коэффициент корреляции ($\rho=0,670$) с рентгенологически оцениваемой периостальной реакцией.

Результаты сопоставления МПК в зоне вмешательства с морфологическими признаками костеобразования представлены в табл. 5. Из нее видно, что значения МПК снижались по мере усиления костеобразования. Так, для слабого костеобразования МПК составляла $0,322\pm 0,019$ г/см², для умеренного — $0,311\pm 0,0172$ г/см²; при выраженном костеобразовании этот показатель равнялся $0,278\pm 0,018$ г/см², что достоверно ниже, чем при слабом ($p=0,004$) и умеренном ($p=0,05$) костеобразовании. При сопоставлении с данными денситометрии сегмента в целом (большеберцовая кость) наименьшее значение МПК ($0,283\pm 0,01$ г/см²) также соответствовало выраженному костеобразованию (табл. 6), но статистически значимые различия отмечены только в сравнении с умеренным костеобразованием ($0,315\pm 0,018$ г/см², $p=0,01$).

Использование совокупности неинвазивных методов исследования могло бы повысить точность предсказания морфологических изменений. С помощью линейного дискриминантного анализа установлено, что совокупность таких рентгенологических признаков, как восстановление костномозгового канала, восстановление протяженности и ширины кортикального слоя над дефектом, + картина воспаления *in vivo* и значение МПК увеличивает число совпадений до 80,4% против 75,3% при учете только одного рентгенологического признака — восстановления костномозгового канала. При использовании комбинации неинвазивных тестов (табл. 7) совпадение негативных результатов отмечено в 27 и позитивных в 47 из 92 случаев $[(27+47)/92=80,4\%]$. В 8 из 92 случаев результаты неинвазивных тестов были ложноотрицательными и в 10 — ложноположительными. Чувствительность в этом случае составила: $Se=27/(27+10)=0,73$ (73%), специфичность — $Sp=47/(47+8)=0,855$ (85,5%).

Табл. 4. Сопоставление выраженности воспаления *in vivo* с морфологической оценкой костеобразования

Выраженность воспаления in vivo	Костеобразование (морфология)						Всего животных	
	слабое		умеренное		выраженное			
	количество животных							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствует	9	17,3	19	36,5	24	46,2	52	100
Среднее	17	56,7	9	30,0	4	13,3	30	100
Сильное	9	81,8	2	18,2	0	0	11	100
Итого	35	37,6	30	32,3	28	30,1	93	100

Табл. 5. Сопоставление МПК (локальная денситометрия в области дефекта) с морфологической оценкой процесса костеобразования

Костеобразование (морфология)	Число животных	Минеральная плотность кости, г/см ³				
		средние значения	95% доверительный интервал средних величин		минимальные значения	максимальные значения
			нижняя граница	верхняя граница		
Слабое	35	0,322	0,303	0,341	0,2123	0,4404
Умеренное	29	0,311	0,294	0,329	0,2118	0,4114
Выраженное	28	0,278	0,259	0,297	0,2012	0,3700
Итого	92	0,305	0,294	0,316	0,2012	0,4404

Табл. 6. Сопоставление МПК (локальная денситометрия большеберцовой кости) с морфологической оценкой процесса костеобразования

Костеобразование (морфология)	Число животных	Минеральная плотность кости, г/см ²				
		средние значения	95% доверительный интервал средних величин		минимальные значения	максимальные значения
			нижняя граница	верхняя граница		
Слабое	17	0,296	0,278	0,315	0,2395	0,3555
Умеренное	18	0,315	0,295	0,334	0,2426	0,3950
Выраженное	58	0,283	0,273	0,293	0,2097	0,3769
Итого	93	0,292	0,284	0,299	0,2097	0,3950

Табл. 7. Соотношение негативных и позитивных результатов оценки костеобразования по совокупности неинвазивных тестов и по морфологическим данным

Оценка костеобразования по совокупности неинвазивных тестов	Оценка костеобразования по морфологическим данным	
	слабое	выраженное
Слабое	27	8
Выраженное	10	47
Итого	37	55

Таким образом, оценка с использованием совокупности неинвазивных методов привела лишь к увеличению специфичности с 72,4 до 85,5%, чувствительность при этом несколько снизилась — с 80 до 73%. Такой незначительный результат, очевидно, связан с тем, что используемые признаки существенно коррелировали между собой. Можно предположить, что подключение биохимических маркеров костеобразования позволит получить более точные результаты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование неинвазивных методик исследования для прогнозирования костеобразования и оценки репаративной регенерации костной ткани в значительной степени облегчает проведение экспериментальных и клинических исследований и повышает точность получаемых результатов [24]. В клинической практике неинвазивная оценка

структуры и пространственной организации кости на макро- и микроуровне широко применяется для определения эффективности медикаментозного лечения [14]. При этом основными методами обследования остаются компьютерная томография и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия [22, 26].

Однако современные рентгеновские аппараты и КТ-сканеры для исследования скелета обладают пространственным разрешением приблизительно 0,5 мм, микрофокусная рентгенография — 0,1 мм. Учитывая типичные размеры костных трабекул (60–400 мкм) и межтрабекулярных пространств (200–2000 мкм), это разрешение находится на границе возможности прямого определения архитектуры трабекулярного слоя. Еще большие трудности возникают при экспериментальных исследованиях на животных, у которых величина костных трабекул значительно меньше. В этом плане представляется предпочтительным использование синхротронного излучения, которое, обладая большим разрешением, позволяет более детально изучать структурные особенности костной ткани [31].

Показано, что рефракционная интроскопия на синхротронном излучении дает возможность получить изображение ультравысокого пространственного разрешения: от 1 до 100 мкм. При этом благодаря ограничению рассеивания лучей становится доступной визуализация границы сред, близких по своей плотности, что очень важно при оценке перестройки костных имплантатов или ос-

теоинтеграции собственной кости в поверхность титанового имплантата. Оценивая возможность использования данного метода для контроля перестройки костных минерализованных и деминерализованных трансплантатов в эксперименте на крысах, мы убедились в его способности разграничивать близкие по плотности среды. Сопоставление выявляемых рентгенологических признаков с морфологическими изменениями показало, что с помощью неинвазивного исследования можно прогнозировать интенсивность процесса костеобразования. Установлено, что констатированное рентгенологически восстановление костномозгового канала — наиболее информативный критерий оценки интенсивности костеобразования, чувствительность и специфичность которого составляют соответственно 80 и 72,4%. Использование совокупности рентгенологических признаков не приводит к повышению чувствительности и специфичности.

Вопрос о том, насколько выраженность процесса костеобразования может быть подтверждена данными денситометрии (имеется в виду увеличение МПК), до конца не выяснен. Использование в настоящем исследовании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (специальной стандартной программы для лабораторных животных) позволило количественно оценить костную ткань как в проекции дефекта большеберцовой кости, так и в целом сегменте. Отмечено, что чем больше выражены морфологические признаки костеобразования, тем ниже МПК. Причем это снижение наблюдалось не только непосредственно в зоне оперативного вмешательства, но и в сегменте в целом. Данный феномен лишь в какой-то степени (особенно для всего сегмента) можно объяснить тем, что остеотомия, стимулируя резорбцию костной ткани как локально в зоне вмешательства, так и во всем сегменте, приводит к снижению МПК. По крайней мере, сочетание потери МПК в целом сегменте с повышением значений маркеров резорбции было описано ранее [5]. Имеются также данные о том, что уровень резорбции повышается при применении костнопластического материала [21]. Более того, показано, что недостаточная резорбция может затруднять рассасывание костного имплантата, способствуя сохранению высоких значений МПК [23], при этом образование новой костной ткани задерживается. Особенно демонстративной задержка костеобразования в связи с низкой интенсивностью резорбции оказалась при использовании недеминерализованных имплантатов [21].

Можно согласиться с мнением [12], что низкие значения МПК как проявление усиленной резорбции в сочетании с выраженными морфологическими признаками интенсивного костеобразования свидетельствуют о переходе ремоделирования на другой, более высокий, но физиологический уровень, при котором идет не только интенсивная пе-

рестройка трансплантата, но и адекватное восстановление костной ткани в зоне оперативного вмешательства. Использование высокого разрешения рефракционной интроскопии на синхротронном источнике подтверждает такую возможность. Предположение [5], что в этих случаях снижаются прочностные свойства костной ткани, уже нашло подтверждение в экспериментальных исследованиях [17].

Ранее было показано [20], что местная воспалительная реакция в зоне вмешательства снижает интенсивность костеобразования и это снижение пропорционально выраженности воспалительной реакции. Авторы связывают данные нарушения с патологической активацией остеокластов, приводящей к лизису как костного имплантата, так и собственной костной ткани. Проведенная в настоящем исследовании сравнительная оценка выраженности воспалительной реакции в зоне вмешательства и интенсивности костеобразования подтвердила, что при наличии гноя (крайняя степень клинического проявления местной реакции воспаления) преобладает слабое костеобразование (81,8% случаев). Интересно, что степень выраженности воспалительной реакции *in vivo* имела высокий коэффициент корреляции ($r=0,670$) с рентгенологически (синхротронное излучение) оцениваемой периостальной реакцией (рентгенологический признак № 1).

Полученные нами результаты дают основание считать применение рефракционной интроскопии на источнике синхротронного излучения перспективным в плане замещения трудоемкого метода морфологического исследования. Кроме того, это расширяет возможности проведения исследований *in vivo* на мелких животных (мыши, крысы). Есть сведения о том, что использование синхротронного излучения для микрокомпьютерной томографии позволяет не только получать объемное изображение костных трабекул, но и вычислять минерализацию отдельных участков скелета мелких животных [15]. Этот метод уже применяется в клинике при изучении структурных особенностей биоптатов костей [29]. Что касается использования синхротронного излучения для обследования пациентов, то пока оно ограничивается онкологией и стоматологией [25]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о перспективности применения этого метода при ортопедо-травматологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев И.П., Черницов С.В., Разумов А.С. и др. Экспериментальный спондилодез с использованием костно-пластического и биоконпозиционного материалов // Медицина в Кузбассе. — 2009. — № 1. — С. 21–22.
2. Васильев А.Ю. Высокодетальная микрофокусная рентгенография с многократным увеличением изображения: прошлое, настоящее, будущее // Невский радиологический форум — 2005. Наука-клиника: Междунар. конгресс, 2-й. — СПб, 2005. — С. 436.

3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика. — М., 1999. — С. 181-185.
4. Иванов С.А., Потрахов Н.Н., Мазуров А.И. Новые диагностические возможности микрофокусной рентгенографии //Петербургский журн. электроники. — 1998. — N 2. — С. 12-16.
5. Кузнецова О.А. Лечение ложных суставов длинных костей нижних конечностей на фоне регионарного остеопороза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010.
6. Лекишвили М.В., Панасюк А.Ф. Новые биопластические материалы в реконструктивной хирургии //Вестн. РАМН. — 2008. — N 9. — С. 33-36.
7. Майкова-Строганова В.С., Рохлин Д.Г. Кости и суставы в рентгеновском изображении. Конечности. — Л., 1957. — С. 196-215.
8. Омельяненко Н.П., Миронов С.П., Денисов-Никольский Ю.И. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани //Вестн. травматол. ортопед. — 2002. — N 4. — С. 85-88.
9. Погорелый Д.К., Торгашин А.Н., Подурец К.М., Родионова С.С. Рефракционная интроскопия на синхротронном излучении: расширение возможностей визуализации перестройки костной ткани //Вестн. травматол. ортопед. — 2010. — N 2. — С. 78-82.
10. Рамиз Э.А., Атаманенко М.Т. Хирургические методы в комплексе лечения переломов грудного и поясничного отделов позвоночника //Вестн. травматол. ортопед. — 2003. — N 3. — С. 43-48.
11. Родионова С.С., Макаров М.А., Колондаев А.Ф. Значение минеральной плотности и показателей качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе //Вестн. травматол. ортопед. — 2001. — N 2. — С. 76-80.
12. Родионова С.С., Тургумбаев Т.Н. Применение алендроната в послеоперационном периоде для профилактики асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава //Вестн. травматол. ортопед. — 2009. — N 3. — С. 36-44.
13. Скляничук Е.Д., Зоря В.И., Гурьев В.В., Просвириш А.А. Транскортикальная комбинированная пластика ложных суставов костей конечностей //Вестн. травматол. ортопед. — 2009. — N 3. — С. 80-85.
14. Black D.M., Bilezikian J.P., Ensrud K.E. et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis //N. Engl. J. Med. — 2005. — N 353. — P. 555-565.
15. Borah B., Ritman E.L., Dufresne T.E. The effect of risedronate on bone mineralization as measured by microcomputed tomography with synchrotron radiation: correlation to histomorphometric indices of turnover //Bone. — 2005. — Vol. 37. — P. 1-9.
16. Buckland-Wright J.C. A new high-definition microfocal X-ray unit //Br. J. Radiol. — 1989. — Vol. 62. — P. 201-208.
17. Comelekoglu U., Mutlu H., Yalin S. et al. Determining the biomechanical quality of normal and osteoporotic bones in rat femora through biomechanical test and finite element analysis //Acta Orthop. Traum. Turc. — 2007. — Vol. 41, N 1. — P. 53-57.
18. Cook S.D., Patron L.P., Salkeld S.L. et al. Correlation of computed tomography with histology in the assessment of periprosthetic defect healing //Clin. Orthop. — 2009. — N 467 (12). — P. 3213-3220.
19. Ito M., Nishida A., Aoyagi K. et al. Effects of risedronate on trabecular microstructure and biomechanical properties in ovariectomized rat tibia //Osteoporosis Int. — 2005. — Vol. 16. — P. 1042-1048.
20. Jang Y., Chetan K., Mehta, Hsu T., Fahad F.H., Alsulaimani. Bacteria induce osteoclastogenesis via an osteoblast-independent pathway //Infection and immunity. — 2002. — Vol. 70, N 6. — P. 3143-3148.
21. Jeppsson C. BMP implants in bone formation studies in rabbits and rats. — Lund University, 2003. — P. 22-25.
22. Kelly T.L., Wilson K.E., Heymsfield S.B. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES //PLoS one. — 2009. — Vol. 4. — P. 1-8.
23. Kesteris U., Aspenberg P. Rinsing morcellised bone grafts with bisphosphonate solution prevents their resorption //J. Bone Jt Surg. — 2006. — Vol. 88B. — P. 993-996.
24. Lang T.F., Keyak J.H., Heitz M.W. et al. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength //Bone. — 1997. — Vol. 21. — P. 101-108.
25. Liu X., Zhao J., Sun J. et al. Lung cancer and angiogenesis imaging using synchrotron radiation //Phys. Med. Biol. — 2010. — Vol. 55, N 8. — P. 2399-2409.
26. Masashi T., Toshihiro M., Itsuko K. et al. Bone mineral analysis through dual energy X-ray absorptiometry in laboratory animals //J. Vet. Med. Sci. — 2009. — Vol. 71, N 11. — P. 1493-1497.
27. Nollf M.C., Kokemueller H., Hauschild G. et al. Comparison of computed tomography and microradiography for graft evaluation after reconstruction of critical size bone defects using beta-tricalcium phosphate //J. Craniomaxillofac Surg. — 2010. — Vol. 38, N 1. — P. 38-46.
28. Pedersen A.B., Johnsen S.P., Overgaard S. et al. Total hip arthroplasty in Denmark: incidence of primary operation and revisions during 1996-2002 and estimated future demands //Acta Orthop. Scand. — 2005. — Vol. 71. — P. 433-439.
29. Roschger P., Manjubala I., Zoeger N. et al. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment //J. Bone Miner. Res. — 2010. — Vol. 25, N 4. — P. 891-900.
30. Strohm P.C., Kubosch D., Bley T.A. et al. Detection of bone graft failure in lumbar spondylodesis: spatial resolution with high-resolution peripheral quantitative CT //Am. J. Roentgenol. — 2008. — Vol. 190, N 5. — P. 1255-1259.
31. Yang J., Pham S.M., Crabbe D.L. High-resolution micro-CT evaluation of mid- to long-term effects of estrogen deficiency on rat trabecular bone //Acad. Radiol. — 2003. — Vol. 10. — P. 1153-1158.
32. Zhu S., Tian J., Yan G. et al. Cone beam micro-CT system for small animal imaging and performance evaluation //Int. J. Biomed. Imag. — 2009. — Vol. 2009. — P. 1-9.

Сведения об авторах: Родионова С.С. — профессор, доктор мед. наук, руководитель научно-клинического центра остеопороза ЦИТО; Торгашин А.Н. — аспирант ЦИТО; Подурец К.М. — доктор физ.-мат. наук, зам. начальника отдела Курчатовского центра синхротронного излучения и нанотехнологий РНЦ «Курчатовский институт»; Погорелый Д.К. — науч. сотр. того же центра; Семенова Л.А. — канд. мед. наук, старший науч. сотр. лаборатории морфогенеза НИИ ревматологии; Родионов С.В. — канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. Института иммунологии.

Для контактов: Родионова Светлана Семеновна. 127299, Москва, ул. Прохорова, дом 10, ЦИТО, научно-клинический центр остеопороза. Тел.: (495) 601-44-07. E-mail: S-S-Rodionova@yandex.ru