

Радиоизотопный метод оценки минерализации кости

* Прохорова Е. Г.¹, Жилев Е. В.^{2,1}, Гордеевцева Е. А.¹

¹ Главный клинический госпиталь МВД РФ

² ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России

Radionuclide method for assessment of the bone mineralization

Prohorova E. G., Zhilyaev E. V., Gordeytseva E. A.

Реферат

В исследование включено 52 пациента стационара с подозрением на нарушения кальциевого обмена в возрасте от 38 лет до 81 года, 23 мужчины (44,2 %). Всем больным была проведена динамическая скинтиграфия костей, определялись показатели кальциевого обмена, части пациентов проведена двухфотонная рентгеноабсорбционная денситометрия. Коэффициент костного накопления (ККН) рассчитывался как разность в скорости накопления радиофармпрепарата в крыле подвздошной кости и в прилежащих мягких тканях. Выявлена достоверная обратная корреляция ККН с суточной экскрецией кальция ($p = 0,006$). Предлагаемый метод может быть полезным инструментом в решении двух тесно связанных между собой проблем: исследовании минерализации кости и оценке обмена кальция.

Ключевые слова: динамическая скинтиграфия костей, пирофосфат, меченный Tc-99m, минерализация костной ткани, обмен кальция.

Abstract

52 patients (23 males – 44,2 %) were included in the study. Their age was 38 to 81 yr (mean – $56,9 \pm 12,3$ yr). All participants were underwent the dynamic scintigraphy of bones. Indices of the calcium exchange were measured. In some patients dual energy X-ray absorptiometry was performed. The bone radionuclide uptake rate (BRUR) was calculated as difference between velocities of radionuclide accumulation in ala ileaca and in adjacent soft tissues. We found significant inverse correlation between BRUR and calcium urinary excretion per 24 hr.

Proposed method may become a useful tool for evaluating both bone mineralization and calcium exchange, which are two closely related tasks.

Keywords: bone mineralization, Tc-99m, pyrophosphate, dynamic scintigraphy of bones, calcium exchange.

Актуальность

Минерализация кости представляет собой процесс формирования кристаллов гидроксиапатита на коллагеновом матриксе кости. Процесс осуществляется

активно остеобластами и остеоцитами и находится под определенным гормональным контролем: показана способность кальцитриола (гормонально

* Прохорова Е. Г., к.м.н., начальник отделения радиоизотопной диагностики Главного клинического госпиталя МВД РФ. Тел.: +7 (910) 4773195, электронная почта: zhilyaev@mail.ru

активный дериват витамина D₃) его ускорять. Основными причинами снижения минерализации являются:

- значительное ускорение костного ремоделирования (например, под действием паратгормона), когда относительно медленный процесс минерализации не поспевает за ускоренным формированием остеоида (неминерализованный костный матрикс);
- выраженный дефицит витамина D₃, приводящий к снижению синтеза кальцитриола;
- дефицит кальция или фосфата, являющихся основными компонентами кристаллов гидроксиапатита.

Оценка степени минерализации костной ткани имеет большое значение в дифференциальной диагностике диффузных заболеваний скелета. Снижение минеральной костной плотности в равной степени характерно и для уменьшения плотности костных структур (остеопороз), и для снижения их минерализации (остеомалация). В то же время лечебные подходы при этих состояниях принципиально отличаются. Важную роль оценка степени минерализации костной ткани может играть и при контроле за лечением остеопороза и остеомалации: снижение этого показателя свидетельствует чаще всего о недостаточном поступлении витамина D₃ и/или кальция, а повышение — об излишнем торможении ремоделирования («синдром остановившейся кости»).

«Золотым стандартом» оценки минерализации в настоящее время является биопсия гребня подвздошной кости, выполняемая на фоне двойной тетрациклиновой метки. Основными недостатками этого метода являются:

- значительная стоимость;
- инвазивность;
- длительность исполнения;
- малая пригодность для повторных исследований (что весьма желательно при контроле лечения);
- предоставление информации только об одном месте костной системы — о крыле подвздошной кости.

Показано, что фосфатные и фосфонатные комплексы легко встраиваются в кристаллы гидроксиапатита [1]. Естественно предположить, что, будучи связанными с радиоизотопной меткой, эти вещества могут быть использованы для оценки количества «незавершенных» кристаллов и, таким образом, дают возможность оценивать степень минерализации кости. В последнее время появилось несколько работ о возможности использования для этой цели метилендифосфоната (MDP), меченного радиоактивным изотопом технеция (Tc-99m) [2, 3]. Однако используемые авторами подходы позволяют оценить захват метки скелетом в целом и, как правило, не дают информации о состоянии отдельных локализаций (особенно интересны позвоночник и бедренная кость) и типов кости (например, трубчатых и плоских).

Анализ кинетики накопления пирофосфата, меченного Tc-99m, в области кости показывает, что через 3–5 минут после введения дальнейшие изменения количества радиофармпрепарата (РФП) в контролируемой зоне носят линейный характер (рис. 1). Это означает, что количество накопленного в кости изотопа может быть с достаточно высокой точностью оценено по скорости накопления, т. е. по углу наклона этого линейного участка кривой.

Целью настоящего исследования стала разработка подхода к оценке минерализации кости путем изучения скорости связывания ею пирофосфата, меченного Tc-99m.

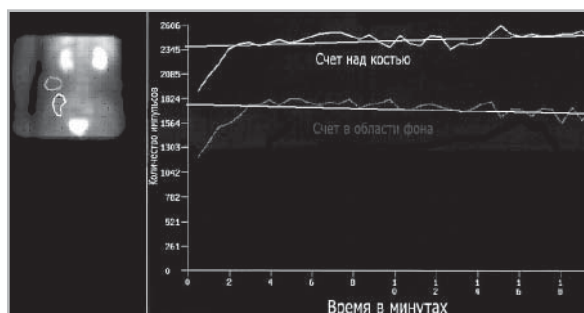


Рис. 1. Динамика накопления пирофосфата, меченного Tc-99m, в кости и окружающих тканях

Материалы и методы

В исследование было включено 52 пациента с подозрением на нарушения кальциевого обмена в возрасте от 38 до 81 года (средний возраст 56,9 лет \pm 12,3 года), из них – 29 женщин, 23 мужчины (44,2%). Наличие заболеваний регистрировалось на основании заключительного диагноза. Всем больным была проведена динамическая сцинтиграфия костей.

Динамическая сцинтиграфия проводилась в положении больного лежа на спине в задней проекции на гамма-камере PRISM 2000 XP фирмы «Пикер» (США). Детектор располагался так, чтобы верхний его край находился на уровне верхнего полюса почек. Время исследования 31 мин. Внутривенно болюсно пациенту вводился пирфотех (пирофосфат натрия), меченный Tc-99m, активностью 550 МБк. Запись осуществлялась в режиме 30 кадров по 1 с на кадр в сосу-

дистой фазе, затем 60 кадров по 30 с на 1 кадр. Исследование проводилось с высокочувствительным коллиматором. При обработке данных строились кривые зон интереса, первая из которых располагалась в области крыла подвздошной кости, вторая – в области мягких тканей между крылом подвздошной кости и почкой латеральнее мочеточника (рис. 1 левая панель). Выделялись линейные участки кривых счета и аппроксимировались прямыми линиями. Коэффициент костного накопления рассчитывался как разница тангенсов углов наклона полученных линий.

Кроме того, определялись такие показатели, как кальций общий и ионизированный, неорганический фосфор, креатинин, креатинфосфокиназа (КФК) в крови, суточная экскреция кальция и фосфора с мочой. Части пациентов проведена двухфотонная рентгеноабсорбционная денситометрия, определен уровень паратгормона в крови. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Кокрофта – Голта.

Из включенных в исследование пациентов у 37 не проводилось какого-либо лечения по поводу заболеваний кости или нарушений кальциевого обмена, 10 – принимали препараты кальция (Ca), 2 – альфакальцидол (1-гидрокси-витамин D₃), 2 – преднизолон, 2 пациентам в течение предшествующего исследованию месяца была введена золедроновая кислота (акласта), 1 получал этидронат (ксидифон).

Анализ результатов проводился с помощью статистического пакета SPSS 9.02.

Для оценки корреляции между признаками применялся параметрический метод Пирсона и непараметрический ранговый метод Спирмена. Множест-

венная линейная регрессия строилась методом наименьших квадратов.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика включенных в исследование пациентов приведена в табл. 1. Анализ корреляций коэффициента костного накопления (ККН) с другими изученными показателями выявил достоверную обратную корреляцию с возрастом, еще более сильную обратную

корреляцию — с суточной экскрецией кальция.

При использовании метода Пирсона статистически значимой оказывалась также корреляционная связь ККН с активностью КФК в крови. Сильной (по величине коэффициента корреляции) была связь ККН с уровнем паратгормона, однако ввиду малого числа наблюдений она не достигала уровня статистической значимости.

Таблица 1

Характеристика включенных пациентов и корреляционные связи коэффициента костного накопления с различными показателями

	n	Среднее значение	Метод Пирсона		Метод Спирмена	
			r	p	r	p
ККН	52	0,321 ± 0,5				
Возраст, лет	52	56,9 ± 12,3	- 0,287*	0,039	- 0,298*	0,032
Вес, кг	52	77,0 ± 16,8	- 0,060	0,680	- 0,157	0,277
T-критерий по позвоночнику	32	- 1,8 ± 2,4	- 0,222	0,223	- 0,184	0,313
T-критерий по бедру	19	- 0,2 ± 2,0	- 0,090	0,715	0,011	0,963
Суточная экскреция Са, моль	40	2,5 ± 1,9	- 0,328*	0,039	- 0,429*	0,006
Са крови общий, ммоль/л	14	2,2 ± 0,1	- 0,444	0,039	- 0,370	0,192
Са крови ионизированный, ммоль/л	38	1,1 ± 0,1	- 0,191	0,250	- 0,236	0,153
Неорганический фосфор крови, г/л	13	1,2 ± 0,3	- 0,488	0,091	- 0,300	0,320
Щелочная фосфатаза, Ед/л	40	100,6 ± 93,9	0,102	0,533	- 0,004	0,980
КФК, Ед/л	14	115,1 ± 66,5	0,650*	0,012	0,477	0,084
Креатинин крови, мкмоль/л	47	92,7 ± 63,6	0,047	0,754	0,052	0,728
Парат-гормон, пг/л	5	41,3 ± 28,5	0,472	0,422	0,600	0,285
Клубочковая фильтрация мл/мин	47	88,9 ± 36,5	0,098	0,422	0,063	0,682

* Звездочками обозначены статистически значимые корреляции

Множественный линейно-регрессионный анализ показал, что связь ККН с возрастом не является самостоятельной. Введение в модель в качестве переменной суточной экскреции кальция приводило к снижению коэффициента парци-

альной корреляции с возрастом и делало связь статистически незначимой. Связь ККН с активностью КФК была независимой и сохраняла статистическую значимость и при введении в модель величины суточной экскреции Са.

Изучение связи ККН с экскрецией кальция (рис. 2) показало, что связь имеет нелинейный характер. У лиц с аномально высокой экскрецией Са коэффициент значительно возростал. Графический анализ связи ККН с активностью КФК в крови (рис 3.) показывает, что наблюдаемая связь обусловлена высокими значениями ККН у 2 пациентов со значениями КФК, превышающими верхнюю границу нормы (190 Ед/л). Исключение из анализа 3 пациентов с гиперкальциурией (более 6,5 г в сутки) и 2 с повышенной активностью КФК в крови привело к усилению наблюдаемой корреляционной связи ККН с суточной экскрецией кальция: коэффициент корреляции r возрос до 0,517 ($p = 0,001$) (рис. 4). Корреляция ККН с активностью КФК утратила статистическую значимость, а при внесении поправок на возраст и суточную экскрецию Са коэффициент парциальной корреляции ККН с активностью КФК упал практически до нуля (0,006).

При анализе не было выявлено статистически значимых связей ККН с имеющимися у больных заболеваниями, выставленными в заключительном диагнозе.

Если скорость накопления пирофосфата в костях пропорциональна количеству «незавершенных» кристаллов гидроксиапатита в соответствии с начальной гипотезой, то она должна отражать в первую очередь состояние обмена кальция и возрастать при его дефиците.

Как отмечают многие авторы, концентрация кальция в крови является весьма подвижным показателем и плохо отражает запасы кальция в организме.

Суточная же экскреция кальция при стабильном кальциевом обмене отража-

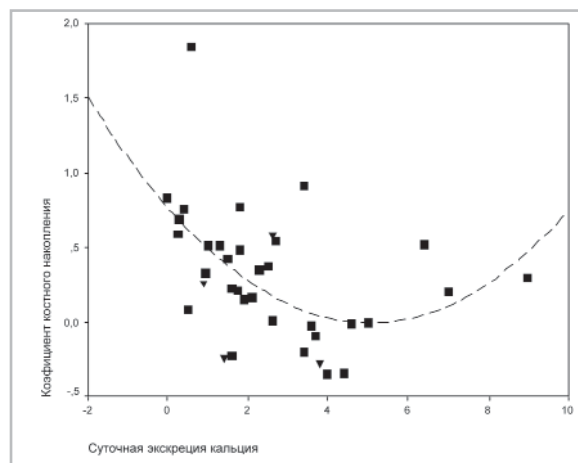


Рис. 2. Связь между коэффициентом костного накопления и суточной экскрецией кальция.

Треугольники соответствуют пациентам, которым назначена остеотропная терапия (исключая монотерапию кальцием)

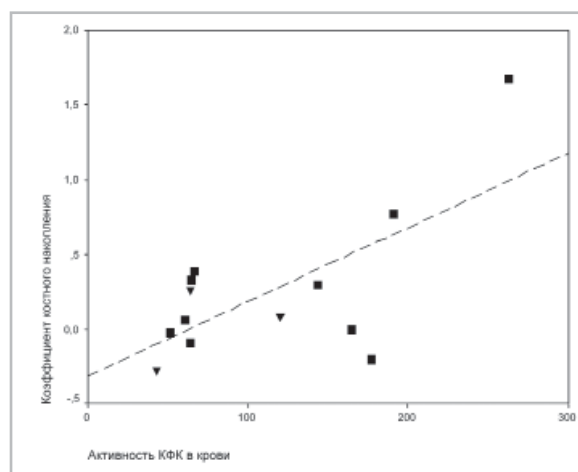


Рис. 3. Связь коэффициента костного накопления с активностью КФК в крови.

Треугольники соответствуют пациентам, которым назначена остеотропная терапия (исключая монотерапию кальцием)

ет его ежедневное поступление. Этот показатель стабильнее, но и он подвержен значительным колебаниям у одного и

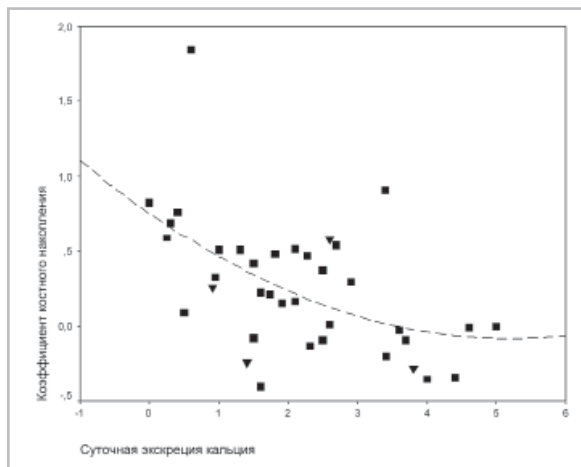


Рис. 4. Связь между коэффициентом костного накопления и суточной экскрецией кальция после исключения пациентов с гиперкальциурией и повышенной активностью КФК.

Треугольники соответствуют пациентам, которым назначена остеотропная терапия (исключая монотерапию кальцием)

того же человека. К сожалению, в настоящее время отсутствуют общепринятые способы оценки состояния кальциевого обмена удовлетворительной точности. Измерение уровня кальцитриола (25-гидрокси-витамина D_3) в крови позволяет удовлетворительно оценивать поступление и запасы в организме витамина D_3 , но обмен кальция характеризует лишь косвенно.

Выявление достоверной связи ККН с суточной экскрецией кальция убедительно показывает, что разрабатываемый метод в определенной мере характеризует кальциевый обмен. С этой позиции объяснимо возрастание ККН у лиц с гиперкальциурией. Избыточное поступление кальция с обычной диетой (ни один из обсуждаемых пациентов не получал препаратов Са или витамина

D_3) как причина гиперкальциурии представляется крайне маловероятным. Действительно, наиболее частыми причинами ее является снижение реабсорбции кальция в дистальных канальцах почки вследствие нарушений их функции или снижения действия на них паратгормона и/или кальцитриола. Во всех этих ситуациях можно ожидать дефицита кальция в организме и, следовательно, снижения минерализации кости и возрастания скорости накопления в ней пирфосфата.

Отрицательная корреляционная связь ККН с возрастом также является ожидаемой. Хорошо известное замедление ремоделирования кости с возрастом должно приводить к уменьшению количества не минерализованного или не полностью минерализованного костного матрикса.

Отсутствие какого-либо влияния скорости клубочковой фильтрации на ККН является хорошей новостью и позволяет использовать метод без специального контроля фильтрационной функции почек.

Определенную настороженность вызывает выявленная связь ККН с активностью КФК в крови. Наиболее правдоподобным объяснением повышения накопления пирфотеха в области крыла подвздошной кости у лиц с повышенным уровнем этого фермента является его захват мышечной тканью. Действительно, повышение КФК, как правило, свидетельствует о дистрофических или некротических процессах, происходящих в скелетных мышцах. Известна способность пирфотеха накапливаться в поврежденных поперечно-полосатых мышцах и в миокарде. Мышечная масса в проекции крыла подвздошной кости за счет массива ягодичных мышц суще-

ственно превосходит таковую в боковой области. Поэтому при значительном возрастании захвата пирофосфата мышцами можно ожидать существенного завышения КФК. Избежать этой ошибки можно или отказываясь от проведения исследования у пациентов с высокими значениями КФК, или устанавливая зону контроля над областью с сопоставимой толщиной слоя мышечной ткани (например, над приводящими мышцами бедра). С другой стороны, повышенный мышечный захват РФП может приводить к снижению скорости связывания его в кости вследствие конкуренции. Поэтому использование разрабатываемого метода у пациентов с высокой активностью КФК в крови, по-видимому, потребует количественной оценки фиксации РФП в мышце и внесение соответствующих поправок в расчеты. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В целом предлагаемый метод может быть полезным инструментом в реше-

нии двух тесно связанных между собой проблем: исследовании минерализации кости и оценке обмена кальция. В плане перспектив его развития представляются перспективными попытки оценки минерализации и трубчатых костей, например бедренной.

Список литературы

1. *Kanishi D.* 99mTc-MDP accumulation mechanisms in bone // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993. V. 75. P. 239–246.
2. *Moore A. E., Blake G. M., Fogelman I.* Quantitative measurements of bone remodeling using Tc-99 methylene diphosphonate bone scans and blood sampling // *J. Nucl. Med.* 2008. V. 49. P. 375–382.
3. *Blake G. M., Park-Holohan S. J., Cook G. J., Fogelman I.* Quantitative studies of bone with the use of F-18 fluoride and Tc-99 methylene diphosphonate // *Semin. Nucl. Med.* 2001. V. 31. P. 28–49.