

УДК 616.71-007.235-085

В. В. Григоровский, А. Н. Зима, Ю. Н. Гук, С. Магомедов, О. Г. Гайко, Т. А. Кинчая-Полищук

## Статистические характеристики и корреляции гистоморфометрических, клинических и биохимических показателей при системной терапии у больных несовершенным остеогенезом

ГУ «Институт травматологии и ортопедии Национальной АМН Украины», г. Киев

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, терапия лекарственная, гистоморфометрия спонгиоза, денситометрия, биохимия, корреляции, памидронат.

Ранее у больных несовершенным остеогенезом не проводили анализ корреляционных связей между различными показателями состояния костной ткани. С целью установить различия и корреляционные зависимости показателей до и после проведения курсов системной терапии памидроном у 13 больных изучали биоптаты костных фрагментов крыла подвздошной кости; определяли гистоморфометрические показатели. Установлены параметры корреляции биохимических и гистоморфометрических показателей. После системной терапии средние параметры костного объема или биоптатов нарастают, а остеонной поверхности и остеокластического индекса на единицу поверхности у больных несовершенным остеогенезом I типа снижаются, что следует расценивать как тенденцию к улучшению структурно-функционального состояния костной ткани.

### Статистичні характеристики та кореляції гистоморфометричних, клінічних і біохімічних показників за системної терапії у хворих на недосконалий остеогенез

В. В. Григоровський, А. М. Зима, Ю. М. Гук, С. Магомедов, О. Г. Гайко, Т. А. Кінча-Полищук

Раніше у хворих на недосконалий остеогенез не здійснювали аналіз кореляційних зв'язків між різними показниками стану кісткової тканини. З метою встановити відмінності та кореляційні залежності показників до і після проведення курсів системної терапії памідроном у 13 хворих вивчали біоптати кісткових фрагментів крила клубової кістки; визначали гистоморфометричні показники. Встановили параметри кореляції біохімічних і гистоморфометричних показників. Після системної терапії середні параметри кісткового об'єму в іліобіоптатах нарастають, а остеонної поверхні й остеокластичного індексу на одиницю поверхні у хворих на недосконалий остеогенез I типу знижуються, що слід вважати тенденцією до поліпшення структурно-функціонального стану кісткової тканини.

**Ключові слова:** недосконалий остеогенез, терапія, гистоморфометрія спонгіозу, денситометрія, біохімія, памідронат.

**Патологія.** – 2015. – №1 (33). – С. 56–64

### Statistical characteristics and correlations of histomorphometric, clinical and biochemical indices in systemic therapy in patients with osteogenesis imperfecta

V. V. Hryhorovskiy, A. M. Zyma, Yu. M. Guk, S. Mahomedov, O. G. Gayko, T. A. Kintchaia-Polishchuk

Actuality. The correlation analysis between various indices of bone tissue condition was not previously carried out in patients with osteogenesis imperfecta.

Aim. On purpose to determine differences and index correlations before and after intake of pamidronate systemic therapy in 13 patients with osteogenesis imperfecta indices of some methods including histomorphometric were studied.

Results. We found correlation parameters of biochemical indices, on one side and histomorphometric – on the other.

Conclusion. After systemic therapy mean parameters of «bone volume» in iliobiopsies increase, and «osteoid surface» and «osteoclast index per surface unit» in patients with osteogenesis imperfecta of I type – decrease, that one can regard as a tendency to improvement of the bone tissue structural-functional condition.

**Key words:** Osteogenesis Imperfecta, Drug Therapy, Densitometry, Biochemistry, Pamidronate.

**Pathologia.** 2015; №1 (33): 56–64

Несовершенный остеогенез (НО) – группа аутосомно-доминантных, наследственных заболеваний соединительной ткани, вызванных мутациями генов коллагена I типа, при которых поражаются кости скелета, суставы, ткани органа слуха, связки, зубы, склеры и кожа [7,8]. В общем виде НО определяют как генетически детерминированное заболевание соединительной ткани, характеризующееся ломкостью костей. Заболевание включает фенотипически и генотипически гетерогенную группу расстройств, возникающих в результате мутаций в генах, кодирующих коллаген I типа. Особенности патологии костной ткани у больных НО описаны во многих работах, в основном на аутопсийных случаях,

фрагментах резецированной костной ткани или тканях конечностей, ампутированных по соответствующим показаниям [1,4–6].

Ряд исследований посвящен изучению гистоморфометрических показателей губчатой костной ткани, спонгиоза (ГМС) и кортекса или биоптатов у больных НО [3,9]. Так, у детей от 1,5 до 13,5 лет с НО I, III и IV типов при изучении статических и динамических показателей ГМС в илибиоптатах после лечения тетрациклиновыми препаратами установлено снижение параметров показателей объема губчатой кости, числа трабекул на 41–57 % и толщины трабекул на 15–27% в сравнении с возрастной нормой [10].

Лечение больных НО представляет собой комплексную задачу: хирургические вмешательства, направленные на достижение сращения кости на месте перелома с предотвращением повторных переломов, выполняются на фоне периодического проведения курсов системной терапии антирезорбентами, назначаемыми для улучшения прочностных свойств костной ткани всего скелета [6,8–10]. Контроль динамики структурно-функциональных свойств костной ткани больных НО в процессе системной терапии предполагает применение ряда методов оценки: клинических, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA-денситометрических), биохимических, гистоморфометрии спонгиозы [4–6,8]. В некоторых исследованиях тестовыми объектами перед началом системной терапии, в процессе и после ее окончания являются илибиоптаты, в которых проводят ГМС по ряду показателей [3,9,10]. Однако в этих исследованиях не изучали динамику некоторых новейших биохимических маркеров обмена костной ткани и не проводили анализ корреляционных связей между различными показателями, отражающими состояние костной ткани, что позволило бы объективно оценить степень их информативности.

#### Цель работы

На основании изучения достоверности различий групповых средних параметров, а также корреляционных зависимостей клинических, DXA-денситометрических, биохимических и ГМС-показателей спонгиозы илибиоптатов установить эффект проведения курсов лечения памидроном и информативность некоторых методов оценки состояния губчатой костной ткани у больных НО.

#### Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили биоптаты костных фрагментов крыла подвздошной кости (илибиоптаты) от 13 больных НО (3 – I типа, 10 – III типа), разного пола в возрасте от 5 до 17 лет, которым по показаниям выполняли операции на различных костях скелета. Группу сравнения для показателей ГМС составили лица, которые погибли вследствие острой травмы или умерли от острых непродолжительных заболеваний: автотравмы, кататравмы, механической асфиксии, острого смертельного отравления, острой лейкемии, плевропневмонии, менингоэнцефалита и т.п., т.е. условно здоровые – всего 15 случаев [2].

Тип НО устанавливали на основании клинического и биохимического исследований. Учитывали количество переломов до начала лечения памидроном. При DXA-денситометрии учитывали значения Z-критерия при исследовании плотности костной ткани тел поясничных позвонков [4].

Системная терапия включала применение препаратов кальция (500–800 мг/сут), активных форм витамина D (0,25–1,00 мкг/сут) и памидроновой кислоты в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут (при условии данных уровня кальция крови не ниже 2,4 ммоль/л). Медикаментозную терапию проводили в 3–4 цикла с интервалом 3 месяца.

Метаболизм костной ткани изучали согласно рекомендациям Международной организации остеопороза

(International Osteoporosis Foundation). Из биохимических показателей сыворотки крови определяли параметры костной щелочной фосфатазы (ЩФ, мккат/л), остеокальцина крови (показатель скорости ремоделирования, нг/мл), концентрации пептидов P1NP (показатель костеобразования, нг/мл) и  $\beta$ -CrossLabs (показатель костной резорбции, нг/мл) [5]. Маркеры ремоделирования костной ткани определяли хемиллюминесцентным методом на анализаторе Eleksys 2010 фирмы Roche Diagnostics с использованием тест-систем Cobas. Активность ЩФ в сыворотке крови у больных НО определяли по методу А. Бодански.

Параметры ГМС в каждом случае измеряли до получения других показателей, т.е. применяя «слепой» метод. ГМС илибиоптатов включала определение таких показателей из системы ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research, USA) [2,3,9,10]: костный объем спонгиозы – bone volume/total volume (BV/TV%); остеонидная поверхность – osteoid surface/bone surface (OS/BS%); остеокластический индекс на единицу площади (удельное количество многоядерных остеокластов на единицу площади измерения) – number osteoclasts/total area (N.Ос/Т.Ар 1/мм<sup>2</sup>); остеокластический индекс на единицу поверхности (удельное количество многоядерных остеокластов на единицу пересечения поверхности костных перекладин) – number osteoclasts/bone surface (N.Ос/BS 1/мм).

Статистические расчеты выполнили на программируемом калькуляторе и в среде программы Statistica, v. 6.0 фирмы StatSoft Inc.

#### Результаты и их обсуждение

*DXA-показатель до и после терапии у больных НО (табл. 1).* Средние значения Z-критерия как в подгруппе нелеченных, так и в подгруппе леченных больных при НО III типа были выше, чем в группе больных НО I типа. Средние параметры этого показателя в обеих группах больных с разным типом НО после лечения памидроном увеличивались. Результаты всех статистических сравнений оказались недостоверны при имеющемся числе наблюдений.

*Биохимические показатели до и после системной терапии у больных НО (табл. 1).* Средние значения уровня ЩФ крови до применения терапии у больных с разным типом НО (I, III) были практически одинаковы; после проведения курсов терапии памидроном у больных НО I типа этот показатель увеличивался незначительно, а в группе больных НО III типа снижался более чем в 2 раза (недостоверно). Средние значения уровня остеокальцина крови до лечения у больных НО III типа были заметно ниже, чем у больных НО I типа; после лечения уровень у больных НО I типа достоверно снижался, а у больных НО III типа несколько нарастал (недостоверно). Межгрупповые сравнения средних параметров у больных с разным типом НО до и после лечения не обнаружили достоверных различий. Средние значения уровня P1NP в сыворотке крови у больных НО III типа как в подгруппах нелеченных, так и в подгруппах леченных были заметно

Таблица 1

**Средние параметры и статистический анализ различий DXA-, биохимических и гистоморфометрических показателей в группах и подгруппах больных несовершенным остеогенезом**

Показатель, единицы измерения	Характеристика градаций и некоторые статистические данные	Средние частотные и мерные параметры у больных различными типами НО			
		Группа больных НО I типа		Группа больных НО III типа	
		подгруппа нелеченные	подгруппа леченные	подгруппа нелеченные	подгруппа леченные
<b>DXA-показатель</b>					
Z-критерий	Число случаев n, средняя, ошибка средней X±SE	n=2 2,60±1,00	n=1 4,30±0,00	n=4 4,78±0,88	n=2 5,55±1,25
	Сравнение параметров в группах	k=4 t=1,498 НД			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=1 t=0,981 НД		k=1 t=0,577 НД	
<b>Биохимические показатели</b>					
Щелочная фосфатаза крови, мккат/л	Число случаев n, средняя, ошибка средней X±SE	n=1 3,27±0,00	n=1 3,36±0,00	n=2 3,25±1,81	n=4 1,60±0,31
	Сравнение параметров в группах	k=1 t=0,0064 НД			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=0 t=0 НД		k=4 t=1,373 НД	
Остеокальцин крови, нг/мл	Число случаев n, средняя, ошибка средней X±SE	n=1 111,1±0,0	n=2 43,76±1,56	n=4 71,86±7,39	n=6 80,01±25,88
	Сравнение параметров в группах	k=3 t=2,375 p<0,1			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=1 t=24,92 p<0,05		k=8 t=0,248 НД	
P1NP, нг/мл	Число случаев n, средняя, ошибка средней X±SE	n=1 214,70±0,00	n=1 202,1±0,00	n=3 363,1±103,97	n=5 411,56±203,34
	Сравнение параметров в группах	k=2 t=0,714 НД			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=0 t=0 НД		k=6 t=0,172 НД	
β-CrossLaps, нг/мл	Число случаев n, средняя, ошибка средней X±SE	n=1 0,688±0,00	n=1 0,401±0,00	n=3 0,872±0,092	n=5 0,786±0,197
	Сравнение параметров в группах	k=2 t=1,00 НД			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=0 t=0 НД		k=6 t=0,317 НД	
<b>Гистоморфометрические показатели</b>					
Костный объем, %	Число полей измерения n*, средняя, ошибка средней X±SE	n=7 28,95±4,07	n=5 42,99±10,16	n=19 14,39±2,32	n=36 21,69±1,56
	Сравнение параметров в группах	k=24 t=3,203 p<0,01			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=10 t=1,443 НД		k=53 t=2,675 p<0,01	
Остеоидная поверхность, %	Число полей измерения n*, средняя, ошибка средней X±SE	n=26 29,58±1,08	n=37 17,30±0,23	n=80 29,75±1,09	n=160 29,66±1,06
	Сравнение параметров в группах	k=104 t=0,0845 НД			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=61 t=13,02 p<0,001		k=238 t=0,053 НД	
Остеокластический индекс (количество остеокластов на единицу площади среза), 1/кв. мм	Число полей измерения n*, средняя, ошибка средней X±SE	n=26 3,41±0,30	n=37 4,30±0,53	n=80 2,94±0,267	n=160 2,89±0,107
	Сравнение параметров в группах	k=104 t=0,941 НД			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=61 t=1,306 НД		k=238 t=0,207 НД	
Остеокластический индекс (количество остеокластов на единицу пересечений поверхности трабекул), 1/мм	Число полей измерения n*, средняя, ошибка средней X±SE	n=26 1,155±0,031	n=37 0,936±0,081	n=80 0,865±0,024	n=160 1,246±0,051
	Сравнение параметров в группах	k=104 t=6,344 p<0,001			
	Сравнение параметров в подгруппах	k=61 t=2,184 p<0,05		k=238 t=5,176 p<0,001	

Примечания: k – число степеней свободы:  $n_1+n_2-2$ ; t – фактическое значение критерия Стьюдента; p – вероятность ошибки при оценке разницы средних параметров; \* – при расчете параметров ГМС-показателей; n – число обработанных полей зрения микроскопа, в которых проводили измерения; НД – различия средних величин недостоверны при имеющемся количестве наблюдений ( $p>0,1$ ).

выше, чем у больных НО I типа; после лечения памидроном этот показатель у больных НО I типа несколько снижался, а у больных НО III типа – нарастал (недостаточно при имеющемся числе наблюдений). Средние значения уровня  $\beta$ -CrossLaps в крови у больных НО III типа как в подгруппах нелеченных, так и в подгруппах леченных были заметно выше, чем у больных НО I типа. После лечения памидроном в обеих группах (НО I и III типа) показатель снижался, однако более заметным было снижение у больного НО I типа (недостаточно).

**Гистологические свойства спонгиозы в илибиоптатах.** Трабекулы спонгиозы формировали более или менее связанную сетчатую структуру, сами перекладины имели различную толщину (рис. 1, 2). В толще перекладин содержались небольших размеров вставочные структуры, не полностью подвергшиеся резорбции во время предыдущей перестройки спонгиозы, или участ-

ки ретикулофиброзной костной ткани. Костная ткань перекладин характеризовалась гиперцеллюлярностью остеоцитов, характерной для костной ткани больных НО. На поверхности перекладин во многих местах отмечены наслоения остеоида (рис. 3) с однослойными скоплениями кубовидных или уплощенных остеобластов с признаками различной функциональной активности. В спонгиозе биоптатов некоторых больных на поверхностях трабекул кое-где наблюдали очень тонкие и короткие наслоения неминерализованного остеоида (рис. 4). В разных местах поверхности трабекул спонгиозы в небольших углублениях (эрозийные лакуны), а иногда без таких располагались многоядерные гигантские клетки с плотной цитоплазмой и неровным контуром – остеокласты (рис. 5). В некоторых случаях суммарное количество остеокластов в совокупной площади полей подсчета было низким (рис. 6).

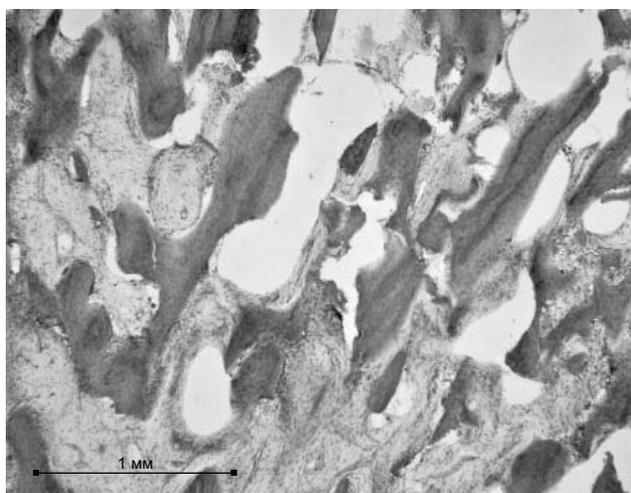


Рис. 1. Спонгиоза подвздошной кости с большим количеством костных перекладин и высоким параметром костного объема (BV/TV %). Гистопрепарат илибиоптата 6-ного НО III типа, 8 лет. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 30 х.

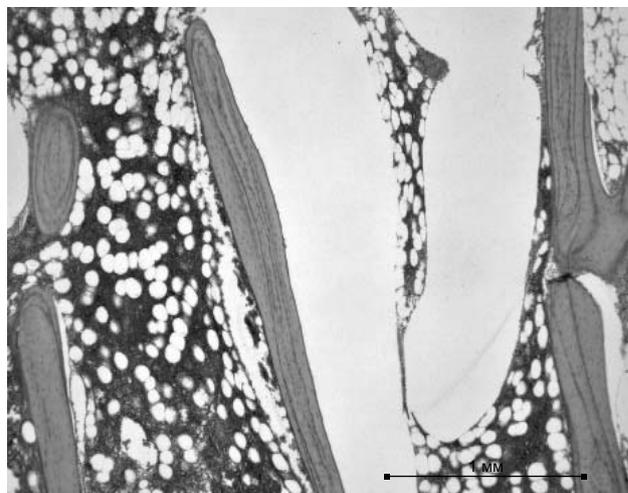


Рис. 2. Спонгиоза подвздошной кости с малым количеством костных перекладин и низким параметром костного объема (BV/TV %). Гистопрепарат илибиоптата 6-ного НО III типа, 12 лет. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 30 х.

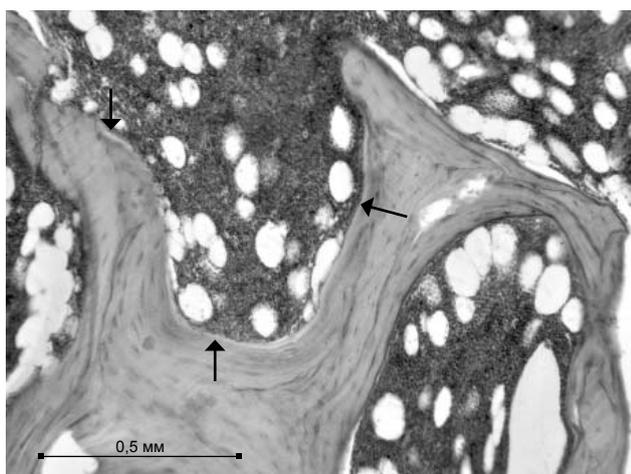


Рис. 3. Спонгиоза подвздошной кости с хорошо выраженной «остеоидной поверхностью» (OS/BS %). Полоски остеоида на поверхностях трабекул указаны стрелками. Гистопрепарат илибиоптата 6-ного НО III типа, 17 лет. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 75 х.

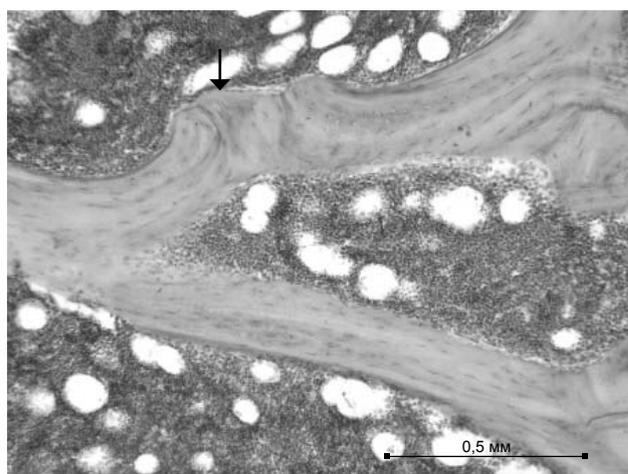


Рис. 4. Спонгиоза подвздошной кости со слабо выраженной «остеоидной поверхностью» (OS/BS %). Полоски остеоида на поверхностях трабекул указаны стрелками. Гистопрепарат илибиоптата 6-ного НО III типа, 15 лет. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 75 х.

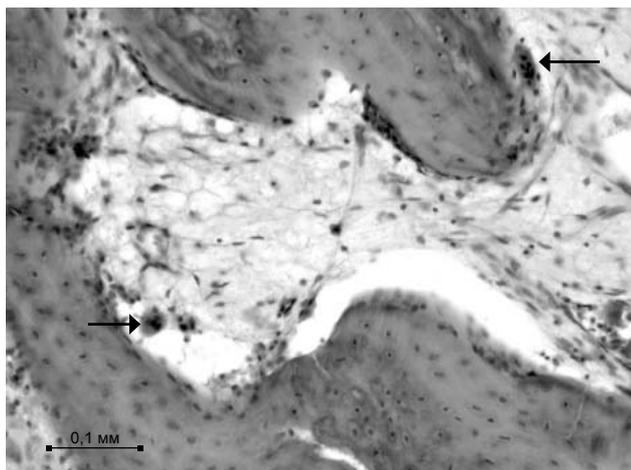


Рис. 5. Спонгиоза подвздошной кости с высоким параметром остеокластического индекса на единицу площади (N.Ос/Т.Ар) и большим количеством остеокластов (указаны стрелками) на поверхности трабекул. Гистопрепарат илиобиоптата б-ного НО III типа, 8 лет. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 150 х.

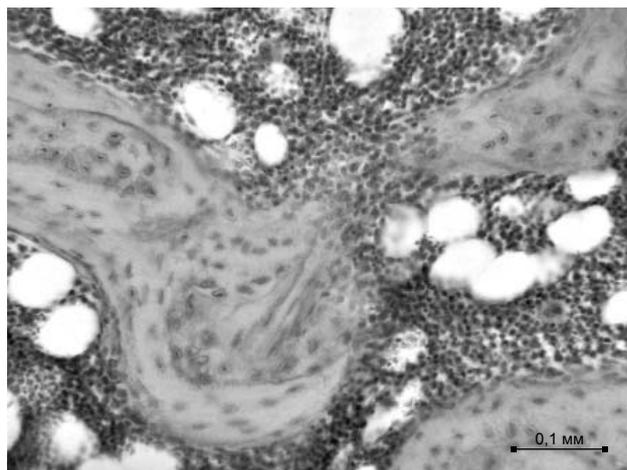


Рис. 6. Спонгиоза подвздошной кости с низким параметром остеокластического индекса (N.Ос/Т.Ар); остеокласты на поверхности трабекул отсутствуют. Гистопрепарат илиобиоптата б-ного НО III типа, 9 лет. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 150 х.

*Гистоморфометрические показатели спонгиозы (табл. 1).* Средние значения костного объема у больных НО III типа в 2 раза ниже, чем у пациентов с НО I типа (различия статистически достоверны). После применения курсов лечения памидронатом этот показатель в обеих группах сравнения увеличивается примерно в 1,5 раза (различия статистически достоверны в группе больных НО III типа).

Если средние значения остеонной поверхности у больных обеих групп сравнения до лечения были почти одинаковы, то после применения курсов системной терапии памидронатом в группе больных НО I типа средний параметр достоверно снизился, а у больных НО III типа практически не изменился. Различия средних величин этого показателя после терапии в группах сравнения статистически достоверны.

Среднее значение остеокластического индекса на единицу площади в группе больных НО I типа как до, так и после лечения несколько выше, чем у больных НО III типа; при сравнении параметров в подгруппах леченных различия достоверны.

Среднее значение остеокластического индекса на единицу поверхности в группе больных НО I типа до лечения памидронатом достоверно выше, чем у больных НО III типа, после лечения средний параметр этого показателя в группе больных НО I типа достоверно снизился, а в группе больных НО III типа достоверно повысился.

*Корреляции между отдельными показателями у больных НО (табл. 2).* Из всех корреляционных пар с участием градиционного клинического показателя числа переломов уровень ЩФ обнаруживал связь наибольшей тесноты (абсолютное значение параметра близко к 0,4, недостоверно при имеющемся числе наблюдений). Во всех других корреляционных парах «показатель числа переломов и денситометрические, биохимические и ГМС-показатели» значения коэффициента ассоциации соответствовали диапазону очень слабой связи.

ДХА-показатель Z-критерий по абсолютному значению обнаруживал наибольший параметр коэффициента корреляции с ГМС-показателем костного объема, параметр соответствовал обратной зависимости, приближающейся к диапазону значений корреляции средней силы. С другими ГМС-показателями параметры корреляции Z-критерия соответствовали диапазону слабой или очень слабой связи.

Параметры коэффициента корреляции биохимических показателей уровня ЩФ и остеокальцина крови, а также ГМС-показателей соответствовали диапазону очень слабой связи. Параметры коэффициента корреляции показателей уровня пептидов P1NP и  $\beta$ -CrossLaps, а также ГМС-показателей (костный объем и остеокластические индексы) обнаруживали зависимости с абсолютными значениями в диапазоне 0,3–0,5, все зависимости отрицательные, недостоверные при имеющемся числе наблюдений.

В предыдущей работе, посвященной исследованию данных ДХА-денситометрии (Z-критерия) в оценке структурно-функционального состояния костной ткани у больных НО, установлено: у больных НО I и III типов наблюдают снижение минеральной плотности костной ткани при оценке по Z-критерию от -1,9 до -7,4 SD, абсолютные параметры этого показателя у больных НО III типа достоверно выше как для тел поясничных позвонков, так и для проксимального отдела бедра. Установлена также корреляционная зависимость большой или средней силы между количеством переломов в анамнезе больного НО и Z-критерием [4]. В нашем исследовании связь между этими показателями соответствовала параметру очень слабых значений.

В ряде исследований подчеркивается важная роль определения параметров биохимических показателей для оценки состояния метаболизма костной ткани у больных НО [5,6,8]. Современные исследователи при-

**Корреляционные зависимости между клиническими, DXA-денситометрическими, биохимическими и гистоморфометрическими показателями больных несомненным остеогенезом**

Первый показатель	Второй показатель	n, число учтенных случаев с параметрами обоих показателей	Значения коэффициента корреляции и критерии достоверности его параметров		
			Значения ко- эффициента корреляции r	t-критерий Стьюдента- фактическое значение	Вероятность ошибки при оценке параметра r
<b>Корреляция «клиника – DXA-показатель»</b>					
Число переломов до операции, во время которой получена или биопсия. Градации: низкая степень – в анамнезе до 10 переломов включительно, высокая – более 10 переломов.	Z-критерий, абсолютное значение показателя	9	+0,146	0,391	0,708
<b>Корреляции «клиника – биохимия»</b>					
Число переломов	Щелочная фосфатаза	<b>8</b>	<b>-0,392</b>	<b>1,044</b>	<b>0,337</b>
	Остеокальцин	13	+0,100	0,333	0,745
	P1NP	10	+0,059	0,167	0,872
	$\beta$ -CrossLaps	10	+0,261	0,765	0,466
<b>Корреляции «клиника – гистоморфометрия»</b>					
Число переломов	Костный объем	<b>16</b>	<b>-0,294</b>	<b>1,150</b>	<b>0,269</b>
	Остеоидная поверхность	16	+0,275	1,069	0,303
	Остеокластический индекс на единицу площади	16	-0,166	0,629	0,540
	Остеокластический индекс на единицу поверхности	<b>16</b>	<b>+0,133</b>	<b>0,502</b>	<b>0,623</b>
<b>Корреляции «DXA-денситометрия – гистоморфометрия»</b>					
Z-критерий, абсолютное значение показателя	Костный объем	9	-0,498	1,518	0,173
	Остеоидная поверхность	9	-0,081	0,214	0,837
	Остеокластический индекс на единицу площади	9	-0,254	0,696	0,509
	Остеокластический индекс на единицу поверхности	9	+0,317	0,884	0,406
<b>Корреляции «биохимия – гистоморфометрия»</b>					
Щелочная фосфатаза	Костный объем	8	-0,084	0,206	0,844
	Остеоидная поверхность	8	-0,060	0,147	0,888
	Остеокластический индекс на единицу площади	8	+0,087	0,213	0,838
	Остеокластический индекс на единицу поверхности	8	+0,002	0,005	0,997
Остеокальцин	Костный объем	13	+0,045	0,148	0,885
	Остеоидная поверхность	13	-0,093	0,310	0,762
	Остеокластический индекс на единицу площади	13	+0,021	0,071	0,945
	Остеокластический индекс на единицу поверхности	13	+0,247	0,845	0,416
P1NP	Костный объем	<b>10</b>	<b>-0,451</b>	<b>1,429</b>	<b>0,191</b>
	Остеоидная поверхность	10	-0,092	0,260	0,801
	Остеокластический индекс на единицу площади	<b>10</b>	<b>-0,386</b>	<b>1,185</b>	<b>0,270</b>
	Остеокластический индекс на единицу поверхности	<b>10</b>	<b>-0,317</b>	<b>0,949</b>	<b>0,371</b>
$\beta$ -CrossLaps	Костный объем	<b>10</b>	<b>-0,350</b>	<b>1,055</b>	<b>0,322</b>
	Остеоидная поверхность	10	-0,216	0,626	0,549
	Остеокластический индекс на единицу площади	<b>10</b>	<b>-0,368</b>	<b>1,119</b>	<b>0,296</b>
	Остеокластический индекс на единицу поверхности	<b>10</b>	<b>-0,477</b>	<b>1,534</b>	<b>0,164</b>

Примечание: выделены пары показателей, коррелирующие с абсолютным значением коэффициента >0,3.

дают решающее значение комплексу биохимических показателей с использованием маркеров IV поколения, отражающих отдельные стороны процессов ремоделирования костной ткани:

- пропептида проколлагена I типа (P1NP) – маркера костеобразования; диапазон нормативных значений – 20–100 нг/мл;
- пропептида  $\beta$ -CrossLaps или  $\beta$ -СТх – маркера остеорезорбции; диапазон нормативных значений – <0,573 нг/мл;
- остеокальцина – неколлагенового белка матрикса костной ткани, являющегося средством оценки скорости ремоделирования с диапазоном нормативных значений 11–43 нг/мл.

У всех больных НО I и III типов индивидуальные параметры уровня P1NP,  $\beta$ -CrossLaps и остеокальцина сыворотки (кроме одного больного НО III типа) были выше верхней границы нормативных значений [5].

В настоящем исследовании параметры P1NP превышали верхнюю границу нормативных значений у 9 больных НО из 10; параметры  $\beta$ -CrossLaps – у 7 из 10; параметры уровня остеокальцина – у 10 из 13 пациентов.

Предыдущие исследования нарушений процессов ремоделирования костной ткани у больных НО разных типов установили, что показатели, отражающие структурно-функциональные свойства костной ткани, у больных НО количественно отличаются от параметров нормы [2,3,9,10]. В большей мере это касается старшей возрастной подгруппы больных НО (более 10 лет), где средние параметры таких ГМС-показателей, как костный объем спонгиозы и остеоидная поверхность оказываются значительно сниженными по сравнению с возрастной нормой. Показатель, который отражает активность процесса остеорезорбции костной ткани, т. е. остеокластический индекс, обнаруживает повышенные средние параметры в обеих возрастных подгруппах по сравнению с параметрами в группе условно здоровых лиц.

По результатам ГМС-исследований у больных НО установлены средние параметры целого ряда ГМС-показателей [9,10] (табл. 2). Сравнение средних параметров ГМС-показателей, полученных в наших работах и исследованиях зарубежных авторов, свидетельствуют как о сходных тенденциях возрастной динамики этих показателей, так и о некоторых различиях. Так, по нашим данным, у условно здоровых лиц с увеличением возраста средние параметры таких показателей, как костный объем и остеоидная поверхность возрастают, а остеокластического индекса – снижаются. Средние значения интегрального показателя костного объема у больных НО младшей возрастной подгруппы оказались ниже (статистически недостоверно) по сравнению с группой условно здоровых, хотя средний возраст больных НО этой подгруппы был выше, чем в подгруппе условно здоровых. В старших возрастных подгруппах, которые по показателю среднего возраста почти идентичны, средний параметр костного объема у больных НО оказался достоверно ниже, чем параметр подгруппы условно здоровых [2].

Некоторое повышение абсолютных значений Z-критерия у больных НО обоих типов после системной терапии памидронатом представляется парадоксальным и, вероятно, связано с очень малым количеством случаев в группах сравнения.

По данным определения уровня ЩФ, у больных НО III типа после лечения установлено снижение, что подтверждается данными, полученными в исследовании [10]; а также остеокальцина в группе больных НО I типа – до верхней границы нормативных значений показателей. Показатели P1NP изменялись разнонаправленно у больных НО разного типа, а параметры  $\beta$ -CrossLaps снижались в обеих группах, но более выражено у больного НО I типа; все различия недостоверны при имеющемся числе наблюдений.

ГМС-показатели, вероятно, наиболее объективно отражают структурно-функциональные изменения после терапии памидронатом. Так, параметры интегрального показателя костного объема увеличились в 1,5 раза в обеих группах больных НО I и III типов (достоверно у пациентов с НО III типа), что совпадает с тенденцией, установленной другими авторами [9,10], которые обнаружили почти двукратное увеличение среднего параметра этого показателя у леченных больных. Параметры остеоидной поверхности после лечения памидронатом достоверно снижались у больных НО I типа, незначительно – у больных НО III типа, что также согласуется с данными авторов [9,10].

Изучение ГМС-показателей, которые характеризуют состояние остеорезорбции, дало неоднозначные результаты. По нашему мнению, более объективным является остеокластический индекс на единицу поверхности, так как при подсчете числа остеокластов в единице площади на результат может влиять вариация количества трабекул, происходящая в процессе лечения. Средний параметр остеокластического индекса на единицу поверхности у больных НО I типа после лечения снижался, а у больных III типа повышался. Подобный, казалось бы, парадоксальный факт отметили и другие исследователи, что объясняется высокой степенью вариации остеокластического индекса на единицу поверхности, а также возможностью торможения памидронатом резорбирующей функции остеокластов без уменьшения их числа [9]. В другой работе той же группы авторов при измерении параметров относительной остеокластической поверхности (OcS/BS%) в 3 или биоптатах (до лечения, спустя 2–4 года и более 4 лет после начала лечения памидронатом) обнаружено постепенное снижение средних параметров [10].

Мы провели корреляционный анализ ряда показателей, обычно применяемых для характеристики структурно-функционального состояния костной ткани при обследовании больных НО, что позволяет установить их сопряженность с ГМС-показателями и реально оценить информативность в отношении тех или иных особенностей гистоструктуры костной ткани. Связи с наибольшими абсолютными значениями параметров

(все значения недостоверны при имеющемся числе наблюдений) должны быть учтены при прогнозировании состояния костной ткани по результатам DXA и биохимических исследований (табл. 2):

- Z-критерий – костный объем (BV/TV) – связь отрицательная;
- Z-критерий – остеокластический индекс на единицу поверхности (N.Ос/BS) – связь положительная;
- P1NP – костный объем (BV/TV) – связь отрицательная;
- P1NP – остеокластический индекс на единицу площади (N.Ос/Т.Аг) – связь отрицательная;
- P1NP – остеокластический индекс на единицу поверхности (N.Ос/BS) – связь отрицательная;
- β-CrossLaps – костный объем (BV/TV) – связь отрицательная;
- β-CrossLaps – остеокластический индекс на единицу площади (N.Ос/Т.Аг) – связь отрицательная;
- β-CrossLaps – остеокластический индекс на единицу поверхности (N.Ос/BS) – связь отрицательная.

#### Выводы

Наряду с DXA и биохимическими методами контроля, ГМС – наиболее объективный метод оценки структурно-функционального состояния губчатой костной

ткани в норме и при патологии, который дает ценную информацию об интегральной плотности спонгиозы в единице объема, активности процессов остеогенеза и остеорезорбции.

Средние параметры биохимических показателей состояния метаболизма костной ткани у больных НО I и III типов, особенно относящиеся к IV поколению (P1NP, b-CrossLaps), в процессе лечения памидроном в большинстве групп сравнения показывают тенденцию к нормализации.

По результатам гистоморфометрического исследования илиобиоптатов у больных НО разных типов (I, III) установлены различия средних параметров в отдельных группах, а также в подгруппах нелеченных больных и пациентов, получавших системную терапию памидроном.

По данным изучения ГМС-показателей илиобиоптатов установлено: после проведения курсов лечения памидроном у больных НО I и III типов средние параметры костного объема нарастают, а остеонидной поверхности и остеокластического индекса на единицу поверхности у больных НО I типа снижаются, что следует расценивать как тенденцию к улучшению структурно-функционального состояния системной костной ткани.

#### Список литературы

1. Григоровский В.В. Клинико-морфологические особенности поражения костей у больных несовершенным остеогенезом / В.В. Григоровский, Ю.Н. Гук, С. Магомедов и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – №1. – С. 46–54.
2. Григоровський В.В. Гістологія та гістоморфометрія спонгійозу тазової кістки дітей та підлітків у нормі при нейрофіброматозі I типу та інших захворюваннях / В.В. Григоровський, Ю.М. Гук, Т.А. Кінчає-Поліщук та ін. // Журнал АМН України. – 2005. – №3. – С. 525–539.
3. Григоровський В.В. Патогістологічні властивості та гістоморфометричні характеристики губчастої кісткової тканини в іліобіоптатах від хворих на недосконалий остеогенез / В.В. Григоровський, А.М. Зима // Патологія. – 2013. – №1(27). – С. 71–76.
4. Гук Ю.М. Рентгенівська денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини в пацієнтів із недосконалим остеогенезом / Ю.М. Гук, О.Г. Гайко, А.М. Зима та ін. // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – №1–2(13–14). – С. 42–46.
5. Кризь-Пугач А.П. Метаболізм кісткової тканини у хворих на недосконалий остеогенез / А.П. Кризь-Пугач, Ю.М. Гук, О.М. Магомедов та ін. // Проблеми остеології. – 2013. – Т. 16. – №3. – С. 18–21.
6. Недосконалий остеогенез: патогенез, класифікація, клінічна картина, лікування / В.В. Поворознюк, Е.Я. Гречанина, Е.І. Балацкая, В.М. Вайда // Ортопедия, травматология, протезирование. – 2009. – №4. – С. 110–117.
7. Khurana J.S. Osteoporosis and Metabolic Bone Disease / J.S. Khurana, L.A. Fitzpatrick // Bone Pathology / J.S. Khurana (ed.). – Heidelberg : Humana Press, 2009. – P. 217–237.
8. An update on osteogenesis imperfecta / R. Kocijan, Ch. Muschitz, J. Haschka et al. // Проблеми остеології. – 2013. – Т. 16. – №2. – С. 3–16.
9. Effects of Intravenous Pamidronate Treatment in Infants With Osteogenesis Imperfecta: Clinical and Histomorphometric Outcome / C.F.J. Munns, F. Rauch, R. Travers, F.H. Glorieux // J. Bone and Miner. Res. – 2005. – Vol. 20. – №7. – P. 1235–1243.
10. Rauch F. Pamidronate in Children with Osteogenesis Imperfecta: Histomorphometric Effects of Long-Term Therapy / F. Rauch, R. Travers, F.H. Glorieux // J. Clin. Endocrin. and Metab. – 2006. – Vol. 91. – №2. – P. 511–516.

#### References

1. Grigorovskij, V. V., Guk, Yu. M., Magomedov, S., Stel'makh, V. V., & Zyma, A. M. (2010). Kliniko-morfologicheskie osobennosti porazheniya kostej u bol'nykh nesovershennym osteogenezom [Clinical and morphological peculiarities of bone lesions and correlations of some indices in patients with osteogenesis imperfecta]. *Ortopediya, travmatologiya, protezirovanie*, 1, 46–54. [in Russian].
2. Hryhorovskiyi, V. V., Huk, Yu. M., Kinchaia-Polishchuk, T. A., Zhezhera, V. M., & Savostikova, N. L. (2005). Histologhiia ta histomorfometriia sponhiozy tazovoi kistky ditei ta pidlitkiv u normi, pry neurofibromatozi I typu ta inshykh zakhvoriuvan-niakh [Histological properties and histomorphometric parameters of iliac bone spongiosa in children and adolescents in the norm, in patients with neurofibromatosis and other diseases]. *Zhurnal akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 11(3), 525–539. [in Ukrainian].
3. Hryhorovskiyi, V. V., & Zyma, A. M. (2013). Patohistologhični vlastyvoosti ta histomorfometryčni kharakterystyky hubchastoї kistkovoї tkanyny v iliobiotatakh vid khvorykh na nedoskonalyi osteohenez [Pathohistological properties and histomorphometric characteristics of cancellous bone tissue in iliobiopsies of patients with osteogenesis imperfecta]. *Pathologia*, 1, 71–76. [in Ukrainian].
4. Huk, Yu. M., Haiko, O. G., Zyma, A. M., Kinchaia-Polishchuk, T. A., & Zotia, A. V. (2014). Renthenivska densytometriia v otsintsi strukturno-funktsionalnoho stanu kistkovoї tkanyny v patsiiientiv iz nedoskonalym osteohenezom [X-Ray Densitometry in Assessment of the Structural and Functional State of Bone in the Patients with Osteogenesis Imperfecta]. *Bol' Sustavy. Pozvonochnik*, 1–2, 42–46. [in Ukrainian].

5. Krys-Puhach, A. P., Huk, Yu. M., Mahomedov, O. M., Zyma, A. M., Kinchaia-Polishchuk, T. A., & Zotia, A. V. (2013) Metabolizm kistkovoi tkanyu u khvorykh na nedoskonalyi osteohenez [Bone tissue metabolism in patients with osteogenesis imperfecta]. *Problemy osteologii*, 16(3), 18–21. [in Ukrainian].
6. Povoroznyuk, V. V., Grechanina, Ye. Ya., Balackaya, Ye. I., & Vajda, V. M. (2009) Nesovershennyi osteogenez: patogenez, klassifikaciya, klinicheskaya kartina, lechenie [Osteogenesis imperfecta: pathogenesis, classification, clinical presentation, treatment]. *Ortopediya, travmatologiya, protezirovanie*, 4, 110–117. [in Russian].
7. Khurana, J. S., & Fitzpatrick, L. A. (2009). Osteoporosis and Metabolic Bone Disease. *JBone Pathology*. S. Khurana (Ed.). Heidelberg: Humana Press, 217–237.
8. Kocijan, R., Muschitz, Ch., Haschka, J., & Resch, H. (2013) An update on osteogenesis imperfecta. *Problemy osteologii*, 16(2), 3–16.
9. Munns, C. F. J., Rauch, F., Travers, R., & Glorieux, F. H. (2005) Effects of Intravenous Pamidronate Treatment in Infants With Osteogenesis Imperfecta: Clinical and Histomorphometric Outcome. *J. Bone and Miner. Res.*, 20(7), 1235–1243.
10. Rauch, F. Travers, R., & Glorieux, F. H. (2006) Pamidronate in Children with Osteogenesis Imperfecta: Histomorphometric Effects of Long-Term Therapy. *J. Clin. Endocrin. and Metab.*, 91(2), 511–516. doi:10.1210/jc.2005-2036.

**Сведения об авторах:**

Григоровский В.В., д. мед. н., профессор, врач-патологоанатом высшей категории, гл. научный сотрудник отдела патоморфологии с экспериментально-биологическим отделением (виварием), ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», E-mail: val\_grigorov@bigmir.net.

Зима А.Н., к. мед. н., врач травматолог-ортопед высшей категории, ст. научный сотрудник отдела ортопедии и травматологии детского возраста, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины».

Гук Ю.Н., д. мед. н., профессор, врач травматолог-ортопед высшей категории, зав. отделом ортопедии и травматологии детского возраста, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины».

Магомедов С., д. биол. н., профессор, зав. лабораторией клинической биохимии, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины».

Гайко О.Г., д. мед. н., зав. отделом функциональной диагностики, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины».

Кинчая-Полищук Т.А., к. мед. н., врач травматолог-ортопед высшей категории, ведущий научный сотрудник отдела ортопедии и травматологии детского возраста, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины».

**Відомості про авторів:**

Григоровський В.В., д. мед. н., професор, лікар-патологоанатом вищої категорії, гол. науковий співробітник відділу патоморфології з експериментально-біологічним відділенням (виварієм), ДЗ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», E-mail: val\_grigorov@bigmir.net.

Зима А.Н., к. мед. н., лікар травматолог-ортопед вищої категорії, ст. науковий співробітник відділу ортопедії та травматології дитячого віку, ДЗ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Гук Ю.Н., д. мед. н., професор, лікар травматолог-ортопед вищої категорії, зав. відділом ортопедії та травматології дитячого віку, ДЗ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Магомедов С., д. біол. н., професор, зав. лабораторією клінічної біохімії, ДЗ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Гайко О.Г., д. мед. н., зав. відділу функціональної діагностики, ДЗ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Кінча-Поліщук Т.А., к. мед. н., лікар травматолог-ортопед вищої категорії, пров. науковий співробітник відділу ортопедії та травматології дитячого віку, ДЗ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

**Information about authors:**

Hryhorovskiy V.V., MD, PhD, DSci, Professor, Doctor-pathologist of Higher Category, Principal Research Associate of the Department of Pathomorphology with Experimental-biological division (vivarium) of SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics of National AMS of Ukraine», E-mail: val\_grigorov@bigmir.net

Zyma A.M., MD, PhD, Senior Research Associate, Doctor Traumatologist-Orthopaedist of Higher Category, Senior Research Associate of the Department of Children Orthopaedics and Traumatology of SI «Institute of traumatology and orthopaedics of National AMS of Ukraine».

Guk Yu.M., MD, PhD, DSci, Professor, Doctor Traumatologist-Orthopaedist of Higher Category, Head of the Department of Children Orthopaedics and Traumatology of SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics of National AMS of Ukraine».

Mahomedov S., Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics of National AMS of Ukraine».

Gayko O.G., MD, PhD, DSci, Head of the Department of Functional Diagnostics of SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics of National AMS of Ukraine».

Kintchaia-Polishchuk T.A., MD, PhD, Doctor Traumatologist-Orthopaedist of Higher Category, Leading Research Associate of the Department of Children Orthopaedics and Traumatology of SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics of National AMS of Ukraine».

Надійшла в редакцію 19.03.2015 р.