

УДК 616.71-001:611.018.4

## Клинико-морфологические особенности поражения костей у больных несовершенным остеогенезом

В.В. Григоровский, Ю.Н. Гук, С. Магомедов,  
В.В. Стельмах, А.Н. Зима

ГУ «Институт травматологии и ортопедии АМН Украины», Киев

*According to the results of a clinical-morphological analysis, histological and semiquantitative morphometric investigations of 20 long-bone biopsies from patients with different types of imperfect osteogenesis (IO), pathomorphological peculiarities of the bone tissue, rate of pathological changes and correlations between different clinical- clinical-laboratory and quantified morphological indices in this disease were studied. Variations were registered in the occurrence of such bone pathology signs as development of the compact substance spongiosis, prevalence of some type of the bone tissue, i.e. compact or reticulofibrous, prevalence of signs of the phase of osteoresorption or osteogenesis of reconstruction cycles, presence of bone regenerates. On the basis of correlations in pairs of gradation indices, a reliable negative relation with the tightness parameter, which approached its mean value, was established between peculiarities in drug therapy of IO patients and prevalent signs of bone tissue reconstruction phases.*

*За результатами клініко-морфологічного аналізу, гістологічного й напівкількісного морфометричного дослідження 20 біоптатів довгих кісток від хворих недосконалим остеогенезом (НО) різних типів вивчено патоморфологічні особливості кісткової тканини, частоту зустрічальності патологічних змін, які спостерігаються, і кореляційні залежності між деякими клінічними, клініко-лабораторними та квантифікованими морфологічними показниками патології в разі цього захворювання. Відзначено варіації зустрічальності таких ознак патології кістки, як спонгізація компактної речовини, переважання певного типу кісткової тканини — компактної або ретикулофіброзної, переважання ознак фази остеорезорбції або остеогенезу циклів перебудови, наявність кісткових регенератів. З кореляційних зв'язків у парах градаційних показників негативний вірогідний зв'язок з параметром тісноти, що наближається до середнього, встановлено між особливостями медикаментозної терапії хворих НО та переважними ознаками фаз перебудови кісткової тканини.*

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, биопсия костей, патоморфологическое исследование, клинические показатели, лабораторные показатели, частота патологических изменений, корреляция показателей

### Введение

Несовершенный остеогенез (НО) — группа генетических заболеваний, при которых в основном поражаются кости скелета. Название «несовершенный остеогенез» подразумевает, в широком смысле, неправильное формирование костной ткани [1]. В настоящее время известно, что существует как минимум восемь форм НО, обозначаемых как типы — от I до VIII. Типы НО различают по совокупности клинических признаков, хотя их характерные симптомы могут частично перекрываться (табл. 1). Тип I — наиболее легкая форма НО, а тип

II — наиболее тяжелая, другие характеризуются симптомами, выраженность которых находится посередине между этими крайними типами [2]. Для определения различных форм НО все в большей мере используют генетические факторы [16].

Большинство случаев НО имеют аутосомно-доминантный тип наследования, многие больные НО типов I и IV наследуют мутацию генов от родителей, имеющих это заболевание. У родственников большинства младенцев с более тяжелыми формами НО (такими как типы II и III) не отмечено случаев возникновения этого состояния, у них за-

**Таблица 1.** Классификация наиболее часто встречающихся в клинической практике типов несовершенного остеогенеза, по [14]\*

Основ-ные типы*	Под-типы	Сроки манифестации	Тип наследования	Краткая клиническая характеристика
I	IA	Отсроченный (поздний)	Аутосомно-доминантный, с новыми мутациями	Голубые склеры, нормальные зубы, умеренно выраженная ломкость костей, переломы при ходьбе, минимальные деформации
	IB		Аутосомно-доминантный, с новыми мутациями	Голубые склеры, несовершенный дентиногенез
II		Врожденный (ранний)	Аутосомно-рецессивный, с новыми мутациями, мозаичный	Голубые склеры, мертворожденность, перинатальная смерть, множественные внутриутробные переломы, выраженная деформация длинных костей
III		Врожденный (ранний)	Аутосомно-рецессивный, с новыми мутациями, мозаичный	Нормальные склеры, несовершенный дентиногенез, часто переломы при рождении, частые деформации, низкий рост, деформация позвоночника
IV	IVA	Промежуточный	Аутосомно-доминантный	Нормальные склеры, зубы, умеренно выраженная ломкость костей, умеренные деформации, низкий рост, фенотипическая вариабельность
	IVB		То же	Нормальные склеры, несовершенный дентиногенез

Примечание: \* — в настоящее время насчитывают до восьми различных генотипов НО

болевание вызывается новыми (спорадическими) мутациями в генах COL1A1 и COL1A2. Менее часто НО имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, при котором присутствуют две поврежденные копии гена в каждой клетке [11].

Патоморфологические исследования костной ткани от больных с различными типами НО по-прежнему актуальны: наряду с описательными работами [2, 4, 6], встречаются работы с данными морфометрических исследований, в основном илибиоптатов [7, 10, 12, 13]. В настоящее время подобный подход становится стандартом для объективизации терапевтического эффекта некоторых медикаментозных воздействий на костную ткань у больных НО [13]. Представляют интерес сообщения, в которых описаны опухолеподобные гиперпластические разрастания костной ткани в местах переломов у больных НО [1, 5].

Исследования гистологических особенностей костной ткани у больных НО в свете изучения частот встречаемости и корреляционных зависимостей между морфологическими показателями поражения, клиническими и клинико-лабораторными данными в литературе отсутствуют. Этому вопросу посвящены единичные работы, в которых было исследовано достаточно большое количество фрагментов костей больных НО [4, 15].

*Цель настоящего исследования:* на основании изучения квантифицированных гистологических показателей поражения костей больных НО установить частоту встречаемости отдельных патологических изменений, показатели их сопряженности (корреляции) с некоторыми клиническими и лабораторными данными, что важно для

клинической оценки и прогнозирования течения этого заболевания.

## Материал и методы

Материалом настоящего клинико-морфологического исследования послужили 20 биоптатов (резектатов) костных фрагментов концов отломков различных костей от 17 больных НО различных типов, которые были взяты при корригирующих операциях по поводу деформаций костей или после спонтанных патологических переломов с последующим остеосинтезом (табл. 2). Трем больным выполняли гистологическое исследование биоптатов дважды, в разное время. Размеры резецированных фрагментов не превышали 1x1,5 см. При клиническом и лабораторном обследовании больных учитывали ряд показателей, для которых выделены определенные качественно-полуколичественные градации (табл. 3). При биохимическом определении кальция сыворотки крови и мочи использован унифицированный метод по цветной реакции с крезолфталинкомплексом; определение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови и неорганического фосфора выполняли по методу А. Боданьски [3].

Резецированные ткани фиксировали в 10% формалине, подвергали декальцинации в 5% азотной кислоте, после соответствующей гистологической проводки заливали в целлоидин, получали срезы толщиной 10 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и гематоксилин-пикрофуксином по Ван-Гизон. Гистологические препараты исследовали на микроскопах «Olympus CX-41» и «МБС-2», фотографирование выполня-

**Таблица 2.** Распределение клинико-морфологического материала по возрастным группам и органам, из которых были взяты биоптаты (в ячейках указано число биоптатов)

Возрастные периоды больных, лет	Биоптатов от больных разного пола		Биоптатов из различных костей скелета			Всего биоптатов от больных обоего пола по возрастным периодам
	Мужского пола	Женского пола	Бедренная кость	Большеберцовая кость	Лучевая кость	
Несовершенный остеогенез I типа						
0–10 включит.	5	—	3	2	—	5
11 лет и более	2	7	3	6	—	9
Всего	7	7	6	8	—	14
Несовершенный остеогенез II типа						
0–10 включит.	1*	—	1	—	—	1
Всего	1	—	1	—	—	1
Несовершенный остеогенез III типа						
0–10 включит.	1	1	1	1	—	2
11 лет и более	2	1	1	1	1	3
Всего	3	2	2	2	1	5
Суммарно разных типов НО	11	9	9	10	1	20

Примечания: \* — плод 21 недели беременности

ли на микроскопе “ЛЮМАМ Р8” и методом макросъемки. Кроме исследования срезов в светлом поле, на микроскопе “Olympus CX-41” выполняли поляризационно-микроскопическое исследование и фотографирование в поляризованном свете. По результатам гистологического исследования выделяли качественно-полуколичественные градации ряда морфологических показателей (табл. 5).

После гистологического исследования, градационной квантификации всех биопсий, частотного анализа полученного материала и определения статистических различий и частот в группах больных разными типами НО проводили корреляционный анализ с определением параметров сопряженности клинических, клинико-лабораторных и морфологических показателей, с вычислением тетракорического показателя связи, его знака и степени достоверности.

### Результаты и их обсуждение

Частоты распределения биопсийных случаев в нашем материале по градациям клинических и клинико-лабораторных показателей представлены в табл. 3.

Статистические сравнения средних величин клинических и клинико-лабораторных параметрических показателей в группах больных НО I и III типов выявили некоторые различия средних, которые, возможно, в силу ограниченного количества

случаев биопсий, оказались в большинстве недо- достоверными (табл. 4). Характерно, что параметры клинических показателей в группах сравнения обнаруживают более выраженные различия (для одного показателя /общее число переломов/ — достоверные), чем клинико-лабораторные, биохимические.

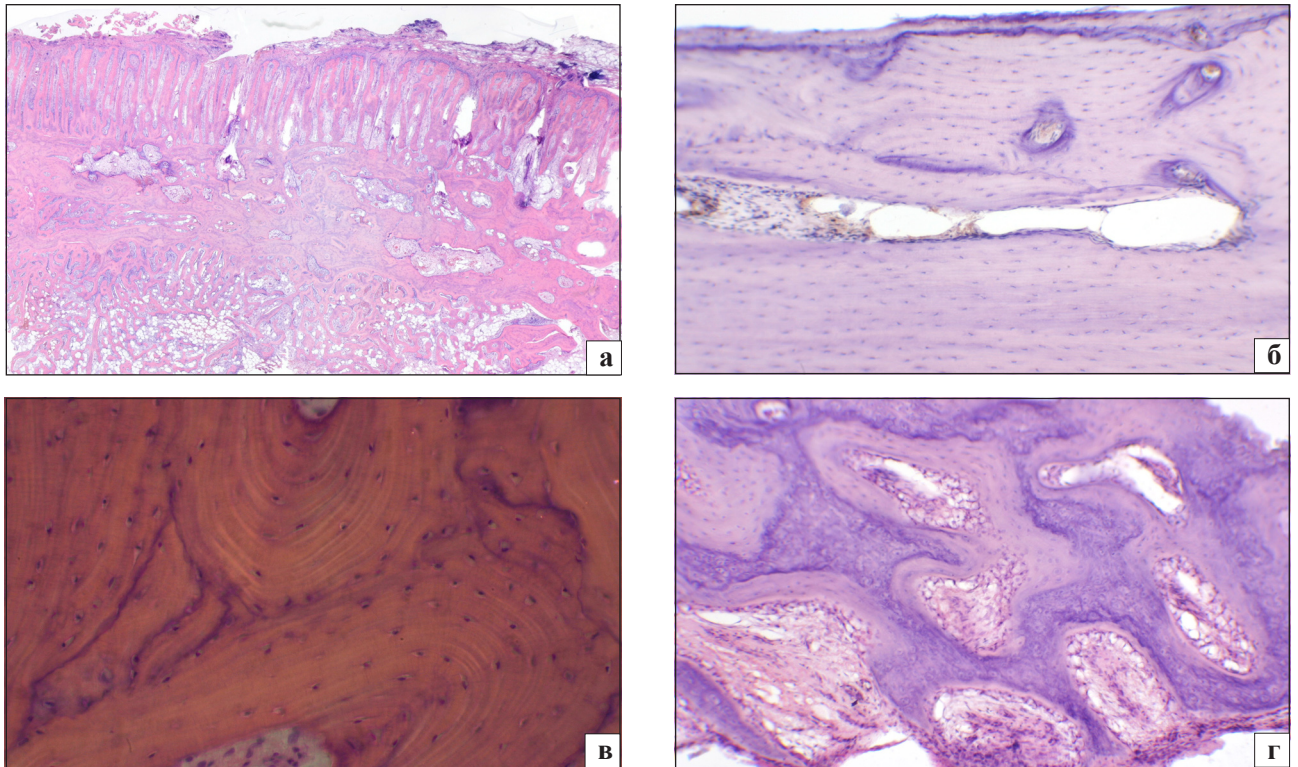
При патоморфологическом исследовании в части биоптатов отчетливо дифференцировались компактный кортекс и губчатая трабекулярная спонгиоза, в других — кортекс был резко рарифицирован и постепенно переходил в губчатую костную ткань центральных отделов кости. В некоторых случаях в биоптатах присутствовали довольно объемистые эндостальный и периостальный регенераты, причем их суммарная толщина превышала толщину измененного компактного вещества, в котором, как правило, встречались обширные резорбционные полости (рис. 1 а).

Во многих случаях (табл. 5) был отчетливо выражен пластинчато-остеонный характер костной ткани (рис. 1 б), иногда наблюдалась особенность: обилие вставочных структур, наряду с хорошо выраженными остеонами; границы остеонов и вставочных структур обычно выглядели подчеркнутыми базофильными цементальными линиями, местами создававшими мозаичный вид. Несмотря на обычный пластинчатый характер остеонов, поляризационно-оптические свойства коллагено-

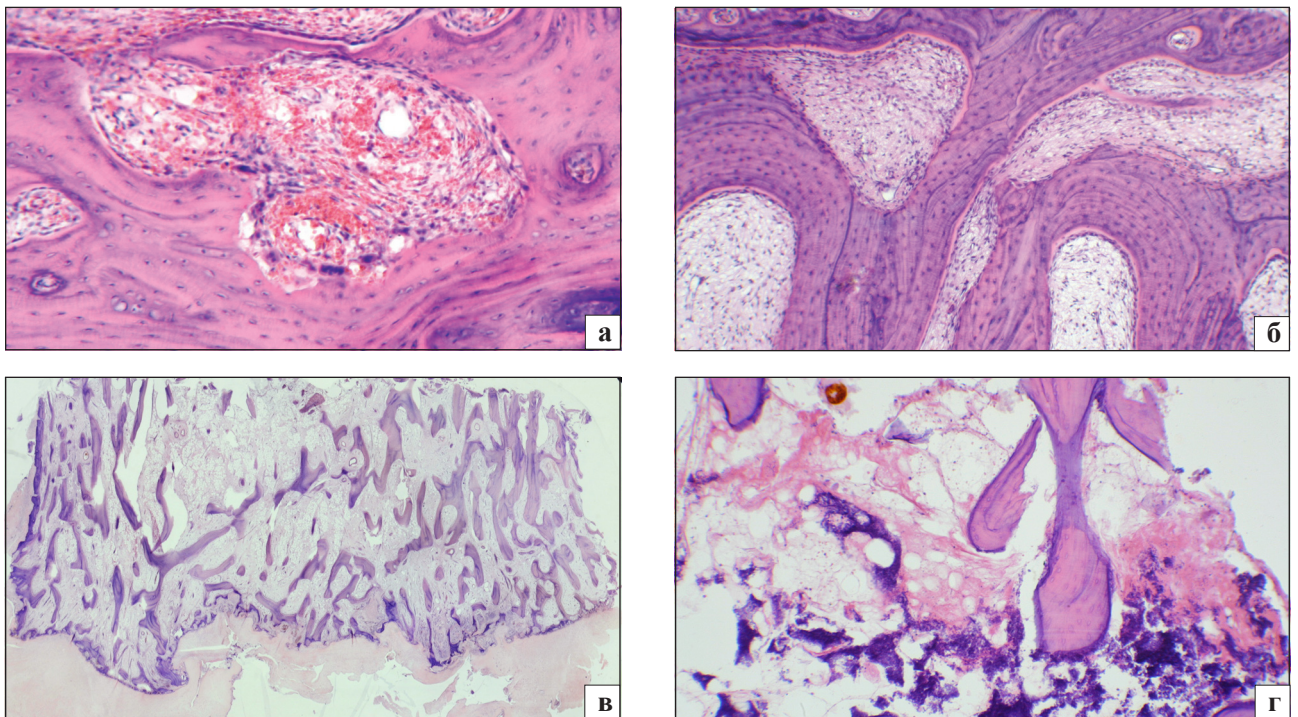
**Таблица 3.** Количество биоптатов и частоты их распределения по отдельным градациям качественно-полуколичественных параметров клинических и лабораторных показателей у больных несомненным остеогенезом

Основные клинические показатели больных, которым выполнены биопсии костной ткани поврежденных костей; единицы измерения — для лабораторных показателей	Описание градаций или альтернативных состояний клинических показателей	Число биоптатов, отнесенных к каждой градации или альтернативе из общего числа информативных биоптатов *	Частота встречаемости определенной градации клинических показателей, % от числа информативных биоптатов
<b>Клинические показатели</b>			
Возраст больных к моменту биопсии	До 12 лет включительно	11	57,9
	Более 12 лет	8	42,1
	Всего учтено случаев биопсии	19	100
Возраст, в котором зарегистрированы первые переломы	Менее 2 лет	8	42,1
	2 года и более	11	57,9
	Всего учтено случаев биопсии	19	100
Общее число переломов во всех костях скелета	Менее или равно 10 переломам включительно	9	50
	Более чем 10 переломов	9	50
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
Число переломов кости, из которой взят биоптат	Менее или равно 5 переломам включительно	10	52,6
	Более чем 5 переломов	9	47,4
	Всего учтено случаев биопсии	19	100
Давность перелома кости, из которой взята биопсия	Менее или равно 12 мес	5	38,5
	Более 12 мес	8	61,5
	Всего учтено случаев биопсии	13	100
Применялись ли для лечения перелома остеосинтез или иммобилизация	Не применяли	10	55,6
	Применяли	8	44,4
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
Состояние фиксации отломков после перелома	Иммобилизацию не применяли либо применяли гипсовую повязку	11	55,6
	Металлоостеосинтез пластиной либо интрамедуллярным фиксатором	7	44,4
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
Показания к операции, при которой был взят биоптат	Иммобилизация свежего перелома либо устранение ложного сустава	3	16,7
	Корректирующая остеотомия для устранения деформации сросшейся кости	15	83,3
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
Медикаментозная терапия НО	«Остеогенон» и витамин D	10	55,6
	Все другие препараты или их сочетания	8	44,4
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
Результат лечения после операции, при которой взят биоптат	Несращение или замедленная консолидация	2	11,1
	Сращение	16	88,9
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
<b>Клинико-лабораторные биохимические показатели</b>			
Содержание кальция в сыворотке крови, ммоль/л	Менее чем 2,20	9	50
	Более чем 2,20	9	50
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
Содержание фосфора в сыворотке крови, ммоль/л	Менее чем 1,90	9	50
	Более чем 1,90	9	50
	Всего учтено случаев биопсии	18	100
Содержание кальция в моче, ммоль/сут	Менее чем 3,00	7	43,8
	Более чем 3,00	9	56,2
	Всего учтено случаев биопсии	16	100
Содержание фосфора в моче, ммоль/сут	Менее чем 25,00	8	50
	Более чем 25,00	8	50
	Всего учтено случаев биопсии	16	100
Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови, мккат/л×ч	Менее чем 140,00	9	50
	Более чем 140,00	9	50
	Всего учтено случаев биопсии	18	100

Примечание: \* — учтены все информативные биоптаты на альтернативной основе



**Рис. 1.** Фото гистопрепаратов тканей большеберцовой кости: а) больной А., 49 лет, НО I типа. Фрагмент длинной кости с высокими эндостальным (синяя стрелка) и периостальным (красная стрелка) регенератами; в кортексе хорошо выражены признаки перестройки. Ув. 10х; б) больного Д., 7 лет, НО I типа. Продольный срез хорошо сформированного кортекса из пластинчатой костной ткани в диафизарной части кости. Ув. 60х; в) больного Е., 5 лет, НО III типа. Пониженная анизотропия коллагеновых волокон (указано стрелкой) в остеонах компактного вещества кости. Ув. 200х; г) больной О., 12 лет, НО I типа. Значительное содержание ретикулофиброзной костной ткани в rareфицированном кортексе кости. Ув. 60х. Окраска гематоксилин-эозином, поляризационная микроскопия



**Рис. 2.** Фото гистопрепаратов тканей: а) бедренной кости больного Д., 16 лет, НО III типа. Обширные резорбционные полости в кортексе с множеством остеокластов обычного вида (указано стрелками). Ув. 70х; б) бедренной кости больного К., 6 лет, НО I типа. Признаки активного остеогенеза с обширными поверхностями резорбционных полостей, покрытыми слоем остеобластов и полосками остеоида (указано стрелками). Ув. 60х; в) бедренной кости больного А., 16 лет, НО I типа. Костно-костномозговой инфаркт (указан синими стрелками) и зона обызвестления (указана красной стрелкой) в спонгиозе кости. Ув. 60 х; г) тканей большеберцовой кости больного Д., 7 лет, НО I типа. Область ложного сустава (указан стрелками) диафиза кости. Ув. 12х. Окраска гематоксилин-эозином

**Таблица 4.** Некоторые параметры клинических, клинико-лабораторных показателей у больных несовершенным остеогенезом I и III типов, которым были выполнены биопсии костей, и их сравнение (полное название признаков, градации и размерность — см. табл. 3)

Клинические и клинико-лабораторные показатели и их размерность	Больные несовершенным остеогенезом I типа			Больные несовершенным остеогенезом III типа			Результаты статистического сравнения средних в группах I и III типов НО	
	Статистические характеристики			Статистические характеристики				
	n	$\bar{X}$	$s_x$	n	$\bar{X}$	$s_x$	t	p
<b>Клинические показатели</b>								
Возраст больных к моменту биопсии, лет	10	15,50	4,01	5	11,60	2,11	0,66	НД
Возраст, в котором зарегистрированы первые переломы, лет	10	3,13	0,71	5	2,54	2,37	0,31	НД
Общее число переломов во всех костях скелета	11	11,36	1,29	5	17,80	2,58	2,51	<0,05
Число переломов кости, из которой взят биоптат	12	4,67	0,81	5	5,80	1,32	0,75	НД
Давность предыдущего перелома или остеотомии кости, из которой взят биоптат, месяцев	10	33	9,25	4	16,55	10,76	1,01	НД
<b>Клинико-лабораторные показатели</b>								
Содержание кальция в сыворотке крови	11	2,46	0,17	5	2,45	0,27	0,002	НД
Содержание фосфора в сыворотке крови	11	1,91	0,29	5	1,78	0,16	0,29	НД
Содержание кальция в моче	10	2,75	0,18	5	2,82	0,28	0,22	НД
Содержание фосфора в моче	10	27,77	3,74	5	29,00	1,63	0,22	НД
Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови	11	141,46	3,86	5	140,40	6,59	0,15	НД

Примечания: n — число наблюдений;  $\bar{X}$  — средняя арифметическая;  $s_x$  — ошибка средней арифметической (стандартная ошибка); t — фактическое значение критерия Стьюдента; p — вероятность ошибки при оценке разницы средних в группах сравнения; НД — различия средних недостоверны при имеющемся числе наблюдений

вых волокон в их пластинках были значительно изменены: они обладали пониженной анизотропией, вплоть до полного ее отсутствия (рис. 1 в).

Во многих биоптатах костей (табл. 5) в составе фрагментов содержалось значительное количество незрелой ретикулофиброзной костной ткани (РФКТ). В препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, она выглядела как гиперцеллюлярная с повышенной базофилией матрикса, образующая основу разреженного компактного вещества (рис. 1 г). Анизотропия незрелой костной ткани, выявляемая при поляризационно-микроскопическом исследовании, была резко понижена, по сравнению как с патологической пластинчато-остеонной тканью при НО, так и, в большей степени, с нормальной пластинчатой костной тканью.

В большинстве биоптатов костей (табл. 5) определялись хорошо выраженные признаки продолжающейся перестройки в виде объемистых резорбционных полостей, обычно заполненных хорошо васкуляризованной рыхлой волокнистой соединительной тканью (рис. 2 а). Толщина участков неминерализованного костного матрикса (остеоида) в разных биоптатах и разных локусах биоптатов значительно варьировала: от почти полного отсутствия до хорошо выраженных (рис. 2 б).

Половина исследованных биоптатов (табл. 5) содержала элементы костных регенератов, поровну случаев эндостального и периостального (рис. 1а). Костные регенераты были ассимилированы с поверхностями кортекса, причем эндостальный занимал часть костномозговой полости диафиза, а периостальный располагался на наружной поверхности. Гистоструктура эндостального и периостального костных регенератов в поврежденных костях различалась: эндостальный (местами — интракортикальный) формировал относительно однородную мелкобалочную сеть; периостальный регенерат был образован более толстыми, вертикальными по отношению к поверхности кортекса перекладами спиккулярного характера.

Помимо описанных проявлений системных патологических изменений костной ткани у больных НО, в костях, из которых были взяты биоптаты, обнаруживали проявления отдаленных последствий травмы кости: фиброзирование содержимого резорбционных полостей и костномозговых полостей костных регенератов, мелкоочаговые интерстициальные остеонекрозы, единичные в материале биоптаты содержали элементы псевдоартроза (рис. 2 в) и обширного, давнего костно-костномозгового травматического инфаркта кости (рис. 2 г).

**Таблица 5.** Количество биоптатов и частоты их распределения по отдельным градациям качественно-полуколичественных параметров морфологических показателей у больных несовершенным остеогенезом

Основные морфологические показатели состояния тканей биоптата	Описание градаций или альтернативных состояний морфологических показателей	Число биоптатов, отнесенных к каждой градации или альтернативе из общего числа информативных биоптатов	Частота встречаемости определенной градации или патологических изменений, % от числа информативных биоптатов
Макроструктура кортекса, оценка по преобладанию	Кортекс хорошо сформирован	13	68,4
	Кортекс резко спонгизирован, без четких границ переходит в спонгиозу	6	31,6
	Всего учтено биоптатов	19*	100
Гистоструктура костной ткани в биоптате, оценка по преобладанию определенного вида	Пластинчато-остеонная	14	70
	Незрелая ретикулофиброзная	6	30
	Всего учтено биоптатов	20*	100
Перестройка костной ткани, оценка по преобладанию	Хорошо выражена, с преобладанием остеорезорбции	5	29,4
	Хорошо выражена, с преобладанием остеогенеза	12	70,6
	Всего учтено биоптатов	17*	100
Регенераты в отломке	Отсутствуют	10	50
	Присутствуют порознь (эндостальный или периостальный) либо совместно	10	50
	Всего учтено биоптатов	20*	100
Некоторые патологические процессы, выявленные в тканях биоптатов**	Интерстициальные остеонекрозы мелкоочаговые	8	42,1
	Остеонекрозы концов отломков крупноочаговые (травматические инфаркты костей)	1	5,3
	Очаги обызвествления некрозов костного мозга	1	5,3
	Псевдоартроз	1	5,3
	Фибрирование резорбционных полостей	16	84,2
	Всего учтено биоптатов	19**	100

Примечания: \* — учтены все информативные биоптаты на альтернативной основе; \*\* — патологические изменения костной ткани учитывали не как альтернативные, а как самостоятельные, дополняющие

Частоты распределения биопсийных случаев в нашем материале по градациям морфологических показателей отражены в табл. 5.

Корреляционный анализ связей большого числа пар клинических, клинико-лабораторных показателей — с одной стороны, и морфологических — с другой (табл. 6, где приведены лишь пары показателей с абсолютными величинами коэффициента ассоциации более 0,25, независимо от степени достоверности параметров), выявил лишь три пары показателей, коррелирующих с теснотой связи, приближающейся к диапазону средних значений: от 0,4 до 0,5 при вероятности ошибки параметров менее 0,1. Корреляционный анализ связей градационных клинико-лабораторных биохимических и морфологических показателей выявил параметры коэффициента ассоциации с максимальными значениями в диапазоне 0,3–0,4 и ниже, т.е. слабых и очень слабых, причем все они оказались статистически недостоверны при

имеющемся суммарном числе наблюдений в парах показателей.

Многие исследователи, начиная с конца XIX века, описывали качественно-количественные особенности строения костей у больных НО врожденного и позднего типов, в основном на единичных аутопсийных случаях либо на тканях ампутированных конечностей [5, 8]. Известные в литературе патоморфологические исследования костей больных НО проводили на различном количестве клинических случаев и, в целом, установили характерные особенности поражения костной ткани при этом заболевании.

Часть работ посвящена изучению гистоморфометрии спонгиозы (ГМС) илиобиоптатов [8, 12, 13]. У детей от 1,5 до 13,5 года с НО типов I, III и IV при изучении статических и динамических показателей ГМС в меченых тетрациклином илиобиоптатах установлено снижение параметров показателя «объем губчатой кости», числа трабе-

**Таблица 6.** Результаты корреляционного анализа связей между клиническими, клинико-лабораторными показателями и морфологическими показателями поражения костной ткани у больных несовершенным остеогенезом (градации и размерность показателей — см. табл. 3, 5)

Первый показатель*	Второй показатель*	n, число учтенных случаев биопсий	Тетрахорический показатель связи Пирсона (коэффициент ассоциации) и достоверность его параметра		
			$r_a$	$t_\phi$	Оценка достоверности $r_a$ при $k=n-1$
Клинические данные — морфология					
Возраст, в котором зарегистрированы первые переломы	Макроструктура кортекса	19	+0,268	1,210	НД
Давность перелома кости, из которой взята биопсия	Гистоструктура костной ткани	14	-0,471	2,000	<0,1
Состояние фиксации отломков после перелома	Гистоструктура костной ткани	18	-0,443	2,100	<0,1
Медикаментозная терапия НО	Перестройка костной ткани	18	-0,471	2,268	<0,05
Клинико-лабораторные данные — морфология					
Содержание кальция в сыворотке крови	Гистоструктура костной ткани	18	+0,267	1,177	НД
Содержание кальция в сыворотке крови	Регенераты в отломке	18	+0,333	1,500	НД
Содержание фосфора в сыворотке крови	Гистоструктура костной ткани	18	-0,329	1,477	НД
Содержание фосфора в моче	Гистоструктура костной ткани	17	+0,311	1,347	НД
Содержание фосфора в моче	Регенераты в отломке	17	+0,292	1,257	НД

Примечания: \* — полные названия и градации показателей — см. табл. 3, 4;  $r_a$  — значение тетрахорического показателя связи;  $t_\phi$  — фактическое значение критерия Стьюдента при оценке достоверности параметра связи  $r_a$ ;  $p$  — вероятность ошибки при вычислении параметра связи; НД — различия недостоверны при имеющемся числе наблюдений

кул на 41–57% и толщины трабекул на 15–27% по сравнению с возрастной нормой. Регрессионный анализ показал, что число трабекул не изменяется с возрастом как у больных НО, так и у здоровых лиц. Средний параметр ежегодного прироста толщины трабекул в норме составил 5,8 мкм, у больных НО I типа — 3,6 мкм, а у больных НО III и IV типов прирост толщины трабекул оказался минимальным. Толщина кортекса илиобиоптата у больных НО I типа была снижена в среднем на 14%. Баланс процесса ремоделирования кости у больных НО I типа был в меньшей степени положительным, чем в норме, и близким к нулю при НО III и IV типов. Показатели ГМС поверхностной активности при всех типах НО были повышены, что свидетельствует об увеличении участия единиц ремоделирования кости. В то же время авторами не обнаружено сдвигов параметров минерализации матрикса при ремоделировании костной ткани. Таким образом, изучение показателей ГМС позволило установить у больных НО нарушение всех трех механизмов, которые в норме обеспечивают увеличение костной массы в детском возрасте: моделирования внешних

размеров и формы кости, образования вторичных трабекул путем энхондральной оссификации, утолщения трабекул вследствие перестройки [12, 13].

Приведенные данные ГМС дополняются результатами обследования больных НО *in vivo* методом количественной компьютерной томографии лучевой кости. У больных НО локальная минеральная плотность кости в шейке бедренной кости и поясничном позвонке были достоверно ниже, чем у нормальных лиц (на 38% и 32% соответственно); также на 32% снижен объем губчатой костной ткани в дистальном отделе лучевой кости; значительно снижены параметры поперечной площади среза, площади кортекса вместе с индексом связанной резистентности к излому — в проксимальном отделе лучевой кости. Однако объемная плотность кортекса у больных НО оказалась незначительно выше, чем в норме. Приведенные данные позволяют предположить, что при НО наиболее вероятным дефектом является невозможность достигнуть адекватной толщины кортекса длинной кости и поддерживать нормальную объемную плотность губчатой кости [9].



Выполненное нами клинико-морфологическое исследование позволило осветить новый аспект проблемы: количественные особенности патологии костей и корреляционные зависимости между некоторыми клиническими, клинико-лабораторными и морфологическими показателями, которые в совокупности комплексно характеризуют нарушения обмена и структуры костей у больных несовершенным остеогенезом.

### Выводы

Патология костей, наиболее часто подвергающихся переломам и искривлениям при несовершенном остеогенезе, проявляется как в нарушениях макроструктуры кости как органа, так и гистоструктуры костной ткани: значительной спонгизации компактного вещества, обилии незрелой ретикулофиброзной костной ткани, более или менее выраженной гиперцеллюлярности как ретикулофиброзной, так и пластинчатой костной ткани.

При гистологическом исследовании поврежденных костей больных НО отмечаются вариации встречаемости таких признаков патологии, как спонгизация компактного вещества, преобладание определенного типа костной ткани — компактной или ретикулофиброзной, преобладание признаков фазы остеорезорбции или остеогенеза циклов перестройки, наличие костных регенератов.

Из клинических показателей достоверные различия средних величин в группах больных НО I и III типов установлены для общего (суммарного) числа переломов во всех костях скелета, для других показателей различия средних параметров оказались статистически недостоверны.

Из корреляционных связей в парах градиционных клинических, клинико-лабораторных и морфологических показателей отрицательная достоверная связь с параметром тесноты, приближающимся к средней, установлена между особенностями медикаментозной терапии больных НО («Остеогенон» и витамин D или другие препараты) и преобладающими признаками перестройки костной ткани (преобладание признаков остеорезорбции или остеогенеза). Большинство других пар показателей обнаруживает параметры слабой или очень слабой корреляционной связи.

### Литература

1. Волков М.В. Несовершенное костеобразование [Текст] / М.В. Волков, Н.Н. Нефедьева. — М.: Медицина, 1974. — 119 с.
2. Дифференциальная диагностика врожденных форм несовершенного остеогенеза у детей [Текст] / О.К. Головкин, Е.М. Левицкая, И.А. Малеева и др. // Проблемы остеологии. — 2001. — № 3. — С. 52–54.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике [Текст] / В.С. Камышников. — М.: Медпрессинформ, 2004. — 911 с.
4. Осипенкова-Вичтомова Т.К. Костная ткань при несовершенном остеогенезе (светооптическое и электронно-микроскопическое исследование) [Текст] / Т.К. Осипенкова-Вичтомова // Арх. пат. — 2006. — № 3. — С. 20–25.
5. Ревелл П.А. Несовершенное костеобразование [Текст] / П.А. Ревелл // Патология кости. — М.: Медицина, 1993. — С. 70–76.
6. Bullough P.G. Nonneoplastic Diseases of Bones [Text] / P.G. Bullough // Diagnostic Surgical Pathology [ed. S.S. Sternberg]. — 3-rd Ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — V. 1. — P. 243–261.
7. A morphometric analysis of osteoid collagen fibril diameter in osteogenesis imperfecta [Text] / J.P. Cassella, P. Barber, A.C. Catterall, Ali S. Yousufi // Bone. — 1994. — V. 15, N 3. — P. 329–334.
8. Falvo K.A. Osteogenesis imperfecta: a histometric analysis [Text] / K.A. Falvo, P.G. Bullough // J. Bone and Joint Surg. — 1973. — V. 55-A, N 2. — P. 275–286.
9. The volumetric bone density and cortical thickness in adult patients affected by osteogenesis imperfecta [Text] / D. Gatti, F. Colapietro, E. Fracassi et al. // J. Clin. Densitometry. — 2003. — V. 6, N 2. — P. 173–177.
10. Malluche H.H. Osteogenesis imperfecta [Text] / H.H. Malluche, M.-C. Faugere // Atlas of Mineralized Bone Histology. — Basel: Karger, 1986. — P. 109–111.
11. Martin E. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology [Text] / E. Martin, J.R. Shapiro // Curr. Osteoporos. Rep. — 2007. — V. 5, N 3. — P. 91–97.
12. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta [Text] / F. Rauch, R. Travers, A.M. Parfitt, F.H. Glorieux // Bone. — 2000. — V. 26, N 6. — P. 581–589.
13. The effects of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta [Text] / J.R. Shapiro, E.F. McCarthy, K. Rossiter et al. // Calcif. Tissue Int. — 2003. — V. 72, N 2. — P. 103–112.
14. Sillence D.O. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta [Text] / D.O. Sillence, A. Senn, D.M. Danks // J. Med. Genetics. — 1979. — V. 16, N 2. — P. 101–116.
15. Osteogenesis imperfecta: comparison of molecular defects with bone histological changes [Text] / R. Sztrolovics, F.H. Glorieux, R. Travers et al. // Bone. — 1994. — V. 15, N 3. — P. 321–328.
16. Osteogenesis imperfecta and its molecular diagnosis by determination of mutations of type I collagen genes [Text] / E. Tedeschi, F. Antoniazzi, G. Ventun et al. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2006. — V. 4, N 1. — P. 40–46.