

В.В. Григоровський, Ю.М. Гук, В.В. Стельмах, А.М. Зима, Д.М. Мороз

## Патоморфологічні зміни, частота їх виявлення та кореляційні залежності в біоптатах довгих кісток у хворих на недосконалий остеогенез

ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України», м. Київ

**Ключові слова:** недосконалий остеогенез, біопсія кісток, патоморфологічне дослідження, частота патологічних змін, кореляції патологічних змін.

За результатами гістологічного та напівкількісного морфометричного дослідження 20 біоптатів довгих кісток від хворих на недосконалий остеогенез (НО) різних типів встановлено патоморфологічні особливості кісткової тканини, частоти виявлення патологічних змін та кореляційні залежності між окремими морфологічними показниками при цьому захворюванні. Визначено, що найхарактерніші морфологічні ознаки ураження кісткової тканини при НО полягають у значній спонгізації компактної речовини внаслідок персистування перебудови, великій кількості незрілої ретикулофіброзної кісткової тканини, гіперцелюлярності як ретикулофіброзної, так і пластинчасто-остеонної кісткової тканини. Патологічні процеси та стани, гістологічні ознаки яких трапляються в біоптатах кісток хворих на НО: фіброзування резорбційних і кістковомозкових порожнин, дрібноосередковий остеонекрози, великоосередковий остеомерулярні некрози (травматичні інфаркти кісток), осередки дистрофічного звапнення, псевдоартроз. З кореляційних зв'язків у парах градаційних морфологічних показників вірогідний позитивний зв'язок середньої тісноти встановлено між гістоструктурою кісткової тканини і наявністю кісткових регенератів; негативний вірогідний зв'язок з параметром тісноти, що наближається до середнього, – між макроструктурою кортекса та наявністю кісткових регенератів.

### Патоморфологические изменения, частота их выявления и корреляционные зависимости в биоптатах длинных костей у больных несовершенным остеогенезом

В.В. Григоровский, Ю.Н. Гук, В.В. Стельмах, А.Н. Зима, Д.Н. Мороз

По результатам гистологического и полуколичественного морфометричного исследования 20 биоптатов длинных костей от больных несовершенным остеогенезом (НО) разных типов установлены патоморфологические особенности костной ткани, частоты встречаемости патологических изменений и корреляционные зависимости между отдельными морфологическими показателями при этом заболевании. Определено, что наиболее характерные морфологические признаки поражения костной ткани при НО заключаются в значительной спонгизации компактного вещества вследствие персистирования перестройки, большом количестве незрелой ретикулофиброзной костной ткани, гиперцелюлярности как ретикулофиброзной, так и пластинчато-остеонной костной ткани. Патологические процессы и состояния, гистологические признаки которых наблюдаются в биоптатах костей больных: фибрирование резорбционных и костномозговых полостей, мелкоочаговые остеонекрозы, крупноочаговые остеомерулярные некрозы (травматические инфаркты костей), участки дистрофического обызвествления, псевдоартроз. Из корреляционных связей в парах градационных морфологических показателей достоверная положительная связь средней тесноты установлена между гистоструктурой костной ткани и наличием костных регенератов; отрицательная достоверная связь с параметром тесноты, приближающемся к средней, – между макроструктурой кортекса и наличием костных регенератов.

**Ключевые слова:** несовершенный остеогенез, биопсия костей, патоморфологическое исследование, частота патологических изменений, корреляция патологических изменений.

*Патология. – 2010. – Т. 7., №1. – С. 28-34*

### Pathomorphologic changes, frequency of their occurrence and correlative dependences in biopsy material of long bones in patients with osteogenesis imperfecta

V.V. Grygorovsky, Y.N. Guk, V.V. Stelmakh, A.N. Zima, D.N. Moroz

In accordance with the results of histologic and semiquantitative morphometric investigation of 20 biopsies of long bones in patients with various types of osteogenesis imperfecta (OI), pathomorphologic features of osseous tissue, frequency of pathologic changes occurrence and correlative dependences between some morphologic indices in this disease have been found. It was determined that most typical morphologic signs of osseous tissue lesion in OI are: considerable spongization of the compact bony tissue in consequence of persistent reconstruction, a large amount of immature reticulofibrous (woven) osseous tissue, hypercellularity both of reticulofibrous and lamellar-osteonic osseous tissue. Pathologic processes and conditions, histologic signs of which are observed in biopsies of patients' bones, are the following: fibrosing of resorption and medullary cavities, fine-focal osteonecroses, large-focal osteomedullary necroses (traumatic infarction of bones), the loci of dystrophic calcification, pseudarthrosis. On the basis of relations in the pairs of gradual morphologic indices a significant positive correlation of moderate closeness was established between histostructure of osseous tissue and the presence of bony regenerates; a significant negative correlation with the closeness parameter approaching to the moderate value was found between bone cortex macrostructure and the presence of bony regenerates.

**Key words:** osteogenesis imperfecta, bone biopsy, pathomorphologic investigation, frequency of pathologic changes, correlations of pathologic changes.

*Pathologia. 2010; 7(1): 28-34*

Недосконалий остеогенез (НО) – група генетичних захворювань, за яких, в основному, уражуються кістки скелета. Назва «недосконалий остеогенез» передбачає, у широкому розумінні, неправильне формування кісткової тканини. Люди, які хворіють на НО, мають ламкі кістки, що часто ламаються при незначній

травмі або взагалі без помітної причини [3,4,13,15]. Часто спостерігаються множинні переломи, а в найтяжчих випадках виникають у період ембріонального розвитку організму. У більш легких випадках протягом усього життя хворого може статися всього кілька переломів [2,4,13].

Причиною НО є мутації генів COL1A1, COL1A2, CRTAP і LEPRE1. Мутації генів COL1A1 й COL1A2 відповідальні за більш ніж 90% всіх випадків НО, при цьому порушується вироблення протеїнів, використовуваних при синтезі колагену I-го типу, що найбільшою мірою представлений у кістковій тканині, шкірі та інших дериватах сполучної тканини [1,9,14].

Найважливіше значення для встановлення сутності ураження кісткової й інших тканин у хворих на НО мали патоморфологічні дослідження. Цілі скелети й фрагменти патологічно зміненої кісткової тканини ставали об'єктом морфологічних досліджень, які були виконані на різному за обсягом та інформативності матеріалі [2,7,8,11,12].

Докладні дослідження гістологічних особливостей кісткової тканини у хворих на НО й кореляційних залежностей між ними у літературі відсутні. Це насамперед стосується досліджень кісткової тканини біоптатів кінців уламків кісток і регенератів, що утворилися на місцях колишніх переломів.

**Мета роботи:** на основі вивчення гістологічних змін і застосування якісно-напівкількісних показників стану кісткової тканини хворих на недосконалий остеогенез встановити частоту виявлення окремих патологічних змін, показники їхньої сполучуваності (кореляції) між собою, що важливо для гістологічної діагностики та клінічної оцінки тяжкості цього захворювання.

#### Матеріали і методи

Матеріалом нашого дослідження стали 20 біоптатів (резектатів) різних кісток від 16 хворих на НО різних типів, які були отримані при корегувальних операціях з приводу викривлень кісток або при металоостеосинтезі

після патологічних переломів, а також одного плоду 21 тижня з ознаками внутрішньоутробних переломів (табл. 1).

Трьом хворим проведено гістологічне дослідження двох біоптатів, одержаних у різний час. Розміри резектованих фрагментів не перевищували 1x1,5 см. Тканини фіксували в 10% розчині формаліну, піддавали декальцинації в 5% азотній кислоті, після відповідної гістологічної провідки заливали в целоїдин, одержували зрізи товщиною 10 мкм, які фарбували гематоксилін-еозином і гематоксилін-пікрофуксином за ван Гізоном. Крім вивчення зрізів за методом світлого поля, виконували поляризаційно-мікроскопічне дослідження. За результатами гістологічного дослідження виділяли якісно-напівкількісні градації низки морфологічних показників (табл. 2), проводили частотний аналіз виявлення певних змін у біопсійному матеріалі й кореляційний аналіз сполучуваності окремих морфологічних показників з обчисленням параметрів тетрагоричного показника зв'язку, його знака й ступеня вірогідності [6].

Патоморфологічні зміни в біоптатах кісток. За тканинним складом, відношенням до частини ураженої кістки, ступенем топографічності досліджений морфологічний матеріал був неоднорідним. Частина біоптатів містила фрагменти діафізів довгих кісток з чітко вираженою компактною речовиною у поздовжньо або поперечно вирізаних блоках (рис. 1, кольор. вкладка 3). Кортекс у більшості біоптатів мав більш-менш виражені морфологічні ознаки перебудови (рис. 2, кольор. вкладка 3), у деяких біоптатах чітко диференціювалися компактний кортекс і губчаста

Таблиця 1

#### Розподіл клініко-морфологічного матеріалу за віковими групами та органами, з яких було взято біоптати

Вікові періоди хворих, років	Біоптатів від хворих різної статі		Біоптатів з різних кісток скелета			Всього біоптатів від хворих обох статей за віковими періодами
	Чоловіч.	Жіноч.	Стегнова кістка	Великогомілкова кістка	Променева кістка	
Недосконалий остеогенез I типу						
0-10 включно	5	–	3	2	–	5
11-20 включно	2	5	3	4	–	7
21 та більше	–	2	–	2	–	2
Всього	7	7	6	8	–	14
Недосконалий остеогенез II типу						
0-10 включно	1*	–	1	–	–	1
11-20 включно	–	–	–	–	–	–
21 та більше	–	–	–	–	–	–
Всього	1	–	1	–	–	1
Недосконалий остеогенез III типу						
0-10 включно	1	1	1	1	–	2
11-20 включно	2	–	1	1	–	2
21 та більше	–	1	–	–	1	1
Всього	3	2	2	2	1	5
Сумарно за різними типами НО	11	9	9	10	1	20

Примітка: \* – плід 21 тижнів вагітності.

**Кількість біоптатів та частота їх розподілу за окремими градаціями якісно-напівкількісних параметрів морфологічних показників у хворих на недосконалий остеогенез всіх типів**

Основні морфологічні показники стану тканин біоптата	Опис градацій або альтернативних станів морфологічних показників	Число біоптатів, віднесених до кожної градації, або альтернативи із загального числа інформативних біоптатів	Частота виявлення певної градації патологічних змін, % від числа інформативних біоптатів
Макроструктура кортекса, оцінка за переважанням	Кортекс добре сформований	13	68,40
	Кортекс різко спонгізований, без чітких кордонів переходить у спонгіозу	6	31,60
	Всього враховано біоптатів	19*	100,00
Гістоструктура кісткової тканини в біоптаті, оцінка за переважанням певного виду	Пластинчасто-остеонна	14	70,00
	Незріла ретикулофіброзна	6	30,00
	Всього враховано біоптатів	20*	100,00
Перебудова кісткової тканини, оцінка за переважанням	Добре виражена, з переважанням остеорезорбції	5	29,40
	Добре виражена, з перевагою остеогенезу	12	70,60
	Всього враховано біоптатів	17*	100,00
Регенерати в діяфізі кістки	Відсутні	10	50,00
	Присутні нарізно (ендостальний або періостальний) або спільно	10	50,00
	Всього враховано біоптатів	20*	100,00
Деякі патологічні процеси, виявлені у тканинах біоптатів**	Інтерстиційні остеонекрози дрібноосередкові	8	42,10
	Остеонекрози великоосередкові (травматичні інфаркти кістки)	1	5,30
	Осередки звапнення некротичного кісткового мозку	1	5,30
	Псевдартроз	1	5,30
	Фібрування резорбційних порожнин	16	84,20
	Всього враховано біоптатів	19**	100,00

Примітка:

\* – враховані всі інформативні біоптати на альтернативній основі;

\*\* – патологічні зміни кісткової тканини враховували не як альтернативні, а як самостійні, доповнюючі.

спонгіоза, в інших кортекс був різко рарифікований і поступово переходив у спонгіозу центральних відділів кістки (рис. 3, кольор. вкладка 3). В окремих випадках у біоптатах були присутні досить об'ємні ендостальний і періостальний регенерати, причому їхня сумарна товщина перевищувала товщину зміненої компактної речовини, в якій, як правило, містилися великі резорбційні порожнини. Кістковий мозок у каналі діяфіза або кістковомозкових порожнинах спонгіози й регенератів був переважно жовтим або змішаним, з більш-менш великими ділянками волокнистого; у резорбційних порожнинах, особливо за сильно вираженої рарифікації кортекса, часто містилася пухка волокниста сполучна тканина.

Фрагмент тканини стегнової кістки плода 21 тижня вагітності являв собою різко спонгізовану кісткову тканину, побудовану з незрілої ретикулофіброзної кісткової тканини (РФКТ), в глибині якої у багатьох місцях траплялися інтерстиційні острівці хряща – рештки попередньої хрящової моделі кістки.

Біоптат пухлиноподібного гіпертрофованого регенерату з великогомілкової кістки хворого 7 років складався з дрібних кісткових перекладок, побудованих із РФКТ, з ознаками активного остеогенезу.

У частині біоптатів був чітко виражений пластинчасто-остеонний характер кісткової тканини (рис. 4, кольор. вкладка 3), причому добре визначався зовнішній шар генеральних пластинок, глибше розташовувався остеонний шар кортексу. Характерною, проте не у всіх випадках добре вираженою особливістю гістоструктури кісткової тканини хворих на НО, була велика кількість поліморфних вставних структур, поряд з добре окресленими остеонами. Кордони остеонів і вставних структур пластинчастої кісткової тканини звичайно були підкреслені гіпермінералізованими цементальними лініями, що місцями створювали мозаїчний вигляд зрізу (рис. 4, кольор. вкладка 3). У фрагментах кісток, де переважала кісткова тканина пластинчасто-остеонної будови, відзначалася незначна гіперцелюлярність кісткової тка-

нини. На стінках резорбційних порожнин, вистелених смужками немінералізованого остеоїда, непостійно траплялися пухкі скупчення остеобластів, властивих ділянкам з підвищеною активністю остеогенезу.

Незважаючи на пластинчастий характер остеонів, поляризаційно-оптичні властивості колагенових волокон у пластинках були значно змінені. Колагенові пластинки основної кісткової речовини мали знижену анізотропію, аж до повної її відсутності; місцями траплялися нечітко окреслені інтерстиційні ділянки добре вираженої анізотропії колагенових волокон, але вони звичайно спостерігалися менш регулярно, ніж у нормальній кістці й у поляризованому світлі мали дрібноплямистий вигляд (рис. 5, кольор. вкладка 3).

Як у тканині пластинчасто-остеоонній, так і у РФКТ спостерігалась гіперцелюлярність порівняно з нормальною кістковою тканиною осіб того ж віку. У РФКТ хворих на НО остеоцитарні лакуни були особливо великих розмірів, з підкресленою гіпермінералізацією стінок, остеоцити – з великими округло-овальними ядрами (рис. 6, кольор. вкладка 4). На стінках резорбційних порожнин і кісткових перекладок зустрічалися скупчення сплюснених остеобластів, рідко у вигляді частоколу, порівняно часто – багатоядерні остеокласти звичайного вигляду.

У більшості біоптатів кісток від хворих з НО визначалися добре виражені ознаки тривалої перебудови у вигляді об'ємних резорбційних порожнин (рис. 3, б), або клітинної активності на поверхні кісткових перекладок. Вистилка внутрішніх поверхонь резорбційних порожнин була неоднорідною, що свідчить про переважання процесів, властивих окремим фазам перебудови: численні остеокласти на гладенькій поверхні або в порожнинах резорбційних лакун свідчили про перевагу фази

остеорезорбції (рис. 6, кольор. вкладка 4); присутність скупчень сплюснених або кубоподібних остеобластів свідчило про переважання в даному місці остеогенезу (рис. 8, кольор. вкладка 4).

Половина досліджених біоптатів містила елементи кісткових регенератів, порівну випадків ендостального та періостального; регенерати були асимільовані з поверхні кортексу. Гістоструктура ендостального та періостального кісткових регенератів в ушкоджених кістках розрізнялася: ендостальний формував відносно однорідну дрібнотрабекулярну сітку; періостальний був утворений товщими, вертикальними до поверхні кортекса перекладками спікулярного характеру. В одному випадку гіпертрофований періостальний регенерат різко виступав у параоссальні м'які тканини (рис. 7).

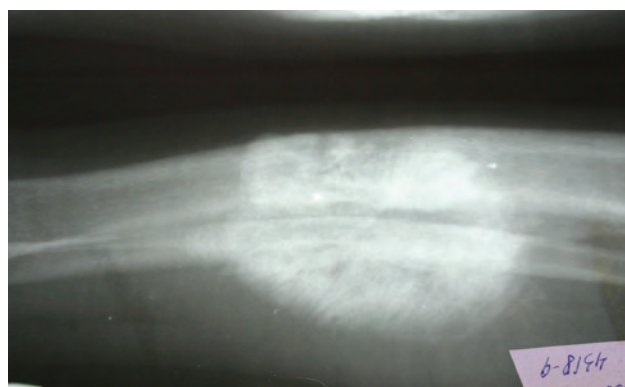


Рис. 7. Великий остеосаркомоподібний періостальний регенерат (позначений стрілкою) у діафізі великогомілкової кістки через 2 міс. після неповного перелому. Фото рентгенограми кісток гомілки хворого 7 років.

Таблиця 3

**Кількість біоптатів та частоти їх розподілу за окремими градаціями якісно-напівкількісних параметрів морфологічних показників у хворих на НО I та III типів та їх порівняння (повну назву показників та градації – див. табл. 2)**

Основні морфологічні показники стану тканин біоптата	Опис градацій або альтернативних станів морфологічних показників	Недосконалий остеогенез I типу		Недосконалий остеогенез III типу		Статистичні порівняння відмінностей частот виявлення *	
		Число біоптатів, віднесених до кожної градації, з загальної кількості інформативних біоптатів	Частота виявлення кожної градації, % від числа інформативних біоптатів	Число біоптатів, віднесених до кожної градації, з загальної кількості інформативних біоптатів	Частота виявлення кожної градації, % від числа інформативних біоптатів	Імовірність помилки при оцінці відмінностей частот у групах порівняння	Оцінка ймовірності помилки
Макроструктура кортекса	Кортекс добре сформований	9	75,00	4	66,67	0,385	НВ > 0,1
	Кортекс різко спонгізований	3	25,00	2	33,34		
	Всього враховано біоптатів	12	100,00	6	100,00		
Гістоструктура кісткової тканини	Пластинчасто-остеоонна	9	75,00	5	83,33	0,431	НВ > 0,1
	Незріла ретикулофіброзна	3	25,00	1	16,67		
	Всього враховано біоптатів	12	100,00	6	100,00		
Перебудова кісткової тканини	Переважає остеорезорбція	3	25,00	3	50,00	0,237	НВ > 0,1
	Переважає остеогенез	9	75,00	3	50,00		
	Всього враховано біоптатів	12	100,00	6	100,00		
Регенерати	Відсутні	7	58,33	2	33,33	0,244	НВ > 0,1
	Присутні	5	41,67	4	66,67		
	Всього враховано біоптатів	12	100,00	6	100,00		

Примітки: \* – визначення ймовірності помилки при оцінці відмінностей частот у групах порівняння за критерієм Фішера для малих вибірок [5]; НВ – відмінності частот виявлення в групах порівняння невірні за наявного числа випадків.

Гістологічно виявлено, що перекладки губчастого регенерата в основному тонкі, хаотично розташовані, у міжтрабекулярних проміжках містився гіпоцелюлярний різко набряклий кістковий мозок і великі, з широкими просвітами синусоїдно-венозні судини. На поверхні перекладок у багатьох місцях розташовувалися скупчення остеобластів без ознак клітинного атипізму (рис. 8).

Окрім системних патологічних змін кісткової тканини в біоптатах від хворих на НО простежували прояви віддалених наслідків травми кістки. Найчастіше спостерігалось фіброзування резорбційних і кістковомозкових порожнин кісткових регенератів, причому ступінь зрілості фіброзної тканини варіював від пухкої неоформленої, набряклої або міксоїдно зміненої, або добре васкуляризованої до щільнішої, з колагеновими жмутками й помірною кількістю фібробластів. Удвічі рідше ніж фіброзування у кістковій тканині кортекса, що мала характер як пластинчасто-остеонної, так і РФКТ, траплялися інтерстиційні остеонекрози у вигляді не відмежованих від навколишньої кісткової тканини ділянок, позбавлених остеоцитів, з порожніми остеоцитарними лакунами.

Одиничні біоптати містили елементи псевдоартрозу та великого давнього кістково-кістковомозкового травматичного інфаркту кінця уламка. Осередок інфаркту включав некротизовані кісткові перекладки спонгіози, між якими містився некротизований, зі значним дистрофічним звапненням, жовтий кістковий мозок. Несправжній суглоб великогомілкової кістки хворого 10 років являв характерну морфологічну картину: кортекс кінця уламка було різко рарефіковано, замикальна пластинка на торці уламка практично була відсутня, не утворюючи контур правильної форми, та вкрита набряклою, розволокнуною і частково деструйованою фіброзною й фіброзно-хрящовою тканиною з численними щілиноподібними заглибинами та ворсинкоподібними

виростами, що відмежовували порожнину неоартроза неправильної форми.

Частоти виявлення патологічних змін окремих градацій у біоптатах та їх порівняння в групах хворих на НО різних типів (табл. 2, 3). У двох третинах всіх біопсійних випадків кортекс був добре сформований, хоча й містив гістологічні ознаки посиленої остеорезорбції; в одній третині кортекс був різко спонгізований і без чіткої границі переходив у спонгіозу. Приблизно таке ж співвідношення виявлення в біоптатах кісткової тканини з переважанням певної гістоструктури: біоптати з переважанням тканини пластинчасто-остеонної будови виявлялися вдвічі частіше, ніж біоптати з переважанням РФКТ. Набагато частіше, ніж випадки з переважанням фази остеорезорбції, у біопсійному матеріалі траплялися випадки з переважанням фази остеогенезу процесу перебудови. Випадків біопсій, де в резектованих фрагментах кісток були присутні або відсутні кісткові регенерати різного ступеня зрілості, у нашому матеріалі було порівну.

Порівняння частот виявлення окремих градацій морфологічних змін у групах хворих на НО I і III типів подано в табл. 3. Всі зазначені розбіжності частот виявлення окремих морфологічних показників у групах порівняння виявилися невірні при оцінці за критерієм Фішера для малих вибірок, при наявному числі спостережень.

Кореляційні залежності морфологічних показників біоптатів. Із шести вивчених пар показників «морфологія-морфологія» (табл. 4) у трьох парах визначено параметри тетракоричного показника зв'язку з абсолютними значеннями більше ніж 0,4, тобто зв'язки, що наближаються до значень середньої сили (наприклад, +0,567); два з трьох параметрів показника виявилися вірогідними. Так, наявність сильно спонгізованого кортекса в біоптаті приблизно в половині спостережень

Таблиця 4

**Результати кореляційного аналізу зв'язків між окремими морфологічними показниками ураження кісток у хворих на недосконалий остеогенез (градації показників – див. табл. 2)**

Перший показник*	Другий показник*	n, число врахованих випадків біопсій	Тетракоричний показник зв'язку Пірсона та вірогідність його параметра		
			r <sub>a</sub>	t <sub>ф</sub>	Оцінка вірогідності r при k=n-1 <sup>a</sup>
Макроструктура кортекса	Гістоструктура кісткової тканини	19	-0,149	0,656	НВ
Макроструктура кортекса	Перебудова кісткової тканини	19	-0,218	0,973	НВ
Макроструктура кортекса	Регенерати	19	<b>-0,489</b>	<b>2,440</b>	<b>&lt;0,05</b>
Гістоструктура кісткової тканини	Перебудова кісткової тканини	19	<b>-0,406</b>	<b>1,936</b>	<b>&lt;0,1</b>
Гістоструктура кісткової тканини	Регенерати	19	<b>+0,567</b>	<b>3,000</b>	<b>&lt;0,01</b>
Перебудова кісткової тканини	Регенерати	19	-0,036	0,156	НВ

Примітки:

\* – повні назви та градації показників – див. табл. 2;

r – значення тетракоричного показника зв'язку;

t<sub>ф</sub><sup>a</sup> – фактичне значення критерію Стьюдента при оцінці вірогідності параметра зв'язку r<sub>a</sub>;

p – імовірність помилки при обчисленні параметра зв'язку;

НВ – значення параметра зв'язку невірні за наявного числа випадків.

вірогідно поєднувалася з присутністю регенератів у фрагментах біоптата; в іншій половині випадків таке сполучення уявляється невизначеним. Пластинчасто-остеонний характер гістоструктури кортексу приблизно в 40% випадків поєднаний з переважанням ознак фази остеогенезу перебудови (невірогідно при наявному числі біоптатів). Переважання в кортексі біоптата РФКТ більш ніж у 56% випадків вірогідно сполучалося з наявністю регенератів у біоптованих фрагментах; в інших випадках кореляція уявляється невизначеною.

#### Обговорення результатів дослідження

Проведене нами клініко-морфологічне дослідження кісткової тканини біоптатів від хворих різними типами НО виявило значну неоднорідність будови уражених кісток, що реєструвалася на різних структурних рівнях: органному, тканинному, клітинному. Найбільш глибокі зміни, що зумовлюють зниження механічної міцності при звичайних навантаженнях на кістку, виявлені в діафізарних відділах: частина кістки, яка в нормі визначає основну частку її міцності внаслідок впливу низки умов виявляє її значне ослаблення, що лежить в основі схильності до спонтанних переломів. Кортекс довгих кісток у хворих на НО, залежно від типу захворювання, віку хворого, терміну початку маніфестації симптомів, більшою або меншою мірою є рарифікованим, несе ознаки активних процесів триваючої перебудови з утворенням об'ємних резорбційних порожнин, на стінках яких виявляються ознаки остеокластичної резорбції або остеогенезу.

Морфологічні порушення гістоструктури при НО досить неоднорідні й варіюють від незначної гіперцелюлярності кісткової тканини, що зберігає пластинчасто-остеонний характер та мало відрізняється від гістоструктури нормальної кісткової тканини людей відповідного віку, аж до глибоких якісно-кількісних порушень, що виражаються у вмісті значної кількості незрілої РФКТ в кортексі довгих кісток. Підвищений вміст РФКТ, що має значно меншу механічну міцність у порівнянні з кістковою тканиною пластинчасто-остеонної будови, зумовлює частіші переломи кісток, у тому числі, при звичайному руховому стереотипі й середньому ступені м'язової активності [3,4,10,13].

Репаративна реакція в кінцях уламків після спонтанних переломів кісток у хворих на НО не призводить до утворення повноцінних кісткових регенератів, що закономірно піддаються компактизації в процесі дозрівання й органотипової перебудови, навпаки, регенерати, побудовані з пористої, тонкотрабекулярної РФКТ, повільно компактизуються в процесі перебудови. До того ж у частині випадків спонтанних, звичайно – закритих, переломів у хворих на НО, ймовірно, відбувається ушкодження внутрішньоорганних магістралей головних живильних артерій довгих кісток, що призводить до виникнення травматичних кістково-кісткомозкових інфарктів – такі одиничні випадки спостерігалися й у нашому матеріалі [5]. Персистування остеомерулярних некрозів у кінцях уламків викликає тривалі цикли

патологічної перебудови з переважанням остеорезорбції, що може ще значніше зменшувати механічну міцність діафіза довгої кістки, ніж до перелому. Таким чином, механічні властивості кістки, незважаючи на наявність доволі об'ємних періостальних регенератів, у хворих на НО тривалий час виявляються зниженими, що підтримує небезпеку повторних переломів.

Виконане нами клініко-морфологічне дослідження фрагментів ушкоджених кісток у хворих на НО дозволило визначити новий аспект проблеми: вивчення кількісних особливостей патології кісток і кореляційних залежностей морфологічних показників ураження кісткової тканини. На підставі об'єктивних даних були встановлені деякі кількісно-морфологічні відмінності в групах порівняння хворих на НО I і III типів, а також сполучуваність (кореляції) морфологічних показників.

#### Висновки

1. Найбільш характерні морфологічні ознаки ураження кісткової тканини при НО полягають у значній спонгізації компактної речовини внаслідок персистування перебудови, значної кількості незрілої ретикулофіброзної кісткової тканини, різною мірою вираженої гіперцелюлярності як ретикулофіброзної, так і пластинчасто-остеонної кісткової тканини.

2. При гістологічному дослідженні ушкоджених кісток хворих на НО відзначаються варіації частот виявлення таких ознак патології, як спонгізація компактної речовини, перевага певного типу кісткової тканини – пластинчасто-остеонної або ретикулофіброзної, перевага ознак фази остеорезорбції або остеогенезу циклів перебудови, наявність кісткових регенератів.

3. Патологічні процеси та стани, гістологічні ознаки яких зустрічаються в біоптатах кісток хворих на НО (по спадінню частоти): фіброзування резорбційних і кісткомозкових порожнин, дрібноосередкові остео-некрози, великоосередкові остеомерулярні некрози (травматичні інфаркти кісток), осередки дистрофічного звапнення, псевдоартроз.

4. З кореляційних зв'язків у парах градаційних морфологічних показників негативний вірогідний зв'язок з параметром тісноти, що наближається до середнього, встановлено між макроструктурою кортекса й наявністю регенератів в уламках, вірогідний позитивний зв'язок середньої тісноти – між гістоструктурою кісткової тканини і наявністю регенератів в уламках.

#### Література

1. Визначення мутації в гені COL1A1 у сім'ї з недосконалим остеогенезом / Qin Wei, He Jun-Xiang, Shi Jin, Xing Qing-He [та ін.] // Acta genet. Sin. – 2005. – V. 32, № 3. – P. 248-252.
2. Виноградова Т.П. Неправильное формирование хрящевой и костной субстанции. Несовершенный остеогенез / Т.П.Виноградова // Многотомное руководство по патологической анатомии. – М.: Медгиз, 1962. – Т. 6: Патологическая анатомия болезней костно-сусливающей системы, мышц и сухожилий. – С. 256-261.
3. Волков М.В. Несовершенное костеобразование / М.В.Волков, Н.Н. Нефедьева. – М.: Медицина, 1974. – 119 с.

4. Волков М.В. Костные системные заболевания / М.В. Волков, Г.П. Юкина, О.Л. Нечволодова // Ортопедия и травматология детского возраста / Ред. М.В. Волков, Г.М. Тер-Егизаров. – М.: Медицина, 1983. – С. 176-248.
5. Григоровський В.В. Острые травматические ишемические поражения костей: патогенез, морфогенез, дифференциальная диагностика / В.В. Григоровський // Журнал АМН України. – 2008. – № 1. – С. 116-133.
6. Иванов Ю.И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микроальбулятурах по программам / Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк. – М.: Медицина, 1990. – 219 с.
7. Осипенкова-Вичтомова Т.К. Костная ткань при несовершенном остеогенезе (светооптическое и электронно-микроскопическое исследование) / Т.К. Осипенкова-Вичтомова // Арх. пат. – 2006. – № 3. – С. 20-25.
8. Ревелл П.А. Несовременное костеобразование / П.А. Ревелл // Патология кости; пер. с англ. – М.: Медицина, 1993. – С. 70-76.
9. Cole W.G. Advances in osteogenesis imperfecta / W.G. Cole // Clin. Orthop. Rel. Res. – 2002. – № 401. – P. 6-16.
10. Falvo K.A. Osteogenesis imperfecta: clinical evaluation and management // K.A. Falvo, L. Root, P.G. Bullough // J. Bone and Joint Surg. – 1974. – V. 56-A, № 4. – P. 783-793.
11. Fitzpatrick L.A. Metabolic and Nontumorous Bone Disorders / L.A. Fitzpatrick // Anderson's Pathology / [Ed. I. Damjanov, J. Linder]. 10-th ed. – V. 2. – St. Louis: Mosby, 1996. – P. 2574-2611.
12. Jaffe H.L. Osteogenesis imperfecta / H.L. Jaffe. Metabolic, degenerative and inflammatory diseases of bones and joints. – München: Urban & Schwarzenberg, 1972. – P. 161-176.
13. Kocher M.S. Osteogenesis imperfecta / M.S. Kocher, F.J. Shapiro // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 1998. – V. 6, № 4. – P. 225-236.
14. Martin E. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology / E. Martin, J.R. Shapiro // Curr. Osteoporos. Rep. – 2007. – V. 5, № 3. – P. 91-97.
15. Whyte M.P. Osteogenesis imperfecta / M.P. Whyte // Disorders of bone and mineral metabolism / [Ed. F.J. Coe, M.J. Favus. – New-York: Raven Press, 1992. – P. 1015-1018.

**Відомості про авторів:**

Григоровський В.В., д.м.н., лікар-патологоанатом вищої категорії, провідний науковий співробітник відділу патоморфології з експериментально-біологічним відділенням ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України» (ІТО).

Гук Ю.М., д.м.н., лікар ортопед-травматолог вищої категорії, керівник відділу ортопедії та травматології дитячого віку ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України» (ІТО).

Стельмах В.В., лікар ортопед-травматолог, завідувач травм пунктом Хмельницької міської дитячої лікарні, аспірант ІТО заочної форми навчання.

Зима А.М., к.м.наук, лікар ортопед-травматолог, науковий співробітник відділу ортопедії та травматології дитячого віку ДУ

Мороз Д.М., лікар ортопед-травматолог 1-ї категорії, молодший науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дітей та підлітків.

**Адреса для листування:**

Григоровський Валерій Володимирович, 01601, Україна, м. Київ, вул. Воровського, 27, ДУ «ІТО АМН України», кімн. 328.

Телефон служб.: 044-4866134, дом.: 044-2458565, моб.: 096-3272224. E-mail: travma@rql.net.ua



*Рис. 1.*

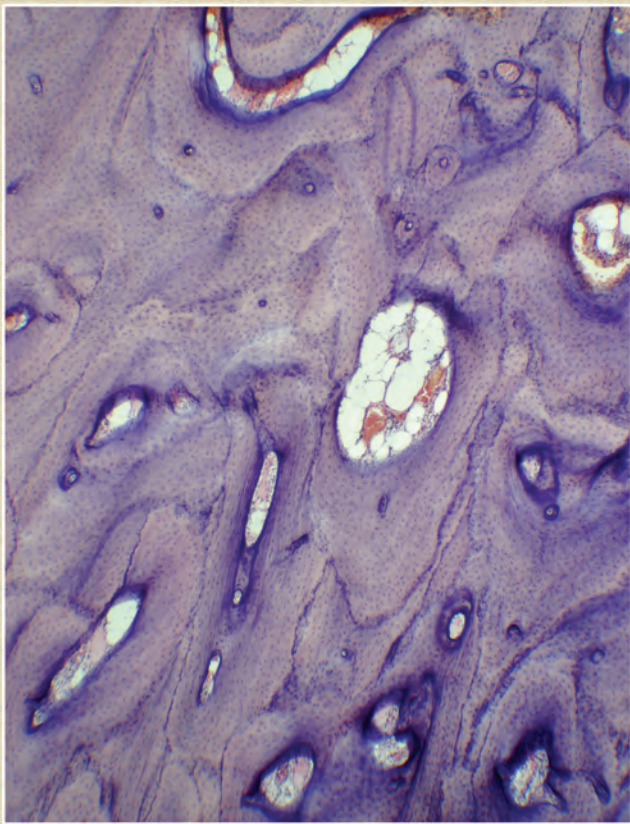


*Рис. 2.*

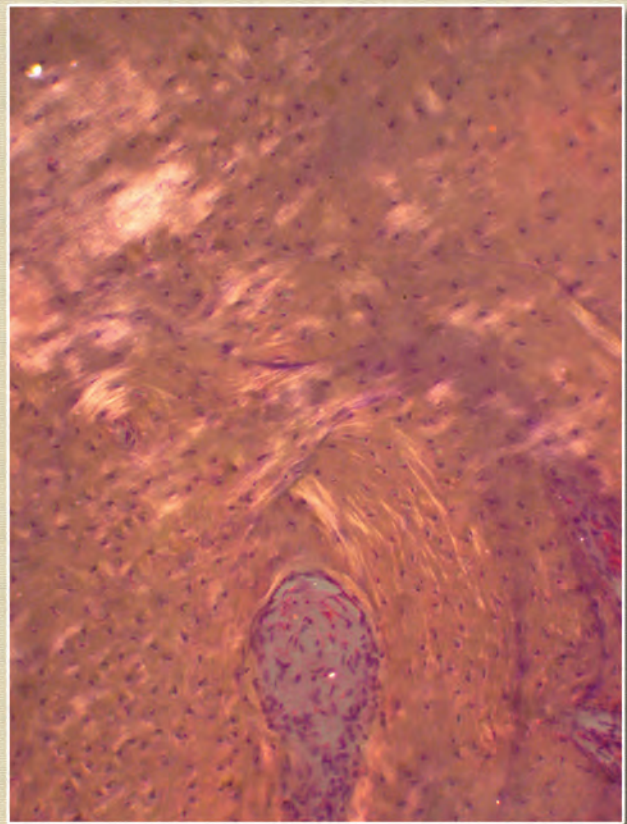


*Рис. 3.*

*Рис. 1.* Неоднорідна товщина й ступінь медулізації кінця уламка променевої кістки хворої 21 року, НО III типу. Збільш. x 10. *Рис. 2.* Відносно добре сформований кортекс діафіза великогомілкової кістки хворого 5 років, з ознаками триваючої перебудови, НО III типу. Збільш. x 12. *Рис. 3.* Виражена спонгізація компактної речовини стегнової кістки хворого 6 років, НО I типу. Збільш. x15. Фарб. *рис. 1,2,3* гематоксилін-еозином.



*Рис. 4.*



*Рис. 5.*

*Рис. 4.* «Мозаїчний» вигляд компактної кісткової тканини великогомілкової кістки хворої 18 років на поперечному зрізі в уламку. НО I типу. Фарб. гематоксилін-еозином, збільш. x 30. *Рис. 5.* Нерегулярного характеру, плямистого вигляду анізотропія колагенових волокон матрикса компактної речовини діафіза променевої кістки хворої 21 року, НО III типу. Фарб. гематоксилін-еозином, поляризаційна мікроскопія, збільш. x 100.

**(Рис. 1-5 до статті В.В. Григоровського і співаєт. «Патоморфологічні зміни, частота їх виявлення...» С. 28-34)**



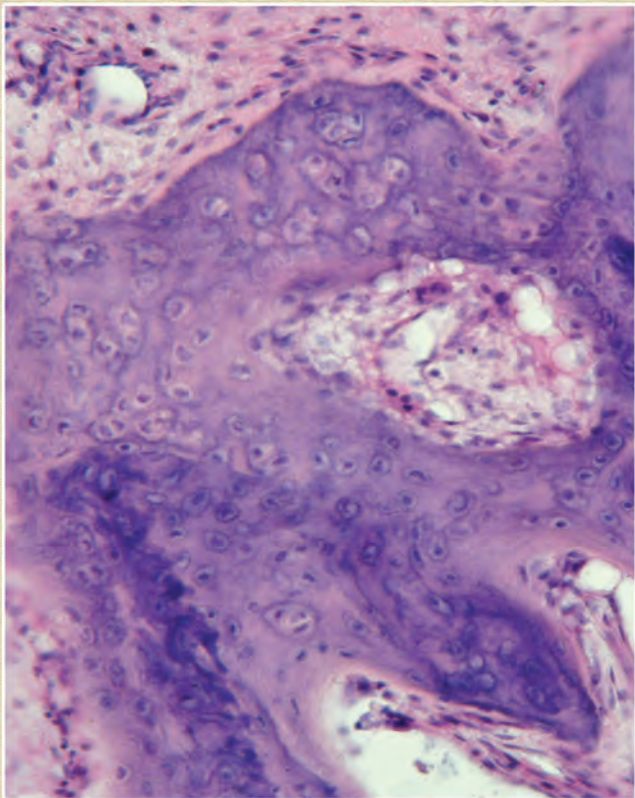


Рис. 6.

Рис. 6. Виражена гіперцелюлярність ретикулофіброзної тканини великогомілкової кістки хворої 12 років та ознаки активної перебудови з переважанням остеорезорбції. НО I типу. Фарб. гематоксилін-еозином, збільш. x 140. Рис. 8. Остеосаркомоподібна кісткова тканина гіперпластичного періостального регенерату великогомілкової кістки хворого 7 років з ділянками вираженої гіперцелюлярності. НО I типу. Фарб. гематоксилін-еозином, збільш. x 200.

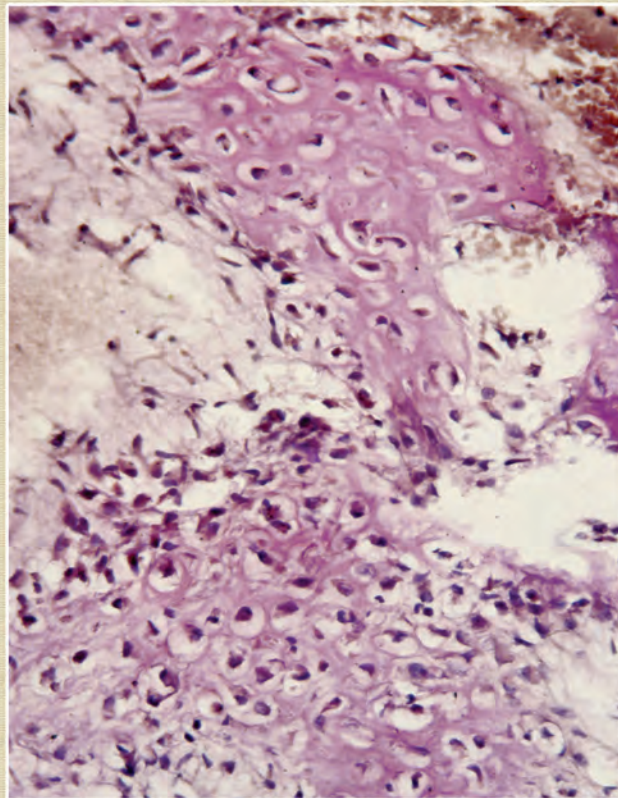


Рис. 8.

(Рис. 6, 8 до статті В.В. Григоровського і співавт. «Патоморфологічні зміни, частота їх виявлення...» С. 28-34)

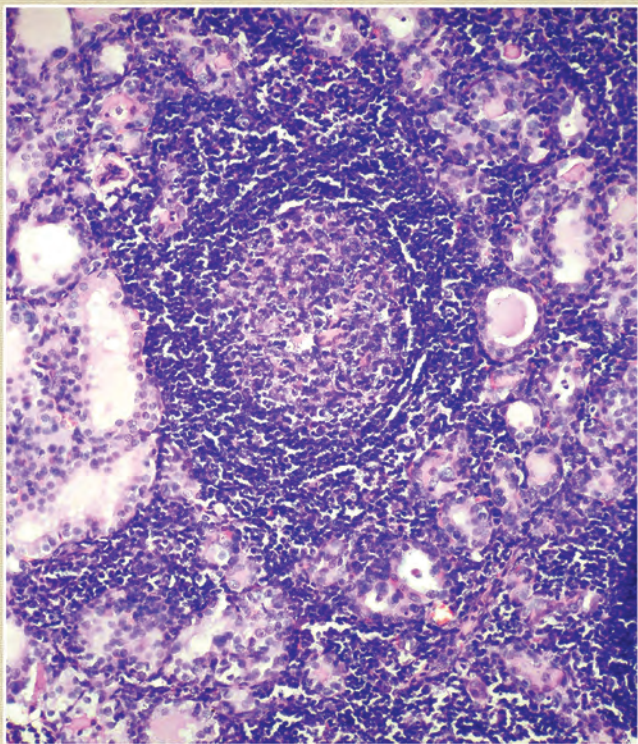


Рис. 1.

Рис. 1. Очаговая лимфоидная инфильтрация с формированием мелких лимфатических фолликулов. Увел.: x 300. Рис. 2. Проплиферация и атипия клеток Ашкинази. Увел.: x 500. Окр. рис. 1, 2 гематоксилином и еозином.

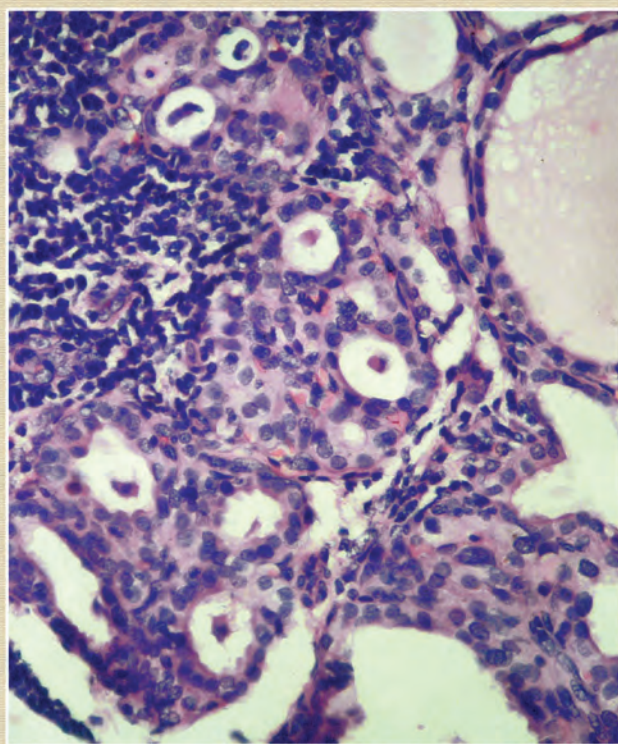


Рис. 2.

(Рис. 1, 2 к статье В.А. Туманского и соавт. «Медикаментозный патоморфоз щитовидной железы у больных с клиническим гипертиреозом...» С. 35-38)