

УДК 616.71-08.93-074:611.018.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.21.2020.223883>

Игнатъев А.М., Турчин Н.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеомалации и остеопорозе

Резюме. Актуальность. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), возникающее при остеомалации (ОМ) и остеопорозе (ОП), сопровождается уменьшением прочностных свойств костных структур и ростом риска переломов. Несмотря на одинаковый клинический исход (переломы), морфоструктурные, этиологические и патогенетические характеристики ОП и ОМ качественно различаются. **Цель исследования:** изучить диагностические критерии остеомалации и остеопороза в постменопаузе. **Материалы и методы.** Обследовано 157 постменопаузальных (ПМ) женщин в возрасте $57,5 \pm 1,2$ года, у 103 из которых был диагностирован ОП (группа I) и у 24 морфометрически был установлен диагноз остеомалации (ОМ) (группа II), контрольную группу (III) составляли 30 практически здоровых женщин. Проведена рентгеновская денситометрия (остеоденситометр Hologic Discovery (USA)). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на анализаторе EUROIMMUN (Германия). Маркер резорбции КТ С-терминальный телопептид коллагена 1-го типа (СТх), остеокальцин (ОК) и паратгормон (ПТГ) — иммунохемилюминесцентным методом, уровень фосфора — спектрофотометрическим методом на анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Уровень остеопротегерина (ОПГ) определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате AxSYM System (Abbot, Германия), статистическую обработку проводили с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 10.0. Для математической обработки использовали t-критерий Стьюдента. При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовали шкалу Чеддока. **Результаты.** Анализ полученных данных показал снижение МПКТ ($p < 0,05$) в I и II группах. Однако BMD пещ, T-критерий пещ, Z-критерий пещ в группе женщин с ОМ были значимо снижены ($p < 0,05$) в сравнении с группой с ОП. Уровни 25(OH)D, ОК, ОПГ были также снижены ($p < 0,05$) во II группе женщин по сравнению с I группой. Были получены более высокие ($p < 0,05$) показатели ПТГ и СТх в группе пациенток с ОМ в сравнении с группой лиц с ОП. Корреляционный анализ полученных результатов показал связь уровня 25(OH)D с показателями структурно-функциональных изменений КТ: 25(OH)D и СТх ($r = -0,669$; $p = 0,001$), 25(OH)D и BMD пещ ($r = 0,736$; $p = 0,002$). Также выявлена прямая связь между BMD пещ и СТх ($r = -0,463$; $p = 0,002$). **Выводы.** У ПМ женщин с ОМ в сравнении с ПМ женщинами с ОП выявлены значимо большие ($p < 0,05$) изменения структурно-функционального состояния КТ, биохимических маркеров резорбции и ремоделирования КТ, а также более низкий ($p < 0,05$) уровень 25(OH)D. Содержание 25(OH)D обладает высокой информативностью в плане прогнозирования и диагностики снижения МПКТ и риска переломов. Биохимический маркер резорбции СТх обладает высокой информативностью в плане прогнозирования, своевременной диагностики и эффективности лечения снижения МПКТ.

Ключевые слова: постменопауза; остеопороз; остеомалация; диагностика

Введение

Одна из наиболее значимых медико-социальных проблем современной медицины — снижение костной массы, сопровождающее старение организма и различные патологические процессы, так как оно сопряжено с уменьшением прочностных свойств костных структур [1, 2] и, соответственно, с увеличением частоты пе-

реломов [2, 3]. В широкой клинической практике потерю костной массы связывают с развитием остеопороза (ОП). ОП — системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется уменьшением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани (КТ), что приводит к повышению ломкости костей и риску перелома от незначительной травмы [4].

© «Травма» / «Травма» / «Trauma» («Trauma»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Игнатъев Александр Михайлович, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры профессиональной патологии и функциональной диагностики, Одесский национальный медицинский университет, Валиховский пер., 2, г. Одесса, 65000, Украина; e-mail: Ignatyev2009@ukr.net
For correspondence: Alexander Ignatiev, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics, Odesa National Medical University, Valikhovsky lane, 2, Odesa, 65000, Ukraine; e-mail: Ignatyev2009@ukr.net

ОП-ассоциированные переломы могут возникать при падении с высоты собственного роста, кашле и вообще без травматического вмешательства.

Однако существует и другая причина снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) — остеопороз (ОП), которая также сопровождается уменьшением прочностных свойств костных структур и ростом риска переломов по мере развития процесса [5–7]. При этом, несмотря на одинаковый клинический исход (переломы), морфоструктурные, этиологические и патогенетические характеристики ОП и ОП с остеопорозом различаются [8–10]. ОП — накопление на поверхности кости утолщенных слоев неминерализованного остеоида, которое приводит к снижению массы минерализованной кости. В результате, хотя в целом при остеопорозе общий объем КТ (минерализованной и неминерализованной) нормальный, жесткость и механическая компетентность уменьшаются, а риск перелома увеличивается [5, 11]. У взрослых людей этот процесс часто протекает бессимптомно [7, 8], так же как и ОП, представляя собой до возникновения перелома «безмолвную» болезнь.

Диагностика ОП возможна только при использовании методов морфологического контроля [7, 8, 12]. Биопсия, необходимая для диагностики ОП, является инвазивной манипуляцией, поэтому актуальна разработка четких критериев, определяющих ее выполнение у пациентов со снижением костной массы.

Цель исследования: изучить диагностические показатели (инструментальные и биохимические) состояния костной ткани при остеопорозе и остеопорозе в постменопаузе.

Материалы и методы

Обследованы 157 постменопаузальных (ПМ) женщин в возрасте $57,5 \pm 1,2$ года, из которых у 103 был диагностирован ОП (группа I) и у 24 морфологически был установлен диагноз остеопороза (группа II), контрольную группу (III) составили 30 практически здоровых женщин. Проведена рентгеновская денситометрия (остеоденситометр Hologic Discovery, США). При денситометрическом исследовании оценивали МПКТ

в области шейки бедра (у пациенток с ОП МПКТ исследовали на неоперированной конечности).

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови изучали с применением иммуноферментного метода на анализаторе EUROIMMUN (Германия). Маркер резорбции КТ С-терминальный телопептид коллагена 1-го типа (СТх), остеокальцин (ОК) и паратгормон (ПТГ) определяли в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом, уровень фосфора определяли спектрофотометрическим методом на анализаторе Cobas 6000 (RocheDiagnostics, Швейцария). Уровень остеопротегерина (ОПГ) определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате AxSYM System (Abbott, Германия), референтное значение — $1,69\text{--}3,6$ пмоль/л. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 10.0. Для математической обработки использовали методы первичной описательной статистики: среднее значение показателя, стандартное отклонение, стандартную ошибку, t-критерий Стьюдента. При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовали шкалу Чеддока (анализ силы связи между переменными).

Результаты и обсуждение

Показатель BMD neck был снижен в исследуемых группах по сравнению с контрольной и составил: в группе I — $0,635 \pm 0,037$ г/см² ($p < 0,05$), в группе II — $0,601 \pm 0,034$ г/см² ($p < 0,05$). МПКТ, по данным T-критерия neck и Z-критерия neck, была снижена в обеих группах: в группе I — $-1,99 \pm 0,31$ SD ($p < 0,05$) и $-0,39 \pm 0,41$ SD ($p < 0,05$) соответственно, в группе II — $-2,39 \pm 0,48$ SD ($p < 0,05$) и $-1,33 \pm 0,60$ SD ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень 25(OH)D был снижен и в группе женщин с ОП и ОП в сравнении с контрольной группой и составил соответственно $15,01 \pm 1,09$ нг/мл ($p < 0,05$) и $9,32 \pm 1,23$ нг/мл ($p < 0,05$). Маркер костеобразования ОК был также снижен ($p < 0,05$) в обеих группах: в I группе — $14,74 \pm 2,43$ нг/мл, во II группе — $8,50 \pm 3,24$ нг/мл. Уровень ПТГ был повышен и в I, и во II группе соответственно: $38,32 \pm 4,58$ нг/мл ($p < 0,05$) и $44,67 \pm 5,43$ нг/мл ($p < 0,05$) (рис. 2).

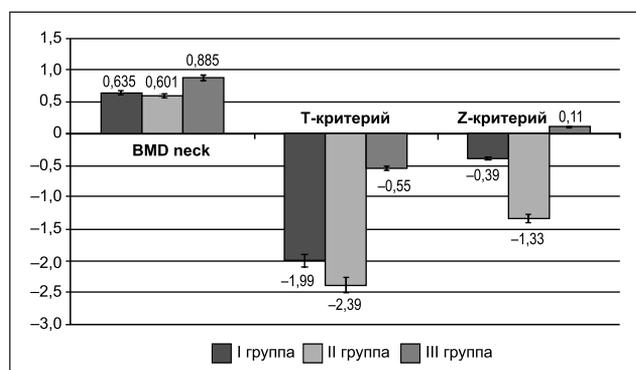


Рисунок 1. Состояние МПКТ (рентгеновская денситометрия)

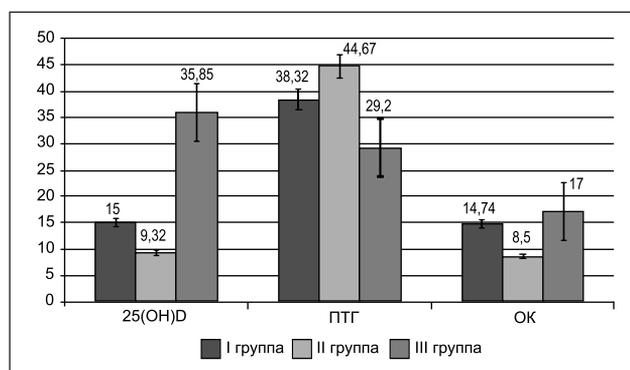


Рисунок 2. Уровни 25(OH)D, ПТГ, ОК в исследуемых группах

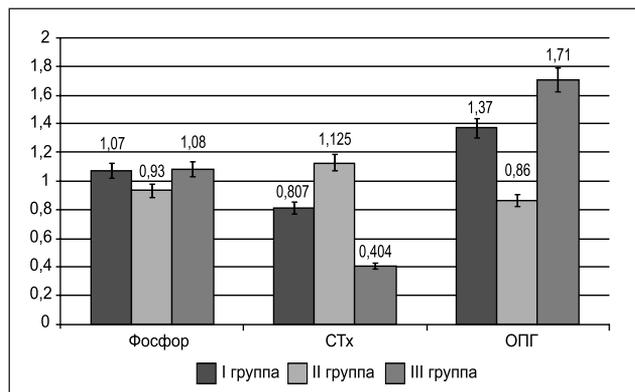


Рисунок 3. Уровни фосфора, СТх, ОПГ в исследуемых группах

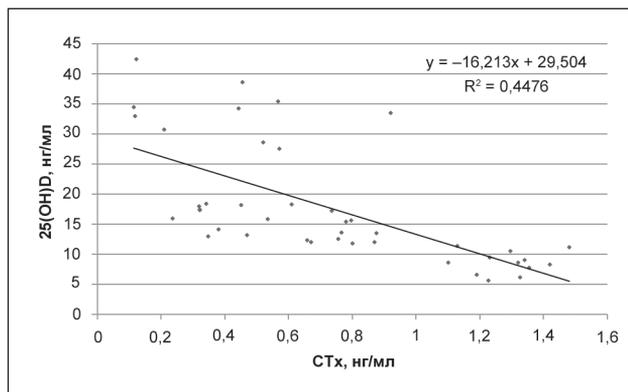


Рисунок 4. Корреляция 25(OH)D и СТх

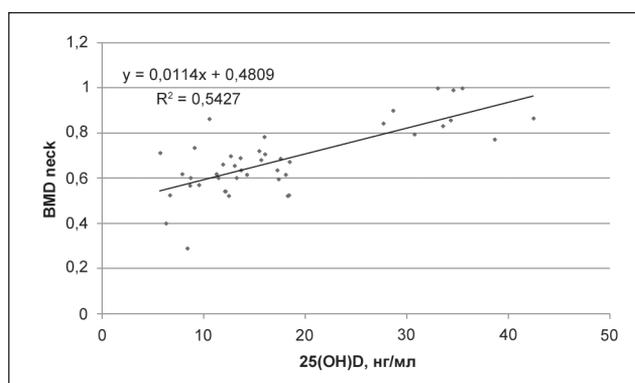


Рисунок 5. Корреляция BMD neck и 25(OH)D

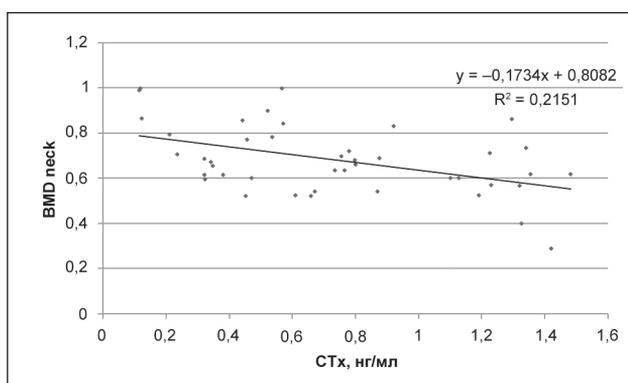


Рисунок 6. Корреляция BMD neck и СТх

Маркер костной резорбции СТх был повышен ($p < 0,05$) в обеих исследуемых группах: в I группе — $0,807 \pm 0,060$ ммоль/л, во II группе — $1,125 \pm 0,100$ ммоль/л по сравнению с группой контроля. Уровень ОПГ был снижен и в I группе составил $1,37 \pm 0,10$ пмоль/л ($p < 0,05$), во II группе — $0,86 \pm 0,14$ пмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 3).

Анализ полученных данных показал снижение МПКТ ($p < 0,05$) в I и II группах. Однако BMD neck, T-критерий neck, Z-критерий neck в группе женщин с ОП были значимо снижены ($p < 0,05$) в сравнении с группой лиц с ОП. Уровни 25(OH)D, ОК, ОПГ были также снижены ($p < 0,05$) во II группе женщин по сравнению с I группой. Были получены более высокие ($p < 0,05$) показатели ПТГ и СТх в группе пациенток с ОП в сравнении с группой с ОП.

Корреляционный анализ полученных результатов показал связь уровня 25(OH)D с показателями структурно-функциональных изменений КТ: 25(OH)D и СТх ($r = -0,669$; $p = 0,001$) (рис. 4), 25(OH)D и BMD neck ($r = 0,736$; $p = 0,002$) (рис. 5). Также выявлена прямая связь между BMD neck и СТх ($r = -0,463$; $p = 0,002$) (рис. 6).

Таким образом, ОП и ОП не являются взаимоисключающими процессами, и потеря костной

массы у одних пациентов может быть вызвана ОП, у других — ОП, а у третьих — одновременно ОП и ОП, что согласуется с данными литературы [8]. Снижение МПКТ и возникновение низкоэнергетических переломов может быть результатом не только ОП, но и ОП. При назначении лечения необходимо провести дифференциально-диагностические мероприятия, определяющие причину снижения костной массы.

Выводы

1. У ОП женщин с ОП в сравнении с ОП женщинами с ОП выявлены значимо большие ($p < 0,05$) изменения структурно-функционального состояния КТ, биохимических маркеров резорбции и ремоделирования КТ, а также более низкий ($p < 0,05$) уровень 25(OH)D.
2. Содержание 25(OH)D обладает высокой информативностью в плане прогнозирования и диагностики снижения МПКТ и риска переломов (25(OH)D и СТх ($r = -0,669$; $p = 0,001$), 25(OH)D и BMD neck ($r = 0,736$; $p = 0,002$)).
3. Биохимический маркер резорбции СТх обладает высокой информативностью в плане прогнозирования, своевременной диагностики и эффективности лечения снижения МПКТ (BMD neck и СТх ($r = -0,463$; $p = 0,002$)).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють об відсутності якого-либo конфлікту інтересів и собственой фінансової заінтересованности при підготовкe данної статті.

Список літератури

1. Davison K.S., Kendler D.L., Ammann P. et al. Assessing fracture risk and effects of osteoporosis drugs: bone mineral density and beyond. *American J. Medicine.* 2009. № 122(11). P. 992-997.
2. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Корж М.О. та ін. Епідеміологія переломів проксимальної відділу стегнової кістки в Україні: результати двох ретроспективних досліджень. *Ортопедія, травматологія и протезирование.* 2016. № 4. С. 68-74. doi: 10.15674/0030-59872016468-74.
3. Hooven F.H., Adachi J.D., Adami S. et al. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int.* 2009. № 20(7). P. 1107-1116.
4. Kanis J., McCloskey E., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2013. № 24(1). P. 23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
5. Anumula S., Magland J., Wehrli S.L. et al. Multi-modality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia. *Bone.* 2008. № 2. P. 405-413.

6. Ascenzi M.-G., Hetzer N., Lomovtsev A. et al. Variation of trabecular architecture in proximal femur of postmenopausal women. *J. Biomechanics.* 2011. № 44(2). P. 248-256.
7. Arya V., Jain V. Osteomalacia – what the rheumatologist needs to know. *Indian J. Rheumatology.* 2007. № 2(1). P. 17-22.
8. Аврунин А.С. Остеопороз и остеомалация — клинико-диагностические проблемы. *Травматология России.* 2014. № 4. С. 67-76.
9. Boivin G., Bala Y., Doublier A. et al. The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone.* 2008. № 3. P. 532-538.
10. Demay M.B., Krane S.M. Disorders of calcification: osteomalacia and rickets. In: *Endocrinology: adult and pediatric.* Saunders. 2010. № 70. P. 1311-1329.
11. Nazarian A., Arroyo F.J.A., Rosso C. et al. Tensile properties of rat femoral bone as functions of bone volume fraction, apparent density and volumetric bone mineral density. *J. Biomech.* 2011. № 44(13). P. 2482-2488.
12. Whyte M.P., Thakker R.V. Rickets and osteomalacia. *Medicine.* 2009. № 37(9). P. 483-488.

Получено/Received 20.11.2020

Рецензировано/Revised 14.12.2020

Принято в печать/Accepted 17.12.2020 ■

Ігнат'єв А.М., Турчин Н.І.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Інструментальні та біохімічні показники стану кісткової тканини при остеомалачії й остеопорозі

Резюме. Актуальність. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), що виникає при остеомалачії (ОМ) й остеопорозі (ОП), супроводжується зменшенням міцності кісткових структур і зростанням ризику переломів. Незважаючи на однаковий клінічний результат (переломи), морфоструктурні, етіологічні та патогенетичні характеристики ОП і ОМ якісно розрізняються. **Мета дослідження:** вивчити діагностичні критерії остеомалачії й остеопорозу в постменопаузі. **Матеріали та методи.** Обстежено 157 постменопаузальних (ПМ) жінок віком $57,5 \pm 1,2$ року, серед яких у 103 був діагностований ОП (група I) та у 24 морфометрично був встановлений діагноз остеомалачії (ОМ) (група II), контрольну групу (III) становили 30 практично здорових жінок. Проведена рентгенівська денситометрія (остеоденситометр Hologic Discovery, США). Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі EUROIMMUN (Німеччина). Маркер резорбції КТ С-термінальний тепепептид колагену I-го типу (СТх), остеокальцин (ОК) і паратгормон (ПТГ) — імунохемилюмінесцентним методом, рівень фосфору — спектрофотометричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія). Рівень остеопротегерину (ОПГ) визначали методом імуноферментного аналізу на апараті AxSYM System (Abbot, Німеччина). Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel і Statistica 10.0. Для математичної обробки використовували

t-критерій Стьюдента. При оцінці сили зв'язку коефіцієнтів кореляції використовували шкалу Чеддока. **Результати.** Аналіз отриманих даних показав зниження МЩКТ ($p < 0,05$) в I та II групах. Проте BMD neck, T-критерій neck, Z-критерій neck у групі жінок з ОМ були значуще знижені ($p < 0,05$) порівняно з групою осіб з ОП. Рівні 25(OH)D, ОК, ОПГ були також зниженими ($p < 0,05$) у II групі жінок порівняно з I групою. Були отримані більш високі ($p < 0,05$) показники ПТГ і СТх у групі пацієнток з ОМ порівняно з групою з ОП. Кореляційний аналіз отриманих результатів показав зв'язок рівня 25(OH)D з показниками структурно-функціональних змін КТ: 25(OH)D і СТх ($r = -0,669$; $p = 0,001$), 25(OH)D і BMD neck ($r = 0,736$; $p = 0,002$). Також виявлений прямиий зв'язок між BMD neck і СТх ($r = -0,463$; $p = 0,002$). **Висновки.** У ПМ жінок з ОМ порівняно з ПМ жінками з ОП виявлені значуще більші ($p < 0,05$) зміни структурно-функціонального стану КТ, біохімічних маркерів резорбції та ремоделювання КТ, а також більш низький ($p < 0,05$) рівень 25(OH)D. Уміст 25(OH)D має високу інформативність щодо прогнозування та діагностики зниження МЩКТ і ризику переломів. Біохімічний маркер резорбції СТХ має високу інформативність щодо прогнозування, своєчасної діагностики й ефективності лікування зниження МЩКТ.

Ключові слова: постменопауза; остеопороз; остеомалачія; діагностика

A.M. Ignatiev, N.I. Turchin
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Instrumental and biochemical indicators of the bone tissue state in osteomalacia and osteoporosis

Abstract. Background. A decrease in bone mineral density (BMD), which occurs in osteomalacia (OM) and osteoporosis (OP), is accompanied by a decrease in the strength properties of bone structures and an increase in the risk of fractures. Despite the same clinical outcome (fractures), the morphostructural, etiological, and pathogenetic characteristics of OP and OM differ qualitatively. The purpose of our work was to study the diagnostic criteria for osteomalacia and osteoporosis in postmenopausal women. **Materials and methods.** We examined 157 postmenopausal (PM) women aged 57.5 ± 1.2 years, of which 103 women were diagnosed with OP (group I) and 24 were morphometrically diagnosed with osteomalacia (group II), control group (III) included 30 apparently healthy women. X-ray densitometry was performed (osteodensitometer Hologic Discovery (USA)). The blood serum level of 25(OH)D was determined by the enzyme immunoassay on a EUROIMMUN analyzer (Germany). Bone resorption marker C-terminal telopeptide of collagen type I (CTx), osteocalcin (OC), and parathyroid hormone (PTH) were assessed by the immunochemiluminescent assay, phosphorus level — by spectrophotometric method using a Cobas 6000 analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland). The level of osteoprotegerin (OPG) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay on an AxSYM analyzer (Abbot, Germany). Statistical processing was performed using Microsoft Office Excel and Statistica 10.0 software. Student's t-test was used for mathematical processing. When assessing the

strength of the correlation coefficients, the Chaddock scale was used. **Results.** The analysis of the data obtained showed a decrease in BMD ($p < 0.05$) in groups I and II. However, BMD neck, T-test neck, Z-test neck in the group of women with OM were significantly reduced ($p < 0.05$) in comparison with the group with OP. The levels of 25(OH)D, OC, OPG were also reduced ($p < 0.05$) in the second group of women compared with the first group. We obtained higher ($p < 0.05$) indices of PTH and CTx in the group of patients with OM in comparison with the group with OP. The correlation analysis of the obtained results showed a relationship between the level of 25(OH)D and indicators of structural and functional changes in BMD: 25(OH)D and CTx ($r = -0.669$; $p = 0.001$), 25(OH)D and BMD neck ($r = 0.736$; $p = 0.002$). There was also a direct relationship between BMD neck and CTx ($r = -0.463$; $p = 0.002$). **Conclusions.** The PM women with OM, in comparison with the PM women with OP, developed significantly larger ($p < 0.05$) changes in the structural and functional state of bone tissue, biochemical markers of bone tissue resorption and remodeling, as well as lower ($p < 0.05$) level of 25(OH)D. The 25(OH)D level is highly informative in terms of predicting and diagnosing a decrease in BMD and the risk of fractures. The biochemical marker of CTx resorption has a high informative value in terms of predicting, timely diagnosis, and the effectiveness of the treatment.

Keyword: postmenopausal; osteoporosis; osteomalacia; diagnosis