

## **Клиническая манифестация и этиология остеомалации**

*Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в БГМУ*

Минеральная плотность костной ткани обуславливает прочность костной ткани и высоко коррелирует с частотой переломов. Одной из причин снижения костной плотности является остеомалация. В этой статье представлен обзор данных об этиологии, патогенезе, клинической картине остеомалации.

Остеомалация - одна из причин снижения костной плотности у взрослых, развивается вследствие нарушения минерализации костного матрикса. У детей нарушение минерализации приводит к развитию рахита. Основным механизмом развития остеомалации является недостаток витамина D (или его метаболитов) или дефицит неорганического фосфора.

Этиология. В большинстве случаев развитие остеомалации связано с дефицитом витамина D. При этом наблюдается снижение всасывания кальция и фосфора в кишечнике, а также снижение их уровня во внеклеточной жидкости. Причинами дефицита витамина D могут быть:

1. недостаточное поступление с пищей витамина D (преимущественно растительная пища);
2. недостаточное ультрафиолетовое облучение (преимущественно у пожилых людей);
3. нарушение всасывания витамина D (синдром мальабсорбции) при заболеваниях тонкого кишечника (целиакия, болезнь Крона, склеродермия), хирургических операциях на нем или реже вследствие недостаточной секреторной функции поджелудочной железы;
4. нарушение метаболизма витамина D вследствие заболеваний печени [дефект продукции 25(OH)D<sub>3</sub>], хронической почечной недостаточности, врожденной недостаточность 1-альфа-гидроксилазы, отсутствие или нарушение функции рецепторов к кальцитриолу. При хронической почечной недостаточности остеомалация развивается из-за множества факторов, включая снижение образования кальцитроила, метаболический ацидоз, воздействие алюминия и вторичный гиперпаратиреоз;
5. повышенное разрушение витамина D (воздействие некоторых лекарственных препаратов - барбитуратов, фенитоина и др.).

Наиболее частыми причинами остеомалации являются гастрэктомия (30-43%) или целиакия (26%). В последние годы в связи с более эффективным лечением язвы желудка отмечается тенденция к снижению частоты постгастрэктомической остеомалации.

Дефицит неорганического фосфата развивается при:

1. сниженной канальцевой реабсорбции фосфатов (синдром Фанкони, врожденный или приобретенный, при миеломной болезни, амилоидозе, болезни Шегрена, опухолях, метаболическом ацидозе) (3);
2. нарушении всасывания (длительный прием невсасывающихся антацидов), повышенном выведении фосфатов (мальабсорбция, гемодиализ);

3. мезенхимальных и гигантоклеточных опухолях (продуцируют фактор "фосфатонин", увеличивающий экскрецию фосфата).

Кроме того, остеомалация развивается при нарушении минерализации костной ткани развивается при приеме бисфосфонатов, фторидов, алюминия, при длительном парентеральном питании, при несовершенном остеогенезе, гипофосфатазии. Бисфосфонаты подавляют как костную резорбцию, так и остеогенез. При приеме алендроната менее характерно развитие остеомалации, так как он подавляет преимущественно костную резорбцию.

Патогенез. Ремоделирование кости (образование и резорбция) - динамический процесс, при котором неорганические вещества (минералы) откладываются в органический матрикс. Кость формируют клетки мезенхимального происхождения - остеобласты, которые синтезируют и секретируют органический матрикс. Остеобласты снабжены большим количеством рецепторов паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, простагландинов, интерлейкинов и трансформирующего фактора роста b. В остеобластах локализуется основное количество щелочной фосфатазы кости. Сразу после секреции матрикса начинается его минерализация, которая заканчивается через несколько недель. В процессе минерализации остеобласты превращаются в остеоциты - полностью интегрированные в кость и имеющие очень низкую метаболическую активность клетки. Резорбцию кости осуществляют остеокласты (многоядерные клетки, образующиеся при слиянии клеток-предшественников макрофагального/моноцитарного ряда), активно синтезируя и секретируя во внеклеточное пространство лизосомальные ферменты. Костное ремоделирование происходит непрерывно на трабекулярных и гаверсовых поверхностях. Остеокласт начинает цикл с образования полости на поверхности, затем полость заполняется активизированными остеобластами. Новый остеосинтез состоит из двух составляющих:

- остеобласты образуют органическую матицу или остеоид;
- матрица подвергается процессу созревания.

Вначале костный минерал депонируется в виде аморфного фосфата кальция, а затем преобразуется в гидроксиапатит.

Уровни костеобразования и кальцификации можно измерить гистоморфологическими методиками с использованием меченого тетрациклина. После двух курсов антибиотика берется биопсия гребня подвздошной кости и измеряется дистанция между полосками депо тетрациклина. У здоровых взрослых эта дистанция составляет приблизительно 1  $\mu\text{m}$ /день. Для остеомалации характерно наличие следующих особенностей:

1. меньшее расстояние между полосками антибиотика, неминерализованная матрица выявляется как расширенный шов (больше чем 15 микронов);
2. увеличивается объем остеоида более чем 10 процентов (неминерализованный остеоид может составлять до 100% (в норме - не более 27%).

Для постановки диагноза остеомалации необходимо наличие этих двух особенностей, так как при некоторых заболеваниях (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета) могут выявляться широкие остеоидные швы (2).

Клиника. Остеомалация может протекать бессимптомно и только выявляться при рентгенологическом исследовании. Но чаще обнаруживаются характерные симптомы, такие как боли в костях и слабость в проксимальных мышцах. Слабость в мышцах сочетается с уменьшением мышечной массы, гипотонией, сопровождается

дискомфортом при движении - походка вперевалку. Вероятно, к развитию миопатии приводят высокий уровень паратгормона, гипофосфатемия и низкий уровень кальцитриола. Похожие нарушения могут быть при первичном гипопаратиреозе.

Боли в костях чаще бывают в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, костях таза и нижних конечностях, выявляется болезненность при их пальпации. Характерны ноющие боли, возникающие при обычной активности. Некоторые пациенты при ходьбе испытывают ощущение, будто они «идут по вате», что частично может быть объяснено сопутствующим невритом из-за гипофосфатемии. При остеомалации типична компрессионная боль в области грудной клетки и таза, при этом грудная клетка становится гибкой и мягкой. Отмечается болезненность и при надавливании на другие кости, например, головку большеберцовой или лонную кости. Болезненность при надавливании при остеопорозе никогда не достигает такой выраженности, как при остеомалации. В далеко зашедших случаях тяжелый кифоз и колоколообразная деформация грудной клетки формируют «куриную» или «килевидную» грудь. Переломы происходят при незначительной травме или без нее, типичные места переломов - ребра, позвоночник или длинные кости. Патологические искривления позвоночника или уродства грудной клетки или таза появляются только при наличии остеомалации в течение длительного времени.

Рентгенологические изменения. Снижение костной плотности и истончение компактного вещества - наиболее частые находки, но не специфические. Наиболее специфические нарушения - изменения в позвоночнике и зоны Лоозера. Иногда могут быть признаки вторичного гиперпаратиреоза.

Изменения в телах позвонков. Неадекватная минерализация и вторичная потеря трабекул ведет к потере рентгенологической четкости трабекул позвонка, внешне рентгенограмма кажется «низкого качества». При выраженном заболевании смягчение приводит к вогнутости позвонков, образованию рыбьих позвонков. Позвонковые диски кажутся большими и двояковыпуклыми. Могут быть компрессионные переломы, но они более характерны для остеопороза.

Зоны Лоозера - псевдопереломы Лоозера, трещины или узкие лучепроницаемые линии от 2 до 5 мм в ширину со склеротическими границами являются характерной находкой при остеомалации. Они часто двусторонние, симметричные и перпендикулярны к кортикальному слою кости. Обнаруживаются обычно в шейке бедренной кости, в средней части бедренной кости, под лобковыми и подвздошными гребнями. Они могут быть также в локтевой кости, лопатке, ключице, ребрах. Псевдопереломы также могут быть видны при сканировании кости, где они видны как горячие точки. Термин "Milkman syndrome" относится к комбинации многократных, двусторонних и симметричных псевдопереломов у пациентов с остеомалацией.

Вторичный гипертиреоз. Изменения скелета, вызванные длительным гиперпаратиреозом, встречаются реже. Они включают поднадкостничную резорбцию фаланг, костные кисты, резорбцию дистальных фаланг костей типа ключицы и плечевых костей.

Диагностика. У пациентов с переломами костей, болями в костях, снижением минеральной плотности костной ткани необходимо проводить дифдиагноз между остеопорозом и остеомалацией. Наиболее точным методом диагностики является биопсия после двух курсов меченного тетрациклина. Но, не смотря на точность, биопсия кости практически не используется, так как различие между остеопорозом и остеомалацией можно выявить при анализе анамнеза, объективных данных,

результатов лабораторных и рентгенологических исследований (1). Остеопороз чаще выявляется у женщин в менопаузе, пожилых пациентов или у больных, длительное время принимающих глюкокортикоиды. Для остеопороза характерны нормальные уровни кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, метаболитов витамина Д3 и паратгормона. При остеомалации выявляются гипофосфатемия, низкий уровень витамина Д, повышенный уровень щелочной фосфатазы, гипокальциемию и признаки вторичного гиперпаратиреоза.

Изменения в лабораторных тестах зависят от причины остеомалации:

- у пациентов с дефицитом витамина Д из-за недостаточного поступления с пищей или синдрома мальабсорбции выявляются гипофосфатемия, низконормальная или низкая концентрация кальция в плазме, низкий уровень 25-гидроксивитамина Д и признаки вторичного гиперпаратиреоза;

- при целиакии, регионарном энтерите, склеродермии, амилоидозе, болезни Уиппла, лимфоме кишечника развивается дефицит витамина Д. У некоторых пациентов с глютеновой энтеропатией остеомалация может единственным клиническим проявлением заболевания. У этих пациентов выявляются низкий уровень альбумина, повышенная потеря жира со стулом. У большинства пациентов уровень кальдиола низкий или нормально низкий, кальцитриола низкий или нормальный в сочетании с повышенным уровнем паратгормона и гипофосфатемией;

- у пациентов с первичной потерей фосфата выявляется гипофосфатемия. При наличии генерализованного синдрома Фанкони обнаруживают гипоурикемию, аминоацидурию, глюкозурию (3,5);

- тип 1 (проксимальный) почечного канальцевого ацидоза характеризуется гиперхлоремическим метаболическим ацидозом и гипофосфатемией, позднее появляется из-за вторичного гиперпаратиреоза гиперкальциурия;

- при гипофосфатазии (редкое аутосомнодоминантное заболевание, которое проявляется в первую очередь выраженным периодонтозом) - уровень щелочной фосфатазы низкий, сывороточная концентрация кальция и фосфата нормальная, характерны повышенные уровни фосфоэтанолamina и пирофосфата в крови и моче (4);

- при Fibrogenesis imperfecta или осевой остеомалации (генерализованное заболевание, проявляющееся хронической болью в скелете, переломами, мужчины болеют чаще, чем женщины) выявляются нормальный уровень щелочной фосфатазы кальция и фосфата.

Лечение остеомалации определяется этиологией: эргокальциферол в физиологических дозах восполнит дефицит поступления витамина Д с пищей, при мальабсорбции витамина Д требуются гораздо более высокие дозы эргокальциферола без гарантии эффективности, допустимо разовое парентеральное введение по показаниям. Гипофосфатемический рахит лечат препаратами фосфора.

### **Литература**

1. Bingham, C.T., Fitzpatrick, L.A. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. Am J Med 1993; 95:519.
2. Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. In: Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Lippincott-Raven, Philadelphia 1993.
3. Clarke, B.L., Wynne, A.G., Wilson, D.M., Fitzpatrick, L.A. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: Clinical and diagnostic features. Clin Endocrinol 1995; 43:479.
4. Fedde, K.N., Blair, L., Silverstein, J. et al. Alkaline phosphatase knock-out mice

recapitulate the metabolic and skeletal defects of infantile hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 1999; 14:2015.

5. Kim, S., Park, C.H., Chung, Y.S. Hypophosphatemic osteomalacia demonstrated by Tc-99m MDP bone scan: a case report [In Process Citation]. *Clin Nucl Med* 2000; 25:337.