

Синдром остеомалации – социально-экономическая роль и клинично-диагностические проблемы

А.С. Аврунин

Osteomalacia syndrome – a social-economic role and clinical diagnostic aspects

A.S. Avrunin

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
(директор – д. м. н., профессор Р.М. Тихилов)

Цель. На основе количественного анализа результатов библиографического поиска в базе данных «Medline» и выборочного изучения содержательной части публикаций охарактеризовать динамику внимания научно-медицинской общественности к проблеме остеомалации. **Материал и методы.** Исследовали за период с 1960 по 2012 годы количественную ежегодную динамику публикаций методом статистического математического моделирования. Для этого формировали динамические ряды, содержащие данные о количестве ежегодных публикаций, которые аппроксимировали полиномиальным сплайном четвертого порядка и получали модель тренда с параметрами аппроксимации $p=0,1$ ($P<0,05$). **Результаты.** Установлено, что количество публикаций по проблеме остеомалации снижается с 1984 года одновременно с экспонентальным ростом числа публикаций, посвященных диагностике остеопороза методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Показано, что с 1970 года происходит постоянный рост доли ежегодных публикаций, посвященных описанию случаев или серии наблюдений пациентов с остеомалацией, где диагностическая биопсия костных структур выполнена для определения тактики или эффективности лечения пациентов с хронической болезнью почек и др. **Заключение.** Высказано предположение, что часть больных, страдающих остеомалацией, лечатся под маской диагноза остеопороз. Поэтому при наличии значительного снижения костной массы перед назначением антиостеопоротического лечения необходимо проводить биопсию с целью дифференциальной диагностики между остеопорозом и остеомалацией. **Ключевые слова:** остеопороз, остеомалация, диагностика.

Purpose. To describe the dynamics of paying scientific medical community' attention to the problem of osteomalacia on the basis of the quantitative analysis of bibliographic search in MEDLINE database, as well as on selective studying the publication content. **Material and Methods.** The annual quantitative dynamics of the publications for the period of 1960-2012 analyzed using the method of statistical mathematical modeling. For this purpose dynamic series were formed containing the data about the number of annual publications which approximated by forth-order polynomial spline obtaining a trend model with approximation parameters $p=0.1$ ($P<0.05$). **Results.** The number of the publications on osteomalacia problem has been established to decrease since 1984 simultaneously with exponential increase in the number of the publications related to osteoporosis diagnosis by double-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Since 1970 steady increase demonstrated in the proportion of the annual publications related to description of cases or observation series of patients with osteomalacia where diagnostic biopsy of bone structures performed in order to determine the tactics or efficiency of treatment in patients with chronic renal disease and others. **Conclusion.** It has been suggested that a part of patients with osteomalacia are treated in the guise of osteoporosis diagnosis. Therefore in case of significant bone mass reduction before prescribing anti-osteoporotic therapy biopsy should be performed in order to differentiate between osteoporosis and osteomalacia. **Keywords:** osteoporosis, osteomalacia, diagnostics.

Среди метаболических болезней скелета синдром остеомалации¹ занимает особое место, так как, с одной стороны, сведения о его эпидемиологии, ультраструктурной морфологии и патогенезе на тканевом уровне носят отрывочный характер, а с другой – показано, что этот синдром не только широко распространен [13, 14], но и играет существенную роль в возникновении низкоэнергетических переломов [13], то есть имеет важное социально-экономическое значение.

Цель: на основе количественного анализа результатов библиографического поиска в базе данных «Medline» и выборочного изучения содержательной части публикаций охарактеризовать динамику внимания научно-медицинской общественности к проблеме остеомалации.

Исходя из того, что одним из основных критериев внимания к конкретной проблеме, а также уровня финансирования исследований, направленных на ее решение, является количество публикаций в рецензируемых научных и медико-биологических журналах [3], нами про-

¹ **Остеомалация** – накопление на поверхностях кости утолщенных слоев неминерализованного остеоида, в котором пространство минералов занимает вода, что ведет к снижению массы минерализованной кости. В результате, хотя в целом при остеомалации общий объем костной ткани (минерализованной и неминерализованной) нормальный, жесткость костных структур уменьшается, ухудшается механическая компетентность скелета и увеличивается риск перелома [12].

веден поиск статей на ключевое слово «Osteomalacia» в базе данных «Medline» в интервале с 1960 по 2012 год и выявлено 5555 статей. Оценка значимости этого количества в настоящей работе проведена с учетом социально-экономической важности данной патологии.

Социально-экономическое значение остеомалации, как отмечено выше, определяется ее широкой распространенностью и существенной ролью в возникновении низкоэнергетических переломов. Так, Е.М. Lewiecki с соавторами [14], анализируя доклады, сделанные на симпозиуме, посвященном костному здоровью, отмечают, что в условиях неселективной аутопсии остеомалация встречается в 1 % случаев, но достигает 18 % среди лиц, живущих в доме престарелых, и пациентов с переломами бедра. По данным М. Priemel с соавторами [13], исследовавших биопсии подвздошной кости, увеличенные отношения объем остеоида/объем кости более чем на 2 % наблюдается у 24 % пациентов.

Учитывая вышеизложенное и тот факт, что, согласно современным представлениям, основной причиной низкоэнергетических переломов является остеопороз [11], представляется логичным для оценки значимости общего количества статей по остеомалации сравнить их с общим количеством публикаций, посвященных остеопоро-

зу. Поиск в базе данных публикаций на ключевое слово «osteoporosis» за отмеченный выше интервал времени выявил 57338 работ, то есть больше в 10,3 раза. Для выяснения причин такой огромной разницы был проведен выборочный анализ содержательной части этих работ, позволивший предположить, что одной из основных являются различия в диагностических возможностях клиницистов. Другими словами, различия в доступности и распространенности в широкой медицинской практике методов диагностики остеопороза.

Диагностика остеопороза основывается преимущественно на данных рентгеновского исследования [10]. При этом, если до 1985 года основным методом диагностики была рентгенография, то начиная с конца XX века до настоящего времени ее вытеснила двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) [3]. Преимуществом последней являются низкая лучевая нагрузка на пациента [1, 2, 4] и низкие трудозатраты. На выполнение денситометрии и диагностирование остеопороза этим методом требуется всего 20-30 мин. Однако, как всегда, «дьявол» кроется в деталях. Производители денситометров заложили в программное обеспечение данного оборудования диагностически значимую величину снижения костной массы, и когда это снижение достигает требуемого уровня диагностируется остеопороз или остеопения, независимо от патологического процесса, вызвавшего данное снижение. То есть, остеопороз диагностируется и у пациентов со снижением костной массы, вызванным остеопенией [14]. Это известный факт и, как отмечает J.A. Kanis с соавторами [5], в последние десятилетия признано некорректным использование ДЭРА для диагностики остеопороза у пожилых лиц в связи развитием у них остеопении, вызываемой неполноценным питанием.

В этой связи необходимо отметить, что в этиопатогенезе остеопении ведущее значение отводят витамину D и, по мнению большинства экспертов, если $25(\text{OH})\text{D} < 50$ нмоль/л (< 20 нг/мл) в сыворотке крови – это состояние представляет собой дефицит витамина D, а между 52,5 и 72,5 нмоль/л (21 и 29 нг/мл) – недостаток этого регулятора [8]. Исходя из данных величин, 1 миллиард населения Земли имеет дефицит витамина D, который вызван, в том числе, недостаточной инсоляцией, пигментацией кожи, неполноценным питанием, уменьшением синтеза витамина D при старении и др. Например, показано, что 36 % студентов – медиков и врачей молодого возраста в Бостоне имеют уровень $25(\text{OH})\text{D} < 50$ нмоль/л. Кроме того, в этом городе у 30 % белого населения, 42 % латино-американского и 84 % афро-американского, независимо от пола, уровень $25(\text{OH})\text{D}$ также < 50 нмоль/л. Подобные исследования, проведенные в Балтиморе, показали, что у 54 % жителей старше 65 лет уровень $25(\text{OH})\text{D} < 25$ нмоль/л (< 10 нг/мл) [7, 8].

В контексте рассматриваемой проблемы необходимо подчеркнуть, что дефицит витамина D чрезвычайно распространен среди пациентов с остеопорозом, в том числе, женщин в постменопаузе, особенно с переломом в анамнезе. Эти данные подтверждаются эпидемиологическими исследованиями, проведенными среди жителей Европы, Центральной и Южной Америки. С клинических позиций важно, что лечение витамином D пациентов с остеопенией не только нормализует параметры кальций-фосфорного обмена, но и инициирует быструю

минерализацию остеоида. Этот феномен часто встречается в клинической практике у пациентов с диагнозом остеопороз, которые кроме дорогостоящей терапии антиостеопоротическими препаратами получают лечебные дозы витамина D. При подобной терапии величина быстрой прибавки минеральной плотности кости может достигать 30-50 % [8]. Из изложенного вытекает настоятельная необходимость у пациентов со значительным снижением костной массы и, соответственно, высоким риском перелома, до назначения антиостеопоротических препаратов проводить дифференциальную диагностику между остеопорозом и остеопенией.

Диагностика остеопении проводится на основании морфологических исследований, причем общепринятый рутинный метод окраски гистологических срезов декальцинированной кости гематоксилином и эозином для выявления дефекта минерализации не информативен. Диагноз остеопении требует исследования недекальцифицированных биоптатов и использования специального микротомы и лезвий [9]. Диагностически наиболее доказательным является метод двухкратной маркировки костной ткани тетрациклином, принимаемым per os, с последующей биопсией подвздошной кости [9, 14].

Учитывая, что для диагностики остеопении необходимо проведение инвазивных манипуляций и использование длительных, трудоемких и редко применяемых в широкой клинической практике гистологических методов, а для диагностики остеопороза используются рутинные, широко распространенные рентгеновские методы, логично предположить – превалирование работ, посвященных остеопорозу, отражает, кроме прочего, тот факт, что внимание медицинского сообщества к проблемам остеопороза и остеопении развивается по принципу наименьшего сопротивления. Если данное предположение верно, то оно должно было найти свое подтверждение в ежегодной динамике количества публикаций по проблеме остеопении.

Динамика публикаций, посвященных остеопении, за рассматриваемый временной интервал оценивалась по результатам статистического математического моделирования² (рис. 1). Как видно из графика, эта динамика носит волнообразный характер с максимумом в 1984 году, последующим минимумом в 1997 году и новым незначительным подъемом, происходящим до настоящего времени. Для исключения влияния на эти сдвиги изменения общего количества публикаций в базе данных «Medline» был проведен анализ ее наполнения. Установлено, что, если в 1960 г. общее количество включенных в базу данных публикаций из рецензируемых журналов составило 111547, то в 2012 году – 937226. Следовательно, за 52 года их число выросло в $\approx 8,4$ раза. При этом, как видно из графика (рис. 1), этот прирост носит постоянный, а не волнообразный характер. Следовательно, наблюдаемое волнообразное изменение количества публикаций, посвященных остеопении, отражает, в первую очередь, изменение интереса медицинской общественности к данной проблеме.

² Для этого формировали динамические ряды, в которых включали ежегодное количество публикаций в % по отношению к их общему числу за рассматриваемый временной интервал. Затем динамические ряды аппроксимировали полиномиальным сплайном четвертого порядка. В результате получали статистическую математическую модель тренда с параметрами аппроксимации $p=0,1$ (уровень значимости $P<0,05$).

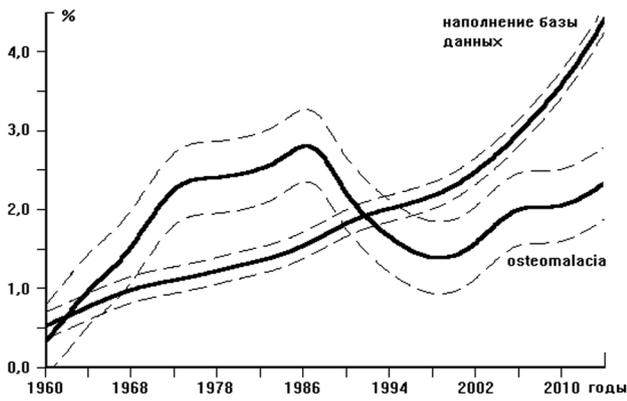


Рис. 1. Результаты математического статистического моделирования динамики наполнения публикациями из рецензируемых журналов базы данных «Medline» и количества публикаций на ключевое слово «Osteomalacia». Обозначения: по вертикальной оси – доля (в %) ежегодно включаемых в базу данных публикаций к общей массе статей по проблеме, по горизонтальной оси – годы; сплошная линия – тренд изменения показателя, аппроксимация сплайнами с параметрами модели $P=0,1$ ($p=0,05$); пунктирная линия – полуширина доверительной полосы (1,96 σ)

Причина снижения интереса к проблеме остеомалиции, исходя из высказанной выше гипотезы, связана с увеличением доступности методов диагностики остеопороза, то есть внедрением в клиническую практику ДЭРА. Если это предположение верно, то, следовательно, ежегодный рост публикаций с использованием ДЭРА должен совпадать по времени с уменьшением количества публикаций не только по проблеме остеомалиции в целом, но и публикаций с использованием биопсий, необходимых для верификации диагноза остеомалиции. Для проверки данной гипотезы был проведен поиск статей на ключевые слова «X-ray absorptiometry» и «Osteomalacia AND biopsy». Статистические математические модели результатов исследования представлены на рисунке 2. Действительно, как видно из графиков, снижение числа публикаций, в которых авторы использовали биопсии для подтверждения остеомалиции, по времени совпадает с ростом количества статей, посвященных применению ДЭРА. Разнонаправленные тенденции наблюдаются также при сравнении кривых на ключевые слова «X-ray absorptiometry» и «Osteomalacia» (рис. 1 и 2). Таким образом, полученные данные являются косвенным подтверждением высказанной выше гипотезы о том, что гипердиагностика остеопороза при снижении костной массы еще больше усилилась после внедрения метода ДЭРА в широкую клиническую практику.

В этих условиях следовало ожидать значительной доли публикаций, в которых диагностическая биопсия костных структур выполняется по жизненным показаниям, например, при определении тактики или эффективности лечения пациентов с хронической болезнью почек, онкопатологией и др. Проведенный нами анализ подтвердил данное предположение и показал, например, что в интервале с 1960 до 2012 года из общей массы статей на ключевое слово «Osteomalacia AND biopsy» (677 публикаций) 165 статей или 24,4 % посвящено развитию остеомалиции при хронической болезни почек. То есть, эти статьи носят преимущественно клинический характер и, следовательно, несмотря на снижение общего числа публикаций по проблеме остеомалиции, мы ожидали получить относительный при-

рост ежегодной доли статей клинической направленности. Это предположение согласуется с данными А. Vhan с соавторами [6], проанализировавшими содержательную часть статей в базе данных «Medline» на ключевое слово «osteomalacia» за период с 1950 до 2009 г. и показавшими, что основная их масса представляет собой описание клинических случаев или серии наблюдений.

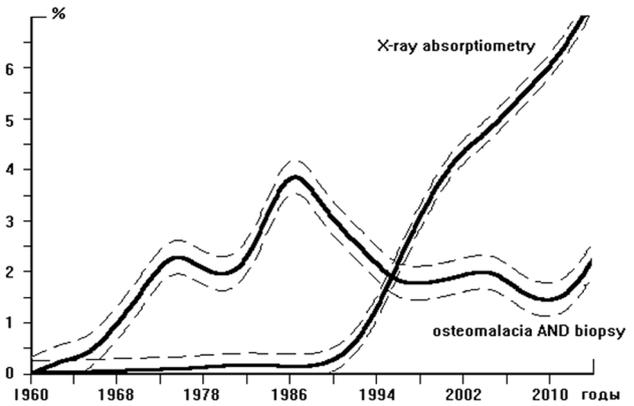


Рис. 2. Результаты математического статистического моделирования ежегодного прироста количества публикаций в рецензируемых журналах в базе данных количества на ключевые слова «Osteomalacia AND biopsy» и «X-ray absorptiometry». Обозначения: по вертикальной оси – доля (в %) ежегодно включаемых в базу данных публикаций к общей массе статей по проблеме, по горизонтальной оси – годы; сплошная линия – тренд изменения показателя, аппроксимация сплайнами с параметрами модели $P=0,1$ ($p=0,05$); пунктирная линия – полуширина доверительной полосы (1,96 σ)

Для проверки правильности высказанной выше гипотезы о росте печатной продукции клинической направленности была проанализирована динамика количества публикаций на ключевые слова «Osteomalacia AND Case report» (рис. 3), которые за рассматриваемый период суммарно составляют 887 или $\approx 16\%$ от общего числа работ по проблеме остеомалиции. Установлено, с 1970 года до настоящего времени наблюдается прирост доли этого типа работ от общего ежегодного количества по проблеме остеомалиции, и в 2012 году масса подобных публикаций достигает уже 50 %. При этом важно, что данная положительная динамика происходит параллельно росту числа исследований на ключевое слово «X-ray absorptiometry» (см. рис. 1).

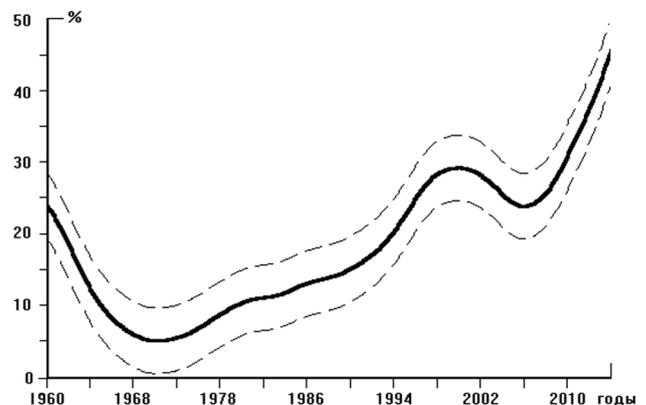


Рис. 3. Результаты математического статистического моделирования ежегодной доли публикаций на ключевое слово «Osteomalacia AND Case report». Обозначения: по вертикальной оси – доля (в %) статей на ключевые слова «Osteomalacia AND Case report» от общего количества статей по проблеме остеомалиции, опубликованных за год, по горизонтальной оси – годы; сплошная линия – тренд изменения показателя, аппроксимация сплайнами с параметрами модели $P=0,1$ ($p=0,05$); пунктирная линия – полуширина доверительной полосы (1,96 σ)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных библиографического поиска и выборочного анализа содержательной части работ, связанных с проблемами остеомалации и остеопороза, установлено, что:

1) синдром остеомалации – широко распространенная патология скелета, имеющая большое социально-экономическое значение в связи с повышением риска возникновения низкоэнергетических переломов;

2) интерес к проблеме остеомалации в целом снижается с середины 80-х годов прошлого столетия;

3) это снижение совпадает по времени с внедрением новых, более доступных и менее трудозатратных

методов диагностики остеопороза;

4) имеются косвенные подтверждения того, что часть больных, страдающих остеомалацией, проходят под маской остеопороза и именно эти пациенты, по-видимому, в первую очередь обеспечивают быстрый положительный эффект на терапию антиостеопоротическими препаратами при дополнении витамина Д;

5) полученные данные позволяют рекомендовать при наличии значительного снижения костной массы у пациента перед назначением антиостеопоротического лечения проводить диагностическую биопсию для дифференциальной диагностики остеопороза и остеомалации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Мишин М.В. Алгоритм минимизации ошибки воспроизводимости метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии до клинически незначимых величин // Вестн. рентгенологии и радиологии. 2013. № 3. С. 44-50.
Avrunin A.S., Parshin L.K., Mishin M.V. Algorithm to minimize the error of reproducibility of double-energy X-ray absorptiometry technique up to clinically insignificant values // *Vestn. Rentgenologii i Radiologii*. 2013. N 3. S. 44-50.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при динамическом контроле состояния костной ткани в процессе лечения остеопороза // Гений ортопедии. 2002. № 2. С. 123-128.
Avrunin A.S., Kornilov N.V. Metod dvoinoi fotonnoi rentgenovskoi absorbtitsiometrii pri dinamicheskom kontrole sostoiianiia kostnoi tkani v protsesse lecheniia osteoporozu [*The method of double-photon x-ray absorptiometry for the dynamic control of bone tissue state in the process of osteoporosis treatment*] // *Genij Ortop*. 2002. N 2. S. 123-128.
3. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Медицинские и околомедицинские причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу // Гений ортопедии. 2009. № 3. С. 5-11.
Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shoubniakov I.I. Meditsinskie i okolomeditsinskie prichiny vysokogo vnimaniia obshchestva k probleme poteri kostnoi massy. Analiz dinamiki i struktury publikatsii po osteoporozu [*Medical and Paramedical causes of formation of high public attention to the problem of bone mass loss. The analysis of dynamics and structure of publications on osteoporosis*] // *Genij Ortop*. 2009. N 3. S. 5-11.
4. Дозы облучения пациента при использовании рентгеновского денситометра PRODIGY для индивидуального мониторинга плотности костной ткани / А.С. Аврунин, В.Ю. Голиков, С.С. Сарычева, Р.М. Тахилов, И.И. Шубняков, М.П. Ганеева, И.Д. Товпич, Д.Г. Плиев // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54, № 4. С. 32-37.
Dozy oblucheniia patsienta pri ispol'zovanii rentgenovskogo densitometra PRODIGY dlia individual'nogo monitoringa plotnosti kostnoi tkani [*Patient's radiation doses when using PRODIGY X-ray densitometer for individual monitoring of bone tissue density*] / *A.S. Avrunin, V.Iu. Golikov, S.S. Sarycheva, R.M. Takhilov, I.I. Shubniakov, M.P. Ganeeva, I.D. Tovpich, D.G. Pliev* // *Med. Radiologiya i Radiats. Bezopasnost'*. 2009. T. 54, N 4. S. 32-37.
5. A reference standard for the description of osteoporosis / J.A. Kanis, E.V. McCloskey, H. Johansson, A. Oden, L.J. Melton 3rd, N. Khaltavaev // *Bone*. 2008. Vol. 42, No 3. P. 467-475.
6. Bhan A., Rao A.D., Rao D. S. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2010. Vol. 39, No 2. P. 321-331.
7. Cianferotti L., Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 26, No 4. P. 523-537.
8. Holick M.F. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis // *Drugs Aging*. 2007. Vol. 24, No 12. P. 1017-1029.
9. Horvai A.E., Boyce B.F. Metabolic bone diseases // *Semin. Diagn. Pathol*. 2011. Vol. 28, No 1. P. 13-25.
10. Fundamentals of osteoporosis Academic Press / R. Marcus, D. Feldman, D.A. Nelson, C.J. Rosen. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, 2010. 522 p.
11. Melton III L.J. Эпидемиология переломов // Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ»; «Невский диалект», 2000. С. 249-272.
Melton III L.J. Epidemiologiia perelomov [*Epidemiology of fractures*] // *Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lechenie SPb.*: ZAO «Izdatel'stvo BINOM»; «Nevskii dialekt», 2000. S. 249-272.
12. Multi-modality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia / S. Anumula, J. Magland, S.L. Wehrli, H. Ong, H.K. Song, F.W. Wehrli // *Bone*. 2008. Vol. 42, No 2. P. 405-413.
13. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients / M. Priemel, C. von Dörmann, T.O. Klatte, S. Kessler, J. Schlie, S. Meier, N. Proksch, K. Püschel, M. Amling // *J. Bone Miner. Res*. 2010. Vol. 25, No 2. P. 305-312. Cit. by Rosen C.J. et al. (2011).
14. Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 3-4, 2007 / E.M. Lewiecki, J.P. Bilezikian, C. Cooper, M.C. Hochberg, M.M. Luckey, M. Maricic, P.D. Miller // *J. Clin. Densitom*. 2008. Vol. 11, No 2. P. 313-324.
15. Rosen C.J., Gallagher J.C. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for North America: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density // *J. Clin. Densitom*. 2011. Vol. 14, No 2. P. 79-84.

Рукопись поступила 26.12.2013.

Сведения об авторе:

Аврунин Александр Самуэлевич – ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ст. н. с., д. м. н.; e-mail: a_avrunin@mail.ru.