ОСТЕОМАЛЯЦИЯ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА С ОСТЕОПОРОЗОМ

© О.О. Голоунина, Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Остеопороз – наиболее распространенная причина низкой минеральной плотности кости (МПК) и возникновения низкотравматичных переломов у взрослых. Однако при проведении дифференциальной диагностики с другими метаболическими заболеваниями скелета необходимо также учитывать другие возможные причины снижения МПК, в том числе остеомаляцию, поскольку схемы лечения при данных состояниях будут значимо различаться. Остеомаляция – системный патологический процесс, характеризующийся снижением прочности костной ткани в результате избыточного накопления неминерализованного остеоида и несоответствием между образованием костного матрикса и его минерализацией. Наиболее часто остеомаляция у взрослых развивается вследствие выраженного дефицита витамина D любой этиологии, реже – на фоне патологии почек, мезенхимальных опухолей, секретирующих фактор роста фибробластов 23, наследственных метаболических заболеваний скелета. Клинические симптомы остеомаляции неспецифичны, проявляются генерализованными диффузными болями в костях, мышечной слабостью, скелетными деформациями и часто остаются незамеченными на начальной стадии заболевания. Гистоморфометрическое исследование является наиболее точным методом для установления диагноза остеомаляции, позволяющим оценить скорость костеобразования и кальцификации. Основными задачами при лечении остеомаляции любой этиологии являются устранение дефицита витамина D, гипокальциемии, гипофосфатемии, предотвращение прогрессирования деформаций костей и мышечной гипотонии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипокальциемия; гипофосфатемия; витамин D; фактор роста фибробластов 23; минерализация; остеопороз; остеомаляция.

OSTEOMALACIA IN PRACTICE OF ENDOCRINOLOGIST: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH OSTEOPOROSIS

© Olga O. Golounina, Gyuzel E. Runova, Valentin V. Fadeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Osteoporosis is the most common cause of low bone mineral density (BMD) and low-traumatic fractures in adults. However, differential diagnosis should also consider other causes of decreased BMD, including osteomalacia, as treatment for these conditions vary significantly. Osteomalacia is a systemic disorder characterized by decrease in bone strength due to of excessive accumulation of non-mineralized osteoid and uncoupling between bone matrix formation and mineralization. Osteomalacia in adults mostly develops due to severe vitamin D deficiency of any etiology, less often – along with kidney pathology, mesenchymal tumors secreting fibroblast growth factor 23 or hereditary metabolic bone diseases. Clinical symptoms of osteomalacia are nonspecific and mostly manifest by generalized diffuse bone pain, muscle weakness, skeletal deformities and often go unnoticed at initial stage of the disease. Histomorphometric examination is the most accurate method of the diagnosis, which allows assessment of bone formation rate and calcification. The utmost priority of the treatment of osteomalacia of any etiology is the elimination of vitamin D deficiency, hypocalcemia, hypophosphatemia and prevention of bone deformities progression and muscle hypotension.

KEYWORDS: hypocalcemia; hypophosphatemia; vitamin D; fibroblast growth factor 23; mineralization; osteoporosis; osteomalacia.

ВВЕДЕНИЕ

Остеомаляция – системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации или дефектной минерализацией вновь образованного костного матрикса у взрослых. В отличие от остеопороза, при остеомаляции на первый план выступает избыточное накопление неминерализованного остеоида, что способствует развитию вторичных деформаций и переломов костей [1].

Костные минералы образуются малыми несовершенными гидроксиапатитными кристаллами [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Для полноценной минерализации кости необходимы кальций, фосфат и щелочная фосфатаза (ЩФ). Этот процесс нарушается при дефиците витамина D, снижении всасывания кальция в кишечнике, гипофосфатемии,

© Russian Association of Endocrinologists, 2019
Received: 05.11.2019. Accepted: 14.11.2019.
BY NC ND

мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ (tissue nonspecific alkaline phosphatase, TNSALP). Характерным признаком недостаточной минерализации при биопсии кости является повышенное содержание остеоида – новосинтезированного неминерализованного коллагена на поверхности кости. Наиболее выраженная недостаточная минерализация отмечается при гипофосфатазии, что связано с полным отсутствием TNSALP [2].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОМАЛЯЦИИ

Диагностика остеомаляции в большинстве случаев опирается на результаты клинических, лабораторных и рентгенологических исследований. В то же время сходство симптомов остеомаляции с другими метаболическими остеопатиями, а также с состояниями, не связанными с патологией скелета, нередко затрудняет диагностику (табл. 1).

Исходя из клинической картины заболевания, различают две формы остеомаляции – бессимптомную и манифестную. Бессимптомная форма характеризуется отсутствием очевидных признаков и жалоб, однако по результатам рентгеновских исследований выявляется снижение минеральной плотности кости (МПК) [3].

Одной из особенностей клинического проявления манифестной формы остеомаляции является выраженная мышечная слабость, обусловленная дефицитом кальция или фосфора, принимающих непосредственное участие в передаче нервно-мышечного импульса, а также выраженным дефицитом витамина D [4, 5]. Мышечная слабость, характерная для манифестной формы остеомаляции, определяет нарушение походки, которая описывается больными как «ватная». «Утиная походка» при ходьбе вследствие мышечной гипотонии и атрофии является серьезным клиническим признаком, позволяющим заподозрить диагноз.

Генерализованные диффузные боли в костях, являющиеся следствием растяжения надкостницы при деформации костей, особенно в поясничном отделе позвоночника, костях таза и нижних конечностях, – еще одна распространенная жалоба больных манифестной формой остеомаляции. При осмотре выявляется болезненность при пальпации в зонах проекций костей, искривления позвоночника, деформации грудной клетки и таза, особенно при длительном течении заболевания [3].

Этиологическая классификация остеомаляции у взрослых и основные лабораторные признаки дифференциальной диагностики сведены в табл. 2.

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ, СВЯЗАННАЯ С ДЕФИЦИТОМ ПОТРЕБЛЕНИЯ ВИТАМИНА D И КАЛЬЦИЯ

Наиболее часто остеомаляция развивается вследствие выраженного дефицита витамина D (<10 нг/мл) любой этиологии, а также нарушений его метаболизма, что приводит к снижению абсорбции кальция в кишечнике и сопровождается постоянной или транзиторной гипокальциемией [6]. На сегодняшний день недостаточная обеспеченность витамином D характерна для основной массы населения умеренных географических широт, а в некоторых странах дефицит витамина D признан пандемическим состоянием.

При нормальном функционировании почек гипокальциемия, обусловленная дефицитом витамина D, в отличие от гипопаратиреоза, сопровождается гипофосфатемией и увеличенным почечным клиренсом фосфатов. Подобное увеличение клиренса фосфатов – прямое следствие компенсаторного (вторичного) гиперпаратиреоза (ВГПТ) вследствие гипокальциемической стимуляции секреции паратиреоидного гормона (ПТГ), экспрессии гена ПТГ и пролиферации клеток околощитовидных желез (ОЩЖ) [7]. Определение содержания фосфатов и ПТГ в сыворотке крови необходимо для дифференциальной диагностики подобных нарушений с гипопаратиреозом. В свою очередь, ВГПТ приводит к усиленной мобилизации кальция из костей, повышенной реабсорбции кальция в почках и увеличению гидроксилирования 25(OH)D в $1,25(OH)_2D_3$ 1α-гидроксилазой (CYP27B1). Выраженный дефицит витамина D (<10 нг/мл), как правило, сопровождается низким уровнем $1,25(OH)_2D_3$, тогда как на фоне умеренного дефицита витамина D (<20 нг/мл) стимуляция CYP27B1 под действием ПТГ может приводить к нормальному или даже повышенному уровню $1,25(OH)_2D_3$ [8].

В подавляющем большинстве случаев остеомаляция, развивающаяся в связи с дефицитом витамина D, протекает без клинической симптоматики или проявляется проксимальной миопатией и болями в костях, однако данные симптомы могут быть неяркими и часто остаются незамеченными на начальной стадии заболевания.

Интересно, что случаи развития рахита у детей как вследствие дефицита витамина D при адекватном поступлении кальция, так и при дефиците кальция в условиях достаточной обеспеченности организма колекальциферолом [9] описаны во всех странах мира, тогда как у взрослых остеомаляция, связанная только с недостаточным потреблением кальция с продуктами питания, не отмечалась. Известно, что ограничение потребления

Таблица 1. Дифференциальная диагностика остеомаляции

Симптомы	Заболевания
Снижение МПК	Остеопороз, ренальная остеодистрофия, первичный гиперпаратиреоз
Скелетные деформации	Остеохондродисплазии, гипофосфатазия
Боль в костях	Ревматическая полимиалгия, анкилозирующий спондилоартроз, гипофосфатазия
Мышечная слабость	Нервно-мышечные заболевания
Повышение ЩФ	Первичный гиперпаратиреоз, ренальная остеодистрофия, костные метастазы

Таблица 2. Этиологическая классификация остеомаляции у взрослых и основные лабораторные признаки дифференциальной диагностики (адаптировано из [68])

	Ca^{2+}	Фосфор	25(OH)D	$1,25(OH)_2D_3$	ПТГ	Другое
Гипокальциемия (причины, связанные с витамином D)						
Дефицит витамина D *(недостаточная инсоляция, синдромы мальабсорбции, в том числе у пациентов после бариатрических операций, низкое содержание витамина D в пище)*	↓	↓	↓	↑/N/↓	↑	
Патология печени	↓	↓	↓	↓	N/↑	
Патология почек	↓	↑	N/↓	↓	↑↑	
Витамин D-резистентный рахит и остеомаляция тип I *(нарушение 1α-гидроксилирования 25(OH)D)*	↓	↓	N	↓↓	↑	
Витамин D-резистентный рахит и остеомаляция тип II *(резистентность органов-мишеней к $1,25(OH)_2D_3$)*	↓	↓	N	↑↑	↑	
Гипофосфатемия, связанная с избыточной продукцией FGF23						
Аутосомно-доминантная гипофосфатемия и остеомаляция *(точковые миссенс-мутации в гене FGF23)*	N/↓	↓	N	↓	N/↑	↑ FGF23
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит и остеомаляция *(мутации в гене DMP1)*	N/↓	↓	N	↓	N/↑	↑ FGF23
Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит *(мутации в гене PHEX)*	N/↓	↓	N	↓	N/↑	↑ FGF23
Остеомаляция, индуцированная опухолью *(секреция FGF23)*	N/↓	↓	N	↓	N/↑	↑↑ FGF23
Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева (полиостозная фиброзная дисплазия) *(мутации в гене GNAS)*	N	↓	N	↓	N/↑	↑↑ FGF23
Кожно-скелетный гипофосфатемический синдром, или эпидермальный невус-синдром *(мутации в генах RAS-цепи: HRAS, KRAS, NRAS)*	N/↓	↓	N	↓	N/↑	↑ FGF23
Гипофосфатемия (другие нарушения, приводящие к снижению фосфора)						
Наследственный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией *(мутации в гене SLC34A3 (NaPi-IIc))*	N	↓	N	↑	N	↑ Ca^{2+} и ↑ фосфор в моче
Потеря фосфора с мочой *(Х-сцепленный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (болезнь Дента), синдром Фанкони, отравление тяжелыми металлами, отравление кадмием)*	N	↓	N	N	N	
Избыточное потребление антацидов	N	↓	N	↑	N	
Токсическая остеомаляция						
Фториды	N	N	N	N	N	
Алюминий (парентерально)	N	N	N	↓	N	
Иматинаб	↓	↓	↓	N	↑	
Другие причины остеомаляции						
Гипофосфатазия (взрослая форма)	N	N	N	N	N	↓↓ ЩФ
Метаболический ацидоз	N	N	↓	N	N	

кальция с пищей ведет к увеличению эффективности абсорбции кальция в кишечнике вследствие активации секреции ПТГ, который, в свою очередь, индуцирует синтез 1α-гидроксилазы (CYP27B1) в проксимальных извитых и прямых канальцах почек с последующим образованием $1,25(OH)_2D_3$ [10]. Биологическое действие $1,25(OH)_2D_3$ опосредовано через ядерные рецепторы витамина D (vitamin D receptor, VDR) [11]. Взаимодействие VDR с $1,25(OH)_2D_3$ приводит к гиперфосфорилированию белка с последующими конформационными изменениями [12, 13] и активацией VDR на апикальной мембране клеток кишечника. В результате индуцируется экспрессия генов высокоселективных кальциевых каналов *TRPV6* (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6, TRPV6), генов кальций-связывающих белков (кальбидин D28k, кальбидин D9k) и других генов, участвующих в трансцеллюлярном транспорте кальция с его последующей абсорбцией в кишечнике [13–15]. Кроме того, ПТГ совместно с $1,25(OH)_2D_3$ стимулируют реабсорбцию кальция в почечных канальцах, независимо от концентрации кальция в клубочковом фильтрате, уменьшают его экскрецию с мочой, тем самым увеличивая внеклеточную концентрацию. Этот эффект усиливается повышенным выделением кальций-связывающих белков – кальбидина D28k и кальбидина D9k, которое стимулируется $1,25(OH)_2D_3$ [14]. Реабсорбция кальция также напрямую усиливается при любой тенденции к гипокальциемии, которую улавливают кальций-чувствительные рецепторы (CaSRs) с последующей модуляцией синтеза и секреции ПТГ. Влияние недостатка кальция в рационе сокращается примерно на 15% за счет высвобождения кальция из костной ткани в ответ на действие ПТГ и $1,25(OH)_2D_3$. В результате описанных гомеостатических механизмов у людей с недостаточным потреблением кальция сохраняются околонормальные уровни общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, однако присутствуют увеличенная абсорбция кальция в кишечнике, повышенная резорбция костной ткани и прогрессирующая остеопения, повышенная реабсорбция кальция и сниженная реабсорбция фосфатов в почечных канальцах, низкая экскреция кальция и повышенная экскреция фосфатов с мочой, а также высокая концентрация ПТГ в сыворотке крови.

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ГИДРОКСИЛИРОВАНИЯ ВИТАМИНА D В ПЕЧЕНИ

С клинической точки зрения, выраженный дефицит витамина D, возникающий вследствие заболевания печени, встречается редко, поскольку степень деструкции печени, необходимая для нарушения гидроксилирования витамина D в положении C25 ферментом CYP2R1 с образованием 25(OH)D, несовместима с долгосрочным выживанием. Описаны семьи, у которых клинические и биохимические признаки указывали на наследственный дефект 25-гидроксилирования [16–18]. Однако генетический анализ неродственных между собой людей не позволил выявить мутации ни на кодирующем участке, ни в точках сплайсинга гена *CYP2R1* [19]. Полученные данные в совокупности с наблюдениями, согласно которым особи мышей с генотипом $Cyp2r1^{-/-}$ имели снижение уровня 25(OH)D только на 50%, указывают на то, что CYP2R1 – не единственный фермент, способный осуществлять 25-гидроксилирование витамина D [20].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОМАЛЯЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Различают две группы заболеваний почек, оказывающих существенное влияние на состояние костной ткани: хроническая болезнь почек (ХБП) и заболевания, связанные с преимущественным поражением канальцевых функций почек, – синдром де Тони–Дебре–Фанкони, ренальный тубулярный ацидоз.

Конечный этап активации витамина D – гидроксилирование 1α-гидроксилазой в $1,25(OH)_2D_3$ в проксимальных извитых канальцах почек [21]. При хронической болезни почек нарушаются все звенья регуляции минерального обмена, проявляющиеся уже на ранних стадиях заболевания снижением синтеза кальцитриола, контролирующего активную реабсорбцию кальция в кишечнике, увеличением продукции фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23), в норме предупреждающего развитие гиперфосфатемии, повышением экспрессии генов склеростина и Dickkopf-1 [22, 23].

Первичное повышение FGF23, снижающее активность 1α-гидроксилазы, является основной причиной дефицита кальцитриола, предопределяя в дальнейшем развитие костно-минеральных нарушений у больных ХБП [24]. При нормальном уровне фосфора в сыворотке крови сигналом для усиления продукции FGF23 выступает внутриклеточный фосфат, а также накопление фосфата в проксимальных канальцах почек. Поскольку падение синтеза α-Klotho, выявляемое даже у больных с ХБП I стадии, опережает повышение FGF23, имеются основания предполагать, что дефицит Klotho является первичным событием в развитии ренальной остеодистрофии [25, 26].

На ранних стадиях заболевания почек (ХБП II стадии), еще в отсутствие изменений показателей минерального обмена под влиянием провоспалительных цитокинов, трансформирующего фактора роста-β (transforming growth factor beta, TGF-β), токсинов (индоксил сульфата), усиливается экспрессия склеростина в остеоцитах и повышается его уровень в сыворотке крови, вызывая нарушения Wnt-сигнального пути, что тормозит созревание и дифференцировку остеобластов, но ингибирует продукцию ПТГ [27]. Одновременно развивается дефицит α-Klotho и усиливается секреция FGF23 остеоцитами и остеобластами, предупреждая гиперфосфатемию [24]. По мере прогрессирования ХБП преодолевается ингибирующее влияние FGF23 на секрецию ПТГ и повышается уровень Dickkopf-1 и SFRP1 (secreted-frizzled related protein 1) в сыворотке больных [28]. При этом продукция склеростина снижается, а Dickkopf-1 усугубляет нарушения Wnt-сигнального пути и минерализацию костной ткани, что в итоге индуцирует развитие ВГПТ [27].

Синдром де Тони–Дебре–Фанкони – генерализованная проксимальная тубулопатия, характеризующаяся неселективным дефектом систем транспорта и реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты, цитратов, белков с низкой молекулярной массой [29]. При данном синдроме кальций, магний, натрий, калий и вода также экскретируются в большом

количестве. Различают наследственные и приобретенные варианты данного заболевания.

Приобретенный синдром Фанкони возникает при отравлении солями тяжелых металлов (свинец, кадмий, ртуть), токсическом воздействии лекарственных средств, различных химикатов, соединений, приводящих к повреждению проксимальных канальцев почек и, как следствие, снижению реабсорбции фосфатов и повышенной потере фосфора с мочой [30]. Развивающаяся гипофосфатемия нарушает нормальную минерализацию костной ткани, а метаболический ацидоз приводит к снижению активности ЩФ. Кроме того, у больных синдромом Фанкони нередко наблюдается относительное снижение уровня витамина D в сыворотке крови [31].

Ренальный тубулярный ацидоз – еще одна группа канальцевых заболеваний почек, для которых характерно нарушение реабсорбции бикарбоната, секреции водородных ионов или сочетание обоих дефектов. Вследствие нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальном канальце, бикарбонатурия развивается при нормальной концентрации бикарбонатов в плазме крови, что приводит к метаболическому ацидозу, несмотря на сохранные механизмы дистальной секреции ионов водорода. Как только концентрация плазменных бикарбонатов снижается ниже порогового значения, профильтрованные бикарбонаты начинают полностью реабсорбироваться [32]. Со стороны костной ткани также отмечаются изменения по типу рахита у детей и остеомаляции у взрослых.

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ НА ФОНЕ ГИПОФОСФАТЕМИИ

Концентрация фосфатов в сыворотке крови регулируется натрий-зависимыми котранспортерами NaPi-IIa и NaPi-IIc, экспрессируемыми в проксимальных почечных канальцах. Снижение канальцевой реабсорбции, например, при патологическом повышении уровня ПТГ в сыворотке крови на фоне первичного или вторичного гиперпаратиреоза, при ПТГпП-связанной/зависимой гиперкальциемии на фоне злокачественных опухолей сопровождается развитием гипофосфатемии.

Другие причины нарушения реабсорбции фосфатов в почечных канальцах включают осмотический диурез, связанный с плохо контролируемым сахарным диабетом, алкоголизмом, гиперальдостеронизмом и воздействием ряда препаратов или токсинов, таких как ацетазоламид, ифосфамид, высокие дозы глюкокортикоидов, цисплатин и другие.

Несколько реже причиной остеомаляции у взрослых становится гиперпродукция FGF23. Анализ сцепления у подверженных заболеванию родственников позволил выявить мутацию гена *FGF23* как основную причину аутосомно-доминантной гипофосфатемии и остеомаляции [33]. Точечные миссенс-мутации в гене *FGF23* изменяют аминокислотную последовательность на участке расщепления FGF23 фуриноподобной протеазой (R176XXR179/S180), что сопровождается увеличением концентрации активной формы FGF23 в крови [34]. Повышенный уровень FGF23 также отмечают при аутосомно-рецессивной гипофосфатемии, обусловленной мутациями в генах, кодирующих матриксный белок дентина-1 (dentin matrix protein-1, DMP1) и FAM20C. DMP1 экспрессируется в остеоцитах и, предположительно, регулирует локальный синтез FGF23 [35]. FAM20C представляет собой секретируемую киназу, которая фосфорилирует FGF23 рядом с участком расщепления фурина. Подобное фосфорилирование необходимо для инактивации расщепления фуриноподобной протеазой [36]. Высокие уровни FGF23 в крови также наблюдаются при Х-сцепленном доминантном гипофосфатемическом рахите, обусловленном инактивирующими мутациями в гене *PHEX* [37,38], при остеомаляции, индуцированной опухолью, секретирующей FGF23, эпидермальном невус-синдроме [39], а также приблизительно у 50% пациентов с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева [40].

Почечный клиренс фосфатов может быть также нарушен вследствие инактивирующих мутаций в котранспортере NaPi-IIc, которые вызывают редкое заболевание, известное как наследственный рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией. При данном заболевании потеря фосфатов через почечные канальцы обуславливает сопутствующее повышение уровня $1,25(OH)_2D_3$ в сыворотке крови, вызывая гиперкальциурию [41].

Полагают, что терапия с применением ингибиторов протеинтирозинкиназы – иматиниба и нилотиниба вызывает развитие гипофосфатемии вследствие ингибирования образования как остеобластов, так и остеокластов, снижения содержания кальция в сыворотке крови, стимулируя развитие ВГПТ [42–44].

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ОСТЕОМАЛЯЦИИ

Крайне редко причиной остеомаляции становится гипофосфатазия – редкое наследственное метаболическое заболевание, обусловленное мутациями в гене *ALPL* [2]. При гипофосфатазии избыточное накопление неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5′-фосфата и фосфоэтаноламина нарушает процессы минерализации костей и образования кристаллов гидроксиапатита [45]. Некоторые симптомы гипофосфатазии, выявляемые у взрослых, могут указывать на перенесенный в детстве рахит. Основной лабораторный признак гипофосфатазии, позволяющий провести дифференциальную диагностику с другими метаболическими заболеваниями скелета, – выраженное снижение ЩФ в крови [46].

Изредка мутации в обоих аллелях гена *CYP27B1*, кодирующего 1α-гидроксилазу, могут вызвать резистентность к витамину D. С биохимической точки зрения данное заболевание, называемое псевдо-витамин D-дефицитный рахит, характеризуется гипокальциемией и ВГПТ. Единственное метаболическое нарушение, позволяющее отличить заболевание от дефицита витамина D в рационе, – нормальный или повышенный уровень 25(OH)D в сыворотке крови, сопровождающийся низкой концентрацией $1,25(OH)_2D_3$ [47]. Псевдо-витамин D-дефицитный рахит наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в виде рахита, остеомаляции и судорог. Своевременное выявление данного заболевания, назначение активных метаболитов витамина D приводит к клинической ремиссии.

Мутации в гене *VDR* обуславливают развитие еще одного редкого наследственного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования – витамин D-резистентного рахита и остеомаляции, характеризующегося

резистентностью к биологическому действию $1,25(OH)_2D_3$. Биохимическая картина данного заболевания совпадает с картиной дефицита витамина D и включает в себя гипокальциемию, гипофосфатемию и ВГПТ, однако, в отличие от дефицита витамина D, наблюдается повышенное содержание $1,25(OH)_2D_3$ [48]. У большинства пациентов заболевание проявляется в раннем детстве в виде рахита, гипофосфатемии, судорог и алопеции, однако в литературе имеются сообщения о манифестации заболевания в позднем подростковом возрасте и даже у взрослых [49–51]. Вследствие резистентности органов-мишеней к активному метаболиту витамина D, единственной терапевтической возможностью является назначение активных метаболитов витамина D и кальция в супрафизиологических дозах или парентеральных инфузий препаратов кальция для коррекции остеомалятических поражений [52,53]. Исследования на мышах с заблокированным геном *Vdr*$^{-/-}$ показали, что поддержание нормального гомеостаза минеральных ионов предотвращает все осложнения заболевания, за исключением алопеции [54].

В ряде работ зарубежных исследователей представлены клинические случаи, описывающие больных с остеомаляцией на фоне хронической интоксикации фторидами [55–57]. Интересным является тот факт, что, несмотря на выраженность клинических проявлений, остеомаляция была выявлена лишь при детальном обследовании пациентов по поводу имеющихся костных нарушений, болевого синдрома в суставах и мышцах.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОМАЛЯЦИИ

Золотой стандарт дифференциальной диагностики костных нарушений при ХБП – костная биопсия с тетрациклиновыми метками. Важным аспектом лекарственной терапии при низкообменной патологии кости является ограничение назначения бисфосфонатов.

Гистоморфометрическое исследование является наиболее точным методом для установления диагноза остеомаляции, позволяющим оценить скорость костеобразования и кальцификации. Уровень аппозиции минералов, скорость остеогенеза, а также объем остеоида/костной ткани можно определить по результатам одной биопсии, но только после последовательной маркировки тетрациклином, необходимой для измерения расстояния между двумя фронтами минерализации [58, 59]. Интервалы маркировки несколько варьируют, однако, как правило, составляют 3 сут в начале (1–3-и сутки) и далее 3–21 сут с применением 250 мг тетрациклина 3–4 раза в сутки. Флюоресцирующий тетрациклин позволяет определить скорость обновления костной ткани, которая в норме составляет около 1 мкм/сут, в то время как для полной минерализации остеоида в нормальной кости требуется 10–21 сут [60]. Толщина слоя остеоида обычно не превышает 15 мкм, а поверхность кости, покрытая остеоидом, составляет менее 20% [61]. При остеомаляции расстояние между двумя тетрациклиновыми метками уменьшается, а также появляется неминерализованный матрикс в виде остеоидной полоски шириной >15 мкм и задержка минерализации >100 сут [62].

Рентгенологическими признаками заболевания являются увеличение прозрачности кости, размытость трабекулярного рисунка тел позвонков вследствие неадекватной минерализации остеоида, лишенного кальция, и рассасывания вторичных трабекул. При длительном течении заболевания происходит деформация замыкательных пластинок тел позвонков в виде их вдавления («рыбьи позвонки»), отмечаются кифосколиоз, деформированный треугольный таз с протрузией мыса крестца, деформации длинных трубчатых костей [63]. Наиболее характерный рентгенологический симптом остеомаляции – узкие поперечные линии шириной 2–5 мм, расположенные билатерально и симметрично и являющиеся переломами кортикального слоя кости вследствие перегрузки, вызванной стрессовым воздействием (зоны трансформации Лоозера, лоозеровские псевдопереломы) [64]. Подобные линии преимущественно располагаются в области шейки и медиальной части диафиза, около большого вертела бедренной кости, в лонном сочленении и седалищных буграх, реже – в лопатках, ключицах, ребрах, локтевых и плюсневых костях. При сцинтиграфии костей лоозеровские псевдопереломы проявляются в виде «горячих» пятен [65]. Множественные зоны трансформации Лоозера в литературе описывают как синдром Милкмена (Milkman syndrome).

Ввиду сходства рентгенологических признаков остеомаляцию необходимо дифференцировать от системного остеопороза. Остеопоротические изменения в трабекулярной части периферического скелета выражаются аналогичным рассасыванием трабекул, что рентгенологически проявляется разрежением их рисунка. Однако при остеомаляции, в отличие от остеопороза, кортикальные и трабекулярные структуры практически не дифференцируются, что отчетливо заметно в боковой проекции. Кроме того, стоит отметить, что рентгенография не служит методом диагностики остеопороза и используется лишь при подозрении на наличие компрессионных переломов тел позвонков и остеопоротических переломов других локализаций. Повышение прозрачности костной ткани на рентгеновских снимках – неспецифичный симптом, во многом зависящий от технических условий съемки и качества проявления рентгенограмм.

На сегодняшний день наиболее востребованным методом оценки МПК является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-rays absorptiometry – DXA). Несмотря на все преимущества данного метода диагностики, DXA не позволяет оценить костный объем и структуру костной ткани, а также – провести дифференциальную диагностику и установить причину снижения костной массы, поскольку низкие значения МПК могут наблюдаться и при остеопорозе, и при остеомаляции. Таким образом, в случае впервые выявленного остеопороза по результатам DXA необходимо проведение дифференциальной диагностики и исключение других метаболических заболеваний скелета, при которых снижение МПК и/или низкотравматичные переломы являются основным проявлением [66].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОМАЛЯЦИИ

Наряду с инструментальной диагностикой необходимо проведение ряда биохимических исследований, характеризующих состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма. Лабораторные измене-

Таблица 3. Изменения лабораторных показателей при алиментарных причинах остеомаляции по данным ретроспективного исследования Basha B. [69], Bhambri R. [70]

Параметр	Значение	Частота встречаемости, %
Кальций	↓	27–38
Фосфор	↓	27–38
ПТГ	↑	100
Щелочная фосфатаза	↑	95–100
25(OH)D, нг/мл	<15	100
Экскреция кальция с мочой	↓	87

ния при остеомаляции включают повышение активности ЩФ, ПТГ, незначительное снижение кальция и фосфора в сыворотке крови, снижение 25(OH)D <15 нг/мл (табл. 3).

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОМАЛЯЦИЕЙ

При анализе лабораторных данных в зависимости от полученных результатов можно предположить ту или иную форму остеомаляции (см. табл. 1). Однако основной задачей при лечении остеомаляции любой этиологии является устранение дефицита витамина D, гипокальциемии, гипофосфатемии, предотвращение прогрессирования деформаций костей и мышечной гипотонии.

Во всех случаях гипокальциемии необходимо назначение элементарного кальция. При выявлении дефицита витамина D или резистентности к нему метаболит витамина D подбирают в зависимости от заболевания. Например, при ХБП, витамин D-резистентном рахите назначают метаболиты, не требующие соответствующей модификации (кальцитриол или альфакальцидол в дозе от 0,25 до 1 мкг/сут, в ряде случаев до 3–4 мкг/сут). У пациентов с остеомаляцией, связанной с дефицитом потребления витамина D и кальция, оптимальным является применение лечебных доз колекальциферола [67].

Все пациенты, принимающие метаболиты витамина D и препараты кальция, должны быть осведомлены о потенциальных терапевтических осложнениях и находиться под динамическим наблюдением эндокринолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеомаляция, так же как и остеопороз, имеет большое социально-экономическое значение в связи с повышением риска возникновения низкотравматических переломов. К сожалению, большинство работ представляет собой описание отдельных или небольших серий случаев, что не дает возможности оценить истинную распространенность остеомаляции в популяции. Для исключения диагностической ошибки, в случае выраженного снижения костной массы по результатам DXA, перед назначением антиостеопоротической терапии рекомендуется проведение дополнительных лабораторных исследований и, в некоторых случаях, – гистоморфометрического исследования биоптата подвздошной кости с целью дифференциальной диагностики остеопороза и остеомаляции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T, et al, eds. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 1st ed. Wiley; 2018. doi: https://doi.org/10.1002/9781119266594
2. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233-246. doi: https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.14
3. Gifre L, Peris P, Monegal A, et al. Osteomalacia revisited : a report on 28 cases. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):639-645. doi: https://doi.org/10.1007/s10067-010-1587-z
4. Whyte MP, Thakker RV. Rickets and osteomalacia. *Medicine*. 2009;37(9):483-488. doi: https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.06.004
5. Reginato AJ, Coquia JA. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(6):1063-1080. doi: https://doi.org/10.1016/j.berh.2003.09.004
6. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metabolism*. 2019;98:112-120. doi: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.06.010
7. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):639-656. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.006
8. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601. doi: https://doi.org/10.1002/cphy.c140071
9. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3461-3466. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-3120
10. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):95-102. doi: https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.016
11. Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:208-214. doi: https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05227.x
12. Morris HA. Vitamin D activities for health outcomes. *Ann Lab Med*. 2014;34(3):181-186. doi: https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.3.181

13. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):255-269, table of contents. doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.007
14. Li YC, Bolt MJ, Cao LP, Sitrin MD. Effects of vitamin D receptor inactivation on the expression of calbindins and calcium metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(3):E558-564. doi: https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.3.E558
15. Van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, et al. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(23):13324-13329. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.231474698
16. Molin A, Wiedemann A, Demers N, et al. Vitamin D-Dependent Rickets Type 1B (25-Hydroxylase Deficiency): A Rare Condition or a Misdiagnosed Condition? *J Bone Miner Res*. 2017;32(9):1893-1899. doi: https://doi.org/10.1002/jbmr.3181
17. Al Mutair AN, Nasrat GH, Russell DW. Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25-hydroxylase in a Saudi Arabian family with severe vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):E2022-2025. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2012-1340
18. Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC, et al. A possible genetic defect in 25-hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr*. 1994;124(6):929-932. doi: https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83184-1
19. Tosson H, Rose SR. Absence of mutation in coding regions of CYP2R1 gene in apparent autosomal dominant vitamin D 25-hydroxylase deficiency rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):E796-801. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2011-2716
20. Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, et al. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(39):15650-15655. doi: https://doi.org/10.1073/pnas.1315006110
21. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Chapter 5 - The Activating Enzymes of Vitamin D Metabolism (25- and 1α-Hydroxylases). In: *Vitamin D. Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics*. 4th ed. Academic Press; 2018. p. 57-79. doi: https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809965-0.00005-7
22. Thambiah S, Roplekar R, Manghat P, et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(6):473-480. doi: https://doi.org/10.1007/s00223-012-9595-4
23. Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):235-240. doi: https://doi.org/10.1038/ki.2015.156
24. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Луценко А.С. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. // Остеопороз и остеопатии. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 32-38. [Rozhinskaya LY, Belaya ZE, Lutsenko AS. Novel treatment options for secondary hyperparathyroidism in end-stage kidney disease patients on hemodialysis therapy. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(1):32-38. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/osteo2017126-33
25. Barker SL, Pastor J, Carranza D, et al. The demonstration of alphaKlotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):223-233. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfu291
26. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., и др. Эндокринная функция костной ткани. // Остеопороз и остеопатии. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 28-37. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Tsoriev TT, et al. The endocrine function of the bone tissue. *Osteoporosis and bone diseases*. 2015;18(1):28-37. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/osteo2015128-37
27. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1760-1773. doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2013080818
28. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH--double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1715-1720. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfs050
29. Klootwijk ED, Reichold M, Unwin RJ, et al. Renal Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1456-1460. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfu377
30. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM*. 2014;107(4):261-269. doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/hct258
31. Foreman JW. Fanconi Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):159-167. doi: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.002
32. Alexander RT, Bitzan M. Renal Tubular Acidosis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):135-157. doi: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.011
33. Bai XY, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9843-9849. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M210490200
34. Saleem S, Aslam HM, Anwar M, et al. Fahr's syndrome: literature review of current evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:156. doi: https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-156
35. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet*. 2006;38(11):1248-1250. doi: https://doi.org/10.1038/ng1868
36. Noonan ML, White KE. FGF23 Synthesis and Activity. *Curr Mol Biol Rep*. 2019;5(1):18-25. doi: https://doi.org/10.1007/s40610-019-0111-8
37. Sako S, Niida Y, Shima KR, et al. A novel PHEX mutation associated with vitamin D-resistant rickets. *Hum Genome Var*. 2019;6:9. doi: https://doi.org/10.1038/s41439-019-0040-3
38. Zhang S, Zhang Q, Cheng L, et al. [Analysis of PHEX gene mutations in three pedigrees affected with hypophosphatemic rickets]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2018;35(5):644-647. doi: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.05.005
39. Avitan-Hersh E, Tatur S, Indelman M, et al. Postzygotic HRAS mutation causing both keratinocytic epidermal nevus and thymoma and associated with bone dysplasia and hypophosphatemia due to elevated FGF23. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):E132-136. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2013-2813
40. Imel EA, Econs MJ. Fibrous dysplasia, phosphate wasting and fibroblast growth factor 23. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;4 Suppl 4:434-439.
41. Hasani-Ranjbar S, Ejtahed HS, Amoli MM, et al. SLC34A3 Intronic Deletion in an Iranian Kindred with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):343-349. doi: https://doi.org/10.4274/jcrpe.0057
42. Berman E, Nicolaides M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2006-2013. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa051140
43. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL, et al. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood*. 2010;115(4):766-774. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-237404
44. O'Sullivan S, Lin JM, Watson M, et al. The skeletal effects of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Bone*. 2011;49(2):281-289. doi: https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.014
45. Addison WN, Azari F, Sorensen ES, et al. Pyrophosphate inhibits mineralization of osteoblast cultures by binding to mineral, up-regulating osteopontin, and inhibiting alkaline phosphatase activity. *J Biol Chem*. 2007;282(21):15872-15883. doi: https://doi.org/10.1074/jbc.M701116200
46. Родионова С.С., Захарова Е.Ю., Буклемишев Ю.В., и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. // Остеопороз и остеопатии. — 2015. — Т. 18. — №2. — С. 25-28. [Rodionova SS, Zakharova EY, Buklemishev YV, et al. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and bone diseases*. 2015;18(2):25-28. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28.
47. Glorieux FH, Pettifor JM. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets. *Bonekey Rep*. 2014;3:524. doi: https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.19
48. Supornsilchai V, Hiranras Y, Wacharasindhu S, et al. Two siblings with a novel nonsense mutation, p.R50X, in the vitamin D receptor gene. *Endocrine*. 2011;40(1):62-66. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-011-9450-9
49. Malloy PJ, Tasic V, Taha D, et al. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab*. 2014;111(1):33-40. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.014
50. Pang Q, Qi X, Jiang Y, et al. Clinical and genetic findings in a Chinese family with VDR-associated hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bone Res*. 2016;4(1). doi: https://doi.org/10.1038/boneres.2016.18

51. Koren R. Vitamin D receptor defects: the story of hereditary resistance to vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3 Suppl 3:470-475.
52. Nakabayashi M, Tsukahara Y, Iwasaki-Miyamoto Y, et al. Crystal Structures of Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets-Associated Vitamin D Receptor Mutants R270L and W282R Bound to 1,25-Dihydroxyvitamin D3and Synthetic Ligands. *J Med Chem*. 2013;56(17):6745-6760. doi: https://doi.org/10.1021/jm400537h
53. Malloy PJ, Feldman D. Genetic Disorders and Defects in Vitamin D Action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):333-346. doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.004
54. Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of Mineral Ion Homeostasis by Dietary Means Prevents Hyperparathyroidism, Rickets, and Osteomalacia, But Not Alopecia in Vitamin D Receptor-Ablated Mice1. *Endocrinology*. 1998;139(10):4391-4396. doi: https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6262
55. Izuora K, Twombly JG, Whitford GM, et al. Skeletal Fluorosis from Brewed Tea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2318-2324. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2010-2891
56. Whyte MP, Totty WG, Lim VT, Whitford GM. Skeletal Fluorosis From Instant Tea. *J Bone Miner Res*. 2008;23(5):759-769. doi: https://doi.org/10.1359/jbmr.080101
57. Kurland ES, Schulman RC, Zerwekh JE, et al. Recovery From Skeletal Fluorosis (an Enigmatic, American Case). *J Bone Miner Res*. 2006;22(1):163-170. doi: https://doi.org/10.1359/jbmr.060912
58. Adams JE. Radiology of Rickets and Osteomalacia. In: *Vitamin D. Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics*. 4th ed. Academic Press; 2018. p. 975-1006. doi: https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809965-0.00054-9
59. Bhan A, Qiu S, Rao SD. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Rep*. 2018;8:125-134. doi: https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.005
60. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):a031229. doi: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031229
61. Cazalbou S, Bertrand G, Drouet C. Tetracycline-Loaded Biomimetic Apatite: An Adsorption Study. *J Phys Chem B*. 2015;119(7):3014-3024. doi: https://doi.org/10.1021/jp5116756
62. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):179-207. doi: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.004
63. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(5):467-473. doi: https://doi.org/10.1007/s00774-015-0698-7
64. John TJ, van der Made T, Conradie M, Coetzee A. Osteomalacia and looser zones. *QJM*. 2019;112(6):455-455. doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy293
65. Kim S, Park CH, Chung Y-S. Hypophosphatemic Osteomalacia Demonstrated by Tc-99m MDP Bone Scan. *Clin Nucl Med*. 2000;25(5):337-340. doi: https://doi.org/10.1097/00003072-200005000-00003
66. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392-426. [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of endocrinology*. 2018;63(6):392-426. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426
67. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/probl201662460-84
68. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Национальное Руководство*. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Dedov II, Mel'nichenko GA. *Endokrinologiya. National guidelines*. 2nd ed. Moscow; 2018. (In Russ.)]
69. Basha B, Rao DS, Han Z-H, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med*. 2000;108(4):296-300. doi: https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00460-x
70. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom*. 2006;9(1):120-127. doi: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2005.11.001

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Голоунина Ольга Олеговна** [**Olga O. Golounina**, Student, Medical faculty]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2320-1051; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н. [**Gyuzel E. Runova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2144-8595; eLibrary SPIN: 3639-6932; email: guzelvolkova@yandex.ru
Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Valentin V. Fadeyev**, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3026-6315; eLibrary SPIN: 6825-8417; email: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Голоунина О.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Остеомаляция в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом. // Остеопороз и остеопатии. — 2019. — Т. 22. — №2 — С.23-31. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12117

TO CITE THIS ARTICLE:

Golounina OO, Runova GE, Fadeev VV. Osteomalacia in practice of endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2019;22(2):23-31. doi: https://doi.org/10.14341/osteo12117