

## ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОМАЛЯЦИЯ – КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

А.С. Аврунин

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России  
Санкт-Петербург, Россия*

*Цель* – выделить основные клинико-диагностические проблемы, связанные с развитием остеопороза и остеомалиции.

Проведенный анализ литературы показал, что, хотя причиной снижения механической компетентности скелета и возникновения низкоэнергетических переломов, сопровождающих различные патологические процессы, является не только остеопороз, но и остеомалиция, решение медико-социальных проблем, связанных с ростом числа этих переломов, затруднено в связи с тем, что широко используемый в клинической практике метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии не позволяет проводить дифференциальную диагностику между остеопорозом и остеомалицией. В результате в практическом здравоохранении пациентам независимо от причин снижения костной массы ставится диагноз «остеопороз» и проводится антиостеопоротическое лечение. Подобный подход является патогенетически и клинически не обоснованным и может нанести вред пациенту. Корректность выводов и рекомендации контролируемых исследований эффективности остеопоротических препаратов, в которых не проводились дифференциальные гистологические тесты на остеопороз и остеомалицию, сомнительны. Остеопороз и остеомалиция не являются взаимоисключающими процессами, и потеря костной массы у одних пациентов может быть вызвана остеопорозом, у других – остеомалицией, а у третьих – одновременно остеопорозом и остеомалицией. В связи с тем, что биопсия, необходимая для диагностики остеомалиции, является инвазивной манипуляцией, требуется разработка четких критериев, определяющих необходимость ее выполнения у пациентов со снижением костной массы.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеомалиция, эпидемиология, двухэнергетическая абсорбциометрия, диагностика.

### Введение

Снижение костной массы, сопровождающее старение организма и различные патологические процессы, является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной медицины, так как оно сопряжено с падением прочностных свойств костных структур [18, 20, 46] и, соответственно, с увеличением частоты переломов [20, 29, 39, 46]. В широкой клинической практике потерю костной массы диагностируют с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) [16, 31, 46] и связывают с развитием остеопороза [38]. Однако существует и другая причина данного снижения – остеомалиция, которая также сопровождается падением прочностных свойств костных структур и ростом риска переломов по мере развития процесса [8, 9, 11, 40]. При этом, несмотря на одинаковый клинический исход (переломы), морфоструктурные, этиологические и патогенетические характеристики остеопороза и остеомалиции различаются качественно [6, 15, 21].

Остеомалиция – накопление на поверхности кости утолщенных слоев неминерализованного остеоида, которое приводит к снижению массы минерализованной кости. В результате, хотя в целом при остеомалиции общий объем костной

ткани (минерализованной и неминерализованной) нормальный, жесткость и механическая компетентность уменьшаются, а риск перелома увеличивается [8, 40]. У взрослых этот процесс часто протекает бессимптомно [11, 28], так же как и остеопороз, представляя собой до возникновения перелома «безмолвную болезнь».

Классический синдром остеомалиции сопровождается нарушением кальций-фосфорного обмена, синтеза витамина Д, воздействие тяжелыми металлами (особенно алюминия и реже – железа) и развитие фосфатурической мезенхимальной опухоли, инициирующей так называемую «онкогенную» остеомалицию [11, 30, 37]. Степень дисбаланса между синтезом матрикса и его минерализацией определяется особенностями развития этих патологических процессов [21]. Клинически остеомалиция может проявиться генерализованной слабостью мышц, болью в костях и переломами, возникающими обычно при минимальной травме в области тел позвонков или шейки бедра [11, 30]. Однако в подавляющем большинстве случаев процесс, развивающийся в связи с дефицитом витамина Д [28, 42, 56, 58], протекает без клинической симптоматики и диагностируется только при использовании методов морфологического контроля [11, 56].

Остеопороз – синдром, развивающийся в результате изменения баланса между синтетическими и резорбтивными процессами в скелете, с преобладанием резорбтивного элемента в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги различной этиологии, что приводит к снижению костной массы [1]. Это снижение связано с разрушением и потерей губчатого вещества, увеличением пористости и истончением компактного слоя [22, 38]. В результате снижаются прочностные свойства костей. Этот процесс развивается бессимптомно до момента возникновения перелома, в первую очередь позвонков, дистального отдела предплечья и проксимальной зоны бедра [38].

**Цель работы** – выделить основные клинико-диагностические проблемы, связанные с развитием остеопороза и остеопении.

В контексте сформулированной цели необходимо еще раз подчеркнуть, что, несмотря на существенные морфоструктурные различия остеопороза и остеопении, клинически оба эти синдрома у взрослых объединяет бессимптомное течение и возникновение низкоэнергетических переломов в области тел позвонков и проксимального отдела бедра. Именно переломы и являются важнейшей нерешенной медико-социальной проблемой, проявляющейся ростом их количества и, соответственно, затратами на лечение пострадавших [10, 39, 46, 55]. Однако влияние каждого из этих патологических процессов на возникновение отмеченных клинико-диагностических и медико-социальных проблем определяется, в первую очередь, степенью распространенности остеопороза и остеопении среди населения. Если ее величины сопоставимы, а лечение различно, то вы-

полнение дифференциально-диагностических исследований обязательно у большинства пациентов, требующих медикаментозной профилактики переломов. Если же этот эпидемиологический показатель различается существенно, то выполнение этих исследований необходимо проводить только в отдельных случаях. В связи с изложенным остановимся кратко на результатах эпидемиологических исследований остеопороза и остеопении и адекватности методических подходов, лежащих в их основе.

**Распространенность остеопороза.** Доказательствами широкого распространения остеопороза, согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным с использованием ДЭРА, являются следующие факты. Во-первых, среди женщин в возрасте 80 лет около 70% страдают остеопорозом в одном или нескольких участках скелета. Во-вторых, распространенность остеопороза среди женщин европеоидной расы в постменопаузальном периоде достигает в США ≈30%, а в Европе ≈23%. Кроме этого, региональные исследования, проведенные в Юго-Восточной Азии (Тайвань, Корея и Сингапур), Европе (Норвегия, Италия, Венгрия, Польша, Германия, Франция, Россия, Нидерланды, Бельгия, Испания и Португалия), Южной и Центральной Америке (Мексика, Аргентина, Венесуэла, Пуэрто-Рико), показали, что, несмотря на некоторые различия, доля пожилого населения, страдающая остеопорозом, существенна [13, 17].

Например, эпидемиологическое поперечное исследование 649 здоровых катарских женщин в возрасте 20–70 лет методом ДЭРА, выполненное с сентября 2003 г. по октябрь 2004 г. выявило в 27,7% случаев остеопороза или остеопении [13]. Другой пример представлен в таблице.

Таблица

**Результаты эпидемиологических исследований жителей Кореи, по данным S.M. Rowe с соавторами [45]**

Возраст, лет	Мужчины			Женщины		
	норма	остеопения	остеопороз	норма	остеопения	остеопороз
шейка бедра						
20–49	84,2%	15,8%	0%	84,9%	15,1%	0%
50–59	47,7%	50,8%	1,5%	35,3%	47,1%	17,6%
60–69	31,2%	56,3%	12,5%	11,9%	52,3%	35,8%
70–79	13,6%	59,1%	27,3%	0%	15,6%	84,4%
позвоночник						
20–49	82,5%	17,5%	0%	84,8%	14,3%	0,9%
50–59	54,8%	31,0%	14,2%	26,2%	41,0%	32,8%
60–69	53,1%	21,9%	25,0%	13,3%	24,4%	62,3%
70–79	33,3%	33,3%	33,4%	0%	11,1%	88,9%

Эти и многие другие эпидемиологические исследования осуществлены, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, методом ДЭРА. Данные рекомендации, опубликованные в 1994 г., представляют собой диагностические критерии постменопаузального остеопороза женщин и предназначаются, прежде всего, для описательной эпидемиологии. В настоящее время они широко используются при определении пороговых величин минеральной плотности, контроле эффективности лечения, тестировании лекарств и оценке клинической пригодности новых медицинских технологий. По сути, эти диагностические критерии представляют собой современный справочный стандарт и обеспечивают общий подход к описанию остеопороза [32, 46]. Однако, как подчеркивают J.A. Kanis с соавторами, произошедшее после 1994 г. развитие медицинских технологий, разрушило значимость этих рекомендаций [32]. Последнее вызвано, с одной стороны, внедрением новых методов измерения минерализации кости с одновременным увеличением участков скелета, доступных для этого измерения, и углублением понимания остеопороза мужчин, не рассматриваемого в рекомендациях ВОЗ. С другой стороны, что крайне важно с медико-социальных позиций, это вызвано достижениями в области разработки общего подхода к оценке риска перелома.

В контексте рассматриваемой проблемы существенно, что каждый участок скелета и каждая современная технология, используемая для оценки минеральной плотности, имеет свои собственные уникальные характеристики. Поэтому полученная на основе их использования информация по-разному описывает клинические особенности, риск перелома и эпидемиологию остеопороза [26, 27, 32, 48].

Корректность результатов исследования распространенности остеопороза среди населения на основе данных, полученных при использовании ДЭРА, крайне проблематична, так как этот метод не позволяет дифференцировать причины снижения минеральной плотности (остеопороз и остеомалацию) [8, 14, 46]. ДЭРА обеспечивает только диагностику снижения костной массы до заданных в программном обеспечении прибора значений, соответствующих остеопорозу и остеопении, независимо от патологического процесса, вызвавшего это снижение [35], то есть остеопороз диагностируется и у пациентов со снижением костной массы, вызванным остеомалацией. Это ограничение диагностических возможностей метода ДЭРА – известный факт [46], и поэтому, как отмечают J.A. Kanis с соавторами, в последние десятилетия признано некорректным использование ДЭРА для диа-

гностики остеопороза у пожилых лиц в связи развитием у них остеомалации, вызываемой неполноценным питанием [32].

В контексте изложенного необходимо подчеркнуть, что ДЭРА, по сути, является не диагностическим, а прогностическим методом исследования. То есть независимо от этиопатогенетического диагноза результаты исследования позволяют оценить только степень риска перелома, причем наиболее адекватен этот критерий в зоне исследования [10, 47]. Так, например, при снижении у женщин проекционной минеральной плотности пяточной кости на одно стандартное отклонение риск перелома бедра увеличивается в 2,8 раза, а при аналогичном сдвиге в проксимальной зоне бедра риск возрастает в 6,8 раза [31].

Резюмируя изложенное, необходимо выделить два клинически значимых положения. Во-первых, с современных позиций рекомендации ВОЗ, опубликованные в 1994 г., во многом ошибочны. Во-вторых, среди большинства специалистов, занимающихся повседневной диагностикой и лечением остеопороза, идеология этих рекомендаций продолжает доминировать. По сути, рекомендации превратились в «догмат веры» из-за недостаточного понимания отдельными специалистами вопросов клиники, диагностики и лечения остеопороза. В результате пациентам с остеомалацией ставят диагноз «остеопороз» и проводят лечение антиостеопоротическими препаратами, что не только патогенетически не обосновано, но и может нанести вред. В этой связи необходимо оценить по данным литературы распространенность остеомалации среди населения с учетом их репрезентативности.

Распространенность остеомалации исследована недостаточно в связи с тем, что доказательный диагноз при отсутствии явных клинических проявлений можно поставить только на основе результатов гистологических исследований биоптатов [11, 14, 56], причем используя специальные морфологические методы изучения недеминерализованных образцов костной ткани. Лабораторий, в которых есть специалисты, проводящие подобные исследования, не только в России, но и за рубежом единицы. Эта проблема делает практически невозможным проведение эпидемиологических исследований и, кроме того, создает трудности при диагностике остеомалации не только врачам практического здравоохранения, но и специалистам, работающим в специализированных научно-клинических центрах.

Основная масса публикаций, посвященных этой патологии, не касается эпидемиологии

остеомалации, а представляет собой отчеты об отдельных клинических случаях или описание серии наблюдений. Этот вывод сделали А. Vhan с соавторами на основе анализа статей, полученных в результате поиска в базе данных Medline с использованием ключевого слова «osteomalacia» за период с 1950 по 2009 г. [14]. Кроме изложенных выше причин, недостаточное внимание к проблеме остеомалации, по нашему мнению, связано с низким финансированием исследований этого патологического процесса. При проверке данного предположения мы исходили из того, что количество публикаций в рецензируемых научно-клинических журналах отражает не только интерес к проблеме в целом, но и степень финансирования исследований по рассматриваемым проблемам [3]. Поэтому нами был проведен поиск публикаций в базе данных Medline в интервале с 1960 по 2012 г. на ключевые слова «osteoporosis» и «osteomalacia». За отмеченный интервал времени выявлено 57338 и 5555 публикаций соответственно. То есть по проблеме остеопороза публикаций в 10,3 раза больше.

Анализ содержательной части этих работ подтвердил вывод, сделанный А. Vhan с соавторами [14] и дополнительно показал, что основная масса работ посвящена описанию клинических случаев остеомалации, развившейся у пациентов с хронической болезнью почек, гематологической патологией и с неопластическими процессами, то есть клинических случаев, при которых биопсия производится по жизненным показаниям. Таким образом, хотя первые основополагающие морфологические характеристики остеомалации были определены Г. Rommer в конце XIX в. одновременно с остеопорозом при обсуждении гистологических различий между остеомалацией, остеопорозом и фиброзным оститом [цит. по 14], о распространенности остеомалации в настоящее время мы знаем очень мало. Только в последние годы появились единичные эпидемиологические исследования, показавшие, что остеомалация является достаточно распространенным явлением и может играть существенную роль в эпидемиологии низкоэнергетических переломов у лиц, входящих в группы повышенного риска. Так, Е.М. Lewiecki с соавторами, анализируя доклады, сделанные на симпозиуме, посвященном вопросам остеологии, отмечают, что в условиях неселективной аутопсии остеомалация встречается в 1% случаев, но достигает 18% среди лиц, живущих в доме престарелых, или пациентов с переломами бедра [35]. Согласно данным М. Priemel с соавторами, проанализировавших значительное число биопсий подвздошной кости, увеличение соотношения объема остеоида

к объему кости более чем на 2% наблюдается у 24% пациентов [43]. Эти единичные исследования позволяют предполагать, что в отдельных популяциях пациентов, например преклонного возраста, распространенность остеомалации достаточно высока и поэтому влияет на величину риска перелома.

Кроме вышеизложенного, при оценке распространенности остеомалации необходимо учитывать также косвенные факты. В первую очередь, это относится к дефициту витамина Д, основной причине остеомалации, которым в разной степени страдает около 1 миллиарда человек. Этот дефицит вызван недостаточной инсоляцией, пигментацией кожи, неполноценным питанием, уменьшением синтеза витамина Д при старении и др. [28]. Именно поэтому М.Ф. Holick предполагает, что аналогичное количество населения Земли страдает остеомалацией на разном уровне ее развития, причем в большинстве случаев без клинических проявлений [28].

Таким образом, изложенное выше позволяет предполагать, что остеомалация – широко распространенное явление и может вносить существенные отклонения в результаты эпидемиологических исследований остеопороза. Поэтому желательно для исключения диагностической ошибки перед назначением антиостеопоротического лечения конкретному пациенту провести дифференциально-диагностические мероприятия, определяющие причину снижения костной массы. Однако в повседневной практике это не делается не только по описанным выше причинам, но и потому, что более чем 16-кратное преобладание публикаций по остеопорозу, по сути, представляет собой «информационный прессинг» и сводит на нет необходимость проведения этих дифференциально-диагностических мероприятий. Именно поэтому в подавляющем большинстве случаев пациентам назначается комплексное лечение, обеспечивающее положительный клинический эффект и при остеопорозе, и при остеомалации.

Диагностика остеомалации в клинической практике в большинстве случаев опирается на комбинацию результатов клинических (генерализованная боль в костях, слабость проксимальных мышц и неспецифические конституционные особенности, остеомалацию часто путают с гипотиреозом, воспалительными миопатиями, множественной миеломой и артритом); лабораторных (увеличение щелочной фосфатазы, низкий кальций сыворотки) и рентгенологических (диффузная деминерализация, зоны Looser) исследований [11]. В то же время при отсутствии выраженных клинико-лабораторных проявлений остеомалации для верификации диагноза

требуется проведение, как отмечено выше, гистологических исследований, причем для выявления дефекта минерализации общепринятый рутинный метод окраски гистологических срезов декальцинированной кости гематоксилином и эозином неинформативен. Гистологический диагноз требует исследования недекальцифицированных биоптатов и использования специального микротомы и лезвий [30]. Наиболее доказательным является метод двойной маркировки костной ткани тетрациклином, принимаемым *per os*, с последующей биопсией подвздошной кости [30, 35]. Метка тетрациклина позволяет определить скорость отложения костной ткани, которая в норме составляет около 1  $\mu\text{м}/\text{сут}$  [34]. При этой скорости для полной минерализации остеоида в нормальной кости требуется 10–21 сут. Толщина слоя остеоида обычно не превышает 15–20  $\mu\text{м}$ , а поверхность кости, покрытая остеоидом, составляет менее 20%, причем доля активной поверхности значительно меньше [24]. При использовании кинетических критериев диагнозу «остеомалация» соответствует средняя ширина слоя остеоида  $>15 \mu\text{м}$  и задержка минерализации  $>100$  сут [21].

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, можно утверждать, что в условиях практического здравоохранения назначение антиостеопоротического лечения во многих случаях является патогенетически необоснованным. Это тем более важно, что лечение должно обеспечить восстановление прочностных свойств скелета и снижение риска переломов, возникающих при минимальной механической нагрузке. В этой связи кратко остановимся на современных представлениях о роли механических и немеханических факторов в патогенезе рассматриваемых процессов.

**Современные представления о роли механических и немеханических факторов в развитии остеопороза и остеомалации на основе теории механостата** [23, 49]. Схематично их роль выглядит следующим образом:

1. Генетические факторы детерминируют алгоритмы и параметры развития регуляторно-метаболических процессов, обуславливающих специфичность и воспроизводимость структурной организации скелета в каждой его точке [33, 36], а также определяют пороговый уровень чувствительности клеток к механическому сигналу [49, 50, 57].

2. Различного рода немеханические регуляторы и сигналы обеспечивают синхронизацию регуляторно-метаболических процессов на разных уровнях организации скелета [2, 57], при этом они могут менять порог чувствительности костных клеток к механическим сигналам [12, 53, 57].

3. Механические влияния определяют характер механических сигналов, являющихся разрешающим фактором, инициирующим процесс механотрансдукции [4, 7, 57]. В зоне скелета, где происходит отклонение величины механических сигналов за пределы верхних или нижних физиологических порогов, меняется характер регуляторно-метаболических процессов и происходит перестройка костных структур [51, 52, 57].

Впервые представления о ведущей роли механических факторов были высказаны около 130 лет назад J. Wolff\* в виде закона, согласно которому трабекулы ориентированы по направлениям траекторий главных растягивающих и сжимающих напряжений [54]. Однако этот закон не был востребован практическим здравоохранением, так как остеология еще не достигла необходимого уровня развития. Только во второй половине XX в. приоритетная роль механических нагрузок стала понятна клинически. В результате разработанная Н.М. Frost в 1960 г. теория механостата начала использоваться в медицинской практике [19, 23, 57]. Как подчеркивает автор, до 1960 г. костные клетки (остеобласты и остеокласты) рассматривались как элементы, поддерживающие гомеостаз под управлением немеханических агентов, и эта физиология имела мало общего с анатомией, биомеханикой, многоуровневой организацией скелета, мышцами и т.д. Обнаруженные позднее механизмы поддержания тканевого баланса и функции включили в регуляцию гомеостаза биомеханику и мышцы. Именно последние два фактора и явились истинными «ключевыми игроками», определяющими особенности физиологии и гомеостаза кости. Иначе говоря, только после 1960 г. были предложены идеи, позволяющие на основе объективных доказательств объяснить, почему сильные мышцы делают кости прочными, а постоянно слабые мышцы – хрупкими [25, 57].

В связи с вышеизложенным крайне важным представляется тот факт, что если в патогенезе остеопороза общепризнана ведущая роль меха-

\* Аналогичные данные о роли механических нагрузок сообщали и другие исследователи. Так, П.Ф. Лесгафт в докладе на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге 6 ноября 1880 г. подчеркивал, что кости развиваются тем сильнее во всех своих размерах, чем больше деятельность окружающих их мышц; при меньшей деятельности со стороны этих органов они становятся тоньше, уже и слабее [5].

нических факторов и, соответственно, процесса механотрансдукции [41, 51, 52, 57], то работ, посвященных оценке роли механических сигналов и процесса механотрансдукции в патогенезе остеопороза, в доступной литературе мы не нашли. То есть, перефразируя Н.М. Frost [25], можно утверждать, что при остеопорозе до настоящего времени костные клетки (остеобласты и остециты) рассматриваются как элементы, поддерживающие гомеостаз под управлением немеханических агентов. Следовательно, с позиций современной остеологии, патогенез остеопороза представляет собой малоизученный клинический феномен даже по сравнению с остеопорозом.

### Заключение

Согласно результатам анализа литературы, причиной снижения механической компетентности скелета и возникновения низкоэнергетических переломов, сопровождающих различные патологические процессы, является не только остеопороз, но и остеопороз. При этом решение медико-социальных проблем, связанных с ростом этих переломов, затруднено в связи с тем, что широко используемый в клинической практике метод ДЭРА, обеспечивая индивидуальную оценку риска перелома, не позволяет проводить дифференциальную диагностику между остеопорозом и остеопорозом. В результате в практическом здравоохранении пациентам, независимо от причин снижения костной массы, ставится диагноз «остеопороз» и проводится антиостеопоротическое лечение. Подобный подход является патогенетически и клинически не обоснованным и может нанести вред пациенту. Остеопороз и остеопороз не являются взаимоисключающими процессами, и потеря костной массы у одних пациентов может быть вызвана остеопорозом, у других – остеопорозом, а у третьих – одновременно остеопорозом и остеопорозом. В связи с тем, что биопсия, необходимая для диагностики остеопороза, является инвазивной манипуляцией, требуется разработка четких критериев, определяющих необходимость ее выполнения у пациентов со снижением костной массы.

### Литература

1. Аврунин\* А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). СПб.: Омега; 1998. 68 с.
2. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Аболин А.Б. Взаимосвязь морфофункциональных сдвигов на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении. *Морфология*. 2006;(3):22-29.
3. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубьяков 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):5-11.
4. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб.: МОРСАР АВ; 2001. 296 с.
5. Лесгафт П.Ф. О причинах, влияющих на форму костей. В кн.: Избранные труды. М.: Медицина; 1968. с. 27-36.
6. Allgrove J. Metabolic bone disease. *Paediatrics and child health*. 2010;(4):87-193.
7. Anderson E.J., Knothe Tate M.L. Idealization of pericellular fluid space geometry and dimension results in a profound underprediction of nano-microscale stresses imparted by fluid drag on osteocytes. *J Biomechanics*. 2008;41(8):1736-1746.
8. Anumula S., Magland J., Wehrli S.L., Ong H., Song H.K., Wehrli F.W. Multi-modality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia. *Bone*. 2008;(2):405 – 413.
9. Ascenzi M-G., Hetzer N., Lomovtsev A., Rude R., Nattiv A., Favia A. Variation of trabecular architecture in proximal femur of postmenopausal women. *J Biomechanics*. 2011;44(2):248 – 256.
10. Åstrand J., Thorngren K-G., Tägil M. One fracture is enough! Experience with a prospective and consecutive osteoporosis screening program with 239 fracture patients. *Acta Orthopaedica*. 2006; 77(1): 3-8.
11. Arya V., Jain V. Osteomalacia – what the rheumatologist needs to know. *Indian J Rheumatology*. 2007; 2(1):17-22.
12. Bellido T., Saini V., Pajevic P.D. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*. 2013; 54(2):250-257
13. Bener A., Hammoudeh M., Zirie M., Heller R.F. Is obesity a protective factor for osteoporosis? *APLAR J Rheumatology*. 2005;(8):32-38.
14. Bhan A., Rao A.D., Rao D. S. Osteomalacia as a Result of Vitamin D Deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010;39:321 – 331.
15. Boivin G., Bala Y., Doublier A., Farlay D., Ste-Marie L.G., Meunier P.J., Delmas P.D. The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone*. 2008;(3):532-538.
16. Bonnick S. L., Lewis L. A. Bone densitometry for Technologists. New Jersey: Humana press, 2006. 416 p.
17. Cooper C., Barrett-Connor E. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam, The Netherlands, 18-23 May, 1996 Elsevier Science B.V. Amsterdam – Lausanne – New York – Oxford – Shannon – Tokyo, P-75-76.*
18. Cowin S.C. Bone mechanics handbook. London, New York, Washington: CRC Press LLC, Boca Raton, D.C.; 2001. 981 p.
19. Cowin S.C. The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *J Biomech*. 2007; 40 (Suppl. 1):S105-S109.
20. Davison K.S., Kendler D.L., Ammann P., Bauer D.C., Dempster D.W., Dian L., Hanley D.A., Harris S.T., McClung M.R., Olszynski W.P., Yuen C.K. Assessing fracture risk and effects of osteoporosis drugs: bone mineral density and beyond. *American J Medicine*. 2009; 122(11):992-997.
21. Demay M.B., Krane S.M. Disorders of calcification: osteomalacia and rickets. In: *Endocrinology: adult and pediatric*. Saunders; 2010. Chapter 70. p.1311-1329.
22. Dempster D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. СПб.: БИНОМ Невский диалект 2000, С. 85-107.

\* С работами автора можно ознакомиться по адресу: <http://www.rniito.org/avrunin.html>.

23. Frost H.M. Why should many skeletal scientists and clinicians learn the Utah paradigm of skeletal physiology? *J Musculoskel Neuron Interact.* 2001;(2):121-130.
24. Frost H.M. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling, *Calcif Tissue Res.* 1969;3:211-237.
25. Frost H.M. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat. Rec.* 2001;(4):398-419.
26. Haugeberg G. Imaging of metabolic bone diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008; 22(6):1127 – 1139.
27. Hellmeyer L., Ossendor A., Ziller V., Tekesin I., Schmidt S. Hadji P. Quantitative ultrasonometry of the phalanges during pregnancy: a longitudinal study. *Climacteric.* 2006;9(6):446-451.
28. Holick M.F. Optimal vitamin d status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-1029.
29. Hooven F.H., Adachi J.D., Adami S., Boonen S., Compston J., Cooper C., Delmas P., Diez-Perez A., Gschlback S., Greenspan S.L., LaCroix A., Lindsay R., Netelenbos J.C., Pfeilschifter J., Roux C., Saag K.G., Sambrook P., Silverman S., Siris E., Watts N.B., Anderson F.A. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int.* 2009; 20(7):1107-1116.
30. Horvai A.E., Boyce B.F. Metabolic bone diseases. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2011;(1):13-25.
31. Johnston C.C., Melton III L.J. Костная денситометрия. В кн.: *Остеопороз. Этиология, диагностика лечение.* СПб.: БИНОМ Невский диалект; 2000. с. 297-320.
32. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Oden A., Melton III L.J., Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;(3):467-475.
33. Kornak U., Mundlos S. Genetic Disorders of the Skeleton: A Developmental Approach. *Am J Hum Genet.* 2003;73:447-474.
34. Lee W.R. Bone formation in Paget's disease. A quantitative microscopic study using tetracycline markers. *J Bone Joint Surg Br.* 1967;(1):146-153.
35. Lewiecki E.M., Bilezikian J.P., Cooper C., Hochberg M.C., Luckey M.M., Maricic M., Miller P.D. Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 3-4, 2007. *J Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* 2008;(2):313-324.
36. Lovejoy C.O., McCollum M.A., Reno P.L., Rosenman B.A. Developmental biology and human evolution. *Annu Rev Anthropol.* 2003;32:85-109.
37. Mailhot G., Petit J.-L., Dion N., Deschenes C., Ste-Marie L.-G., Gascon-Barre M. Endocrine and bone consequences of cyclic nutritional changes in the calcium, phosphate and vitamin D status in the rat: An in vivo depletion-repletion-redepletion study. *Bone.* 2007;41(3):422-436.
38. Marcus R., Feldman D., Nelson D.A., Rosen C.J. Fundamentals of osteoporosis. Academic Press. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo. 2010. 522 s.
39. Melton III L.J. Эпидемиология переломов. В кн.: *Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение.* СПб.: БИНОМ Невский диалект; 2000. с. 249-272.
40. Nazarian A., Arroyo F.J.A., Rosso C., Aran S., Snyder B.D. Tensile properties of rat femoral bone as functions of bone volume fraction, apparent density and volumetric bone mineral density. *J Biomech.* 2011; 44(13):2482-2488.
41. Nicoletta D.P., Bonewald L.F., Moravits D.E., Lankford J. Measurement of microstructural strain in cortical bone. *European J Morphology.* 2005; 42(1/2):23-29.
42. Pludowski P., Holick M., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Llewellyn D.J., Kienreich K., Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – A review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10):976-989.
43. Priemel M., von Demarus C., Klatte T.O. et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2009;(2):305-312 цитировано по Rosen C.J. et al. (2011).
44. 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 Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* 2011;(2):79-84.
45. Rowe S.M., Jung S.T., Lee J.Y. Epidemiology of osteoporosis in Korea. *Osteoporos Int.* 1997;(7)(Suppl. 3):S88-S90.
46. Russell L.A. Osteoporosis and Osteomalacia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36(4):665-680.
47. Siminoski K., Leslie W.D., Frame H., Hodsman A., Josse R.G., Khan A., Lentle B.C., Lévesque J., Lyons D.J., Tarulli G., Brown J.P., Recommendations for Bone Mineral Density Reporting in Canada. *JACR.* 2005; 56(3):178-188.
48. Simon L.S. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007; 33(1):149-176.
49. Skerry T.M. One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of bone to mechanical loading by nature and nurture. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;(2):122-127.
50. Skerry T. Chapter 13. Mechanosensing in Bone and the Role of Glutamate Signalling. *Mechanosensing Biology.* Springer; 2011. p. 301-312.
51. Skerry T.M., Lanyon L.E. Systemic and contralateral responses to loading of bones. *J Bone Miner Res.* 2009;(4):753.
52. Turner C.H. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory. *Bone.* 1991;(3):203-217.
53. Turner C.H., Takano Y., Owen I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Mineral Research.* 1995;(10):1544-1549.
54. Von Wolff J. Das Gesetz der Transformation der inneren Architektur der Knochen bei pathologischen Veränderungen der äusseren Knochenform. *Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. Sitzung der phys.-math. Classe v. 21. April. — Mittheilung v. 13. Man.* 1884, 23 p.
55. Warriner A.H., Patkar N.M., Curtis J.R., Delzell E., Gary L., Kilgore M., Saag K. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(1):46-53.
56. Whyte M.P., Thakker R.V. Rickets and osteomalacia. *Medicine.* 2009; 37(9):483-488.
57. Wu M., Fannin J., Rice K.M., Wang B., Blough E.R. Effect of aging on cellular mechanotransduction. *Ageing Research Reviews.* 2011; (10):1-15.
58. Yoshida T., Stern P.H. How vitamin D works on bone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41(3):557 – 569.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Аврунин Александр Самульевич – д.м.н. старший научный сотрудник отделения диагностики заболеваний и повреждений ОДС  
e-mail: a\_avrunin@mail.ru

Рукопись поступила 08.10.2013

## OSTEOPOROSIS AND OSTEOMALACIA – CLINICAL AND DIAGNOSTIC PROBLEMS

A.S. Avrunin

*Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics,  
St. Petersburg, Russia*

**Aim:** to define main clinical and diagnostical problems related to osteoporosis and osteomalacia.

Literature data showed that not only osteoporosis but osteomalacia may be the reason for decreasing of mechanical properties of skeleton with risk of low-energy fractures. The solution of associated medical and social problems is difficult because DEXA does not allow to differentiate between osteoporosis and osteomalacia that leads to misdiagnosis and unnecessary prescription of antiosteoporotic drugs. This approach is pathogenetically unproved and even may be harmful for the patient. Osteoporosis and osteomalacia does not exclude each other so bone mass reducing in one cohort of patient may be due to osteoporosis, other – osteomalacia and some of them – combinations of both. Another point is that results of controlled clinical trials that evaluated efficacy of antiosteoporotic drugs without differentiative histology tests for osteoporosis and osteomalacia are of doubtful value. As the bone biopsy that is necessary for osteomalacia diagnosis is invasive procedure there is need in definition of clear criteria when it has to be done in patient with reduced bone mass.

**Key words:** osteomalacia, osteoporosis, epidemiology, diagnosis, BMD, DEXA

## References

- Avrunin AS, Kornilov NV, Sukhanov AV, Yemel'yanov VG. Formirovaniye osteoporoticheskikh sdvigo v strukture kostnoy tkani (kostnyye organy, struktura kostnoy tkani i yeye remodelirovaniye, kontseptsiya patogeneza osteoporoz, yego diagnostiki i lecheniya) [The formation of osteoporotic changes in the structure of bone tissue (bone organs, bone tissue structure and its remodelling, a concept of pathogenesis, diagnosis, and treatment of osteoporosis)]. SPb.:Ol'ga, 1998. 68 s. [in Russ.]
- Avrunin AS, Parshin LK, Abolin AB. Vzaimosvyaz' morfofunktsional'nykh sdvigo na raznykh urovnyakh iyerarkhicheskoy organizatsii kortikal'noy kosti pri starenii [Interconnection of morphologic-functional changes at different levels of hierarchic organization of cortical bone in the process of aging]. *Morfologiya* [Morphology]. 2006;(3):22-29. [in Russ.]
- Avrunin AS, Tikhilov RM, Shubnyakov II. Meditsinskiye i okolomeditsinskiye prichiny vysokogo vnimaniya obshchestva k probleme poteri kostnoy massy . Analiz dinamiki i struktury publikatsiy 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] *Geniy ortopedii* [The genius of orthopedics]. 2009;(3):5-11. [in Russ.]
- Kornilov NV, Avrunin AS. Adaptatsionnyye protsessy v organakh skeletal [Adaptational processes in bone tissue]. SPb.:MORSAR AV;2001. 296 s. [in Russ.]
- Lesgaft, PF. O prichinakh, vliyayushchikh na formu kostey. [About the reasons influencing the form of bones.] *V kn.: Izbrannyye trudy* [Selected works]. M.: Meditsina; 1968. s. 27-36. [in Russ.]
- Allgrove J. Metabolic bone disease. *Paediatrics and child health*. 2010;(4):87-193.
- Anderson EJ, Knothe Tate ML. Idealization of pericellular fluid space geometry and dimension results in a profound underprediction of nano-microscale stresses imparted by fluid drag on osteocytes. *J Biomechanics*. 2008;41(8):1736-1746.
- Anumula S, Magland J, Wehrli SL, Ong H, Song HK, Wehrli FW. Multi-modality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia. *Bone*. 2008;(2):405 – 413.
- Ascenzi M-G, Hetzer N, Lomovtsev A, Rude R, Nattiv A, Favia A. Variation of trabecular architecture in proximal femur of postmenopausal women. *J Biomechanics*. 2011;44(2):248 – 256.
- Åstrand J, Thorngren K-G, Tågil M. One fracture is enough! Experience with a prospective and consecutive osteoporosis screening program with 239 fracture patients. *Acta Orthopaedica*. 2006; 77(1): 3-8.
- Arya V, Jain V. Osteomalacia – what the rheumatologist needs to know. *Indian J Rheumatology*. 2007; 2(1):17-22.
- Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*. 2013; 54(2):250-257
- Bener A, Hammoudeh M, Zirir M, Heller RF. Is obesity a protective factor for osteoporosis? *APLAR J Rheumatology*. 2005;(8):32-38.
- Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a Result of Vitamin D Deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010;39:321 – 331.
- Boivin G, Bala Y, Doublier A, Farlay D, Ste-Marie LG, Meunier PJ, Delmas PD. The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone*. 2008;(3):532-538.
- Bonnick SL, Lewis LA. *Bone densitometry for Technologists*. New Jersey: Humana press, 2006. 416 p.
- Cooper C, Barrett-Connor E. Epidemiology of osteoporosis. Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis Amsterdam, The Netherlands, 18-23 May, 1996 Elsevier Science B.V. Amsterdam – Lausanne – New York – Oxford – Shannon – Tokyo, P-75-76.
- Cowin SC. Edited by. *Bone mechanics handbook*. 2001 by CRC Press LLC. Boca Raton, London, New York, Washington, D.C. 981 p.
- Cowin SC. The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *J Biomech*. 2007; 40 (Suppl 1): S105-S109.
- Davison KS, Kendler DL, Ammann P, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, McClung MR, Olszynski WP, Yuen CK. Assessing fracture risk and effects of osteoporosis drugs: bone mineral density and beyond. *American J Medicine*. 2009; 122(11):992-997.
- Demay MB, Krane SM. Part VI — Parathyroid gland, calcitropic hormones, and bone metabolism. Chapter 70. Disorders of calcification: Osteomalacia and Rickets. p. 1311-1329, in book: *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Sixth Edition J. Larry Jameson, and Leslie J. De Groot, iv-iv Copyright, 2010 by Saunders, an affiliate of Elsevier Inc.
- Dempster DW. Remodelirovaniye kosti. V kn.: Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lecheniye [Osteoporosis. An aetiology, diagnostics treatment.]. SPb.: BINOM «Nevskiy dialekt»; 2000. s. 85-107.
- Frost HM. Why should many skeletal scientists and clinicians learn the Utah paradigm of skeletal physiology? *J Musculoskel Neuron Interact*. 2001;(2):121-130.
- Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res*. 1969;3:211-237.
- Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat. Rec*. 2001;(4):398-419.
- Haugeberg G. Imaging of metabolic bone diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008; 22(6):1127-1139.



27. Hellmeyer L, Ossendor A, Ziller V, Tekesin I, Schmidt S, Hadji P. Quantitative ultrasonometry of the phalanges during pregnancy: a longitudinal study. *Climacteric*. 2006;9(6):446-451.
28. Holick MF. Optimal vitamin d status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007;24(12):1017-1029.
29. Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Boonen S, Compston J, Cooper C, Delmas P, Diez-Perez A, Gchlbach S, Greenspan SL, LaCroix A, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Siris E, Watts NB, Anderson FA. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int*. 2009; 20(7):1107-1116.
30. Horvai AE, Boyce BF. Metabolic bone diseases. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2011;(1):13-25.
31. Johnston CC, Melton III LJ. Kostnaya densitometriya V kn.: Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika lecheniye [Osteoporosis. An aetiology, diagnostics treatment.]. SP.b., ZAO «Izdatel'stvo BINOM» «Nevskiy dialekt»; 2000. s.297-320
32. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton III LJ, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;(3):467-475.
33. Kornak U, Mundlos S. Genetic Disorders of the Skeleton: A Developmental Approach. *Am.J. Hum. Genet*. 2003;73:447-474.
34. Lee WR. Bone formation in Paget's disease. A quantitative microscopic study using tetracycline markers. *J Bone Joint Surg Br*. 1967;(1):146-153.
35. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Cooper C, Hochberg MC, Luckey MM, Maricic M, Miller PD. Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 3-4, 2007. *J. Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2008;(2):313-324.
36. Lovejoy CO, McCollum MA, Reno PL, Rosenman BA. Developmental biology and human evolution. *Annu. Rev. Anthropol*. 2003;32:85-109.
37. Mailhot G, Petit J-L, Dion N, Deschenes C, Ste-Marie L-G, Gascon-Barre M. Endocrine and bone consequences of cyclic nutritional changes in the calcium, phosphate and vitamin D status in the rat: An in vivo depletion-repletion-redepletion study. *Bone*. 2007;41(3):422-436.
38. Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ. *Fundamentals of osteoporosis*. Academic Press. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo. 2010. 522 s.
39. Melton III LJ. Epidemiologiya perelomov. V kn.: Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lecheniye [Osteoporosis. An aetiology, diagnostics treatment.]. SPb.: BINOM «Nevskiy dialekt»; 2000. s. 249-272
40. Nazarian A, Arroyo FJA, Rosso C, Aran S, Snyder BD. Tensile properties of rat femoral bone as functions of bone volume fraction, apparent density and volumetric bone mineral density. *J. Biomech*. 2011; 44(13):2482-2488.
41. Nicolella DP, Bonewald LF, Moravits DE, Lankford J. Measurement of microstructural strain in cortical bone *European Journal of Morphology*, 2005; 42(1/2):23-29.
42. Pludowski P, Holick M, Pilz CS, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(10):976-989.
43. Priemel M, von Demarsh C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2009;(2):305-312 цитировано по Rosen C.J. et al. (2011).
44. Rosen CJ, Gallagher JC. 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 Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2011;(2):79-84.
45. Rowe SM, Jung ST, Lee JY. Epidemiology of osteoporosis in Korea. *Osteoporos Int*. 1997;(7)(Suppl. 3):S88-S90.
46. Russell LA. Osteoporosis and Osteomalacia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36(4):665–680.
47. Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsmann A, Josse RG, Khan A, Lentle BC, Lévesque J, Lyons DJ, Tarulli G, Brown JP. Recommendations for Bone Mineral Density Reporting in Canada. *JACR* 2005; 56(3):178-188.
48. Simon LS. Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007; 33(1):149-176.
49. Skerry TM. One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of bone to mechanical loading by nature and nurture. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;(2):122-127.
50. Skerry T. Chapter 13. Mechanosensing in Bone and the Role of Glutamate Signalling. *Mechanosensing Biology*, Springer 2011. 301-312.
51. Skerry TM, Lanyon LE. Systemic and contralateral responses to loading of bones. *J Bone Miner Res*. 2009;(4):753.
52. Turner CH. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory. *Bone*. 1991;(3):203-217.
53. Turner CH, Takano Y, Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J. Bone Mineral Research*. 1995;(10):1544-1549.
54. Von Wolff J. Das Gesetz der Transformation der inneren Architektur der Knochen bei pathologischen Veränderungen der äusseren Knochenform. *Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin. Sitzung der phys.-math. Classe v. 21. April. — Mittheilung v. 13. Man.* 1884, 23 p.
55. Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgore M, Saag K. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J. Clin Epidemiol*. 2011; 64(1):46-53.
56. Whyte MP, Thakker RV. Rickets and osteomalacia. *Medicine*. 2009; 37(9):483-488.
57. Wu M, Fannin J, Rice KM, Wang B, Blough ER. Effect of aging on cellular mechanotransduction. *Ageing Research Reviews*. 2011; (10):1-15.
58. Yoshida T, Stern PH. How vitamin D works on bone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(3):557–569.

## AUTHOR'S INFORMATION:

Avruvin Alexander S. – senior researcher of the scientific department of the diagnosis and treatment of musculoskeletal system diseases and injuries  
e-mail: a\_avrunin@mail.ru