

О. В. Черныш, А. С. Рудой, А. А. Бова, В. В. Валувич

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Военно-медицинский факультет

в УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр,

Минск, Беларусь

---

*В представленном клиническом примере описан случай, интересный с позиции сложности диагностики причины снижения костной массы / остеопороза и суставного болевого синдрома в молодом возрасте, которые развились у пациента с нарушением развития соединительной ткани. Описаны возможные патогенетические механизмы нарушения остеогенеза при патологии соединительной ткани. Акцентировано внимание на необходимость индивидуального подхода и наличия клинического мышления у врача в раннем распознавании полифакторной патологии остеопороза и назначении адекватных лечебных и профилактических мероприятий, способных предотвратить осложнения в виде остеопоротических переломов и улучшить качество жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** остеопороз, наследственное нарушение (дисплазия) соединительной ткани, минеральная плотность костной ткани.

A. S. Rudoy, O. V. Chernysh, A. A. Bova, V. V. Valuevich

### CASE OF OSTEOPOROSIS IN MEN YOUNGER WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

*In the present example describes a clinical case interesting from the standpoint of reducing the complexity of diagnosing the causes of bone loss / osteoporosis and joint pain at a young age, which occurred in a patient with impaired connective tissue development. The possible pathogenetic mechanisms of disorders of bone formation with connective tissue disease. The attention to the need for an individual approach and the availability of clinical thinking of a doctor in the early detection of multifactor pathology of osteoporosis and appointment of adequate treatment and preventive measures, can prevent complications such as osteoporotic fractures and improve the quality of life of patients.*

**Keywords:** osteoporosis, an inherited disorder (dysplasia) connective tissue, bone mineral density.

---

**П**роблемы нарушения формирования костной ткани у лиц молодого возраста являются одной из актуальных задач современного здравоохранения в силу, как высокой распространенности, так и детерминирующего влияния на дальнейшее развитие остеопороза в старших возрастных группах. Одним из факторов, приводящих к недостаточному накоплению пиковой костной массы и суставного болевого синдрома в молодом возрасте, является наследственное нарушение структуры и функции (дисплазии) соединительной ткани (ННСТ) [1, 8]. Врачу не всегда удается объективно

оценить множество симптомов и распознать среди них системную патологию соединительной ткани. Между тем, именно наследственные и врожденные аномалии соединительной ткани проявляются такими признаками, как миопия, кифосколиоз, пролапс клапана сердца, плоскостопие и др. К сожалению, не уделяется и должного внимания оценке минеральной плотности костной ткани у пациентов, страдающих ННСТ. Тогда как, вероятность наличия нарушения остеогенеза при патологии соединительной ткани диктует необходимость раннего скрининга нарушений костного метаболизма с целью

своевременного проведения адекватного лечения и профилактики данной патологии.

Пациент Н., 1996 г. р., госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение «432 главного военного клинического медицинского центра ВС РФ» в январе 2016 г. по направлению воинской части с диагнозом идиопатический остеопороз.

На момент осмотра беспокоили жалобы на постоянные боли в плечевых суставах, уменьшающиеся при поднятии рук вверх, ноющие боли в спине (поясничный отдел позвоночника) при привычных физических нагрузках и усиливающиеся в ортостатическом положении, быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что данные жалобы появились три года назад, в течении последних шести месяцев в связи с выполнением более интенсивных физических нагрузок прогрессировали, периодически принимал обезболивающие препараты без значительного улучшения. Наследственный анамнез по патологии соединительной ткани не уточнен (родственники не обследовались). Перенесенные заболевания: соматоформная вегетативная дисфункция по кардиальному типу; пролапс митрального клапанов 1 ст. без нарушения внутрисердечной гемодинамики; эпидемический паротит в детском возрасте, перелом фаланги 1-го пальца стопы (падение гири) в 2010 г.

При обследовании в поликлинике по месту жительства выявлены: болевой синдром в поясничном отделе позвоночника и плечевых суставах, что послужило показанием для консультации невролога и выполнению остеоденситометрии, по результатам которой диагностирован остеопороз (по Т-критерию) L1-LII, остеопения LIII-LIV позвонков, шейек бедренных костей. После дообследования эндокринологом в апреле 2015 г. установлен диагноз «Идиопатический остеопороз без патологических переломов».

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Астенический тип конституции (рис. 1). Удовлетворительного питания (ИМТ = 19,66 кг/м<sup>2</sup>). Рост 168 см, масса тела 55,5 кг, АД 120/70 мм рт. ст, пульс 60 в 1 минуту, ритмичный. Кожные покровы тела, видимые



Рис. 1. Астенический тип конституции, крыловидные лопатки

слизистые обычной окраски, влажности, чистые, в области грудины и на спине – локальная депигментации (витилиго), дистальный гипергидроз. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Костно-суставная система: крыловидные лопатки, уплощенная форма грудной клетки, диспропорциональное телосложение, широкая шея, лицевые дизморфии в виде готического свода неба, малые размеры ушных раковин (рис. 2). Избыточные движения в плечевых суставах: при отведении левого плеча до 90°, правого плеча до 100° и приведении согнутой в локтевом суставе руки к сагиттальной плоскости возникает задний вывих головки левого и подвывих головки правого плеча, который пациент самостоятельно вправляет определенным движением или вывих самопроизвольно вправляется при опускании вывихнутого плеча вниз, что сопровождается болью и хрустом в плечевом суставе. Сгибание в правом плечевом суставе – 180°, разгибание – 40°, отведение – 180°; сгибание в левом плечевом суставе – 180°, разгибание – 40°, отведение – 180°. Движения в плечевых суставах болезненны в крайних положениях. Ось позвоночника дугообразно искривлена влево, движения в позвоночнике в полном объеме. Продольные своды стоп уплощены, удлинение 2-го пальца стоп, сандалевидная щель между 1-м и 2-м пальцами стоп. Чувствительность и пульсация сосудов верхних конечностей не нарушены. ЛОР-органы – носовая перегородка S-образно искривлена влево, носовое дыхание не нарушено. Клинический статус по другим системам и органам без особенностей.

При лабораторном исследовании показателей общего анализа крови, мочи, электролитного состава крови, фосфорно-кальциевого обмена отклонений от нормы не выявлено. В биохимическом анализе крови повышены показатели щелочной фосфатазы 281,0 (50–250) Е/л, магний 1,81 (0,70–0,91) ммоль/л, понижен уровень витамина D (25(OH)D3) 25,9 (≥30,0) нг/мл, в остальном без особенностей. Показатели гормонов крови (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, тиреотропный гормоны, свободный тироксин, тестостерон, кортизол, пролактин, паратгормон) в пределах нормы. Маркеры метаболизма костной ткани незначительно повышены: остеокальцин – 56,57(0–42,0) нг/мл, β-кросслапс – 0,766 (0–0,584) нг/мл. При цитогенетическом исследовании: кариотип 46, XY.

На R-граммах плечевых суставов (в стандартных проекциях и при функциональных положениях) в акси-

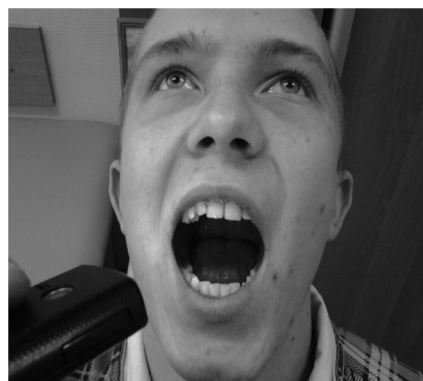


Рис. 2. Готический свод неба, малые размеры ушных раковин

альной проекции после проведенного пациентом определенного движения зафиксированы: слева полный задний вывих, справа задний подвывих (рис. 3). На R-граммах стоп выявлено продольное плоскостопие 1 степени обеих стоп, на R-граммах шейно-грудного отдела позвоночника – левосторонний сколиоз 1 степени, частичная конкреценция С2-С3 – вариант развития шейных позвонков.

По результатам костной денситометрии выявлено снижение минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков и шейки левой бедренной кости, что соответствует снижению костной массы по сравнению с возрастной нормой (Z-критерий = -2,3).

При КТ исследовании плечевых суставов отмечается неровность контура обеих головок плечевых костей по латеральному краю с кистозной перестройкой кости, выраженной больше слева. Суставная щель с обеих сторон равновеликая. Контур нижней губы суставной поверхности лопатки слева несколько неровный. Угол Хилла-Сакса слева 6 градусов, справа в пределах нормы. Заключение: КТ признаки дисплазии суставной поверхности левой лопатки.

При УЗИ сердца определены пролапс митрального, трикуспидального клапанов 1 ст., хорды в полости левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости, почек, яичек – без патологии, щитовидной железы – множественные мелкие кисты. При УЗИ сосудов верхних конечностей кровотоки незначительно снижены в дистальных сегментах, с высоким периферическим сопротивлением в дистальных отделах по типу ангиоспазма артерий от уровня плечевых артерий, морфологических изменений со стороны стенки артерий не выявлено. Динамометрия кистей без особенностей. Фиброгастроуденоскопия, R-графия легких без патологии.

Консультирован ортопедом-травматологом, выставлен диагноз: Врожденная аномалия развития верхнеплечевого пояса. Дисплазия правого и левого плечевого суставов. Крыловидное стояние правой и левой лопаток. Нестабильность и привычный подвывих головок правого и левого плечевых суставов. НФ I степени. Вторичный остеопороз. Левосторонний поясничный сколиоз I степени, частичное сращение С2-С3 позвонков. Искривление носовой перегородки влево без нарушения носового дыхания.

Приведенный клинический случай представляет интерес с позиции сложности диагностики причины сни-

жения костной массы / остеопороза и суставного болевого синдрома в молодом возрасте, которые развились у пациента с нарушением развития соединительной ткани.

Согласно определению экспертов ВОЗ, остеопороз – метаболическое гетерогенное заболевание костей, характеризующееся генерализованной потерей костной массы, превосходящей возрастную и половую нормы, а также нарушением архитектоники костной ткани, что приводит к снижению физической прочности кости и развитию переломов. Различают первичный остеопороз (постклимактерический, старческий, ювенильный и идиопатический) и вторичный остеопороз при ряде патологических состояний (заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, соединительной ткани и др.) [6].

Принято считать остеопороз проблемой лиц пожилого возраста, в особенности женщин постменопаузального периода. Вместе с тем, накоплены данные, свидетельствующие о том, что основы остеопороза закладываются в детском и юношеском возрасте, так как именно в эти периоды накапливается более 90% генетически детерминированной костной массы, обеспечивающей прочность и устойчивость скелета к воздействию различных неблагоприятных факторов на протяжении всей последующей жизни и в его развитии важную роль играют нарушения соединительной ткани [1, 5].

Вместе с тем, в рассматриваемом клиническом случае, при отсутствии в классическом понимании традиционных факторов риска остеопороза, обращало внимание наличие признаков дисморфогенеза со стороны костной ткани, что послужило основой для диагностирования у данного пациента ННСТ (недифференцированного диспластического фенотипа). Вопрос в отношении причинно-следственных связей развития остеопороза (первичный или вторичный генез) на фоне ННСТ до настоящего времени остаётся открытым. Между тем, снижение МПКТ (по Z-критерию  $\leq -2,0$  SD и более) у лиц с ННСТ в возрасте 14–20 лет выявляется в 28,7% случаев. Для оценки наличия дефицита костной массы у детей старше 5 лет, молодых мужчин и женщин до менопаузы, согласно рекомендации Международного общества по клинической денситометрии от 2007 г., применяется только Z-критерий [6].

Патогенез нарушения процессов синтеза, резорбции и ремоделирования костной ткани при дисплазии



Рис. 3. На R-граммах зафиксированы вывихи плечевых суставов

соединительной ткани продолжает изучаться. Предполагают, что именно расстройства синтеза коллагеноподобного белка (фибрилина), который является одним из наиболее многочисленных представителей экстрацеллюлярных матричных белков кости, обеспечивающих сохранение нормальной структуры и функции кости, приводят к изменению микроархитектуры костной ткани, негативно сказываясь на ее прочности, и формированию остеопороза [1]. Одним из таких механизмов, возможно, является фибриллин-модулированный контроль костного метаболизма, который осуществляется посредством взаимной антагонистической сигнализации трансформирующего фактора роста (*transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ ) и костного морфогенетического протенина (*bone morphogenetic protein*, BMP), обеспечивая тем самым соответствующий остеобластогенез и остеокластогенез [10].

Аномалии фибриллина-1 или фибриллина-2, наблюдаемые при ННСТ, могут усиливать активность TGF- $\beta$  («TGF- $\beta$  парадокс») и концентрации BMP, что приводит к дисрегуляции функции остеобластов / остеокластов (преимущественно мягкому ускорению созревания остеобластов). Увеличение TGF- $\beta$  сигнализации также стимулирует производство остеобластами лиганда рецептора-активатора ядерного фактора kB (RANKL), тем самым увеличивая деградацию матрикса остеокластами. Аномалии фибриллина-2 поддерживают нормальные уровни BMP и повышают уровень активности только TGF- $\beta$ , уступая снижению созревания остеобластов и увеличению остеобласт-поддерживаемого остеокластогенеза. Таким образом, процессы анаболизма и катаболизма кости являются неотъемлемыми частями фибриллин-модулированной TGF- $\beta$  и BMP сигнализации, при нарушении которых происходит разбалансировка синтеза и деградации коллагеновых волокон [10].

К сожалению, немногие клиницисты уделяют достаточно внимания распознаванию системных нарушений структуры и функции соединительной ткани врожденного характера. Последнее объясняется тем, что далеко не все врачи владеют необходимыми навыками для своевременной диагностики диспластических заболеваний и тактикой ведения таких пациентов, так как ННСТ отличаются от многих других заболеваний медленным прогрессированием, длительным сохранением функциональной способности органов и систем, поздней клинической манифестацией, часто в виде осложнений или ассоциированной патологии. Не знают, что наряду с достаточно хорошо известными классифицированными, существуют и неклассифицированные (недифференцированные) синдромы ННСТ, т.н. стертые формы [2, 4].

Классифицированные (синдромные) ННСТ характеризуются определенным типом наследования с установленными генными или биохимическими дефектами и в ряде случаев отчетливо очерченной клинической картиной. Наиболее частые представители этой группы – синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез, синдром гипермобильности суставов и пр. Они встречаются редко и могут диагностироваться генетиками довольно быстро [3, 11].

В нашей статье описан случай недифференцированной дисплазии соединительной ткани, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни

в один из дифференцированных синдромов. Такая патология широко распространена и составляет от 26 до 85% в популяции [3]. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани – это генетически гетерогенная группа. Иногда набор фенотипических признаков у подобных больных напоминает тот или иной из известных дифференцированных синдромов или т.н. «overlap – фенотип». В подобных случаях речь идет о «марфаноподобном», «элерсоподобном» фенотипах, или чаще всего неклассифицированном (недифференцированном) фенотипе [7, 11].

Одним из клинических проявлений ННСТ является гипермобильность суставов [3, 11], которая имела место также у нашего пациента. Известно, что избыточный объем движений в суставах приводит к нарушению двигательного стереотипа, при длительном существовании которого возникают перегрузки определенных сегментов позвоночника и мышечных групп, а в дальнейшем к формированию функциональных блокад и миоадаптивного синдрома и как следствие – хронической боли в спине [8, 11], что и наблюдалось у нашего пациента.

Сложности диагностики остеопороза у лиц молодого возраста обусловлены в первую очередь его многофакторным характером и отсутствием должной информированности врачей, а во вторую очередь – бессимптомностью клинических проявлений остеопороза [7]. Врачам следует помнить не только о диагностике системных изменений соединительной ткани наследственного или врожденного характера у лиц молодого возраста, но и о том, что костная ткань является органом-мишенью при дисплазии соединительной ткани. Пациенты молодого возраста с суставным синдромом, гипермобильностью суставов и болями в спине входят в группу риска развития остеопороза в сочетании с патологией дисплазии соединительной ткани других областей [8, 11]. Принимая во внимание распространенность ННСТ у лиц молодого возраста все пациенты с клиническими проявлениями дисплазии костно-мышечной системы должны проходить исследования, направленные на диагностику остеопороза и углубленное исследование других органов. В то же время пациенты с неуточненными формами вторичного остеопороза нуждаются в специальном обследовании, целенаправленном поиске достоверных признаков системного характера изменений для исключения дисплазии соединительной ткани.

Приведенный клинический случай наглядно показывает необходимость индивидуального подхода и наличия клинического мышления у врача в раннем распознавании полифакторной патологии остеопороза и назначении адекватных лечебных и профилактических мероприятий, способных предотвратить осложнения в виде остеопоротических переломов и улучшить качество жизни пациентов.

#### Литература

1. Белоусова, Т. И. Остеопороз и наследственные нарушения соединительной ткани у лиц молодого возраста / Т. И. Белоусова, М. А. Убелс, Э. В. Земцовский // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2013. – том 5. – № 3. – С. 145–151.
2. Демидов, Р. О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р. О., Демидов, С. А., Лапшина и др. // Практическая медицина. – 2015. – № 2. – С. 37–40.

3. Зарипов, Б. И. Встречаемость марфаноидной внешности в зависимости от пороговых значений коэффициентов долихостеномелии и их взаимосвязь с малыми аномалиями сердца у практически здоровых лиц молодого возраста / Б. И. Зарипов, Е. В. Тимофеев и др. // Трансляционная медицина. – 2015. – приложение 2. – Тезисы VII Ежегодной научной конференции молодых ученых 22–23 апреля 2015, Санкт-Петербург. – С. 35–36.

4. Земцовский, Э. В. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 38–45.

5. Калаева, Г. Ю. Клинико – функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков / Г. Ю. Калаева, А. Х. Зайцева и др. // Педиатрия. – 2012. – № 91. – 135–139.

6. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. проф. О. М. Лесняк; коллектив авторов Алексеева Л. И. [и др.]; Российская ассоциация по остеопорозу. – Ярославль: ИПК «Литера», 2012. – 24 с.

7. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов // Росс. кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (96). – Прил. 1. – 32 с.

8. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 5 (Приложение). – С. 81.

9. Шупина, М. И. Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани / М. И. Шупина, Г. И. Нечаева // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С.38–40.

10. Sarahrudi, K. Elevated transforming growth factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1) levels in human fracture healing / K. Sarahrudi, A. Thomas et al. // Injury. – 2011. – №42 (Vol. 8). – P. 833–837.

11. Veldhoen, S. Pediatric patients with Marfan syndrome: frequency of dural ectasia and its correlation with common cardiovascular manifestations / S. Veldhoen, V. Stark et al. // Rofo. – 2014. – № 186 (Vol. 1). – P. 61–66.

Поступила 4.04.2016 г.