

## БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

Болезнь (костей) Педжета (деформирующий остеит) — хроническое локализованное заболевание скелета, характеризующееся нарушением костного ремоделирования с формированием в костях очагов повышенной резорбции с последующим замещением избыточным количеством неполноценной кости.

Согласно классификации болезней МКБ10 болезнь Педжета относится к классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, блок «другие болезни», код М88. Различают: М88.0 Поражение черепа при болезни Педжета; М88.8 Поражение других костей при болезни Педжета; М88.9 Болезнь (костей) Педжета неуточненная.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность болезни (костей) Педжета увеличивается с возрастом и по приблизительным подсчетам в Северной Америке и Западной Европе составляет 2—7% в популяции старше 55 лет. Наиболее часто диагностируют это заболевание в Англии (4,6%), особенно в графстве Ланкшир (6,3—8,3%), во Франции (2,4%), реже в Ирландии (1,3%), Германии и Испании (0,5%). В возрасте моложе 40 лет встречается редко. Несколько чаще выявляется у мужчин, соотношение мужчины/женщины — 3:1. Точная распространенность неизвестна, поскольку заболевание редко диагностируется в связи с недостаточной информированностью врачей первого контакта о клинических проявлениях болезни. Существуют значительные географические различия в распространенности, поэтому эпидемиологические данные из других стран нельзя экстраполировать на Россию.

### ЭТИОЛОГИЯ

Природа заболевания неизвестна. Предполагается роль генетических факторов, а также возможной парамиксовирусной инфекции. Тем не менее, в некоторых клинических описаниях до 15—30% пациентов с болезнью Педжета имели родственников с этой патологией. В одном из Мадридских исследований 35-ти пациентов с болезнью Педжета выявили, что 40% из них имели родственников, страдавших этим заболеванием. Описаны локусы на хромосомах 18q и 6q, предрасполагающие к этой болезни. Однако на этих хромосомах не идентифицированы специфические гены. С другой стороны, Hocking и соавт. (2001), изучив большую группу пациентов с семейной болезнью Педжета, нашли 3 мутации в *rs22ZIP* гене у соответственно 19%, 6% и 2% больных. Среди вирусных теорий придают значение вирусам кори, собачьей чумы.

### ПАТОГЕНЕЗ

Начальные нарушения при болезни Педжета заключаются в увеличении костной резорбции. Это происходит вследствие образования аномальных остеокластов в местах повреждения. Они больше, чем нормальные остеокласты, содержат

значительно больше ядер (до 100 на 1 клетку). В ответ на резко увеличенную резорбцию костной ткани в силу сопряженности процессов костного ремоделирования происходит усиленное образование новой кости. В ранней фазе болезни преобладает остеокластическая костная резорбция. И в рентгенологической картине доминируют литические клиновидные или дискообразные поля в длинных трубчатых костях или очаги остеопороза в черепе. Далее в фазу усиленного формирования новой кости, превышающего естественный процесс, образуется неполноценная кость, коллагеновые фибриллы которой расположены хаотично, так называемая мозаичная волокнистая кость. Костный мозг инфильтрируется избыточной фиброзной соединительной тканью и многочисленными кровеносными сосудами, что приводит к гипертрофии кости. Костный матрикс, как правило, нормально минерализован, но иногда в областях поражения встречаются и слабо минерализованные участки. Со временем могут уменьшаться участки с повышенным количеством костных клеток и появляться участки склероза.

### Клиническая картина

Болезнь (костей) Педжета характеризуется наличием доклинической стадии, во время которой при биохимическом анализе крови, выполненном по различным поводам, можно обнаружить повышение активности щелочной фосфатазы. Клиническая стадия отличается выраженным разнообразием и развивается у 10% пациентов. Наиболее частые симптомы и осложнения: боль в костях, деформации костей, вторичный остеоартроз суставов, прилежащих к патологическому очагу, переломы костей. При болезни Педжета может быть монооссальная форма или полиоссальная. Поражение костей при полиоссальной форме чаще асимметрично. Наиболее часто поражаемые кости — тазовые, бедренные, большеберцовые, позвонки и череп. Кости деформируются, вблизи очагов поражения могут определяться припухлость, гиперемия и гипертермия кожных покровов. При поражении позвонков боль в спине трудно дифференцируется с другими заболеваниями. При поражении костей свода черепа характерны увеличение размеров головы, с деформациями или без них, головные боли. Кроме того, могут наблюдаться неврологические осложнения и глухота вследствие сдавления нервной ткани разросшимися участками кости. Редким осложнением болезни Педжета могут быть неопластическая дезорганизация и малигнизация пораженных участков костей. Все эти изменения приводят к значительному снижению качества жизни больных. Обычно продолжительность болезни до ее верификации составляет от 4 до 9 лет. Несколько чаще болезнь Педжета костей встречается у мужчин.

### ДИАГНОСТИКА

При подозрении на болезнь Педжета анализируются прежде всего анамнез и результаты осмотра пациента. При сбо-

ре анамнеза обращают внимание на наличие заболеваний с подобными симптомами болезни Педжета у родственников, наличие в анамнезе у пациента подагры, псевдоподагры, артритов, жалоб на увеличение размеров головы, головных болей, снижения слуха.

При осмотре обращают внимание на гипертермию, болезненность, припухлость или деформации в области периферических костей или черепа, позвоночника.

**Лабораторная диагностика.** Наиболее характерным и доступным диагностическим тестом является измерение в крови активности общей щелочной фосфатазы, которая повышена у всех пациентов с болезнью Педжета. Также можно выявить повышение и других маркеров костного метаболизма: костной щелочной фосфатазы, уровней С- и N-телопептидов в крови, экскреции с мочой оксипролина, пиридинолина, дезоксипиридинолина, N-телопептида.

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

**Рентгенография.** На краниограммах можно видеть увеличение размеров, характерную «ватную» структуру костей свода черепа, признаки повышения внутричерепного давления. В трубчатых костях и костях таза наблюдаются увеличение и расширение костей, утолщение кортикального слоя, грубая трабекулярная перестройка, поля лизиса и склероза, деформации костей и патологические переломы, редко — саркоматозные изменения пораженных участков при длительно нелеченной болезни Педжета.

**Сканирование скелета.** Сканирование с технецием является наиболее чувствительным методом выявления очагов высокого костного обмена при болезни Педжета. Сканографическая картина не специфична, она может быть сходна с таковой при костных метастазах. Тем не менее, при установлении диагноза сканирование костей в динамике может быть полезным для оценки эффективности лечения.

**Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)** не являются обязательными методами для диагноза болезни Педжета. КТ может быть полезна при оценке переломов, когда рентгенография не дает четкого ответа о их наличии. МРТ необходима при подозрении на малигнизацию педжетоидных повреждений, уточнении поражения окружающих мягких тканей. Оба метода применяются в дифференциальной диагностике болезни Педжета с другими заболеваниями скелета.

**Дифференциальная диагностика** болезни Педжета проводится с костными метастазами, гиперпаратиреозом, остеопорозом, подагрой, артритами и с акромегалией (при изолированном поражении костей черепа).

**Показания к консультациям различных специалистов.** Пациенты с болезнью Педжета чаще обращаются к травматологам-ортопедам, хирургам, ревматологам, при поражении костей свода черепа в связи с головной болью или снижением слуха — к неврологам. У эндокринологов такие пациенты, как правило, не наблюдаются, но могут быть направлены в связи с увеличением объема головы, головными болями с подозрением на акромегалию. Специалистам, занимающимся вопросами диагностики и лечения остеопороза, рекомендуется активно подключиться к

диагностике и ведению больных с болезнью (костей) Педжета в тесном контакте с рентгенологами, ревматологами и травматологами-ортопедами.

### ЛЕЧЕНИЕ

**Цели.** Патогенетически необходимы подавление активности остеокластов, снижение костной резорбции. Диагностическим критерием ремиссии заболевания является нормализация уровня в крови щелочной фосфатазы. Целью лечения заболевания являются устранение болевого синдрома, предупреждение развития новых деформаций костей и осложнений заболевания, переломов, неврологических нарушений.

**Показания к госпитализации** — осложнения заболевания: переломы, обострение артритов, хирургические вмешательства.

**Немедикаментозное лечение.** По показаниям — ортезы, разгрузка пораженной конечности в периоды обострения заболевания.

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетической терапией является длительное применение антирезорбтивных препаратов. Основные препараты, которые применялись при лечении болезни Педжета: перорально — этидронат, тилудронат, алендронат, ризедронат; внутривенно — памидронат, ибандронат, золедронат; подкожно или внутримышечно, редко интраназально — кальцитонин.

Препаратами первой линии для лечения болезни Педжета в настоящее время являются азотосодержащие бисфосфонаты: алендронат (Фосамакс — 40 мг ежедневно внутрь); ризедронат (Актонель — 30 мг ежедневно внутрь); памидронат (Аредиа — внутривенная инфузия 30—60 мг в 500 мл физ.раствора или в 500 мл 5% глюкозы за 4 часа 3 дня подряд 1 раз в 2—3 мес.); золедронат (Замета, Акласта — 5 мг простая инфузия, специальным шприцем в течение 15 мин 1 раз в 6 мес.)

### Сравнительная характеристика препаратов для лечения болезни Педжета

*Инъекционный кальцитонин* 100 МЕ ежедневно был первым антирезорбтивным препаратом, использовавшимся при лечении болезни Педжета. Он был эффективен в подавлении костного обмена и облегчал костные боли. Однако у значительного количества пациентов возникает резистентность к проводимому лечению вследствие образования нейтрализующих антител или развития эффекта down-regulation кальцитониновых рецепторов на остеокластах.

*Этидронат* был первым бисфосфонатом, применявшимся для лечения болезни Педжета. (В России применяли калий-натриевую соль этидроновой кислоты — ксидифон.) Его давали в дозе 5 мг на 1 кг массы тела ежедневно в течение 6 мес., затем 3 мес.) перерыв для предотвращения нарушений минерализации. В настоящее время этидроновая кислота применяется редко, так как ее эффективность в отношении нормализации щелочной фосфатазы и ликвидации клинических симптомов достигается не более чем у 50% пациентов.

*Алендронат* в дозе 40 мг ежедневно в течение 6 мес. в сравнении с *этидронатом* в двойном слепом исследовании 89 пациентов с болезнью Педжета нормализовал активность щелочной фосфатазы у 63% пациентов в сравнении с 17% на *этидронате*. Однако эта доза *алендроната* чаще вызывала побочные эффекты со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

*Ризедронат* 30 мг 2 мес. в сравнении с *этидронатом* 400 мг в день 6 мес. нормализовал уровень щелочной фосфатазы у 73% больных, а *этидронат* только у 15%, при наблюдении до 12 мес.

*Памидронат* (Аредиа) был эффективен при однократном капельном введении в дозе 60 мг у пациентов с легкой формой заболевания. Пациентам со средней тяжестью болезни и при тяжелом течении требуется 2—4 вливания с повторением курса через 3 мес. Такое лечение приводило к ремиссии в течение года и более. Недавно появились сообщения о развитии вторичной резистентности при повторных курсах лечения.

*Золотроновая кислота* (Акласта) в настоящее время — самый эффективный препарат для лечения болезни Педжета. Проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование у 357 пациентов. Половина пациентов получила однократную инфузию в течение 15 мин 5 мг Акласты и в течение 2 мес. принимала таблетки плацебо, вторая половина получала ежедневно 30 мг *ризедроната* и однократную инфузию физиологического раствора. Все пациенты также принимали препараты кальция и витамин Д. Через 6 мес. у 96% пациентов, получивших Акласту, и у 75,3% принимавших *ризедронат* отмечена нормализация щелочной фосфатазы, медиана времени, к которому был получен первый терапевтический эффект, составила для Акласты 64 дня, а для *ризедроната* — 89 дней. Скорость наступления эффекта не зависела от возраста, пола пациентов, исходного уровня щелочной фосфатазы и предшествующего лечения болезни.

Побочные эффекты. При приеме пероральных бисфосфонатов могут наблюдаться эзофагиты, язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, особенно если у пациентов эти заболевания имели место в анамнезе.

При применении внутривенных бисфосфонатов в 10% случаев может наблюдаться гриппоподобный синдром с повышением температуры, ломотой в мышцах и суставах в течение 1—3 дней после инъекции. Гипокальциемия возникает у пациентов с недостаточным потреблением кальция и витамина Д. Тем не менее пациентам, принимающим бисфосфонаты, необходим дополнительный прием 500—1000 мг кальция и 800 МЕ витамина Д. При применении внутривенных бисфосфонатов описаны некрозы нижней челюсти, но в подавляющем числе случаев они развивались у пациентов с онкологическими заболеваниями, которым бисфосфонаты вводили для лечения костных метастазов.

Симптоматическая терапия боли в костях и суставах включает в себя нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики.

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Хирургическое лечение применяется при патологических переломах при необходимости их коррекции, при

выраженных артрозах — эндопротезирование суставов. Изредка выполняют остеотомию для исправления деформаций большеберцовой кости. Нейрохирургические вмешательства на позвоночнике применяются при сдавлении спинного мозга позвонками, пораженными при болезни Педжета.

**Примерные сроки нетрудоспособности.** Пациенты с развернутой картиной заболевания и выраженными костными изменениями, как правило, нетрудоспособны. При легких и умеренно выраженных формах достижение ремиссии происходит в течение 3—6 мес.

**Дальнейшее ведение.** При достижении ремиссии (уменьшение болей, не появляются новые очаги и деформации, нормализуется активность щелочной фосфатазы) проводятся клиническое наблюдение, контроль щелочной фосфатазы в крови 1 раз в 3—6 мес., рентгенологический контроль 1 раз в год, при стойкой ремиссии 1 раз в 3 года. При рецидиве заболевания — повторные курсы лечения.

В Российской Федерации распространенность болезни Педжета костей пока неизвестна. Система помощи больным отсутствует. Даже постановка диагноза не всегда влечет за собой назначение патогенетического лечения, поскольку врачи плохо информированы о возможностях современного консервативного лечения заболевания. В целом заболевание плохо диагностируется, больные зачастую не получают адекватного лечения. Особенное внимание рекомендуется уделять пожилым больным с необъяснимыми болями в костях и суставах. Для исключения болезни Педжета в этих случаях рекомендуется выполнять рентгенографию костей и исследование щелочной фосфатазы сыворотки крови. Кроме того, болезнь Педжета следует исключать у больных с необъяснимым повышением уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, а также при обнаружении специфической картины поражения костей при рентгенологическом исследовании.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Cooper C., Schafheutle K., Dennison E, et al. The epidemiology of Paget's disease in Britain. // J Bone Miner Res. 1999, v.14: 192—197
- Hocking L.J., Herbert C.A., Nicholls R.K. et al. Genomewide search in familial Paget's disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13 and 5q35. // Am J Hum Genet, 2001; v.69:1055—1061
- Kanis J.A. Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone. 2<sup>nd</sup> ed. 1998. Martin Dunitz, London, UK
- Maricic M. The use of Zoledronic acid for Paget's disease of bone. // Current osteoporosis reports 2006, v.4: 40—44
- Meunier PI, Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. // Bone. 1995; v.17: 489S-491S
- Reid I.R., Miller P., Lyles K. Et al. Comparison a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. // The New Engl. J. Med. 2005; v.353:898—908
- Selby PL, Davie MWJ, Ralston S.H. et al. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. // Bone. 2002; v.31: 366—373
- Siris E.S., Roodman G.D. Paget's disease of bone. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Sixth Edition. 2006 by ASBMR. Founding editor M.J. Favus. p.320—330