

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив .....	5
Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение (Б.А. Ребров) .....	9
<b>Глава 1. Первичный остеопороз.....</b>	<b>12</b>
1.1. Эпидемиология (Е.Б. Комарова).....	12
1.2. Определение. Классификация (Б.А. Ребров).....	14
1.3. Этиология и патогенез (Е.Б. Комарова) .....	18
1.4. Клинические проявления остеопороза (Е.Б. Комарова, И.И. Благинина) .....	24
1.5. Диагностика остеопороза (Е.Б. Комарова, И.И. Благинина) .....	26
1.6. Лечение остеопороза (Б.А. Ребров, Е.Б. Комарова, И.И. Благинина).....	40
1.7. Постменопаузальный остеопороз (О.А. Реброва) .....	61
<b>Глава 2. Остеомалия (Б.А. Ребров) .....</b>	<b>74</b>
<b>Глава 3. Костно-минеральные нарушения при заболеваниях внутренних органов (вторичный остеопороз) .....</b>	<b>78</b>
3.1. Эндокринные нарушения, приводящие к вторичному osteопорозу (Б.А. Ребров, А.Б. Благодаренко) .....	79
3.2. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (О.А. Реброва).....	102
3.3. Заболевания органов пищеварения (А.К. Князева, Б.А. Ребров) .....	110
3.4. Хроническая болезнь почек (Б.А. Ребров).....	122
3.5. Гипопаратиреоз (Б.А. Ребров) .....	145
3.6. Множественная миелома (О.А. Реброва) .....	160
3.7. Злокачественные новообразования (Н.Г. Блудова, О.С. Шлык) .....	166
3.8. Ревматические заболевания (И.Е. Прохорова) .....	177

3.9. Хроническая сердечная недостаточность ( <i>Е.В. Хоролец</i> ) . . . . .	184
3.10. Хроническая обструктивная болезнь легких ( <i>Т.В. Таютина</i> ) . . . . .	189
<b>Глава 4. Наследственные и генетически обусловленные костно-минеральные нарушения . . . . .</b>	<b>197</b>
4.1. Наследственные и генетические маркеры остеопороза ( <i>Б.А. Ребров</i> ) . . . . .	197
4.2. Болезнь Педжета ( <i>Б.А. Ребров</i> ) . . . . .	202
4.3. Несовершенный остеогенез ( <i>А.В. Тюрин, Б.А. Ребров</i> ) . . . . .	207
4.4. Ювенильный остеопороз ( <i>Б.А. Ребров, А.Б. Благодаренко</i> ) . . . . .	222
Рекомендуемая литература . . . . .	230
Тестовые задания . . . . .	236
Эталоны ответов к тестовым вопросам . . . . .	245
Приложения . . . . .	246
Предметный указатель . . . . .	261

## **ВВЕДЕНИЕ**

*Б.А. Ребров*

Костно-минеральные нарушения (КМН), сопровождающие старение организма и различные патологические процессы в организме человека, являются одной из наиболее существенных медико-социальных проблем современной медицины, так как они сопряжены со снижением прочностных свойств костных структур и, соответственно, с увеличением частоты их переломов.

Во всем мире, особенно в экономически развитых странах, отмечается увеличение числа лиц пожилого возраста в связи с увеличивающейся продолжительностью жизни и другими социально-демографическими процессами. Связанные с возрастом заболевания приобретают все большую значимость. Сегодня остеопороз (ОП), как заболевание, относящееся к этой категории, стал социально значимым, приводит к инвалидности, повышает уровень смертности и создает тем самым дополнительную нагрузку на систему здравоохранения.

Поздняя диагностика и несвоевременное начало терапии КМН характерны для 75% женщин и 90% мужчин. Клинически КМН протекают, как правило, бессимптомно. Первым проявлением КМН могут быть так называемые остеопоротические переломы. Приоритетной задачей практической медицины является не только своевременная диагностика, но и адекватное лечение ОП и его осложнений — остеопоротических переломов, порой имеющих фатальный характер. Разрешению этой задачи, несомненно, способствует более широкое информирование о проблеме остеопороза как врачей различных специальностей, так и населения.

ОП относится к болезням, не имеющим специфичных симптомов, изменение выраженности которых на фоне терапии может показать большому, что используемый им препарат оказывает положительное влияние на состояние его здоровья. Назначенная терапия направлена в первую очередь на предупреждение возможных в будущем переломов. Если пациент не понимает этого, то может прервать или прекратить лечение ОП, продолжительность которого должна быть не менее 3–5 лет, а в некоторых случаях — 10 лет и более. Низкая приверженность терапии ОП является одной из проблем здравоохранения. Несоблюдение пациентами рекомендаций по лечению заболевания не только способствует ухудшению состояния костной ткани и повышению риска низкоэнергетических переломов,

но и неблагоприятно влияет на соотношение «стоимость – эффективность» терапии, увеличивая расходы государства и самого больного на лечение осложнений ОП.

Общепризнанным «золотым стандартом» прогнозирования риска перелома сегодня является исследование минеральной плотности кости (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-rays absorptiometry, DXA). Однако показано, что измерение МПК не в состоянии идентифицировать всех пациентов, у которых в будущем произойдет перелом. Это связано с тем, что переломы происходят не только у лиц с диагностированным ОП, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Т-критерий  $<2,5$  SD), но и у людей с более высокими показателями МПК. Причина в том, что ОП – мультифакториальное заболевание, и в его развитии, кроме низкой МПК, играют роль и другие факторы риска: возраст пациента, индекс массы тела (ИМТ), перенесенный ранее перелом и др. Все это послужило поводом для тщательного анализа и валидизации клинических факторов риска с целью найти такие, которые могли бы использоваться вместе с МПК или без нее для обеспечения более точного прогнозирования риска перелома. Этот анализ по заказу ВОЗ был проведен в Шеффилдском университете группой исследователей под руководством профессора J.A. Kanis при поддержке ряда международных научных организаций: Международного фонда ОП (International Osteoporosis Foundation, IOF), Национального фонда ОП США (National Osteoporosis Foundation, NOF), Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) и Американского общества исследований кости и минералов (American Society of Bone and Mineral Research, ASBMR). Результатом многолетней работы стал способ оценки риска перелома, опубликованный в 2008 г. и получивший название FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool).

Поскольку риск остеопоротических переломов и ожидаемая продолжительность жизни варьируют в различных регионах мира, на основе эпидемиологических данных были созданы специфичные для отдельных стран модели FRAX®, в том числе для России.

Важно заметить, что причиной снижения механической компетентности скелета и возникновения низкоэнергетических переломов, сопровождающих различные патологические процессы, является не только ОП, но и остеомаляция (ОМ). Однако решение медико-социальных проблем, связанных с ростом числа этих переломов, затруднено в связи с тем, что широко используемый в клинической практике метод DXA не позволяет проводить дифференциальную диагностику между ОП и ОМ. В результате

в практическом здравоохранении пациентам ставится диагноз «остеопороз» и проводится антиosteопоротическое лечение независимо от причин снижения костной массы. ОП и ОМ не являются взаимоисключающими процессами: потеря костной массы у одних пациентов может быть вызвана ОП, у других — ОМ, а у третьих — одновременно ОП и ОМ. Дифференциальная диагностика между ОП и ОМ проводится по результатам костной биопсии. Рутинное использование биопсии затруднено: она является инвазивной манипуляцией, отсутствуют четкие гистологические критерии дифференцировки между ОП и ОМ. Практикующие терапевты в большинстве случаев не разделяют эти понятия и применяют сходные методы диагностики и лечения, хотя это не всегда так. Однако комплексное лечение, назначаемое пациентам, обеспечивает положительный клинический эффект и при ОП, и при ОМ. Более того, с патофизиологической и морфологической точки зрения у конкретного больного чаще всего наблюдается сочетание ОП, остеопении и ОМ, с преобладанием того или иного процесса в разные временные периоды.

Проблема КМН и их последствий в последние годы привлекает внимание специалистов различных специальностей: ревматологов, эндокринологов, нефрологов, гастроэнтерологов, гинекологов, рентгенологов, а также онкологов и ортопедов-травматологов. Каждая ассоциация указанных специалистов создает свои, обособленные и иногда противоречащие друг другу рекомендации по ведению больных с КМН, часто называемыми ОП.

В данном пособии собрано большинство известных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ОП и других КМН, развивающихся при заболеваниях внутренних органов, с учетом отечественного и международного опыта ведения данных больных.

## Глава 4

# Наследственные и генетически обусловленные костно-минеральные нарушения

Данные молекулярно-генетического анализа с каждым годом привлекают все большее внимание исследователей, изучающих возможные наследственные и генетически обусловленные КМН. Вместе с этим растет и интерес практикующих врачей к этой проблеме. К сожалению, в большинстве случаев безусловно наследственные, с точки зрения клинициста, заболевания не имеют определенного и однозначного генетического маркера, обнаружение которого оказалось бы помочь в диагностике причин заболевания. Однако есть надежда, что по мере накопления знаний в данной области генетические исследования будут служить все большим подспорьем врачу.

В данном разделе рассматриваются не все, а лишь основные наследственные и генетические заболевания, приводящие к КМН и встретившиеся авторам.

### 4.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСТЕОПОРОЗА

Б.А. Ребров

ОП относится к заболеваниям с множественными факторами риска, и большинство из них — наследуемые. Получены убедительные доказательства генетической детерминированности ОП.

Оценка наследуемости МПК колеблется в пределах от 45 до 80%. Уровень МПК, установленный с помощью DXA, является высоконаследуемым признаком с уровнем наследуемости 50–80%. Выбор МПК как биомаркера привел к идентификации нескольких сотен ассоциированных

локусов. Близнецовые и семейные исследования также показали, что такие параметры костей, как геометрия, ультразвуковые и КТ характеристики микроархитектуры кости, высоко наследуются. Высокая костная масса, как и различия в костной массе у близнецов, связаны с участком хромосомы 11 (q12–13).

Установлено, что у сына пациента-мужчины с низкой МПК риск развития ОП повышен в 4 раза, а у дочери пациента-женщины с пониженной МПК риск возрастает в 5 раз. Предрасположенность к переломам костей также генетически детерминирована. Оказалось, что риск перелома шейки бедра повышен в 2 раза независимо от МПК, если у родителей был перелом бедра. Установлено, что женщины, имеющие аллель С, подвержены развитию ОП в постменопаузальном периоде и нуждаются в обязательном назначении препаратов Са.

К наследуемым факторам риска ОП можно отнести:

- телосложение (низкий рост и хрупкое телосложение);
- наличие жировой клетчатки;
- количество рецепторов для половых гормонов в кости;
- количество рецепторов для VitD в кишечнике;
- состав костной соединительной ткани;
- анатомические особенности строения костей (длину шейки бедренной кости и самой кости);
- дефицит эстрогенов;
- возраст менопаузы.

На сегодняшний день идентифицировано более 100 генов-кандидатов, которые связаны с МПК и риском развития ОП. К генетическим вариантам, участвующим в ремоделировании кости, влияющим на МПК и способствующим развитию ОП, относятся:

- сигнальный путь Wnt;
- путь RANK–RANKL–OBG;
- эндохондральное окостенение;
- ген VDR;
- ген рецептора кальцитонина;
- ген лактазы;
- ген коллагена;
- ген трансмембранный ЛПНП;
- ген остеопротегерина;
- микроРНК;
- эпигенетические механизмы.

**Сигнальный путь Wnt** (СП-Wnt) — процесс, при котором секретируемые белки обеспечивают коммуникацию между клетками с целью восста-

новить кости, регулировать и поддерживать костную массу. Варианты, которые могут препятствовать этому процессу, включают *AXIN1*, *CTNNB1*, *DKK1*, *GPR177*, *JAG1*, *LRP4*, *LRP5*, *MEF2C*, *RSPO3*, *SFRP4*, *SNT16*, *SOST*, *WNT4*, *WNT5B* и *WNT16*. СП-Wnt осуществляет контроль над костной тканью за счет влияния на процессы дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, стимуляции репликации преостеобластов, ингибирования апоптоза остеобластов и остеоцитов.

Роль СП-Wnt в регуляции МПК впервые была установлена при псевдоглиоме, характеризующейся сочетанием снижения МПК, отслойкой сетчатки и катарактой. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу вследствие мутации гена *LRP5* в хромосоме 11. Мутация *LRP5* может также запускать развитие ювенильного ОП. К антагонистам СП-Wnt также относится один из представителей семейства гликопротеинов – дифференцированных скрининг-селективных aberrантных генов нейробластомы (differential screening selected gene aberrant in neuroblastoma, DAN) – склеростин, который синтезируется остеоцитами и на их поверхности связывается с рецептором липопротеинов очень низкой плотности 5, а также с корецептором LRP6. Такое взаимодействие приводит к блокированию СП-Wnt и, как следствие, к невозможности остеобластогенеза.

**Путь RANK-RANKL-OBG** – процесс, при котором секретируемые белки активируют и дифференцируют различные типы костных клеток. На этот процесс могут повлиять мутации генов *TNFRSF11*, *TNFRSF11A* и *TNFRSF11B*.

**Эндохондральное окостенение** – процесс, при котором хрящевые каркасы внутри костей заменяются минералами в ходе ремоделирования. Варианты, которые могут повлиять на это, включают *IBSP*, *PTHLH*, *RUNX2*, *SOX6*, *SOX9*, *SPP1* и *SP7*.

**Ген VDR** (ген рецептора VitD) – центральный регулятор в эндокринной системе и выступает как ген-кандидат, обуславливающий особенности роста человека. Ген *VDR* характеризуется наличием полиморфизма в экзоне 9. Последовательность гена *VDR* полиморфна у различных лиц. Известны 5 полиморфизмов длины рестрикционных фрагментов: *Bsm I*, *Apa I*, *Taq I*, *Fok I* и *Cdx2*, маркер *Bsm I* имеет наибольшую информативность. При исследовании ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 283 A > G (*Bsml*) гена *VDR* прослежено наличие генотипа GG или аллели G полиморфизма 283 A > G (*Bsml*). Ген *VDR* является предиктором ОП поясничных позвонков  $L_1-L_{IV}$ . Однако взаимосвязи данного полиморфизма со снижением МПК бедренных костей и предплечья не прослежено. Возможно, это связано с преобладанием губчатого вещества в структуре

костей, тогда как в поясничных позвонках преимущественно трабекулярное строение.

**Ген рецептора кальцитонина (CALCR).** Полиморфизм *CALCR* также рассматривается как генетический предиктор возникновения ОП. *CALCR* занимает положение 7q21.3 и кодирует изоформу-1 высокочувствительного рецептора для гормона кальцитонина. Замена цитозина на тимин (C > T) в экзоне 17 гена *CALCR* в положении 1340 ведет к замене аминокислоты пролина (CCG) на лейцин (CTG) в положении 463 молекулы белка-рецептора и влияет на плотность кости. Аллель С полиморфизма гена *CALCR* ведет к снижению МПК, при этом риск ОП зависит от физиологического состояния организма.

**Ген лактазы LCT (LPH)** также относится к генам ремоделирования костной ткани. Функция гена *LCT* заключается в кодировании аминокислотной структуры фермента лактазы. Обычно данный фермент функционирует у детей, а у взрослых перестает вырабатываться. Мутация на участке *LCT* 13910 ведет к нарушению в регуляции транскрипционной активности гена лактазы. Гомозиготы по аллели С не могут усваивать лактузу, а гомозиготы по аллели Т способны к ее усвоению.

**Ген коллагена (COL1A1) 2046 G > T.** Роль *COL1A1* заключается в кодировании белковой очередности  $\alpha$ -1 цепи коллагена 1-го типа. Многоморфность *COL1A1* характеризуется замещением нуклеотида гуанина на тимин, что ведет к нарушению сайта связывания для фактора транскрипции в области первого интрона. У обладателей аллели Т (особенно гомозигот) данного полиморфизма развивается идиопатический ОП. При накоплении рецессивного аллеля А гена *VDR-Bsm1 c.IVS7G > A* повышается риск развития ОП. Генотипы G/T и T/T полиморфизма гена *COL1A1* 2046 G-> T связаны с развитием ОП.

**Ген трансмембранный ЛПНП (LRP5) и ген остеопротегерина (TNFRSF11B/OPG)** связаны с МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра. Варианты *LRP5* также связаны с ОП-переломами, а варианты *TNFRSF11B* обнаружены в генах эстрогена (*ESR1*) и белка цинковых пальцев (*ZBTB40*). Также выявлены дополнительные новые варианты, картированные вблизи гена члена суперсемейства рецепторов ФНО 11 $\alpha$  (*TFNRSF11A/RANK*), склеростина (*SOST*), киназы 3, регулирующей аффинность микротрубочек (*MARK3*), и остерикса (*SP7*).

Дифференцировка остеобластов при ОП способствуют некоторые **микроРНК**, оказывая ингибирующее действие на прогрессирование заболевания.

МикроРНК (microRNA, miRNA, miR) — малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов (в среднем 22), принимающие уча-

стие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции.

miRNA-33-5p действует как механочувствительная miRNA, положительно регулирующая остеобластогенез. При повышении уровня экспрессии miR-96 увеличивается уровень ЩФ и жизнеспособность остеобластов. Уровень miRNA-133а повышен у женщин европеоидной расы в постменопаузе с низкой МПК, а уровень miRNA-194-5p и miRNA-21-5p отрицательно коррелирует с МПК у китайских женщин с ОП. Также идентифицирован miR-21-5p в дополнение к четырем другим miRNAs (miR-23a-3p, miR-24-3p, miR-100-5p и miR-125b-5p), которые дифференциально экспрессируются в сыворотке и активируются в костной ткани у пациентов с ОП-переломами. Наблюдаются miRNA, которые взаимодействуют с известными ключевыми регуляторами костного метаболизма: miR-152-3p и miR-335-3p с Dickkopf-1, miR-30e-5p с Lrp6 и вышеупомянутый miR-133 с Runx2. Кроме того, показано, что уровни miRNA в сыворотке изменяются в ответ на лечение ОП. Экспрессия miR-33 и miR-124 снижается после 3 мес лечения рекомбинантным тирепаратидом, а уровень miR-133а снижается только после 12 мес лечения, что совпадает с повышением реактивности МПК на 12 мес.

Как и при других многофакторных заболеваниях, при ОП исследуются **эпигенетические механизмы** возникновения. К ним относятся: метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификации гистонов и посттранскрипционная регуляция экспрессии генов некодирующей РНК (miRNA). Эти процессы способны синергически регулировать экспрессию генов путем изменения организации хроматина и доступности ДНК. Метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-ассоциированные механизмы приводят к изменчивой экспрессии идентичной генетической информации в зависимости от окружающих условий, что приводит к усилению экспрессии или снижению активности генов. Метилирование ДНК оказывает влияние на дифференцировку и деятельность костных клеток и участвует в патогенетических механизмах ОП. Метилирование ДНК в целом снижается с возрастом.

В ряде исследований МПК пятничной кости были выявлены 1103 независимые генные ассоциации, достигшие полногеномного уровня значимости в 518 генах. Но даже такой массив данных объяснил только 20% фенотипической изменчивости. Эти данные свидетельствуют о том, что МПК очень полигенна или даже омнигенна и что большую часть генетической основы МПК еще предстоит открыть.

Таким образом, исследование наследственных и генетических маркеров ОП является перспективным для практического использования.

Для выявления и лечения ОП специалистам практического здравоохранения полезно использовать генетические маркеры для выявления предрасположенных к ОП больных.

## 4.2. БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

*Б.А. Ребров*

Болезнь Педжета (деформирующий остеит) — хроническое заболевание, развивающееся вследствие нарушенного костного ремоделирования, приводящее к увеличению размера и деформации костей, проявляющееся болями в костях, патологическими переломами и артритами близлежащих суставов, в редких случаях — с развитием злокачественного процесса (саркома Педжета). В большинстве случаев поражаются осевой скелет и его отделы: таз, бедренные и большеберцовые кости, поясничный отдел позвоночника, лопатки, кости черепа.

Заболевание было впервые выделено и описано в конце XIX в. Джеймсом Педжетом, который считал его воспалительным, в связи с чем дал процессу название «деформирующий остеит». После более детального изучения механизмов развития патологический процесс стали называть остеодистрофией, или болезнью Педжета.

### Эпидемиология

Частота заболевания варьирует в широких пределах и равна 0,5–8,0% в популяции. Чаще страдают данным заболеванием мужчины, чем женщины (3:2). Начиная с 50 лет заболеваемость удваивается каждые 10 лет, достигая почти 10% к 90 годам. Представители европеоидной расы заболевают чаще. Случаи заболевания в скандинавских странах, Азии редки.

### Этиология, патогенез

В настоящее время точная причина заболевания не известна, однако существуют следующие теории о причинах возникновения болезни Педжета: экологическая, вирусная и генетическая.

К настоящему времени описаны мутации в генах *SQSTM1* (кодирует белок p62, регулирующий функцию остеокластов), *RANK* (кодирует рецептор активатора ядерного фактора κB — мембранный белок 1-го типа, экспрессируемый на поверхности остеокластов, вовлеченный в их активацию при связывании с лигандом), а также локусах 5q31 и 6р.

Вирусная этиология до конца не доказана, однако предполагают, что вирус активирует аномальную активность остеокластов только у генетически предрасположенного пациента. Почти у 40% больных выявляется отягощенный семейный анамнез, характеризующийся аутосомно-доминантным типом наследования

При болезни Педжета скорость ремоделирования кости увеличивается в 10–20 раз.

В патогенезе заболевания выделяют 4 стадии.

- I. Инициальная, остеолитическая — стадия повышенной активности остеокластов.
- II. Активная, сочетает остеолиз и остеогенез — стадия остеокласто-остеобластной активности.
- III. Неактивная, остеосклеротическая — стадия повышенной активности остеобластов.
- IV. Стадия злокачественной дегенерации.

Согласно МКБ-10, болезнь Педжета относится к разделу «Другие остеопатии» (M86–M90).

- M88 Болезнь Педжета [деформирующий остеит].
  - M88.0 Поражение черепа при болезни Педжета.
  - M88.8 Поражение других костей при болезни Педжета.
  - M88.9 Болезнь Педжета (костей) неуточненная.

## Клиническая картина

Клиническая картина заболевания зависит от степени поражения и вида пораженной кости. Различают *монооссальную* (70–80% случаев) и *полиоссальную* формы болезни Педжета, при которых в процесс вовлечены одна или несколько костей соответственно.

Наиболее часто поражаются парные бедренные, большеберцовые, тазовые кости, а также позвонки и кости черепа. Больные предъявляют жалобы на сильные костные боли, деформации костей, глухоту и патологические переломы, однако встречаются случаи бессимптомного течения заболевания. Наиболее подвержены деформациям бедренная и большеберцовая кости, так как испытывают большие нагрузки массой тела. Отмечается изменение формы головы и лица, искривление нижних конечностей в виде X-образных или О-образных деформаций. Пораженные кости утолщаются, становятся хрупкими. Перелом может возникнуть даже при небольшой травме. При локализации остеита в области костей нижних конечностей возможно искривление ног (чаще страдают голени). Если поражается позвоночник, спина может деформироваться, стать

сутулой. При осмотре вблизи очагов поражения может наблюдаться припухлость, покраснение и местное повышение температуры кожных покровов. При ощупывании пораженной зоны могут выявляться утолщения и неровные края кости, незначительное давление на пораженную кость может привести к перелому. Поражение костей черепа может сопровождаться увеличением размеров головы и ее деформацией.

Если деформированные кости черепа и позвоночника оказывают давление на нервные стволы или нервную ткань, появляется неврологическая симптоматика. Избыточное давление на головной мозг, спинной мозг, нервные корешки, снижение (синдром обкрадывания) кровоснабжения головного и спинного мозга. Возможно развитие инфарктов мозга. При поражении седьмой пары черепных нервов развивается нейросенсорная туготугоухость, восьмой — нарушение зрения. При сдавлении спинномозговых корешков возникает ощущение мурашек, покалывание и онемение в туловище и конечностях. При поражении костей в области лучезапястного сустава может развиться синдром запястного канала. Глухота может быть вызвана и сдавлением слухового нерва вследствие остеосклероза височной кости (**рис. 4.1, см. цв. вклейку**).

При тяжелом течении болезни Педжета (15% случаев) происходит формирование артериовенозных fistул в костях с развитием такой сердечно-сосудистой патологии, как гипертрофия сердца, сердечная недостаточность, кальцификация митрального клапана. Процесс разрушения костной ткани может трансформироваться в неопластическое образование.

## Диагностика

Биохимическое исследование выявляет более чем в 80% случаев повышение общей ЩФ и ее костной фракции в сыворотке крови, а также остеокальцина.

Иммуноферментный анализ выявляет увеличение содержания С- и N-телопептидов в крови, а также увеличение выведения с мочой окси-пролина, пиридинолина, дезоксиридинолина.

Определение специфических маркеров костеобразования (остеокальцина, P1NP) и костной резорбции (CTX, uNTX) рекомендуется пациентам для оценки ответа на лечение, а также течения заболевания у пациентов без лечения, как и при стандартном ведении больных ОП (также см. раздел 1.5).

Основным инструментальным методом диагностики является рентгенография. Типичными рентгенографическими признаками являются остеосклероз, чередующийся с участками остеолиза, увеличение кости и деформация. На рентгенографическом снимке черепа больного можно наблюдать увеличенные размеры костей черепа, рыхлую структуру костей свода черепа, а также признаки повышения внутричерепного давления. Рентгенография конечностей и таза позволяет обнаружить в трубчатых и тазовых костях увеличение размеров, утолщение надкостничного слоя, участки распада кости и склероза, дефекты структуры кости, деформации и патологические переломы.

Чаще всего при болезни Педжета поражаются *одна* (у 1/3 больных) или *несколько костей скелета* (в среднем 3 смежные), в основном это кости таза, бедренная кость, поясничный отдел позвоночника (рис. 4.2, см. цв. вклейку).

При болезни Педжета происходит резорбция кости «мозаичного типа». Участки уплотнения и резорбции имеют нечеткие контуры (ватный рисунок).

При озлокачествлении пораженной кости могут быть выявлены саркоматозные изменения.

Возможно проведение сцинтиграфии костей, которая позволит определить распространенность заболевания и выявить возможные асимптомные поражения костей. Для исключения возможного метастатического поражения костей следует провести биопсию участка кости.

КТ и МРТ проводят в случаях, когда не удается обнаружить патологические переломы на рентгенографических снимках и в случаях подозрения на трансформацию измененных участков костной ткани в злокачественное новообразование.

Проведение рентгенографии следует повторять в динамике через 1 год после первоначального установления диагноза и начала лечения всем больным с болезнью Педжета, имеющим остеолитические очаги, для оценки их ответа на лечение.

**NB!** В отличие от ОП, когда поражение костей носит системный характер, при болезни Педжета поражаются одна или несколько костей скелета, при этом остеосклероз чередуется с участками остеолиза.

## Лечение

*Симптоматические лечение.* В первую очередь лечение должно быть направлено на купирование болевого статуса:

- анальгетики;
- нестероидные противовоспалительные препараты.

Препаратором выбора является кеторолак.

- **Кеторолак** (Долак\*, Кеталгин\*, Кетанов\*, Кеторолак\*) — таб. 10 мг × 1–4 раза в сутки, max 40 мг/сут — р-р 1,0 мл — 30 мг, в/м — симптоматически, max 90 мг/сут.

*Патогенетическое лечение* включает препараты, препятствующие распаду костной ткани, — антирезорбтивную терапию: *бисфосфонаты и деносумаб* (см. раздел 1.6).

Эффективно применение в/в дозы 5 мг золедроновой кислоты 1 раз как препарата выбора у пациентов, не имеющих противопоказаний. При необходимости быстрого купирования симптомов или в случаях выраженной активности заболевания предлагается использовать маркеры костной резорбции до и вскоре после лечения для прогнозирования ответа на медикаментозную терапию. Для максимального продления ремиссии предлагается снижение костного обмена до менее середины референсного интервала для выбранного маркера костного обмена.

Препаратором второй линии патогенетической терапии (при резистентности к бисфосфонатам), способствующим формированию полноценной кости, является кальцитонин, который назначают по 100 МЕ п/к, в/м ежедневно до купирования выраженного болевого синдрома и неврологической симптоматики, затем дозу снижают до 50 МЕ ежедневно или 100 МЕ через день (см. раздел 1.7).

При развитии осложнений в виде патологических переломов, костных деформаций и повреждений суставов прибегают к оперативному лечению. При выраженных артозах рекомендовано эндопротезирование суставов, для исправления деформаций костей — остеотомия, при переломах — хирургическая коррекция с фиксацией частей кости. В случаях поражения позвонков и сдавливания ими спинного мозга может потребоваться нейрохирургическое вмешательство.

После достижения ремиссии и стабилизации процесса, характеризующихся снижением болевых ощущений, отсутствием новых очагов поражения, нормальным уровнем ЩФ, необходимо динамическое наблюдение за больными: контроль активности ЩФ 1 раз в квартал и проведение рентгенологического исследования ежегодно. В случаях возобновления клинической картины проводят повторный курс лечения.