

БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

М. Ю. ПОДЪЯЧЕВА

Тулский государственный университет, медицинский институт, Тула

В течение последних 20 лет в терапии болезни Педжета произошли радикальные перемены: на смену симптоматическим средствам пришли лекарственные препараты, способные ингибировать резорбцию костной ткани: бисфосфонаты, кальцитонины и пликсамиды. Эти препараты способны устранять костную боль, гипертермию тканей над пораженными отделами костей и, главное, замедлять избыточную скорость ремоделирования костной ткани, о чем свидетельствуют снижение уровней ЩФ в крови, суточной экскреции гидроксипролина, а также нормализация структуры костной ткани в «педжетовском очаге».

Ключевые слова: болезнь Педжета, ремоделирование костной ткани, рентгенографии, пиридинолин, дезоксипиридинолин, бисфосфонаты.

Болезнь Педжета — приобретенное хроническое заболевание, обусловленное локальными нарушениями ремоделирования костной ткани. Считается, что патологический процесс инициируется усиленной резорбцией, осуществляемой остеокластами, что приводит к компенсаторному увеличению образования новой костной ткани. При этом синтезируется избыточное количество коллагеновых волокон, располагающихся разнонаправленно, не упорядоченно, что приводит к формированию не пластинчатой, как в норме, а грубоволокнистой, избыточно васкуляризированной костной ткани, которая закономерно образуется в эмбриональном периоде, а в зрелом возрасте наблюдается только в местах заживления переломов и при гиперпаратиреозе. Многократно повторяющиеся процессы резорбции и новообразования приводят к дезорганизации архитектоники костной ткани. Структура кости в очагах поражения при КБП напоминает мозаику, где хаотично расположены зоны аномальной, вновь образованной волокнистой костной ткани, очаги пластинчатой кости и участки резорбции. Мозаичность структуры нередко наблюдается на значительном протяжении пораженной кости [4].

Впервые заболевание описал в 1877 г. James Paget (1814—1899). Он использовал термин «деформирующий остит» [10]. James Paget сообщил о 5 пациентах с распространенным поражением скелета, у которых наблюдалось утолщение, размягчение и искривление костей, преимущественно черепа и длинных костей. В 1882 г. J. Paget описал 23 случая этой болезни, причем не только клинические проявления, но и секционные данные.

При болезни Педжета могут поражаться любые отделы скелета, но преимущественно страдают кости таза, позвоночник, бедренная и большеберцовая кости, а также череп и плечевая кость. Считается, что в патологический процесс чаще вовлечены несколько костей, хотя реальное соотношение моно-

и полиоссальной форм выявить трудно вследствие зачастую бессимптомного течения заболевания, особенно характерного для монооссального поражения (когда частота скрытого течения достигает 90 %). У части больных болезнь Педжета выявляется случайно, при обнаружении повышенного уровня щелочной фосфатазы или при рентгенологических исследованиях костей по поводу каких-либо патологических процессов [4, 5, 8].

Заболевание может протекать бессимптомно, но у части пациентов наблюдаются боль в костях, деформация скелета, потеря слуха из-за поражения костей черепа, артроз тазобедренных либо коленных суставов, переломы костей конечностей, и реже, саркома или гигантоклеточная опухоль [8].

Распространенность

Распространенность заболевания в различных регионах колеблется в широких пределах. Schmorl G. в работе на секционном материале выявил частоту поражения на уровне 3 %. Barker D., Collins D. свидетельствовали о частоте заболевания 2 % — 7 %, в разных городах Великобритании. В Австралии и Новой Зеландии, Франции, США болезнь поражает 2 % — 4 % населения в возрасте старше 55 лет. В то же время в странах Скандинавии эта величина не превышает 0,3 %, а в Африке — 0,02 %. Заболевание почти не встречается в Юго-Восточной Азии. В нашей стране болезнь Педжета не является редкой [2].

Этиология

Этиология болезни Педжета неизвестна. Каких-либо убедительных данных об эндокринных нарушениях нет. Подобно этому, не доказана первичность и сосудистых изменений, хотя в пораженной кости обнаруживают чрезмерную васкуляризацию. Некоторые проявления заболевания удается купировать глюкокортикоидами, салици-

латами и цитотоксическими средствами, но предположение о воспалительном характере основного процесса не имеет достаточных подтверждений. С помощью электронной микроскопии в остеокластах пораженной кости, но не в каких-либо костных клетках (в том числе остеокластах) здоровых людей или больных с другими костными заболеваниями, за исключением пикнодизостоза обнаруживают внутриядерные включения. Некоторые из них морфологически сходны с нуклеокапсидами вирусов, принадлежащих к группе вируса кори. Исследования с применением непрямой иммунофлуоресценции и иммунопероксидазного метода подтверждают предположение о том, что эти включения действительно представляют собой нуклеокапсиды вируса кори. Другие данные указывают на то, что они обусловлены респираторным синцитиальным вирусом. В одной из областей Англии среди больных с костной болезнью Педжета оказалось больше владельцев собак, чем среди контрольного контингента; это могло бы указывать на роль собачьего вируса (например, вируса чумы плотоядных) в качестве первичного инфекционного агента. Таким образом, в разных случаях болезнь Педжета могла бы вызываться различными вирусами [1, 8].

Патогенез

Патогенез болезни Педжета заключается в нарушении ремоделирования костной ткани. Изначально в кости появляется очаг интенсивной резорбции диаметром от одного до нескольких сантиметров благодаря чрезмерно активной деятельности аномальных остеокластов, отличающихся от нормальных большими размерами и гигантским количеством ядер (до 100 вместо 20). Клетки — предшественники подобных остеокластов отличаются повышенной чувствительностью к ряду остеокластогенных факторов, таких как $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и RANKL, что позволяет им трансформироваться в более зрелые клетки под воздействием в 10–100 раз меньших концентраций этих факторов, чем в норме. Вскоре внутри и около очагов резорбции происходит компенсаторное интенсивное увеличение образования новой костной ткани. Морфологически неизменные остеобласты, которых больше, чем обычно, синтезируют избыточное количество коллагеновых волокон, располагающихся разнонаправленно, хаотично, что приводит к формированию грубоволокнистой, избыточно васкуляризированной костной ткани («примитивная волокнистая кость»), тогда как в норме образуется пластинчатая костная ткань. Подобная картина является свидетельством чрезвычайно интенсивного костного ремоделирования и характерна не только

для болезни Педжета, но и наблюдается в эмбриональном периоде, а также во взрослом состоянии — в местах заживления переломов и при гиперпаратиреозе. Многократно повторяющиеся процессы остеолиза и костеобразования приводят к дезорганизации архитектоники костной ткани, структура вновь образованной кости напоминает «мозаику», поскольку неупорядоченно расположенные зоны примитивной волокнистой кости сосуществуют вблизи от участков зрелой пластинчатой кости и новых очагов костной резорбции. «Мозаичность» структуры может наблюдаться на значительном протяжении пораженной кости. Новая костная ткань, по сравнению с нормальной костью, отличается повышенной мягкостью, что нередко становится причиной деформации костей скелета и патологических переломов. Морфологические изменения обнаруживаются только в костной ткани. Характерной чертой болезни Педжета является локальность изменений. Очаги перестройки костной ткани могут быть обнаружены в какой-нибудь одной кости (монооссальная форма), в нескольких костях (чаще несимметрично) или сразу во многих отделах скелета (полиоссальная форма). Чаще всего поражаются позвоночник (преимущественно поясничный отдел), кости черепа (мозговой отдел), таза и длинные трубчатые кости конечностей (в большей степени бедренная, большеберцовая и плечевая кости). Реже изменения находят в других костях (в ключицах, лопатках, ребрах, костях предплечий, лицевого отдела черепа, кистей и стоп). При множественном поражении костей наблюдается тенденция к правостороннему вовлечению опорно-двигательного аппарата [1, 4, 8, 11].

Клиническая картина

При болезни Педжета в половине случаев определяется монооссальная форма заболевания. При полиоссальной форме изменения отмечаются в нескольких костях (обычно несимметрично) или во многих отделах скелета. Преимущественной локализацией педжетовских очагов является позвоночник, череп (почти всегда мозговой отдел), таз и длинные трубчатые костиконечностей (чаще бедренная, большеберцовая и плечевая). Реже можно обнаружить изменения костей верхних конечностей, ключиц, лопаток, ребер, лицевого отдела черепа, кистей и стоп, а иногда даже сесамовидных косточек. В пределах одной кости может быть несколько зон поражений. Типичен их медленный рост (не более нескольких миллиметров в год), но встречаются и случаи более интенсивного прогрессирования. С возрастом может наблюдаться поэтапное распространение патологического процесса на различные сегменты скелета [8].

При поражении позвоночника чаще всего в процесс вовлекаются поясничный и крестцовый отделы скелета. Из-за компрессии позвонков может формироваться кифоз, хотя чаще выявляются увеличенные уплотненные позвонки. Кифосколиотическая деформация позвоночника формируется в случаях множественной локализации заболевания в рядом расположенных позвонках. Боль может возникать из-за дегенеративных процессов в суставах позвоночника и реже из-за сдавливания корешка нерва или спинного мозга. Поражение нескольких смежных позвонков приводит к невозможности движений в данном сегменте позвоночного столба. Разрастание костной ткани в области дужек позвонков может вызывать сдавливание спинномозговых корешков, сужение канала позвоночной артерии. При увеличении размеров тела позвонка выпячивание его в спинномозговой канал может приводить к миелопатии, а при поражении крестца развивается синдром конского хвоста [8].

При вовлечении в процесс костей черепа наиболее частыми осложнениями являются снижение слуха и шум в ушах. Симптом гидроцефалии выявляется редко даже при значительном увеличении костей черепа. Наблюдаются расширение и набухание вен в области свода и ангиоидные полоски на сетчатке (следствие местной интенсификации костного кровотока). При вовлечении в процесс верхней и нижней челюстей отмечаются нарушение прикуса и потеря зубов [8].

Деформации костей во многих случаях типичны. Пораженный сегмент конечности утолщается. Для длинных костей нижних конечностей характерно саблевидно-варусная деформация. Местная гипертермия выявляется над поверхностно расположенными отделами скелета в случае поражения большеберцовых костей, костей предплечья. Этот симптом выражен при активном течении заболевания, сопровождающемся интенсивной васкуляризацией пораженной костной ткани. У многих пациентов при обследовании выявляются ограничения движения в суставах, смежных с пораженной костью. Причинами этого служат искривления оси последних (например, проксимального отдела бедренной кости по типу «пастушьей палки»), деформации метаэпифизарных отделов. Повышается частота переломов длинных костей. При развитии болезни Педжета в костях таза нередко наблюдается коксартроз, а порой перелом шейки бедренной кости. Примерно в 1/3 случаев переломов бедренной кости отмечаются подвертальные или шеечные переломы. Типичным переломам могут предшествовать так называемые щелевые, неполные переломы. В большинстве случаев процесс сращения происходит без отклонения от нормы, в обычные сроки [8].

При болезни Педжета возможно развитие сарком (преимущественно остеосарком, но также фибросарком и хондросарком). Саркомы возникают менее чем у 1 % больных, развиваются в старых педжетовских очагах, расположенных в костях таза, бедренной или плечевой кости. Гигантоклеточные опухоли встречаются реже, чем саркома, и обычно болезненны. В очаги поражения при болезни Педжета, в которых имеет место усиленный кровоток, могут метастазировать карциномы [5].

Выделяют три стадии болезни Педжета:

I — начальная, или стадия разрежения;

II — промежуточная, или стадия уплотнения;

III — стабилизации, или груботрабекулярной перестройки.

Начальная стадия может протекать бессимптомно. Она характеризуется повышением уровня щелочной фосфатазы. В промежуточной стадии появляются видимые на глаз деформации костей, нарушение функции суставов. Рентгенологически наряду с некоторым разрежением костных структур выявляются очаги уплотнения. При третьей стадии имеются стойкие жалобы и множественные деформации костей. Больных беспокоит постоянная боль в костях и крупных суставах, развиваются деформации скелета — выраженный кифоз с укорочением туловища и О-образное искривление нижних конечностей, приводящее к обезьяньей походке, а также увеличение размеров черепа, что у пожилого пациента позволяет с первого взгляда заподозрить болезнь Педжета. В конечной стадии ведущей становится картина выраженной груботрабекулярной перестройки, сочетающейся с хлопьевидными участками склероза и кистовидными разрежениями. Скопление грубых костных балок ориентируются как походу силовых линий, так и хаотично, образуя у части пациентов сетчатый рисунок. Деформации диафизарных и метаэпифизарных отделов длинных костей достигают максимальной выраженности. В местах прикрепления сухожилий и связок выявляются гетеротопические оссификаты [8].

Диагностика

Диагноз устанавливают преимущественно на основании данных рентгенологического исследования [6].

Ранние этапы болезни рентгенологически характеризуются изменениями внутренней архитектоники кости, затем к ним присоединяются утолщение и деформация кости. Наиболее типична для болезни Педжета видимая на снимках груботрабекулярная перестройка костной ткани. Костные перекладины утолща-

ются, группируются в пучки, вследствие чего вся структура кости приобретает грубый вид, ячейки между костными перекладинами становятся крупными, неправильной формы, костные перекладины в основном сохраняют свою функциональную направленность. В процесс перестройки вовлекается и корковое вещество, которое приобретает волокнистый вид; в дальнейшем граница между корковым и губчатым веществом теряется, кость на уровне поражения утолщается, деформируется. Целость контуров кости всегда сохраняется. Перестраивающиеся длинные трубчатые кости постепенно искривляются, с выпуклой стороны нередко развиваются зоны патологической функциональной перестройки — зоны Лоозера (участки перестройки костной ткани, происходящей в результате повышенной нагрузки на нормальную кость или обычной нагрузки на кость при ее поражении) [7, 8, 9, 11].

Лабораторные исследования:

- при болезни Педжета активность щелочной фосфатазы в сыворотке повышается гораздо сильнее, чем при других метаболических заболеваниях костей (за исключением наследственной гиперфосфатазии);
- содержание кальция в сыворотке и моче обычно нормальное, но при обездвиженности больного может значительно повышаться;
- уровень фосфата в сыворотке нормальный или слегка повышен;
- при резорбции костной ткани образуются небольшие пептиды, содержащие пиридинолин и дезоксипиридинолин (эти пептиды не усваиваются при образовании новой костной ткани и экскретируются с мочой; содержание пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче, которое определяют иммунохимическими методами, отражает интенсивность метаболизма в костной ткани);
- биопсия костной ткани показана, если на рентгенограммах имеются признаки злокачественного новообразования (редкое осложнение длительно текущей болезни Педжета — остеогенная саркома, она проявляется внезапным усилением болей в костях; при остеогенной саркоме на рентгенограммах отмечается разрастание костной ткани в виде протуберанцев и выбухание надкостницы). Сцинтиграфию костей с успехом применяют при болезни Педжета для локализации поражений и оценки тяжести заболевания [12].

Лечение

В течение последних 20 лет в терапии болезни Педжета произошли радикальные перемены: на смену симптоматическим средствам пришли лекарственные препараты, способные ингибировать резорбцию костной ткани: бисфосфонаты, кальцитонины и пликамицин. Эти препараты способны устранять костную боль, гипертермию тканей над пораженными отделами костей и, главное, замедлять избыточную скорость ремоделирования костной ткани, о чем свидетельствуют снижение уровней ЩФ в крови, суточной экскреции гидроксипролина, а также нормализация структуры костной ткани в «педжетовском очаге».

При болезни Педжета лечение требуется не во всех случаях.

Показаниями к применению антирезорбционных средств считаются:

- необходимость облегчения болевых ощущений (обусловленных самим заболеванием, а не его осложнениями);
- полиоссальная форма заболевания;
- моно- и олигооссальные формы в случае прогностически неблагоприятной локализации патологического процесса (вблизи крупных суставов, в костях нижних конечностей, в телах позвонков, при обширном поражении черепа с вовлечением височной кости или основания) и при наличии активности заболевания (повышение уровня ЩФ в крови и/или оксипролина в суточной моче);
- необходимость предупреждения переломов;
- проведение ортопедических операций (с целью подавления повышенного кровоснабжения соответствующей области кости и устранения повышенного риска послеоперационной кровопотери).

Уже возникшие осложнения — деформации костей, глухота, другие компрессионные неврологические осложнения (радикулопатия, миелопатия) — данной терапии обычно не поддаются.

Если размеры костных изменений невелики и не создается непосредственная угроза развития деформаций или неврологических осложнений, а также отсутствуют болевые ощущения и биохимические признаки активности болезни, придерживаются выжидательной тактики.

Эффект антирезорбционной терапии оценивается по динамике болевых ощущений, вызванных непосредственно болезнью Педжета, но главным образом по степени снижения активности ЩФ. Анальгетическое действие обычно отмечается уже в первые недели, тогда как «биохимический эффект» развивается медленнее, его максимальная выраженность выявляется в течение 3–6 мес. [4].

Бисфосфонаты. В последние годы предпочтение отдается бисфосфонатам, вследствие их избирательного действия на костную ткань, способности длительно в ней сохраняться и стойкости вызываемого эффекта. Нужно отметить, что фармакология бисфосфонатов продолжает активно развиваться. Сейчас известны как минимум 3 поколения этих препаратов. Самые новые из них обладают по сравнению с первым препаратом этой группы, этидронатом, в 1000 раз большей антирезорбционной активностью. Уже при создании бисфосфонатов 2-го поколения (тилудронат, памидронат и алендронат) удалось расширить «терапевтическое окно» — диапазон между величиной лечебной и токсической дозы — он слишком небольшой у этидроната, что приводило у ряда больных к возникновению нарушений минерализации вновь образующейся костной ткани (остеомалация) [4, 11].

Эффект бисфосфонатов зависит от степени выраженности болезни, а также от величины дозы. Ее подбирают (это особенно касается бисфосфонатов, применяемых внутривенно) индивидуально, ориентируясь на распространенность поражения скелета, прогностическую значимость локализации «педжетовских очагов», характер рентгенологических изменений (преобладание признаков костной резорбции указывает на необходимость более интенсивной терапии), степень повышения биохимических маркеров активности заболевания [4].

Все бисфосфонаты, принимаемые внутрь, имеют существенный недостаток — плохую, нестабильную всасываемость (всего около 1–10 % от величины принимаемой дозы) и существенное отрицательное влияние на нее ряда пищевых продуктов и даже напитков. Это вынуждает рекомендовать принимать бисфосфонаты за 30 мин до приема пищи (обычно перед завтраком) и не употреблять в ближайшие часы молочные продукты, препараты кальция и железа. Для предотвращения «химического» эзофагита рекомендуют также запивать препарат не менее 100 мл воды и находиться в вертикальном положении около 30 мин. Это особенно важно в случае приема этидроната и алендроната и менее существенно при использовании бисфосфоната 3-го поколения резидроната [4].

Более успешные результаты в лечении болезни Педжета достигаются при внутривенном введении бисфосфонатов. Лечение обычно осуществляют курсами, длительность каждого из них составляет от 3 до 6 мес. В отношении внутривенно применяемых бисфосфонатов существует мнение, что большее значение имеет суммарная доза, а не длительность воздействия. К 6-му месяцу лечения,

когда обычно выявляется максимальный «биохимический» эффект избранного режима терапии, подводят предварительный итог. После этого принято делать перерыв в лечении, регулярно (1 раз в месяц) контролируя биохимические показатели скорости ремоделирования костной ткани. Показанием к проведению повторного курса считается возобновление костных болей и/или новое повышение активности ЩФ, превышающее достигнутый ранее уровень на 25 % [4].

Основным нежелательным действием бисфосфонатов при назначении их внутрь является «раздражение» верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в том числе эрозивный эзофагит, а при внутривенном введении — кратковременная лихорадка, сопровождающаяся ознобом, и миалгии (так называемая острофазовая реакция, которую связывают с повышением уровня интерлейкина 6 в крови) [4].

Этидронат — первый, наиболее испытанный при болезни Педжета и, что существенно, самый дешевый препарат. Суточную дозу подбирают, рассчитывая ее на 1 кг массы тела пациента (5 мг/кг). Доза этидроната, составляющая 10 мг/кг в день, может вызывать остеомалацию (хотя более эффективно тормозит костную резорбцию), а дозы меньше 5 мг/кг неэффективны. Примерно у трети больных деформирующим остеоитом лечебный эффект не отмечается, что во многом обусловлено плохим всасыванием этидроната. Эффективность этидроната может снижаться во время повторных курсов его применения, не так редко развивается резистентность. По мнению E. S. Siris (1998), этидронат (так же как и кальцитонины) способен нормализовать нарушенный метаболизм костной ткани лишь у небольшого числа больных, преимущественно при нерезко выраженной форме заболевания [4, 11].

Развитие остеомалации при лечении этидронатом может проявляться болями и слабостью в проксимальных отделах мышц, артралгиями, иногда артритом, как правило, голеностопных суставов, энтезопатиями в области пяток, повышением уровня ЩФ и (в редких случаях) патологическими переломами костей. Этидронат может иногда вызывать алопецию, панцитопению и реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, сыпь, зуд, синдром Стивенса—Джонсона) [4]. Сегодня он уже не применяется в клинической практике.

Клодронат также относится к бисфосфонатам 1-го поколения, но его эффективность по сравнению с этидронатом выше. Применяется как внутрь, так и внутривенно. При внутривенном введении обычно не наблюдается острофазовой реакции, свойственной другим бисфосфонатам. Предшествующее лечение бисфосфонатами может ухудшать эффект клодроната [4].

Тилудронат. В двойном слепом сравнительном исследовании показано, что тилудронат в суточной дозе 400 мг, применявшийся 3 мес, был достоверно эффективнее этидроната (400 мг в день), использовавшегося в течение 6 мес. Снижение уровня ЩФ как минимум на 50 % через 6 мес достигалось у 70 % больных, принимавших тилудронат, и только у 25 % больных, лечившихся этидронатом. Резистентность отмечалась значительно чаще у больных, принимавших этидронат (соответственно в 51,9 и 19,5 % случаев). Эффект лечения тилудронатом в отличие от этидроната не зависел от предшествующего применения бисфосфонатов [4].

Памидронат. Эффективность памидроната при болезни Педжета превосходит ранее созданные препараты, особенно при относительно умеренной активности или монооссальной форме заболевания. В этих случаях однократная инфузия препарата (60–90 мг) часто приводит к многолетней ремиссии. Известны наблюдения, в которых памидронат был эффективен у больных, ранее безуспешно лечившихся этидронатом. Нормализации или почти нормального уровня ЩФ удается достичь и при значительном (в 5–10 раз) исходном повышении уровня этого фермента, но для этого требуется применение многократных инфузий препарата с недельными или 2-недельными интервалами. Памидронат (а также резидронат) в редких случаях может приводить к развитию переднего увеита и склерита. Патогенез этого побочного явления неясен [4].

Алендронат. Данные о применении алендроната ограничены. Терапия в течение 6 мес. у пациентов с умеренной или значительной степенью активности заболевания сопровождалась нормализацией уровня ЩФ в 48–63 % случаев, при увеличении сроков лечения до 9 мес. иногда отмечался дополнительный эффект [4].

Резидронат — один из самых новых бисфосфонатов. Применяется внутрь, в отличие от других бисфосфонатов может приниматься после еды (не ранее чем через 2 ч). В одном из исследований положительный эффект (снижение уровня ЩФ как минимум на 50 %) отмечен у 90 % пациентов с умеренной или значительной степенью активности КБП, он не снижался в случае отмечавшейся ранее резистентности к другим бисфосфонатам. В другом исследовании показано, что достигнутое после применения резидроната снижение уровня ЩФ сохранялось у всех пациентов до 33 мес. Побочные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта наблюдались у 15 % пациентов, но не вынуждали отменять препарат; эрозивный эзофагит был выявлен эндоскопически только у 1 пациента [4].

Препараты кальцитонина

Хотя эффективность кальцитонинов сравнима с результатами применения этидроната, их в настоящее время используют только по ограниченным показаниям. Это обусловлено отсутствием у препаратов кальцитонина эффекта последодействия (они не накапливаются в костной ткани) и возможностью развития вторичной резистентности (по обзорным данным, частота этого феномена составляет от 5–6 до 40 %). Кальцитонинам отдают предпочтение только в тех случаях, когда имеются выраженные признаки остеолитического процесса, угрожающие развитием переломов костей, а также при необходимости получить как можно более быстрый эффект: при сильных болях, появлении первых признаков неврологических расстройств, сердечной недостаточности [4, 5, 11].

Пликамицин (прежнее название митрамицин) относится к группе противоопухолевых антибиотиков. Предполагается, что этот препарат оказывает селективное и выраженное действие на остеокласты. Характеризуется мощным и быстро наступающим эффектом. Анальгетическое действие наступает через несколько дней. После 10-дневного курса лечения уровень ЩФ снижается примерно на 60 %, в последующие 1–2 мес. «биохимический эффект» нарастает и сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет. Степень выраженности этого воздействия зависит от величины дозы и частоты введения препарата [4, 11].

По общему мнению, пликамицин должен применяться при болезни Педжета как резервный препарат в самых тяжелых, резистентных случаях, или когда необходимо достичь эффект как можно быстрее (например, при недавнем развитии компрессии нервных стволов). Это обусловлено гепатотоксическим и нефротоксическим действием препарата, а также возможностью развития тромбоцитопении. Пликамицин применяется внутривенно (в виде длительных инфузий) в дозе 10–15–25 мкг/кг в течение не более 10 дней. Известен болюсный способ введения (по 25 мкг/кг каждые 2–3 нед.) [4, 5, 11].

С 2005 г. в лечении болезни Педжета стала применяться золедроновая кислота (Акласта, 5 мг) — новый гетероциклический аминокислотосодержащий бисфосфонат, обладающий достоверно большей эффективностью по сравнению с использовавшимися ранее антирезорбтивными средствами. Золедронат способен снижать риск развития осложнений при болезни Педжета. Препарат оказывает влияние на различные этапы канцерогенеза, активизирует противоопухолевый иммунитет. Нельзя исключить, что при своевременном назначении он способен уменьшить риск малигнизации у пациентов с болезнью Педжета [8].

При развитии тяжелого вторичного деформирующего артроза тазобедренных и коленных суставов

выполняют эндопротезирование. Необходимо дополнительное использование костного цемента для стабильной фиксации эндопротеза в патологически измененной костной ткани [2].

В случае выполнения корригирующей остеотомии бедренных и большеберцовых костей с целью достижения стабильности остеосинтеза и ранней реабилитации пациентов рекомендуется использовать погружные металлические конструкции (достаточные по длине пластины или массивные штифты) и дополнительную костную пластику кортикальными аллотрансплантатами, фиксируемыми с помощью проволоочных швов или винтов. Проведение открытых репозиций длинных трубчатых костей требует стабильного интрамедуллярного или накостного остеосинтеза, который чаще достигается аналогичным образом. Достаточного опыта применения чрезкостного остеосинтеза при этом заболевании нет [2].

В случае развития компрессионного спинального синдрома при поражении позвоночника (в наших наблюдениях — у 1,5 % больных) необходима операция — декомпрессивная ламинэктомия. При болезни Педжета чаще развивается сосудистая миелопатия, требующая консервативного, а не хирургического лечения [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 9: Пер. с англ./ под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. — М.: Медицина. — 1997.
2. Болезнь Педжета. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. — Колондаев А.Ф., Бурдыгин В. Н., Родионова С.С. — М., 1996. — 20 с.
3. Болезнь Педжета. Клиника, диагностика, лечение: Колондаев А. Ф. канд. мед.наук. М., 1996; 168 с.
4. Деформирующий остит: через 100 лет после Дж. Педжета. Бунчук Н. В. РМЖ 2001; 9: 271–7
5. Зацепин С. Т. Костная патология взрослых. М.: Медицина, 2001; 114–28.
6. Лагунова И. Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета. М., Медицина, 1989.
7. Виноградова Г. П. Опухоли костей. — М., 1973, 270 с.
8. Ревматология. Клинические лекции / под ред. проф. В. В. Бадюкина. — М.: Литерра, 2014.
9. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. — Рейнберг С. А. — Т. 2. — М., 1973, 358 с.
10. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). Trans R Med Chir Soc 1877; 60: 37–64
11. <http://www.paininfo.ru/articles/rmj/841.html>
12. <https://radiomed.ru/en/node/8911>

PAGET'S DISEASE

M. YU. PODYACHEVA

Over the past 20 years, Paget's disease has undergone radical changes: symptomatic drugs have been replaced by drugs that can inhibit bone resorption: bisphosphonates, calcitonins and plikamycin. These drugs can eliminate bone pain, hyperthermia of the tissues over the affected parts of the bones and, most importantly, slow the excessive rate of bone remodeling, as evidenced by a decrease in blood alkaline levels, daily excretion of hydroxyproline, and normalization of the structure of bone tissue in the "Peggetovsky focus".

Keywords: Paget's disease, bone tissue remodeling, radiography, pyridinoline, deoxypyridinoline, bisphosphonates.