ЛЕКЦИЯ

- 1994;44(2):197–200.
9. Abreu M., Johnson K., Chung C.B. et al. Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging, and histologic study in cadavers. *Skeletal Radiol* 2004;33:392–8.
10. Filippucci E., Gutierrez Riveros M., Georgescu D. et al. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cart* 2009;17:178–81.
11. Frediani B., Flippou G., Falsetti P. et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann Rheum Dis* 2005;64:638–40.
12. Flippou G., Frediani B., Gallo A. et al. A «new» technique for the diagnosis of chondrocalcinosis of the knee: sensitivity and specificity of high-frequency ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1126–8.
13. Falsetti P., Frediani B., Acciai C. et al. Ultrasonographic study of Achilles tendon and plantar fascia in chondrocalcinosis. *J Rheumatol* 2004;31:2242–50.
14. Richette P., Bardin T., Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology* 2009;48(7):711–5.
15. Neame R.L., Carr A.J., Muir K. et al. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003;62:513–8.
16. Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A. et al. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol* 1989;16:1241–5.
17. Sanmarti R., Panella D., Brancos M.A. et al. Prevalence of articular chondrocalcinosis in elderly subjects in a rural area of Catalonia. *Ann Rheum Dis* 1993;52:418–22.
18. Saadeh C. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Medscape*, 09.2009.
19. Derfus B.A., Kurian J.B., Butler J.J. et al. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol* 2002; 29; 570–4.
20. Nalbant S., Martinez J.A., Kitumnuaypong T. et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:50–4.
21. Viriyavejkul P., Wilairatana V., Tanavalee A. et al. Comparison of characteristics of patients with and without calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease who underwent total knee replacement surgery for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 2007;15:232–5.
22. Mitseyama H., Healey R.M., Terkeltaub R.A. et al. Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging rather than osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* 2007;15:559–65.
23. Muehlieman O., Li J., Aigner T. et al. Association between crystals and cartilage degeneration in the ankle. *J Rheumatol* 2008;35:1108–17.

Болезнь Педжета: современные методы лечения

Ю.Л. Корсакова
РМАПО, Москва

Болезнь Педжета — хроническое локальное заболевание костей, входящее в группу метаболических остеопатий, при котором возникают очаги перестройки костной ткани в одной или нескольких костях. Для заболевания характерны появление боли в костях, развитие деформации скелета, или, например, потери слуха, возникающей из-за поражения костей черепа, или артроза тазобедренных либо коленных суставов, переломов костей конечностей и, реже, саркомы или гигантоклеточной опухоли. Доказано, что бисфосфонаты могут эффективно контролировать активность болезни Педжета, так как они ингибируют функцию остеокластов. При назначении этих препаратов уменьшается интенсивность боли в костях, снижается уровень биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования, появляется возможность замедлить или повернуть вспять раннюю остеолитическую фазу болезни. В лечении болезни Педжета перспективно применение золендроновой кислоты (Акласты, 5 мг) — нового гетероциклического аминокислотсодержащего бисфосфоната, обладающего достоверно большей эффективностью по сравнению с использовавшимися ранее антирезорбтивными средствами.

Ключевые слова: болезнь Педжета, бисфосфонаты, золендроновая кислота.

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова julia_06@mail.ru

PAGET'S DISEASE: CURRENT TREATMENT MODALITIES

Yu.L. Korsakova

Russian Medical Academy for Postgraduate Education

Paget's disease is a chronic local bone disease included into a group of metabolic osteopathies in which rearrangement foci emerge in one or several bones. The disease is characterized by the appearance of ostealgia, skeletal deformity, or, for example, hearing loss occurring with skull lesion or hip or knee arthrosis and, less frequently, sarcoma or giant cell tumor. There is evidence that bisphosphonates may control the activity of Paget's disease as they inhibit the function of osteoclasts. The use of these drugs reduces the intensity of ostealgia and the level of biochemical markers for bone resorption and osteogenesis and can decelerate or reverse the early osteolytic phase of the disease. It is promising to use of zoledronic acid (Aclasta, 5 mg), a new heterocyclic amino-containing bisphosphonate that has a significantly higher efficacy than previously used antiresorptive agents.

Key words: Paget's disease, bisphosphonate, zoledronic acid.

Contact: Yulia Leonidovna Korsakova julia_06@mail.ru

ЛЕКЦИЯ

Болезнь Педжета (деформирующий остит, деформирующая остеодистрофия, деформирующий остоз) — хроническое локальное заболевание костей, относящееся к группе метаболических остеопатий. Характеризуется перестройкой костной ткани, в ходе которой первоначально развивающаяся резорбция сменяется избыточным хаотичным и неполноценным костеобразованием. Очаги перестройки отмечаются в одной или нескольких костях, могут увеличиваться и приводить к деформации скелета.

Впервые заболевание описал в 1877 г. James Paget (1814—1899). Автор использовал термин «деформирующий остит» (*osteitis deformans*) [1]. Он 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 выяснить трудно вследствие зачастую бессимптомного течения заболевания, особенно характерного для монооссального поражения (когда частота скрытого течения достигает 90%) [2—5].

У части больных болезнь Педжета выявляется случайно, при обнаружении повышенного уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) или при рентгенологических исследованиях костей по поводу каких-либо патологических процессов. Заболевание может протекать бессимптомно, но у части пациентов наблюдаются боль в костях, деформация скелета, или, например, потеря слуха из-за поражения костей черепа, или артроз тазобедренных либо коленных суставов, переломы костей конечностей и, реже, саркома или гигантоклеточная опухоль.

Распространенность болезни Педжета зависит от возраста, пола, а также географического региона. Болезнь Педжета чаще всего встречается у пациентов старше 50 лет, хотя может развиваться и у более молодых людей. Она распространена в основном среди жителей Восточной и Северной Европы и в областях, куда иммигрировали европейцы (например, в США, Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке), и редко встречается в Скандинавии, Азии и Африке, а также среди афроамериканцев. Заболеваемость наиболее высока в Англии (4,6%), Австралии и Новой Зеландии (3—4%), Франции (2,4%), несколько ниже она в Ирландии (0,7—1,7%), Испании и Германии (1,3%), существенно ниже — в Италии, Греции (0,5%) и особенно в Норвегии и Швеции (0,3%). Крайне редко болезнь Педжета регистрируется в Центральной Африке (0,01—0,02%), и почти неизвестна она в странах Азии.

Эпидемиология этого заболевания в нашей стране изучена мало, однако по крайней мере в европейской части РФ она не является редкостью. Несколько чаще болеют мужчины [4]. Доминантный, рецессивный типы наследования и семейные формы выявляются в 1,1—30% случаев и характеризуются более тяжелым течением. D.H. Collins отметил, что частота деформирующего остита в преклонном возрасте (после 80 лет) достигала 10% [6]. Существует много описаний отдельных случаев болезни Педжета в среднем и даже молодом возрасте, но раннее начало заболевания все же считается нетипичным.

Этиология заболевания неизвестна. Предполагали, что этиологическими факторами являются вирус кори, респираторно-синцитиальный вирус и вирус чумы собак. По мнению сторонников вирусной теории, одним из этиологических факторов может оказаться инфицирование костной ткани парамиксовирусами [7, 8]. Распространенность парамиксовирусов довольно широка, они могут длительно персистировать в тканях у клинически здоровых людей. Например, методом полимеразной цепной реакции РНК вируса кори удалось обнаружить в различных органах почти в половине случаев аутопсий [9]. Однако остается недоказанным наличие транскриптов парамиксовирусов в костной ткани при болезни Педжета. В пользу вирусной теории в большей степени свидетельствуют косвенные данные. Интересно, что трансдукция предшественников остеокластов животных вирусными векторами, содержащими генетический материал парамиксовирусов, увеличивала экспрессию белка р62 (секвестосомы 1), SQSTM1/P62, вызывала образование остеокластоподобных клеток с выраженными изменениями, аналогичными таковым в остеокластах у пациентов с болезнью Педжета, и схожей морфологической и гистоморфометрической картиной *in vitro* и *in vivo*. Попытки выявить признаки вирусной инфекции у больных деформирующим оститом удавались не всегда, а вирусные включения, напоминающие обнаруженные при болезни Педжета, наблюдаются в клетках костной ткани при гигантоклеточной опухоли, пикнодизостозе, остеопетрозе и первичном оксалозе. Наличие вирусоподобных включений может просто отражать тот факт, что кость, пораженная болезнью Педжета, вероятно, более восприимчива к инфицированию такими вирусами.

Особого внимания заслуживает изучение генетической предрасположенности к развитию данного заболевания. С помощью изотопного сканирования скелета показано, что бессимптомные изменения хотя бы у одного из родственников первой степени родства выявляются очень часто — примерно в 40% случаев. Семейно-генетические исследования позволили установить, что риск возникновения болезни Педжета у родственников первой степени родства увеличен в 7 раз. Была выявлена связь с одним из локусов (q21—22) 18-й хромосомы при деформирующем остите. Высказано предположение о том, что болезнь Педжета может возникать в случае разных мутаций одного гена или семейства генов. Отсутствие обязательной ассоциации с локусом 18q21—22 указывает, однако, что генетическая предрасположенность к болезни Педжета, скорее всего, гетерогенна и, возможно, существует как минимум еще один локус предрасположенности, который предстоит открыть [10].

При болезни Педжета наблюдается нарушение ремоделирования костной ткани. Остеокластами осуществляется усиленная резорбция кости, что ведет к компенсаторному увеличению образования новой костной ткани. Вновь образованные костные структуры хаотичны, формируется грубоволокнистая, избыточно васкуляризированная костная ткань, 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 болезни Педжета напоминает мозаику с хаотично расположенными зонами аномальной, вновь образованной волокнистой костной тка-

ЛЕКЦИЯ

ни, очагами пластинчатой кости и участками резорбции. Мозаичность структуры нередко наблюдается на значительном протяжении пораженной кости [2]. В последние годы выявлена ключевая роль в остеокластогенезе и функционировании остеокластов системы рецептор—активатор ядерного фактора каппа-B (RANK), его лиганда (RANKL), остеопрогерина (OPG). Предполагается, что нарушение соотношения RANK/RANKL/OPG при болезни Педжета может быть ведущим патогенетическим звеном [11, 12]. Было установлено, что содержание RANK и OPG в крови больных повышено, а соотношение RANK/OPG увеличивается соответственно активности и распространенности заболевания и отражает активизацию процесса резорбции костной ткани [13].

При болезни Педжета в половине случаев определяется монооссальная форма заболевания [5]. Изменения отмечаются в нескольких костях (обычно несимметрично) или во многих отделах скелета. Преимущественными локализациями «педжетовских очагов» являются позвоночник, череп (почти всегда мозговой отдел), таз и длинные трубчатые кости конечностей (чаще бедренная, большая берцовая 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 поражения. 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 [14]. При поражении позвоночника чаще всего в процесс вовлекаются поясничный и крестцовый отделы скелета [15]. 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 сдавления 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 вызвать сдавление 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.

При вовлечении в процесс костей черепа наиболее частыми осложнениями являются снижение слуха [16] и шум в ушах [17]. Симптом гидроцефалии выявляется редко, даже при значительном увеличении костей черепа. Наблюдаются расширение и набухание вен в области свода и ангиодимные полоски на сетчатке (следствие местной интенсифи-

Рис. 1. Гиперостоз, искривление трубчатой кости, структурная перестройка (стрелка)

кации костного кровотока). При вовлечении в процесс верхней и нижней челюстей отмечаются нарушение прикуса и потеря зубов [18].

Деформации костей во многих случаях типичны. Пораженный сегмент конечности утолщается (рис. 1). Для длинных костей нижних конечностей характерна 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 выявляется ограничение движений в суставах, смежных с пораженной костью. Причинами этого служат искривления оси последних (например, проксимального отдела бедренной кости по типу «пастушьей палки»), деформации метаэпифизарных отделов, тяжелые деформирующие артрозы; повыша-

ется частота переломов длинных костей. При развитии болезни Педжета в костях таза встречается серьезное осложнение — коксартроз, а порой — перелом шейки бедренной кости [19]. Примерно в 1/3 случаев переломов бедренной кости отмечаются подвертельные или шейечные переломы. Типичным переломам могут предшествовать так называемые щелевые, неполные переломы. В большинстве случаев процесс сращения происходит без отклонений от нормы, в обычные сроки.

При болезни Педжета возможно развитие сарком (преимущественно остеосарком, но также фибросарком и хондросарком) [20]. Саркомы возникают менее чем у 1% больных, развиваясь в старых «педжетовских очагах», расположенных в костях таза, бедренной и плечевой кости [21]. Гигантоклеточные опухоли встречаются реже, чем саркома, и обычно беззлобны [22]. В очаги поражения при болезни Педжета, в которых имеет место усиленный кровоток, могут метастазировать карциномы.

Выделяют три стадии болезни Педжета: 1) начальная, или стадия разрежения; 2) промежуточная, или стадия уплотнения; 3) стадия стабилизации, или грубо trabecular перестройки. В начальной стадии болезнь Педжета может протекать бессимптомно, эта стадия характеризуется повышением уровня щелочной фосфатазы. Бессимптомный вариант выявляется обычно случайно, при анализе рентгеновских снимков, сделанных по другому поводу, или в процессе поиска объяснений повышенного 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, приво-

Рис. 2. Утолщение свода черепа, очаги дезорганизации костной ткани

дящие 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. Скопления грубых костных балок ориентируются как по ходу 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.

Рентгенологические проявления заболевания в большинстве случаев характерны и отражают стадийность патологического процесса. Поражение длинных костей обычно возникает в метadiafize в виде одного или нескольких очагов резорбции, истончающих кортикальный слой со стороны эндоста. Граница между непораженной и измененной костью резко очерчена и носит название «V-образного фронта резорбции».

Начальная стадия в пораженной губчатой костной ткани тел позвонков, костей таза на рентгенограммах не проявляется. Промежуточная стадия характеризуется груботрабекулярной перестройкой костной структуры. Пораженные позвонки уплощаются, одновременно увеличиваясь в поперечнике, сглаживается их талия. Наиболее разрежена и кистовидно изменена структура внутренних отделов их тел, тогда как уплотнение затрагивает периферические отделы, что ведет к развитию симптома «рамы». В заключительной стадии нарастают деформации, патологические изменения костной структуры. Гетеротопические оссификаты постепенно становятся плотными и массивными. При поражении расположенных рядом позвонков оссифицированная передняя продольная связка и массивные остеофиты по боковой поверхности тел позвонков превращают их в единый конгломерат. Утолщение и деформация дужек и отростков позвонков, увеличение переднезадних размеров их тел во многих случаях ведут к сужению и деформациям спинномозгового канала [23].

Поражение костей свода черепа начинается с формирования зоны изолированного остеолита диаметром несколько сантиметров, с четкими фестончатыми контурами (*osteolysis circumscripta*). Зона остеолита распространяется вширь, занимая значительные участки свода черепа, в ее центре формируются бесструктурные участки уплотненной кости. Свод черепа утолщается, его поверхность становится бугристой, размеры увеличиваются (рис. 2). В стадии стабилизации остеосклеротические изменения преобладают и имеют весьма характерный «ватный» рисунок. Свод утолщен до 1,5–2 см, редко больше. Турецкое седло, передняя черепно-мозговая ямка уплощены, тогда как задняя может провисать.

При радионуклидном исследовании с препаратами технеция обнаруживаются очаги гиперфиксации. Этот метод наиболее чувствителен, но неспецифичен [3].

При деформирующем остите в зависимости от степени активности и распространенности процесса повышаются суточная экскреция оксипролина с мочой и активность ЩФ в крови, отражающие, соответственно, интенсивность резорбции и образования костной ткани. У пациентов с наиболее высокими величинами ЩФ (они могут превышать нормальный уровень в 5–10 раз), как правило, отмечается полиоссальная форма заболевания с поражением черепа. Регулярное наблюдение за этими параметрами позволяет оценивать течение заболевания и эффективность терапии [2].

Сердечно-сосудистые заболевания традиционно имеют место у людей старшего возраста, страдающих болезнью Педжета. Увеличение сердечного выброса коррелирует с увеличением числа вовлеченных в патологический процесс костей, что, возможно, обусловлено усилением кровоснабжения в очагах поражения [24]. Несмотря на это, застойная сердечная недостаточность встречается нечасто. Кальцификация аорты, подвздошных, бедренных, ягодичных и тазовых артерий наблюдается с такой же частотой, как и в сопоставимой по возрасту группе контроля [25], причина этого пока неизвестна. Имеются сообщения о наличии при деформирующем остите кальцификации аорты [26] и межжелудочковой перегородки [27].

При болезни Педжета выявляются различные метаболические нарушения. Например, гиперкальциемия наблюдается при полиоссальном поражении, что может быть обусловлено иммобилизацией больного [28]. Постельный режим приводит к повышению резорбции костной ткани и нарушает структуру костей. Гиперкальциемия встречается у пациентов с болезнью Педжета, у которых был выявлен первичный гиперпаратиреозидизм [29]. Одним из симптомов деформирующего остита также является гиперкальциурия, однако мочекаменная болезнь выявляется редко [30]. Гиперурикемия встречается чаще у мужчин, может быть обусловлена усилением метаболизма нуклеарных кислот в зонах поражения [19]. Может развиваться подагра, что подтверждается данными литературы.

Патологическое усиление ремоделирования костной ткани характеризуется значительным увеличением таких биохимических показателей, как активность общей ЩФ сыворотки крови и ее костного изофермента, экскреция дезоксипиридинолина и пиридинолина, суточная экскреция 4-гидроксипролина с мочой.

ЛЕКЦИЯ

У части (примерно 10%) больных, преимущественно с монооссальной формой заболевания, активность ЩФ не превышает верхней границы нормы. При множественном поражении скелета и высокой активности патологического процесса этот показатель увеличен в 2—5 раз и более. Уровни экскреции дезоксипиридинолина и 4-гидроксипролина у большинства пациентов (>95%) повышены в 2—5 раз, а иногда и более.

У части пациентов отмечаются нарушения кальциевого гомеостаза, связанные с резкой активизацией ремоделирования костной ткани, — как гипокальциемия и изменения суточной экскреции кальция, так и транзиторная гиперкальциемия [4].

Болезнь Педжета приходится дифференцировать с рядом других патологических состояний: первичными и вторичными злокачественными опухолями, миеломной болезнью, гемангиомой тела позвонка, генерализованным гиперостозом (болезнь Энгельманна) и др. При проведении дифференциальной диагностики болезни Педжета следует учитывать стадийность, присущую как патологическому процессу в целом, так и каждому из очагов, часто полиоссальный характер поражения, а также проводить адекватный объем обследования с применением современных лучевых и биохимических методов.

Со времени описания заболевания Д. Педжетом в 1877 г. до применения кальцитонина, первого эффективного антирезорбтивного препарата, лечение этого заболевания было весьма разнообразным, но неэффективным [31]. Препараты, содержащие мышьяк, карбонат магния, ацетат алюминия, анаболические стероиды, фолиевая кислота, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота, глюкокортикоиды, адренокортикотропный гормон, флюорид натрия, фосфат натрия и глюкагон — все эти медикаменты назначались небольшому числу больных без заметного улучшения их состояния. Впоследствии появились эффективные методы лечения, способствующие снижению активности болезни: внутривенное введение митрамицина [32] и подкожное введение нитрата галлия [33]. Однако потенциальная токсичность этих препаратов ограничивала их широкое использование.

Лечение болезни Педжета следует проводить при наличии следующих показаний [2]: интенсивные болевые ощущения (обусловленные самим заболеванием, а не его осложнениями), поли-, моно- и олигооссальные формы болезни 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 признаков 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 высокого риска послеоперационной кровопотери).

Первым эффективным препаратом для лечения болезни Педжета явился кальцитонин лосося [34] (см. таблицу). Его назначение способствует быстрому улучшению показателей резорбции костной ткани, уменьшению интенсивности болевого симптома и особенно эффективно при остеолитических процессах в кости. Нежелательные явления в виде покраснения лица, тошноты, нефролитиаза или аллер-

гических реакций встречаются довольно редко, более чем у 50% больных выявляются антитела к инородному белку [35]. Длительное применение препаратов кальцитонина ограничено, не достигается полная ремиссия, они не накапливаются в костной ткани и на фоне терапии возможно развитие вторичной резистентности.

Доказано, что бисфосфонаты могут эффективно контролировать активность болезни Педжета, так как они ингибируют функцию остеокластов. При их назначении уменьшается интенсивность боли в костях, снижается уровень биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования, появляется возможность замедлить или сделать обратимой раннюю остеолитическую фазу болезни. Будущие исследования должны установить, могут ли эти препараты, если использовать их на ранней стадии заболевания, предотвращать осложнения при асимптомном течении болезни Педжета.

Спустя некоторое время после появления кальцитонина было сообщено об эффективности первого препарата из семейства бисфосфонатов — этидроната — аналога неорганического пирофосфата, являющегося необходимым фактором, участвующим в процессе минерализации [36]. 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. К первому поколению относятся этидронат и клондронат, ко второму — тилудронат, памидронат и алендронат, а к третьему — ризедронат.

Все бисфосфонаты, принимаемые внутрь, имеют плохую, нестабильную всасываемость (1—10% принимаемой дозы), на которую существенно влияют ряд пищевых продуктов и напитки. Рекомендуется принимать бисфосфонаты за 30 мин до еды и не употреблять в ближайшие после их приема часы молочные продукты, препараты кальция и железа. Для предотвращения «химического» эзофагита следует запивать препарат водой и находиться в вертикальном положении около 30 мин. Это особенно важно при лечении этидронатом и алендронатом и менее существенно при использовании бисфосфоната третьего поколения ризедроната.

Лучшие результаты дает внутривенное введение бисфосфонатов. Лечение обычно осуществляют курсами по 3—6 мес. При внутривенном введении бисфосфонатов большее значение имеет суммарная доза, а не длительность воздействия.

У ряда пациентов со временем развивается резистентность к применяемому препарату, которую приходится преодолевать либо повышением дозы, либо назначением другого бисфосфоната. Феномен резистентности обусловлен индивидуальными различиями остеокластогенеза и метаболизма остеокластов отчасти вследствие особенностей строения и экспрессии вовлеченных в них генов, анализ которых может в будущем помочь в индивидуальном подборе лекарств. Ответ на резорбтивную терапию ослаблен у обладателей варианта bb BsmI генотипа рецептора витамина D. Носители аллели 511CC гена IL1b резистентны к этидронату в 60% случаев, к ризедронату и тилудронату — в 50%. Для аллели 3953 T/C этого же гена отмечена резистентность к этидронату в 39% случаев, тилудронату — 37%, ризедронату — в 4% [38].

ЛЕКЦИЯ

Рекомендуемые начальные курсы и дозы препаратов [14, 37]

Препарат	Доза
Кальцитонин лосося	Внутримышечно по 100 ЕД ежедневно или через день на протяжении 6—18 мес
Этидронат (Ксидифон)	5—20 мг/кг массы тела в течение 6 мес с последующим интермиттирующим режимом (в большинстве стран — 5 мг/кг)
Тилудронат	По 400 мг в день в течение 3 мес
Памидронат (Аредиа)	Внутривенно капельно по 30—60 мг, от 90 до 210 мг (в тяжелых случаях до 360 мг) на курс
Алендронат (Фосамакс)	По 1 таблетке (40 мг) в день в течение 3—6 мес
Ризедронат (Актонель)	По 1 таблетке (30 мг) в день в течение 2 мес
Золедронат (Акласта)	Внутривенная инфузия 5 мг (Акласта) однократно с возможным повторным введением через 12 мес

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 ИЛ 6 в крови). Развитие остеомаляции при лечении этидронатом может проявляться болью 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). На фоне лечения памидронатом возможно развитие увеита и/или склерита [39].

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. Этот препарат — потенциально наиболее эффективный среди бисфосфонатов. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани. После внутривенного введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в кости и, подобно другим бисфосфонатам, локализуется преимущественно в местах костной резорбции. Первоначально золедронат был одобрен для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых выявлена гиперкальциемия и/или метастазы в кости. Механизм влияния препарата на резорбцию костной ткани носит комплексный, сложный характер. Золедроновая кислота блокирует фarnезилпиррофосфатсинтазу, нарушая внутриклеточный метаболизм мевалоновой кислоты, что ведет к резкому снижению резорбирующей активности остеокластов и уменьшению их числа за счет стимуляции апоптоза [40]. Золедронат способен тормозить остеокластогенез, ограничивая пролиферативную активность клеток за счет блокирующего влияния на их деление в G1/S-фазе клеточного цикла, опосредованного через p38 митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК). Золедронат способен снижать риск развития осложнений при болезни Педжета. Препарат оказывает влияние на различные эта-

пы канцерогенеза, активизирует противоопухолевый иммунитет. Нельзя исключить, что при своевременном назначении он способен уменьшить риск малигнизации у пациентов с болезнью Педжета [41, 42].

Было проведено рандомизированное двойное слепое клиническое исследование лечения болезни Педжета, в котором сравнивалась эффективность 5 мг золедроната, вводимого однократно внутривенно в течение 15 мин, со стандартным приемом ризедроната, который больные принимали внутрь в дозе 30 мг ежедневно в течение 2 мес. К 6-му месяцу исследования уровень ЩФ нормализовался у 88% пациентов, принимавших золедронат, и только у 58% получавших ризедронат. Спустя 12 мес вновь был выявлен повышенный уровень ЩФ только у 1 из 113 пациентов, леченных золедронатом, и у 21 из 82 больных, принимавших ризедронат. Частота возникновения нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была одинакова в группах Акласты и ризедроната. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гриппоподобный синдром, повышение температуры, миалгии, которые возникали в течение первых 3 дней после введения Акласты и связаны с внутривенным введением азотсодержащих бисфосфонатов. В основном они были легкой и средней степени выраженности и в большинстве случаев проходили в течение 4 дней. В последующем частота нежелательных явлений в группах не различалась [43]. Через 2 года после однократного лечения золедронатом почти у всех больных сохраняется низкий уровень активности заболевания [44]. В последующем было установлено [45], что инфузия золедроната способствует поддержанию в течение 3 лет нормального уровня показателей, характеризующих активность болезни Педжета.

Пликамицин (прежнее название — митрамицин), относящийся к группе противоопухолевых антибиотиков, оказывает селективное и выраженное действие на остеокласты. Характеризуется мощным и быстрым эффектом. 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. Пликамицин должен применяться при болезни Педжета как резервный препарат в самых тяжелых, резистентных случаях или когда необходим быстрый эффект (например, при недавнем развитии компрессии нервных стволов). Это обусловлено гепатотоксическим и нефротоксическим действием препарата, а также возможностью развития тромбоцитопении. Пли-

ЛЕКЦИЯ

камицин применяется внутривенно (в виде длительных инфузий) в дозе 10—15—25 мкг/кг не более 10 дней. Известен также болюсный способ введения этого препарата (по 25 мкг/кг каждые 2—3 нед).

Оперативное лечение применяется при развитии вторичных артрозов, необходимости проведения корригирую-

щих остеотомий. Развитие компрессионного спинального синдрома при поражении позвоночника (в наших наблюдениях — 1% случаев) требует выполнения декомпрессионной ламинэктомии. Оперативное вмешательство не устраняет причины развития деформаций и переломов и должно сопровождаться консервативным лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). *Trans R Med Chir Soc* 1877;60:37—64.
2. Бунчук Н.В. Деформирующий остит: через 100 лет после Дж. Педжета. *РМЖ* 2001;9(7—8):271—7.
3. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. М.: Медицина, 2001;114—28.
4. Колондаев А.Ф. Болезнь Педжета. Клиника, диагностика, лечение: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996;168 с.
5. Колондаев А.Ф., Бурдыгин В.Н., Родионова С.С. Болезнь Педжета. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М., 1996;20 с.
6. Collins D.H. Paget's disease of bone. Incidence and subclinical forms. *Lancet* 1956;271:51.
7. Kuruhashi N., Zhou H., Reddy S.V. et al. Experimental models of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl. 2):55—7.
8. Selby P.L., Davies M., Mee A.P. Canine distemper virus induces human osteoclastogenesis through NF-kappaB and sequestosome 1/P62 activation. *Bone Miner Res* 2006;21(11):1750—6.
9. Katayama Y., Kohso K., Nishimura A. et al. Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues. *J Clin Microbiol* 1998;36(1):299—301.
10. Haslam S.I., Van Hul W., Morales-Piga A. et al. Paget's disease of bone: Evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J Bone Mineral Res* 1998;13:911—7.
11. Lucas G.J., Burns A.R., Ralston S.H. Contribution of genetic factors to the pathogenesis of Paget's disease of bone and related disorders. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl. 2):31—7.
12. Roodman G.D., Windle J.J. Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 2005;115:200—8.
13. Martini G., Gennari L., Merlotti D. et al. Serum OPG and RANKL levels before and after intravenous bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* 2007;40(2):457—63.
14. Langston A.L., Ralston S.H. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(8):955—9.
15. Hadjipavlou A.G., Gaitanis L.N., Katonis P.G. et al. Paget's disease of the spine and its management. *Eur Spine J* 2001;10:370—84.
16. Wermers R.A., Ties R.D., Atkinson E.J. et al. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:819—25.
17. Mackenzie I., Young C., Fraser W.D. Tinnitus and Paget's disease of bone. *J Laryngol Otol* 2006;120:899—902.
18. Smith B.J., Eveson J.W. Paget's disease of bone with particular reference to dentistry. *J Oral Pathol* 1981;10:233—47.
19. Franck W.A., Bress N.M., Singer F.R. et al. Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1974;56:592—603.
20. Deyrup A.T., Montag A.G., Inwards C.Y. et al. Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:942—6.
21. Mangham D.C., Davie M.W., Grimer R.J. Sarcoma arising in Paget's disease of bone: declining incidence and increasing age at presentation. *Bone* 2009;44:31—6.
22. Singer F.R., Mills B.G. Giant cell tumor arising in Paget's disease of bone: recurrences after 36 years. *Clin Orthop Relat Res* 1993;293:293—301.
23. Колондаев А.Ф., Балберкин А.В. Болезнь Педжета (деформирующий остит). *Врач* 2003;4:13—6.
24. Haworth S. Cardiac output in osteitis deformans. *Clin Sci* 1953;12:271—5.
25. Laroche M., Delmotte A. Increased arterial calcification in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2005;77:129—33.
26. Strickberger S.A., Schulman S.P., Hutchins G.M. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987;82:953—6.
27. Harrison C.V., Lennox B. Heart block in osteitis deformans. *Br Heart J* 1948;10:167—76.
28. Reifenstein E.C. Jr., Albright F. Paget's disease: Its pathologic physiology and the importance of the complications arising from fracture and immobilization. *N Engl J Med* 1944;231:343—55.
29. Gutteridge D.H., Gruber H.E., Kermode D.G. et al. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. *Calcif Tissue Int* 1999;65:427—35.
30. Nagant de Deuxchaisnes C.N., Krane S.M. Paget's disease of bone: clinical and metabolic observations. *Medicine (Baltimore)* 1964;43:233—66.
31. Singer F.R., Krane S.M. In: *Metabolic Bone Disease* (eds Avioli L. V. & Krane S. M.). New York: Academic Press, 1978;552—3.
32. Ryan W.G., Schwartz T.B., Perlia C.P. Effects of mithramycin on Paget's disease of bone. *Ann Intern Med* 1969;70:549—57.
33. Bockman R.S. et al. A multicenter trial of low dose gallium nitrate in patients with advanced Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:595—602.
34. Sturtridge W.C., Harrison J.E., Wilson D.R. Long-term treatment of Paget's disease of bone with salmon calcitonin. *Can Med Assoc J* 1977;117:1031—4.
35. Singer F.R., Fredericks R.S., Minkin C. Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. The problem of acquired clinical resistance. *Arthr Rheum* 1980;23:1148—54.
36. Khairi M.R. et al. Sodium Etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. A study of long-term results. *Ann Intern Med* 1977;87:656—63.
37. Родионова С.С., Колондаев А.Ф. Болезнь Педжета. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;37.
38. Corral-Gudino L., del Pino-Montes J., Garsia-Aparicio J. et al. 511 C/T IL1B gene polymorphism is associated to resistance to bisphosphonates treatment in Paget disease of bone. *Bone* 2006;38(4):589—94.
39. Fraunfelder F.W., Fraunfelder F.T., Jenvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003;135:219—22.
40. Merrell M.A., Warkchoure S., Lehenkari P.P. et al. Inhibition of the mevalonate pathway and activation of p38 MAP kinase are independently regulated by nitrogen-containing bisphosphonates in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2007;570(1—3):27—37.
41. Chuah C., Barnes D.J., Kwok M. et al. Zoledronate inhibits proliferation and induces apoptosis of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells. *Leukaemia* 2005;19(11):1896—904.
42. Iguchi T., Miyakawa Y., Saito K. et al. Zoledronate-induced S phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int J Oncol* 2007;31:285—91.
43. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898—908.
44. Hosking D. et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007;22:142—8.
45. Tziomalos K. et al. Persistent effect of zoledronic acid in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:464—6.