

## РАРИТЕТНАЯ НЕВРОЛОГИЯ. СЛУЧАЙ КОСТНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕДЖЕТА С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Проф. И. А. ГРИГОРОВА, доц. В. И. САЛО, А. Г. ЧЕРНЕНКО,  
доц. Л. В. ТИХОНОВА, Н. А. НИКОЛЕНКО, Е. В. ОКСЮЧЕНКО

### RARE-CASE NEUROLOGY. A CASE OF OSSEOUS PAGET'S DISEASE WITH NEUROLOGICAL DISORDERS

I. A. GRIGOROVA, V. I. SALO, A. G. CHERNENKO, L. V. TIKHONOVA, N. A. NIKOLENKO,  
E. V. OKSUCHENKO

*Харьковский государственный медицинский университет,  
Харьковская областная клиническая больница, Украина*

**Приведены основные литературные данные, касающиеся болезни Педжета, а также представлено описание клинического случая болезни Педжета.**

*Ключевые слова: болезнь Педжета, клиническая картина.*

**Main literature data about Paget's disease are reported. A clinical case of Paget disease is described.**

*Key words: Paget disease, clinical picture.*

Несмотря на то что болезнь Педжета является одним из наиболее изученных заболеваний скелета, ее диагностика и лечение в нашей стране часто сопряжены с трудностями, связанными в числе прочего с недостаточной осведомленностью отечественных врачей о данной патологии.

Болезнь Педжета выделена как нозологическая форма в 1877 г. J. Paget под названием «деформирующий остит» (*osteitis deformans*). Этиология болезни неясна. Сущностью патогенетического механизма является резко ускоренное остеокластическое рассасывание костной ткани, сопровождающееся усиленным костеобразованием в тех же участках. Вновь образованные костные структуры хаотичны и афункциональны [1, 2].

Болезнь наиболее распространена в странах Западной Европы, в Австралии и США (1–4%). Эпидемиология в нашей стране изучена слабо, но в европейской ее части болезнь Педжета не является редкостью. Заболевание затрагивает не только лиц зрелого и пожилого возраста, но и молодых (моложе 40 лет — примерно в 10% случаев). Чаще болеют мужчины. Доминантный, рецессивный типы наследования и семейные формы выявляются с частотой от 1,1 до 30% и характеризуются более тяжелым клиническим течением [1].

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 того, что заболевание зачастую протекает бессимптомно, особенно это характерно

го для монооссального поражения (частота скрытого течения достигает 90%).

Выделяется 3 стадии заболевания: начальная (стадия разрежения); промежуточная (стадия уплотнения); стадия стабилизации, или груботрабекулярной перестройки.

В начальной стадии симптоматика обычно отсутствует. Но и в последующих стадиях заболевание часто не диагностируется, так как пожилой возраст многих пациентов служит причиной отнесения ее проявлений к уже имеющейся возрастной патологии. Тем временем болезнь медленно прогрессирует и часто приводит к тяжелым осложнениям.

Первыми проявлениями являются болевой синдром и деформации пораженных отделов скелета. Болевой синдром связан с физическими нагрузками и локализуется в месте наибольшей деформации. Прогрессирующие интенсивные боли, носящие постоянный характер, не связанные с физическими нагрузками и движениями, усиливающиеся по ночам, могут говорить об озлокачествлении [1].

Деформации во многих случаях типичны. Свод черепа постепенно становится бугристым, его диаметр увеличивается. Вовлечение в патологический процесс костей лицевого скелета сопровождается развитием костного «леонтиаза». Кифосколиотическая деформация позвоночника формируется в случаях множественной локализации заболевания в позвонках, расположенных рядом.

Начальная стадия в пораженной губчатой костной ткани тел позвонков на рентгенограммах не проявляется. Промежуточная стадия характеризуется груботрабекулярной перестройкой костной структуры. Пораженные позвонки уплощаются,

одновременно увеличиваясь в поперечнике, сглаживаются 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 ведет к сужению и деформациям спинномозгового канала [3].

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, тогда как в ее центре формируются бесструктурные участки уплотненной кости. Хаотичное сочетание зон остеолита и остеосклероза в промежуточной стадии болезни придает ланкартообразный рисунок рентгенологической картине. Свод черепа утолщается, поверхность его становится бугристой, размеры увеличиваются. В стадии стабилизации остеосклеротические изменения преобладают, создавая 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 [2, 3].

В отличие от типичной рентгенологической картины (в 90–95%), резкое преобладание остеорезорбтивных или остеосклеротических изменений костной ткани может скрывать характерные признаки и симптомы. При остеолитической форме на рентгенограммах слабо выявляется разволокнение кортикального слоя (вследствие его резкого истончения или крайнего разрежения). Картина грубо trabecularной перестройки губчатой костной ткани выражена слабее. При остеосклеротической форме в утолщенном уплотненном кортикальном слое плохо прослеживается разволокнение. Грубые костные балки сливаются в целые пласты [3].

При радионуклидном исследовании с препаратами технеция обнаруживаются очаги гиперфиксации. Этот метод диагностики заболевания наиболее чувствителен, но неспецифичен.

Патологическое усиление ремоделирования костной ткани характеризуется значительным увеличением активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови и ее костного изофермента, экскреции дезоксиридинолина и пиридинолина, суточной экскреции 4-гидроксипролина с мочой.

У части (около 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 превышает верхнюю границу нормы в 2–5 и более раз. Уровни экскреции дезоксиридинолина и 4-гидроксипролина повышены у большинства пациентов (более 95%) и превышают верхнюю границу нормы чаще в 2–5 раз, иногда и более [1].

У части пациентов отмечаются нарушения кальциевого гомеостаза, связанные с резкой активизацией ремоделирования костной ткани как в виде гипокальциемии и изменений суточной экскреции кальция, так и транзиторной гиперкальциемии.

Осложнения заболевания многообразны. Наиболее часто возникают выраженные деформации пораженных костей, вторичные деформирующие артрозы смежных с ними суставов, зоны перестройки Лоозера, патологические переломы. Поражение позвонков может привести к компрессионному спинальному синдрому, сосудистой миелопатии, корешковой симптоматике. Поражение костей черепа также может вести к серьезным неврологическим осложнениям из-за сдавления черепно-мозговых нервов, развития базиллярной импрессии, уменьшения внутрочерепного объема; в большинстве случаев снижен слух [2].

Частота малигнизации составляет примерно 1%. Как правило, возникают остеогенная, реже — фибросаркома. Течение их бурное, с быстрым нарастанием болевого синдрома, частым возникновением патологических переломов на фоне прогрессирующей остеолитической деструкции пораженной костной ткани. Опухоли быстро метастазируют в другие кости, легкие.

В последние 10–15 лет достигнуты значительные успехи в консервативном лечении заболевания, связанные с введением в широкую практику мощных антирезорбтивных препаратов, позволяющих резко ограничить или полностью прекратить извращенную ускоренную резорбцию в патологических очагах. Показанием к проведению патогенетически обоснованного консервативного лечения служит выявление заболевания в любой стадии и любой локализации, характеризующегося существенной активностью патологического процесса, по данным рентгенологического, биохимического, радионуклидного либо патоморфологического методов обследования.

В случае активного течения болезни Педжета показано назначение современных бисфосфонатов. Наиболее показаны памидронат (аредия) или вводимый в настоящее время в широкую практику золедронат (зомета). При менее активном патологическом процессе могут применяться тилудронат, алендронат, ризедронат, клодронат, этидронат, ксидифон.

На фоне лечения современными бисфосфонатами в абсолютном большинстве (примерно 95%) случаев отмечается явный положительный эффект. Уменьшается выраженность клинических про-

явлений вплоть до полного исчезновения жалоб. На рентгенограммах разволокненный кортикальный слой и губчатая костная ткань становятся более структурными и плотными, прекращаются распространение границ патологических очагов и нарастание деформаций костей, остеолитический «фронт V-образной резорбции» становится слабо различимым. В первые недели лечения нормализуются показатели экскреции гидроксипролина и дезоксипиридинолина, а через 2–3 мес — активности ЩФ. Достижимая при лечении аминоксидирующими бисфосфонатами длительная биохимическая ремиссия заболевания (более года) свидетельствует о практически полном угнетении активности патологического процесса.

Если через 3–4 месяца после введения бисфосфоната биохимические маркеры ремоделирования остаются существенно повышенными, показан повторный курс лечения [1, 2].

В случае умеренной активности патологического процесса может применяться лососевый кальцитонин (миакальцик). У части пациентов назначение этого препарата сопровождается наиболее выраженным клиническим эффектом вследствие его центрального анальгетического действия. Однако стойкого угнетения патологического процесса не достигается: после отмены препарата практически во всех случаях активность заболевания быстро возвращается к прежнему уровню.

Больным противопоказана физиотерапия, манипуляционные мероприятия на позвоночнике. Отрицательная рентгенологическая динамика, прогрессирование неврологической симптоматики требуют постоянного ношения разгрузочного корсета типа Гессинга.

Развитие компрессионного спинального синдрома при поражении позвоночника требует выполнения оперативного вмешательства — декомпрессивной ламинэктомии. При болезни Педжета гораздо чаще развивается сосудистая миелопатия, требующая консервативного, а не оперативного лечения [1, 2].

Мы наблюдали случай болезни Педжета с неврологическими расстройствами.

Больная С., 1948 года рождения, обратилась с жалобами на постоянную головную боль ноющего, распирающего характера, которая усиливается после длительной нагрузки и при изменении погодных условий, периодическое головокружение, тошноту, позывы на рвоту, шаткость при ходьбе, повышенную раздражительность, быструю утомляемость, плохой сон и аппетит, периодические судороги и онемение в правой руке, лице и в нижних конечностях без потери сознания, боли в спине, слабость в ногах, частые позывы на мочеиспускание.

Заболела в возрасте 48 лет, когда впервые начали беспокоить головные боли, тошнота, утомляемость, боли в спине, повышенная раздражительность, позже присоединились головокружения, шаткость при ходьбе. В 1997 г. была диагности-

рована болезнь Педжета. Лечилась по месту жительства, проводилась терапия бисфосфонатами в больших дозах. В 53 года появились периодические судороги и онемение в правой руке, лице и в ногах без потери сознания. В последние три года состояние ухудшилось: усилились головные боли, начали беспокоить слабость и боли в ногах, императивные позывы.

Окончила 10 классов, профтехучилище. Работала швеей. С 49 лет является инвалидом II группы, не работает. Отмечает частые острые респираторные заболевания. Замужем. Имеет двоих детей. Подобное заболевание у родственников отрицает.

При объективном осмотре больная С. пониженного питания, глазные щели  $s = d$ , ослаблен акт конвергенции, наблюдаются среднеразмашистый нистагм при взгляде в стороны, пальпация глазных яблок болезненна, ригидность мышц затылка. Легкая асимметрия носогубных складок, язык по средней линии, речь скандированная. Глотание не нарушено, фонация мягкого неба достаточна, глоточный рефлекс в норме. Отмечается атрофия мышц нижних конечностей. Мышечный тонус снижен в нижних конечностях. Мышечная сила в ногах снижена до 3 баллов. Сухожильные рефлексы с рук  $s = d$ , торпидны, коленные  $s = d$ , торпидны, ахиллов рефлекс справа резко снижен, слева отсутствует. Выраженная болезненность при пальпации паравертебральных точек в нижнегрудном, поясничном и крестцовом отделах позвоночника, положительный симптом Ласега с двух сторон. Отмечается шаткость при ходьбе, которая усиливается при ходьбе с закрытыми глазами. При выполнении пальце-носовой и коленно-пяточной проб выявляется выраженное интенционное дрожание. Наблюдаются дисметрия, адиадохокинез, выраженная атаксия в позе Ромберга. Память снижена. Определяется кифосколиотическая деформация позвоночника, увеличение размеров черепа.

В неврологической клинике проведены дополнительные обследования: клинические анализы, электрокардиография, эхокардиография без особенностей. При проведении биохимических исследований выявлено повышение активности щелочной фосфатазы. При проведении ультразвукового исследования печени патологии не обнаружено, специфические пробы печени в пределах нормы.

На рентгенографии черепа свод черепа резко утолщен (до 2 см), бугристый, преобладают хлопьевидные остеосклеротические изменения, преобладающие ему характерный «ватный» рисунок.

При проведении рентгенографии позвоночника в грудном отделе выявляется уплощение и увеличение в поперечнике позвонков, определяется симптом «рамы», в пояснично-крестцовом отделе дужки и отростки позвонков утолщены и деформированы, увеличены переднезадние размеры их тел, спинномозговой канал сужен и деформирован на уровне L1–S3.

При проведении МР-томографии визуализируется атрофия больших полушарий головного мозга,

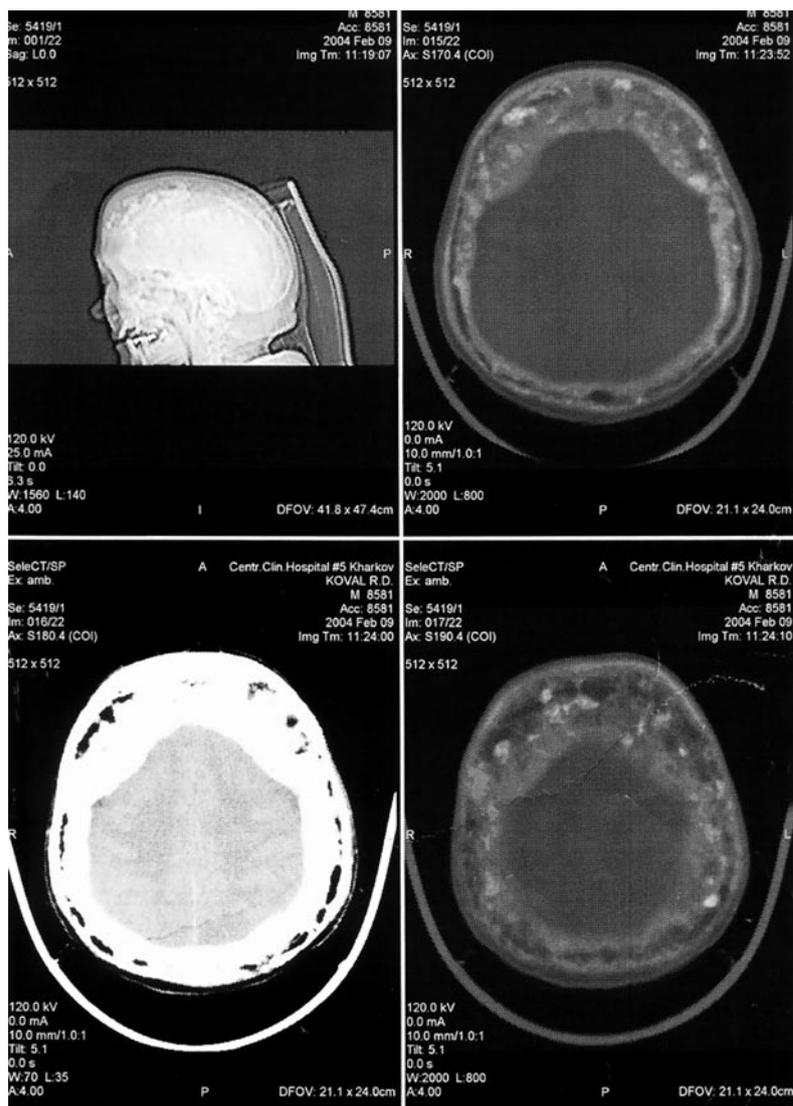


Рис. МР-томография больной С.

умеренно выраженная атрофия продолговатого мозга, моста, мозжечка; свод черепа утолщен до 1,7–2 см, бугристый, преобладают хлопьевидные остеосклеротические изменения (рис.).

На ЭЭГ выявляются диффузно-ирритативная и эпилептическая активность в центральной области левого полушария.

Больная консультирована врачом Харьковского специализированного медико-генетического центра.

На основании жалоб, анамнеза болезни, особенностей фенотипа, оценки соматического, неврологического статусов, дополнительных методов обследования был поставлен диагноз: болезнь Педжета с явлениями энцефаломieloполирадикулоневропатии с нижним парапарезом, выраженным корешковым болевым синдромом, частыми приступами сенсо-моторной джексоновской эпилепсии, интракраниальной гипертензией, периоди-

ческими окклюзионными атаками; астеническое состояние.

Больной проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, включающая следующие препараты: кальцитонин, серноокислая магнезия, нейрорубин, финлепсин, ксефокам, актовегин, мексидол. На фоне проводимой терапии у больной отмечалось незначительное улучшение состояния.

#### Литература

1. Мислицький В. Ф., Пішак В. П., Проняев В. І. Спадкові синдроми.— Чернівці, 1998.— 307 с.
2. Болезни нервной системы: Рук. для врачей: В 2-х т.— Т. 2 / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульдмана. 3-е изд., перераб. и доп.— М.: Медицина, 2003.— 512 с.
3. Лагунова И. Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета.— М.: Медицина, 1989.

Поступила 18.10.2007