

## ПОРАЖЕНИЕ ВИСОЧНОЙ КОСТИ ПРИ КОСТНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕДЖЕТА КАК ПРИЧИНА ТУГОУХОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

С.А. Иванов<sup>1</sup>, С.Г. Журавский<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

© С.А. Иванов, С.Г. Журавский, 2018

Костная болезнь Педжета является локальным нарушением ремоделирования костной ткани. Характер осложнений заболевания зависит от особенностей вовлеченных участков, в которых развиваются функциональные и структурные нарушения. К наиболее распространенным неврологическим осложнениям относится двухстороннее снижение остроты слуха из-за поражения височных костей. Клиническая картина тугоухости у пациентов с костной болезнью Педжета очень похожа на пресбиакузис. Прогрессирующее снижение слуха можно стабилизировать при эффективном лечении костной болезни Педжета. Пациентам с тяжелой степенью тугоухости следует рекомендовать кохлеарную имплантацию.

**Ключевые слова:** костная болезнь Педжета; височная кость; снижение слуха; пресбиакузис.

## THE DEFEAT OF THE TEMPORAL BONE IN PAGET'S DISEASE AS A CAUSE OF HEARING LOSS IN ELDERLY AND SENILE AGE

S.A. Ivanov<sup>1</sup>, S.G. Zhuravskii<sup>2</sup><sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Paget's disease of bone is a localized disorder of bone remodeling. These functional and structural alterations, interacting with the specific characteristics of the site of involvement, account for most of the complications of the disease. Bilateral progressive hearing loss is the most frequently encountered complication of Paget's disease, because of the involvement of the temporal bones. There may be difficulty in distinguishing patients with presbycusis from those with Paget's disease-related hearing loss. Pagetic hearing loss seems to be stabilized by effective medical treatment. For patients with severe hearing loss, cochlear implantation may be recommended.

**Keywords:** Paget's disease of bone; temporal bone; hearing loss; presbycusis.

### Введение

Более 140 лет назад британский хирург и патологоанатом сэр Джеймс Педжет впервые описал болезнь с характерным локальным поражением костей [1]. И несмотря на высокую распространенность костной болезни Педжета (КБП), особенно среди европейцев, ее точные причины до сих пор неизвестны, более того заболевание редко диагностируется врачами первого контакта из-за недостаточной информированности [2, 3]. Клиническая картина КБП многообразна и во многом зависит

от локализации «педжетовских очагов», хотя обычно протекает с минимальными клиническими проявлениями [2]. Поскольку пирамида височной кости и капсула внутреннего уха часто вовлекаются в патологический процесс, одним из самых распространенных неврологических осложнений деформирующего остеоита является тугоухость [4]. Так как снижение остроты слуха после 50 лет может быть единственной жалобой пациента с КБП, врач обычно относит это к возраст-ассоциированной тугоухости — пресбиакузису, в то время как раннее назначение

препаратов из группы бифосфонатов пациентам с КБП, осложненной тугоухостью, может остановить прогрессирующее снижение остроты слуха [5–7].

### Костная болезнь Педжета

**Определение.** КБП, или деформирующий остеоит, — невоспалительная метаболическая патология скелета, характеризующаяся локальным увеличением резорбтивной активности остеокластов, что ведет к компенсаторному повышению активности остеобластов. При этом формируется грубоволокнистая, избыточно васкуляризированная костная ткань [2, 3, 8].

**Этиология и патогенез.** Точная причина первичного повышения резорбтивной активности остеокластов при КБП неизвестна. В научной литературе доминируют две теории возникновения деформирующего остеоита: генетическая и вирусная [2]. Более чем в 30 исследованиях была показана связь КБП и хронической парамиксовирусной инфекции, в том числе вируса кори [2, 9, 10]. Большое количество работ посвящено влиянию наследственных факторов на развитие деформирующего остеоита. По данным клинических исследований, от 15 до 30 % пациентов с КБП имеют положительный семейный анамнез [2]. Наследование происходит в основном по аутосомно-доминантному паттерну [11]. Наличие у родственников пациента первой степени родства КБП в 7 раз увеличивает риск развития деформирующего остеоита [12]. Среди генов, повреждение которых связывают с развитием КБП, наиболее изучен секвестосом 1 (p62). Известно, что белок p62 играет важную роль в избирательной аутофагии [13, 14]. Нарушение функции белка p62 связывают также с развитием многих других болезней, чей патогенез включает образование токсичных белковых агрегатов, особенно нейродегенеративных и печеночных заболеваний [15, 16].

Патоморфологическая картина КБП характеризуется очаговым повышением количества остеокластов, увеличением их размеров и числа ядер [17]. Считается, что гиперфункция остеобластов вторична и носит компенсаторный характер [18]. В ранней фазе КБП доминирует остеокластическая резорбция кости. Далее в фазу усиленного формирования новой кости, превышающего естественный процесс, образуется неполноценная кость, коллагеновые фибриллы которой расположены хаотично. Костный мозг инфильтрируется избыточной фиброзной соединительной тканью и многочисленными кровеносными сосудами, что приводит к гиперваскуляризации кости. Со временем гиперцеллюлярность локуса патологического ремоделирования костной ткани может

снижаться с формированием очагов склероза [2, 3, 17].

**Эпидемиология.** Распространенность КБП увеличивается с возрастом и по приблизительным подсчетам составляет в Северной Америке и Западной Европе 2–7 % в популяции старше 55 лет. У людей моложе 40 лет встречается редко. Чаще выявляется у мужчин, соотношение мужчины/женщины — 3 : 1 [3, 19]. В российской популяции распространенность КБП остается неизвестной, поскольку многоцентровые эпидемиологические исследования не проводились [8].

**Клиническая картина.** Костная болезнь Педжета характеризуется наличием доклинической стадии, во время которой при биохимическом анализе крови, выполненном по другим поводам, можно обнаружить повышение активности общей щелочной фосфатазы в сыворотке [3].

Клиническая картина отличается выраженным разнообразием и развивается лишь у 10 % пациентов [3]. Морфологические изменения обнаруживаются только в костях. Характерная черта КБП — локальность изменений. Очаги перестройки костной ткани могут быть обнаружены в одной кости (монооссальная форма), нескольких костях (чаще несимметрично) или во многих отделах скелета (полиоссальная форма). Чаще всего поражаются позвоночник (преимущественно поясничный отдел), кости черепа (мозговой отдел), таза и длинные трубчатые кости конечностей (чаще всего бедренная, большеберцовая и плечевая) [2, 3, 8].

К наиболее распространенному симптому КБП относится оссалгия в области «педжетовских очагов», также пациентов может беспокоить гипертермия кожи над избыточно васкуляризированными участками патологического ремоделирования кости. При поражении длинных трубчатых костей нижних конечностей нередко развивается их деформация с последующим укорочением и, как следствие, хромотой. Для КБП характерны патологические переломы и вторичные артрозы. При поражении позвоночника типична боль в спине, радикулопатия, нарушение осанки и уменьшение роста, что редко наводит врача на мысль о КБП. Монооссальная форма деформирующего остеоита с вовлечением костей черепа обычно бессимптомная, но при диффузном поражении костей у пациентов увеличивается размер головы, может беспокоить локальная головная боль или сдавливающая головная боль по типу тугой повязки. Неврологические проявления, связанные с компрессией черепных нервов, встречаются редко [2, 21]. Особой чертой костной болезни Педжета считается снижение остроты слуха, не связанное с сужением внутреннего слухового прохода и компрессией вестибулокохлеарного нерва [20].

**Диагностика.** При подозрении на костную болезнь Педжета анализируются, прежде всего, анамнез и результаты осмотра пациента. При опросе следует обращать внимание на заболевания с подобными симптомами у родственников, наличие у пациента участков болей в костях, моноартрозов, жалобы на увеличение размеров головы и головных болей, снижения слуха. Наиболее характерным и доступным лабораторным диагностическим тестом является измерение в крови активности общей щелочной фосфатазы, которая повышена у большинства пациентов с болезнью Педжета, хотя в случае монооссальной формы уровень общей щелочной фосфатазы может быть на верхней границе нормы. Более чувствительными лабораторными показателями повышения костного метаболизма являются костная щелочная фосфатаза, уровень С- и N-телопептидов в крови, экскреция с мочой 4-гидроксипролина. На рентгенограммах трубчатых костей и костей таза наблюдаются увеличение и расширение костной ткани, утолщение кортикального слоя, грубая трабекулярная перестройка, поля лизиса и склероза, деформации костей и патологические переломы [2, 3, 8]. Поражение свода черепа начинается с формирования зоны изолированного очага остеолиза с четкими контурами, а в промежуточной стадии происходит утолщение костей до 1,5–2 см. В стадии стабилизации остеосклеротические изменения преобладают, создавая весьма характерный «ватный» рисунок. При радионуклидном исследовании с препаратами технеция обнаруживаются очаги гиперфиксации. Этот метод диагностики заболевания наиболее чувствителен, но неспецифичен, так как «педжетовские очаги» неотличимы от костных метастазов. Тем не менее при установлении диагноза сканирование костей в динамике может быть полезным для оценки эффективности лечения [3]. Компьютерная томография и магниторезонансная томография не являются обязательными методами для диагностики КБП и малоспецифичны в большинстве случаев.

### **Особенность поражения слухового анализатора при костной болезни Педжета**

Как было сказано ранее, к самому распространенному неврологическому осложнению КБП относится снижение остроты слуха вследствие вовлечения пирамид височных костей [4, 6, 22–24]. Недавние исследования выявили нарушение метаболического гомеостаза улитки из-за выработки местных цитокинов [24], также важную роль отводят дефициту остеопротегерина, ключевого ингибитора дифференциации и активации остеокластов, что приводит к де-

миелинизации и дегенерации нейронов спирального ганглия [23]. Прежние представления о роли в патогенезе тугоухости при КБП таких изменений, как фиксация слуховых косточек и компрессия VIII пары черепного нерва вследствие стеноза внутреннего слухового прохода не подтвердились [4, 6, 22]. Тугоухость у пациентов с БПК не имеет характерных особенностей и может относиться к кондуктивному, смешанному и сенсоневральному типам. График пороговой тональной аудиометрии чаще всего нисходящий с небольшим костно-воздушным разрывом на низких частотах. В трети случаев поражаются обе височные кости, что приводит к бинауральному падению порогов остроты слуха [6].

Порой тугоухость у пациентов с КБП сложно отличить от пресбиакузиса, так как в обоих случаях изменения начинаются после 50 лет, преимущественно по сенсоневральному типу, имеют прогрессирующий характер и отсутствие явных причин в анамнезе. Из-за высокой распространенности пресбиакузиса (более чем у 35 % людей в возрасте от 40 до 86 лет) [25] у отдельных пациентов возрастная инволюция кохлеарного отдела внутреннего уха накладывается на КБП, что осложняет дифференциальную диагностику. К признакам, по которым можно заподозрить специфическую патологию височных костей, относятся несимметричный характер снижения слуха и более быстрая прогрессия (в течение месяцев). Для возраст-индуцированной же тугоухости графики порогов слуха правого и левого уха на тональной аудиометрии идентичны, также ухудшение слуха более плавное и растягивается на годы [26]. К тому же пациент с КБП может жаловаться на локальную боль преимущественно в заушной области, при этом отоскопическая картина и данные лучевого обследования височных костей исключают воспалительный процесс среднего уха и сосцевидного отростка.

### **Лечение тугоухости у пациентов с костной болезнью Педжета**

Специфическая антипеджетовская терапия заключается в использовании агентов, подавляющих избыточную активность остеокластов [2]. Цели медикаментозного лечения — облегчение симптомов и предупреждение развития осложнений в будущем. Современные рекомендации по лечению пациентов с активной стадией КБП включают высокоэффективные бисфосфонаты, к которым относятся золедроновая кислота для парентерального введения или алендронат и ризедронат для приема внутрь [27], в качестве альтернативного лечения применяют подкожное введение кальцитонина [2].

Показано, что использование любого из перечисленных агентов у большинства пациентов эффективно облегчает следующие симптомы: боль в костях, гипертермию кожи над «педжетовскими очагами», головную боль при вовлечении костей черепа, вторичный синдром боли в нижней части спины и некоторые синдромы компрессии нервов (радикулопатии, медленную компрессию ствола мозга и спинного мозга). Однако боль, связанная с вторичными артритами, а также деформация костей не отвечают на лечение бисфосфонатами и кальцитонином [2].

В ряде клинических исследований была показана способность бисфосфонатов, снижать скорость дальнейшего ухудшения слуха у пациентов с деформирующим остеоитом [5–7]. В литературе также описан клинический случай повышения порога остроты слуха у пациента с КБП, получавшего внутривенно памидронат в течение 6 недель [28]. Если лечение фармакологическими препаратами из группы бисфосфонатов оказывается неэффективным, при развитии значительно выраженной утраты слуховой функции целесообразно рассмотреть вопрос о кохлеарной имплантации [4, 29].

## Заключение

Костная болезнь Педжета — распространенная патология скелета у лиц пожилого и старческого возраста, при этом клиническая картина весьма разнообразна и часто протекает под маской других заболеваний. При возникновении

очагов патологического ремоделирования в височных костях КБП осложняется прогрессирующим снижением слуха. Учитывая возраст манифестации и характер тугоухости, описанное неврологическое осложнение КБП сложно отличить от пресбиакузиса. Поскольку с помощью медикаментозной терапии (бисфосфонатами второго поколения) удастся достичь ремиссии либо замедления процесса прогрессирующего ухудшения слуховой функции, важно вовремя определить причину тугоухости.

О риске специфического повреждения височных костей на фоне КБП у пациентов с тугоухостью могут свидетельствовать «необъяснимое» повышение активности общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови при нормальных значениях гамма-глутамилтранспептидазы, рентгенологические и визуальные признаки деформации/увеличения мозгового отдела черепа, экстракраниальные проявления КБП, несимметричное понижение порогов остроты слуха, боль в околоушной области при исключении воспаления среднего уха и патологии височно-нижнечелюстного сустава. В некоторых случаях для подтверждения диагноза КБП проверяют маркеры повышенного метаболизма костной ткани: костную щелочную фосфатазу, уровни С- и N-телопептидов в крови, экскрецию с мочой 4-гидроксипролина. При установлении диагноза КБП рентгенологическое исследование височных костей нецелесообразно, поскольку лечение основного заболевания совпадает с ототективной терапией.

## Литература

1. Paget J. On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans). *Med Chir Trans.* 1877;60:37-64.9.
2. Bilezikian JP. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 9<sup>th</sup> ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2018.
3. Рожинская Л.Я. Болезнь Педжета // Остеопороз и остеопатии. – 2007. – Т. 10. – № 2. – С. 29–31. [Rozhinskaya LY. Bolezn' Pedzheta. *Osteoporosis and bone diseases.* 2007;10(2):29-31. (In Russ.)] doi: 10.14341/oste02007229-31.
4. Aoki M, Tanahashi S, Mizuta K, Kato H. Treatment for Progressive Hearing Loss Due to Paget's Disease of Bone – A Case Report and Literature Review. *J Int Adv Otol.* 2015;11(3):267-270. doi: 10.5152/iao.2015.1572.
5. Monsell EM. Emerging concept of hearing loss in Paget's disease of bone. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2002;1:145-147.
6. Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. *Laryngoscope.* 2004;114(4):598-606. doi: 10.1097/00005537-200404000-00002.
7. Donath J, Krasznai M, Fornet B, et al. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(1):89-94. doi: 10.1093/rheumatology/keg477.
8. Башкова И.Б., Николаев Н.С., Безлюдная Н.В., Кичигин В.А. Диагностические аспекты костной болезни Педжета в клинической практике // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 6. – С. 690–697. [Bashkova IB, Nikolaev NS, Bezlyudnaya NV, Kichigin VA. Diagnostic aspects of Paget's disease of bone in clinical practice. *Science-practical rheumatology.* 2017;55(6):690-697. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2017-690-697.

9. Visconti MR, Usategui-Martin R, Ralston SH. Antibody Response to Paramyxoviruses in Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(2):141-147. doi: 10.1007/s00223-017-0265-4.
10. Matthews BG, Afzal MA, Minor PD, et al. Failure to detect measles virus ribonucleic acid in bone cells from patients with Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1398-1401. doi: 10.1210/jc.2007-1978.
11. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-Gonzalez J, et al. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1995;10(4):663-670. doi: 10.1002/jbmr.5650100421.
12. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. 1991. *J Bone Miner Res.* 2005;20(3):542-547. doi: 10.1359/jbmr.2005.20.3.541.
13. Hocking LJ, Herbert CA, Nicholls RK, et al. Genomewide search in familial Paget's disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. *Am J Hum Genet.* 2001;69(5):1055-1061. doi: 10.1086/323798.
14. Visconti MR, Langston AL, Alonso N, et al. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2368-2373. doi: 10.1002/jbmr.132.
15. Luo H. Selective Autophagy Eats Up Invading Viruses. *J Antivir Antiretrovir.* 2012;4(3):8-9. doi: 10.4172/jaa.1000e104.
16. Zatloukal K, Stumptner C, Fuchsbichler A, et al. p62 Is a common component of cytoplasmic inclusions in protein aggregation diseases. *Am J Pathol.* 2002;160(1):255-263. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64369-6.
17. Jameson JL. Harrison's Endocrinology. 2<sup>nd</sup> Edition. New York: McGraw-Hill Press; 2010.
18. Singer FR, Mills BG, Gruber HE, et al. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P51-54. doi: 10.1359/jbmr.06s209.
19. Nebot Valenzuela E, Pietschmann P. Epidemiology and pathology of Paget's disease of bone – a review. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(1-2):2-8. doi: 10.1007/s10354-016-0496-4.
20. Amilibia Cabeza E, Holgado Perez S, Perez Grau M, et al. Hearing in Paget's disease of bone. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018. doi: 10.1016/j.otorri.2018.04.002.
21. Bone HG. Nonmalignant complications of Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P64-68. doi: 10.1359/jbmr.06s212.
22. Khetarpal U, Schuknecht HF. In search of pathologic correlates for hearing loss and vertigo in Paget's disease. A clinical and histopathologic study of 26 temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1990;145:1-16. doi: 10.1177/00034894900990S301.
23. Kao SY, Kempfle JS, Jensen JB, et al. Loss of osteoprotegerin expression in the inner ear causes degeneration of the cochlear nerve and sensorineural hearing loss. *Neurobiol Dis.* 2013;56:25-33. doi: 10.1016/j.nbd.2013.04.008.
24. Adams JC. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol.* 2002;23(3):316-322.
25. Sousa CS, Castro Júnior ND, Larsson EJ, Ching TH. Risk factors for presbycusis in a socioeconomic middle-class sample. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(4):530-536. doi: 10.1590/S1808-86942009000400011.
26. Parham K, Lin FR, Coelho DH, et al. Comprehensive management of presbycusis: central and peripheral. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(4):537-539. doi: 10.1177/0194599813477596.
27. Singer FR, Bone HG, 3rd, Hosking DJ, et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4408-4422. doi: 10.1210/jc.2014-2910.
28. Murdin L, Yeoh LH. Hearing loss treated with pamidronate. *J R Soc Med.* 2005;98(6):272-274. doi: 10.1258/jrsm.98.6.272.
29. Takano K, Saikawa E, Ogasawara N, Himi T. Cochlear implantation in a patient with Paget's disease. *Am J Otolaryngol.* 2014;35(3):408-410. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.02.011.

**Для цитирования:** Иванов С.А., Журавский С.Г. Поражение височной кости при костной болезни Педжета как причина тугоухости у лиц пожилого и старческого возраста // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 4. – С. 25-30. doi 10.17816/RFD2018425-30.

**For citation:** Ivanov SA, Zhuravskii SG. The defeat of the temporal bone in Paget's disease as a cause of hearing loss in elderly and senile age. *Russian Family Doctor.* 2018;22(4):25-30. doi 10.17816/RFD2018425-30.

### *Информация об авторах*

*Сергей Александрович Иванов* — канд. мед. наук, преподаватель кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; врач сурдолог-оториноларинголог Ленинградской областной консультативной поликлиники, научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: serjivanov84@gmail.com.

*Сергей Григорьевич Журавский* — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории слуха и речи ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; руководитель научно-исследовательской группы экспериментальной патоморфологии Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: s.jour@mail.ru.

### *Information about the authors*

*Sergey A. Ivanov* — PhD, Assistant Professor of the Department of Family Medicine of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Audiologist-Otorhinolaryngologist of Leningrad Regional Consultative Polyclinic, Researcher of the Institute of Experimental Medicine of Federal Almazov North-West Medical Research Centre. E-mail: serjivanov84@gmail.com.

*Sergey G. Zhuravskii* — DSc, Leading Researcher of Laboratory of Hearing and Speech of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Head of the Experimental Pathomorphology Research Group of the Institute of Experimental Medicine of Federal Almazov Medical Research Centre. E-mail: s.jour@mail.ru.