

НЕОЧЕВИДНОСТЬ ПРИЧИН ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА НА ПРИМЕРЕ РЕАЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© А.С. Шутова^{2*}, Е.А. Федина¹, А.Г. Кузьмин², Е.А. Пигарова², Е.Г. Пржиялковская², Е.Е. Литвинова², Н.А. Шутова³, Л.К. Дзеранова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

В данной статье представлен нестандартный клинический случай неочевидности причин вторичного остеопороза в рутинной практике врача-эндокринолога амбулаторного и стационарного профилей. В этой работе демонстрируется достаточно редкая ситуация, включающая в себя выявление у пациента нетипичных клинических проявлений остеопороза, а именно наличие у молодого мужчины жалоб на общую слабость, выраженный болевой синдром в позвоночнике, вынуждающий к ежедневному приему нестероидных противовоспалительных средств, снижение двигательной активности, и лабораторных показателей, таких как гиперкальциемия, гиперкальциурия на фоне референсных значений паратгормона, гиперпротеинемии и повышения СОЭ. С учетом описанной выше клинической картины неотъемлемой частью дальнейшего верного диагностического поиска является исключение эндокринных заболеваний, которые обуславливают снижение минеральной плотности костной ткани. Параллельно инициированное назначение патогенетически обоснованного лечения вторичного остеопороза является важным составляющим компонентом в рамках данного заболевания. Применение подобного многопрофильного подхода привело к своевременной верификации основного онкогематологического заболевания и маршрутизации пациента в специализированный стационар, позволило предотвратить необратимые изменения, ассоциированные с критическим снижением минеральной плотности костной ткани, и улучшить качество жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; множественная миелома; парапротеин; антирезорбтивная терапия.

THE IMPLICIT REASON OF SECONDARY OSTEOPOROSIS: REAL CLINICAL CASE

© Alexandra S. Shutova^{2*}, Elizaveta A. Fedina¹, Anatoly G. Kuzmin², Ekaterina A. Pigarova², Elena G. Przhivalkovskaya², Elena E. Litvinova², Nataliya A. Shutova³, Larisa K. Dzeranova²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

This article presents a non-standard clinical case of non-obvious causes of secondary osteoporosis in the routine practice of an outpatient and inpatient endocrinologist. This work demonstrates a rather rare situation, including the identification of atypical clinical manifestations of osteoporosis in a patient, namely the presence of a young man with complaints of general weakness, severe pain in the spine, forcing daily use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, decreased motor activity, and laboratory indicators such as hypercalcemia, hypercalciuria against the background of reference values of parathyroid hormone, hyperproteinemia and increased ESR. Taking into account the clinical picture described above, an integral part of a further correct diagnostic search is the exclusion of endocrine diseases that cause a decrease in bone mineral density. In parallel, the initiated prescription of pathogenetically based treatment of secondary osteoporosis is an important component of this disease. The use of such a multidisciplinary approach led to timely verification of the underlying oncohematological disease and routing the patient to a specialized hospital and made it possible to prevent irreversible changes associated with a critical decrease in bone mineral density and improve the patient's quality of life.

KEYWORDS: osteoporosis; multiple myeloma; paraprotein; antiresorptive therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета с неуклонно прогрессирующим течением, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костей, переломами при минимальной травматическом воздействии или вовсе в его отсутствие [1].

Выделяют первичный и вторичный остеопороз. Данные диагностические категории включают все многообразие причин рассматриваемой костной метаболической патологии: первичный остеопороз включает

постменопаузальный, ювенильный, идиопатический; вторичный может быть обусловлен алиментарным статусом, генетической предрасположенностью, приемом лекарственных препаратов, различными заболеваниями. Ключевым фактором успешного лечения остеопороза является определение его истинной причины, которая не всегда очевидна.

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводящими к большим материальным затратам в области здравоохранения и обуславливающими высокий уровень нетрудоспособ-

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ности, включая инвалидность и смертность. Остеопороз до развития патологического перелома не имеет клинических проявлений. Патологический перелом, напротив, в остром периоде часто имеет яркую клиническую картину. Перелом сопряжен с болью, нарушением функции и характерной рентгенологической картиной. Отдельного внимания заслуживают клинические проявления патологических переломов тел позвонков, которые длительно, до 75% случаев, могут оставаться недиагностированными ввиду неяркой, неспецифической симптоматики, а также низкой настороженности пациентов и врачей. Компрессионные переломы тел позвонков сопровождаются болью или чувством усталости в спине, снижением роста, а также, в случае развития множественных компрессионных деформаций, целым рядом клинических проявлений: дизурическими явлениями, обусловленными уменьшением объема грудной и брюшной полостей, дыхательными нарушениями и болью в области сердца, изжогой из-за спастического сокращения мышц, диффузным болевым синдромом вследствие перерастяжения мышц шеи и патологического натяжения связок, остеоартритом бедренных суставов [1, 2].

Таким образом, инвалидизирующий характер остеопороза, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений — переломов, развитие болевого синдрома, деформации скелета, потери трудоспособности и возможности самообслуживания определяют важность данной медико-социальной проблемы.

Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание, занимает 95% в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80% в структуре остеопороза у мужчин [1–4]. Встречаемость вторичного остеопороза значительно отличается и составляет 5% у женщин и лишь 20% у мужчин [1–4]. Скрининг на вторичные причины остеопороза обязателен для всех пациентов с остеопорозом и закреплен в клинических рекомендациях. Но необходимо отметить, что, несмотря на это, в поисках причины вторичного остеопороза пациенты нередко безрезультатно проходят через множество врачебных кабинетов, не получая искомого облегчения.

Приводимое нами клиническое наблюдение демонстрирует, что, несмотря на несопоставимо меньшее процентное соотношение вторичного остеопороза по сравнению с первичным, положительный прогноз увеличения продолжительности и улучшения качества жизни возможен только при своевременном установлении правильного диагноза и назначении патогенетически обоснованного лечения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Я., 44 года, при обращении предъявлял жалобы на общую слабость, выраженный болевой синдром в костях, преимущественно в грудном, пояснично-крестцовом отделах позвоночника и ребрах, требующий ежедневного приема анальгетических препаратов, снижение двигательной активности.

При физикальном обследовании специфических изменений не выявлено, масса тела 86 кг, рост 178 см, индекс массы тела 27,1 кг/м², артериальное давление

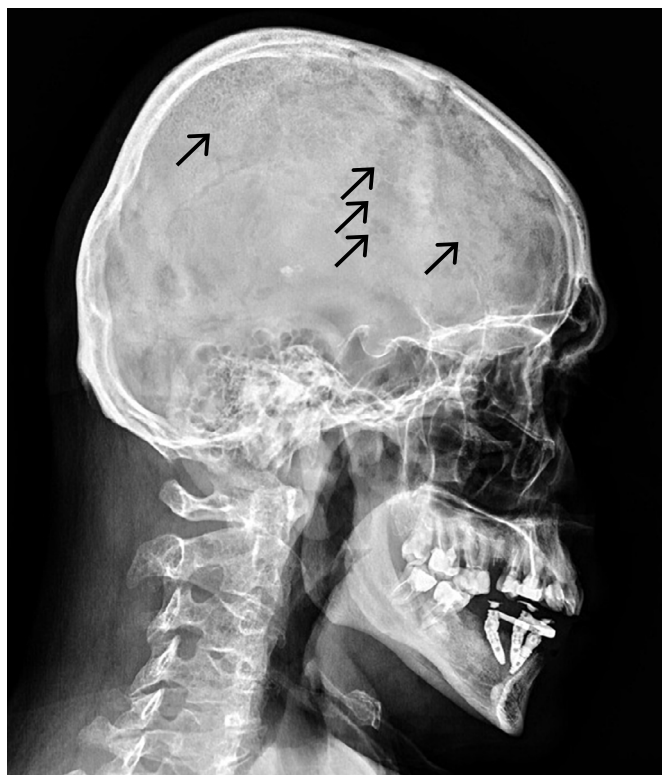


Рисунок 1. Рентгенограмма черепа в боковой проекции пациента Я. Стрелками обозначены очаги остеолизиса — симптом «дырявого черепа».

Figure 1. X-ray of the skull in the lateral projection of the patient I. Arrows indicate foci of osteolysis — a symptom of a «leaky skull».

размерами от 2,9 до 13,5 мм (рис. 1). Данная рентгенологическая картина расценена как патогномоничная для множественной миеломы. Сходные изменения выявлены в телах и дужках шейных, грудных и поясничных позвонков (рис. 2).

На рентгенограмме боковой проекции грудного отдела позвоночника выявлены компрессия по краниальной и каудальной площадкам с потерей плотной массы Th6 (до 13%), Th7 (до 8%), Th8 (до 4%), выраженный остеопороз и остеохондроз, множественные протрузии межпозвоночных дисков межлопаточной области, на рентгенограмме поясничного отдела позвоночника в боковой проекции выявлены умеренный остеохондроз, ретролистез L3 до 2,2 мм и межпозвоночные протрузии L4–S1. При рентгеноденситометрии получены данные о выраженном снижении минеральной плотности костной ткани с максимальным снижением до -3,8 SD в L1–L4 по Z-критерию.

Учитывая полученные инструментальные и лабораторные данные, патогномоничные для множественной миеломы, проведено углубленное обследование в объеме иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи, выявившее моноклональную секрецию парапротеина G λ до 26,8 г/л (рис. 3) и вторичную гипогаммаглобулинемию. Уровень β -2-микроглобулина в крови — в пределах референсных значений, белок Бенс-Джонса не выявлен.

Пациенту выполнена компьютерная томография органов грудной клетки: в режиме костной визуализации отмечены признаки выраженного диффузного остеопороза с наличием множественных очагов резорбции

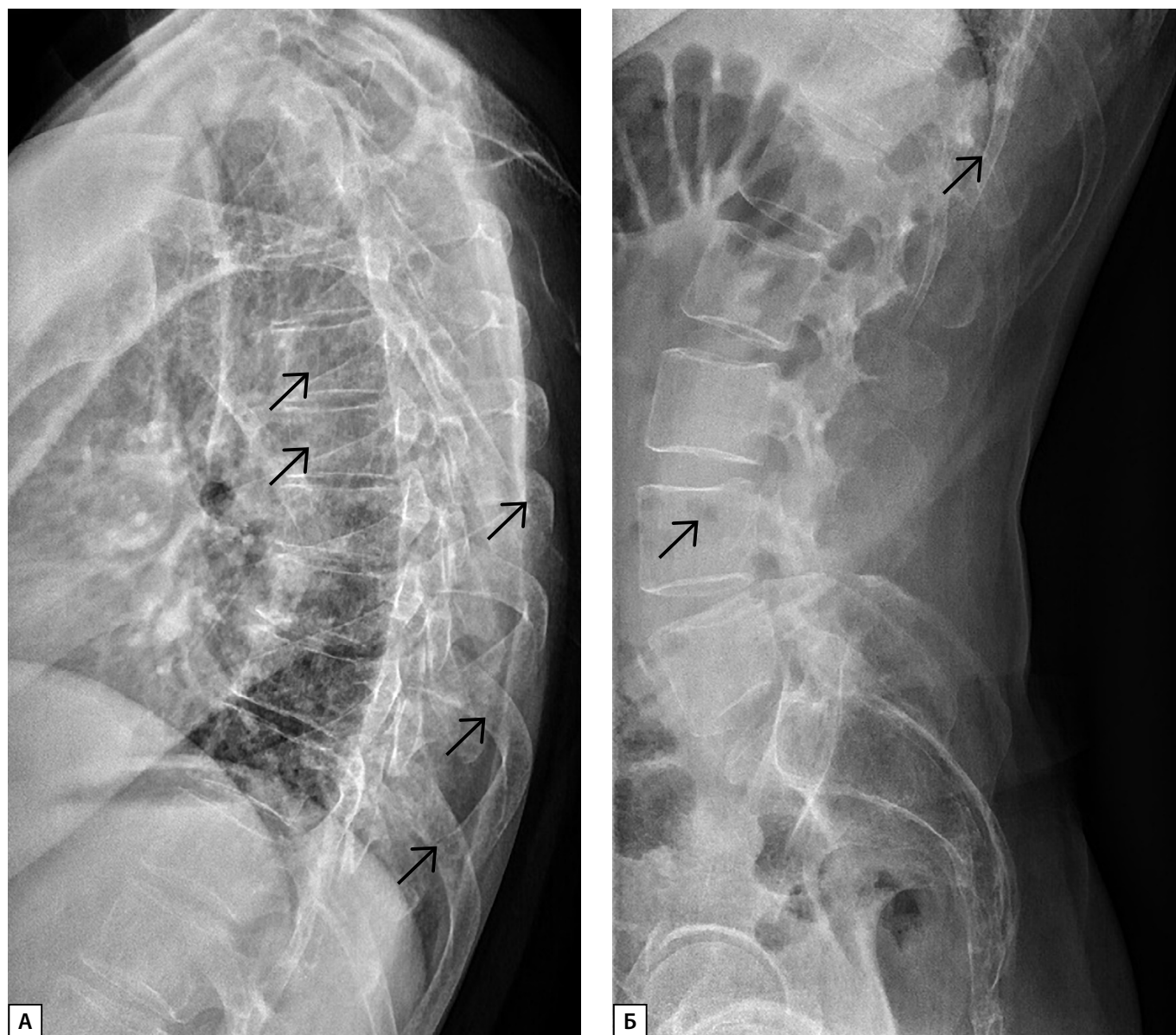


Рисунок 2. Рентгенограмма грудного (А) и поясничного (Б) отделов позвоночника в боковой проекции пациента Я. Стрелками указаны очаги литической деструкции в телах позвонков, в ребрах, особенно в их задних отрезках, в остистых отростках позвонков по типу «пчелиных сот».

Figure 2. X-ray of the thoracic (A) and lumbar (B) spine in the lateral projection of the patient I. Arrows indicate foci of lytic destruction in the vertebral bodies, in the ribs, especially in their posterior segments, in the spinous processes of the vertebrae of the type of «honeycomb».

костной ткани преимущественно небольших размеров — до 5 мм, единичный очаг в теле Th11 позвонка достигает 13×11 мм, заполнен содержимым пониженной плотности (15 НУ). По данным ПЭТ-КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой определялось диффузное поглощение радиофармпрепарата в костном мозге и в местах консолидированных переломов ребер (без признаков онкологического поражения).

В рамках наблюдения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России пациенту была инициирована терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота 5 мг в/в).

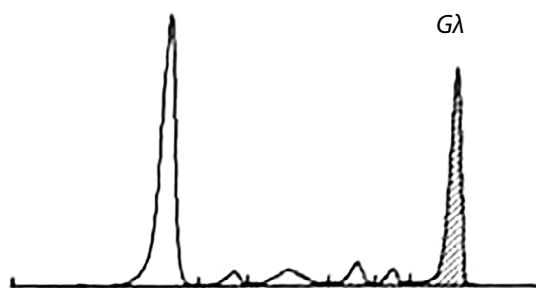
Для определения дальнейшей тактики лечения множественной миеломы, включающей морфологическую верификацию диагноза, пациент был госпитализирован в специализированный гематологический стационар. В миелограмме обнаружено 6,3% плазматических клеток, в трепанобиоптате визуализировались мелко- и крупноочаговые разрастания плазматических клеток,

представленных как зрелыми плазмócитами, так и проплазмócитами и плазмобластами. Таким образом, был верифицирован диагноз множественной миеломы, протекающей с парапротеинемией G λ , распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по –Salmon. Была инициирована индукционная терапия по схеме PAD (бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон) с последующим проведением высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Планируется дальнейшее консолидирующее химиотерапевтическое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для предотвращения развития необратимых патологических изменений, снижения качества жизни и инвалидизации пациентов с вторичным остеопорозом наибольшее значение имеет своевременное

Белковые фракции	%	Норма %
Альбумин	49,5 --	55,8–66,1
Глобулины:		
альфа 1	3,7	2,9–4,9
альфа 2	7,8	7,1–11,8
бета	8,3	7,9–13,7
гамма	30,7+++	11,1–18,8



Комментарии: М-градиент в γ -зоне образован парапротеином G γ и составляет 28,8% от общего белка сыворотки крови или 26,8 г/л (подтверждено в иммунотипировании "Capillary").

Рисунок 3. Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови.

Figure 3. Electrophoretic study of serum proteins.

установление правильного диагноза основного заболевания. В нашем случае ключевыми факторами верного направления диагностического поиска выступили нехарактерная клиническая картина: мужской пол, молодой возраст пациента, исключение эндокринных причин, обуславливающих снижение минеральной плотности костной ткани, — гиперпаратиреоза, тиреотоксикоза, гиперкортицизма. Лабораторными параметрами, обратившими на себя внимание, явились повышение уровня общего белка в сыворотке крови в совокупности с увеличением СОЭ. Остеопороз при множественной миеломе — неотъемлемый спутник, однако множественная миелома в структуре причин остеопороза занимает незначительную долю — лишь 4% [5]. В 90% случаев у пациентов с множественной миеломой возникают минерально-костные нарушения, развивается остеопороз, ярче всего проявляющий себя выраженным болевым синдромом в области позвоночника [6]. В основе патогенеза остеопороза при множественной миеломе лежит дисрегуляция костного обмена: клетки множественной миеломы препятствуют физиологическому ремоделированию кости, активируют остеокластогенез и ингибируют синтез остеобластов, усиливают апоптоз остеоцитов. Злокачественная пролиферация плазматических клеток скелета приводит к боли в костях и патологическим переломам [7]. Неоднократные переломы, выраженный болевой синдром, не купирующийся симптоматической терапией, могут стать определяющими факторами для инициации интенсифицированного лечения. Так, в литературе описаны случаи назначения терипаратида в качестве препарата первой линии пациентам с остеопорозом и недиагностированной множественной миеломой [8–10]. Использование рекомбинантного паратиреоидного гормона показано пациентам со злокачественным поражением костной системы. При множественной миеломе наблюдается постоянный дисбаланс между активностью остеокластов и остеобластов с повышенной экспрессией RANKL в остеобластах, что приводит к резорбции костной ткани. Лечение терипаратидом оказывает пульсаторное влияние на RANKL, способствующее активации остеобластов и усилению патологического костеобразования. В демонстрируемом нами случае лечение остеопороза проводилось бисфосфонатами, являющимися препаратами выбора как для лечения остеопороза вне наличия парапротеинемической гаммапатии, так

и в случае снижения минеральной плотности костной ткани при множественной миеломе [8–10]. На фоне терапии у пациента Я. наблюдался незамедлительный положительный эффект в виде нивелирования болевого синдрома и снижения степени гиперкальциемии.

При выявлении нехарактерных для предполагаемого диагноза симптомов, отсутствия ожидаемого эффекта антиостеопоротической терапии, в том числе сохраняющегося болевого синдрома, необходимо сохранять готовность к пересмотру первоначального диагноза с повторным скринингом на вторичные причины остеопороза. В нетипичных случаях, подозрительных в отношении метаболического заболевания костей, может быть рекомендована трепанобиопсия. В отношении рассматриваемого клинического случая имеющиеся множественные переломы с наибольшей вероятностью были следствием существующей множественной миеломы, своевременное выявление и лечение которой позволило бы предотвратить необратимые изменения костной ткани и улучшить качество жизни пациента на протяжении многих лет. Данный случай подтверждает тезис лезвия Оккама, в соответствии с которым разнородные клинические проявления с наибольшей вероятностью имеют объединяющую причину, обуславливающую необходимость ее поиска [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз при моноклональной гаммапатии — тяжелое, относительно частое осложнение, выраженность которого напрямую зависит от прогрессирования основного заболевания. Неочевидность причины вторичного остеопороза при поверхностном рассмотрении клинико-лабораторной картины обуславливает особую настороженность в отношении наличия у пациента других неэндокринных заболеваний. В установлении положительного тренда социальной и трудовой адаптации, улучшении качества и увеличении продолжительности жизни пациентов с вторичным остеопорозом крайне важными являются своевременная оценка комплекса лабораторных и инструментальных параметров, характерных для моноклональной гаммапатии, их правильная интерпретация с целью назначения патогенетической терапии и предотвращения развития необратимых патологических изменений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках гранта Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 075-15-2022-310 от 20.04.2022.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с заведующей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К., членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию их медицинских данных в журнале.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Yakushevskaya O.V. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016. *Endocr Pract*. 2016;22(5):1-42. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161435.GL>
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. Scientific advisory board of the European society for clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the committees of scientific advisors and National societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
- Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, et al. Hematological diseases and osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3538. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21103538>
- Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *J Cell Biochem*. 2010;(109):283-291. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.22403>
- Bouvard B, Royer M, Chappard D, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and osteoporosis. *Jt Bone Spine*. 2010;77(2):120-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.12.002>
- Koski A-M, Sikio A, Forslund T. Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma. *Case Reports*. 2010;2010:bcr0120102681. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr.01.2010.2681>
- Forslund T, Koski A-M, Koistinen A, Sikiö A. Malignant myeloma in a patient after treatment for osteoporosis with teriparatide; a rare coincidence. *Clin Med Case Reports*. 2008;(1):119-122. doi: <https://doi.org/10.4137/CCRep.S1026>
- Miller PD. Safety of parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6(1):12-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-008-0003-y>
- Barry CM. *Who sharpened Occam's Razor?* Irish Philosophy; 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Шутова Александра Сергеевна [Alexandra S. Shutova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; Researcher ID: AAP-8599-2020; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.alexandra@endocrincentr.ru

Федина Елизавета Алексеевна [Elizaveta A. Fedina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; e-mail: elizaveta-fedina00@mail.ru

Кузьмин Анатолий Геннадьевич, к.м.н. [Anatoly G. Kuzmin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1387-8536>; eLibrary SPIN: 7804-2128; e-mail: kuzmin.anatoliy@endocrincentr.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Литвинова Елена Евгеньевна [Elena E. Litvinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4830-0152>; e-mail: litvinova.elena@endocrincentr.ru

Шутова Наталия Александровна [Nataliya A. Shutova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-8342>; ResearcherID: AAP-8599-2020; AuthorID: 717009; e-mail: shutova.nataly@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranova.larisa@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шутова А.С., Федина Е.А., Кузьмин А.Г., Пигарова Е.А., Пржиялковская Е.Г., Литвинова Е.Е., Шутова Н.А. Дзеранова Л.К. Неочевидность причин вторичного остеопороза на примере реального клинического случая // *Ожирение и метаболизм*. – 2023. – Т. 20. – №3. – С. 269-273. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13003>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shutova AS, Fedina EA, Kuzmin AG, Pigarova EA, Przhialkovskaya EG, Litvinova EE, Shutova NA, Dzeranova LK. The implicit reason of secondary osteoporosis: real clinical case. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):269-273. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13003>