

Псевдогипопаратиреоз

Это состояние клинически проявляется гипокальциемией, гиперфосфатемией и развитием гипопаратиреоза в результате резистентности рецепторов к воздействию PTH, но уровень PTH в сыворотке крови остается нормальным или даже повышенным. При одной из форм псевдогипопаратиреоза наблюдается

мультирезистентность рецепторов к PTH, TSH и FSH/LH. Все эти гормоны передают сигнал через G-белок-опосредованный вторичный мессенджер, а заболевание развивается в результате генетических нарушений этого сигнального пути.

Резистентность рецепторов к TSH обычно выражена слабо, тогда как резистентность рецепторов к FSH/LH проявляется у женщин гипергонадотропным гипогонадизмом.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Поджелудочная железа состоит из двух частей: *эндокринной* и *экзокринной*. Эндокринная часть поджелудочной железы образована \approx 1 млн клеточных скоплений, называемых *островками Лангерганса*, которые содержат 4 основных и 2 дополнительных типа клеток. Основными типами клеток являются β -, α -, δ - и PP-клетки. Они различаются по ультраструктурным особенностям гранул и по содержащимся в них гормонам (рис. 24.26).

β -Клетки продуцируют инсулин (см. далее раздел «Сахарный диабет»). Инсулинсодержащие гранулы внутри клеток имеют решетчатую кристаллическую матрицу, окруженную гало.

α -Клетки продуцируют глюкагон, индуцирующий гипергликемию за счет повышения гликогенолитической активности печени. Гранулы α -клеток имеют округлую форму, тесно прилегающие мембраны и плотный центр.

δ -Клетки продуцируют соматостатин, который подавляет выделение инсулина и глюкагона, и содержат крупные бледные гранулы с тесно прилегающими мембранами.

PP-клетки продуцируют специфический панкреатический полипептид, который стимулирует секрецию желудочных и кишечных ферментов и подавляет моторику кишечника. PP-клетки содержат мелкие темные гранулы и находятся не только в островках Лангерганса, но и диффузно разбросаны в экзокринной части поджелудочной железы.

Двумя редкими дополнительными типами клеток являются *D1-клетки* и *энтерохромоаффинные клетки*. D1-клетки вырабатывают VIP — гормон, индуцирующий гликогенолиз и гипергликемию. Он также стимулирует секрецию жидкости в ЖКТ и вызывает секреторную диарею. Энтерохромоаффинные клетки синтезируют серотонин и являются источником опухолей поджелудочной железы (см. главу 19), сопровождающихся развитием карциноидного синдрома.

Далее рассмотрены два основных заболевания, которые ассоциируются с поражением клеток островков Лангерганса: СД и эндокринные опухоли поджелудочной железы.

Сахарный диабет

СД представляет собой группу метаболических заболеваний, выделенную на основе общего признака — гипергликемии. Гипергликемия возникает в результате нарушений секреции инсулина или его действия в периферических тканях, часто эти процессы сочетаются. Хроническая гипергликемия и сопутствующие метаболические нарушения могут сопровождаться вторичными повреждениями различных органов, особенно почек, глаз, нервной системы и кровеносных сосудов. Согласно данным American Diabetes Association, в США СД страдают более 20 млн детей и взрослых (7% населения страны), 35% из которых не знают, что у них гипергликемия. Ежегодно в США диагностируют \approx 1,5 млн новых случаев СД, при этом СД у взрослых является ведущей причиной почечной недостаточности, слепоты и ампутаций нижних конечностей, не связанных с травмой. Почти 54 млн взрослого населения США имеют признаки преддиабета (повышение уровня глюкозы в крови без достижения значений, необходимых для постановки диагноза «сахарный диабет») (см. далее). Лица с преддиабетом имеют повышенный риск развития СД. Коренные жители США, представители негроидной расы и испаноязычной этнической группы по сравнению с лицами с белым цветом кожи в 1,5–2 раза чаще заболевают СД. Установлено, что общее количество лиц с СД во всем мире к концу XX в. составляло 151–171 млн. Ожидается, что к 2030 г. их количество возрастет до 366 млн. Частота СД значительно увеличивается в развивающихся странах в связи с все большей распространенностью малоподвижного образа жизни (наибольший вклад в заболеваемость СД вносят Индия и Китай).

ДИАГНОСТИКА

Нормальная концентрация глюкозы в крови находится в очень узком диапазоне — 70–120 мг/дл. Диагноз «сахарный диабет» устанавливают при повышении концентрации глюкозы в крови соответственно одному из трех критериев:



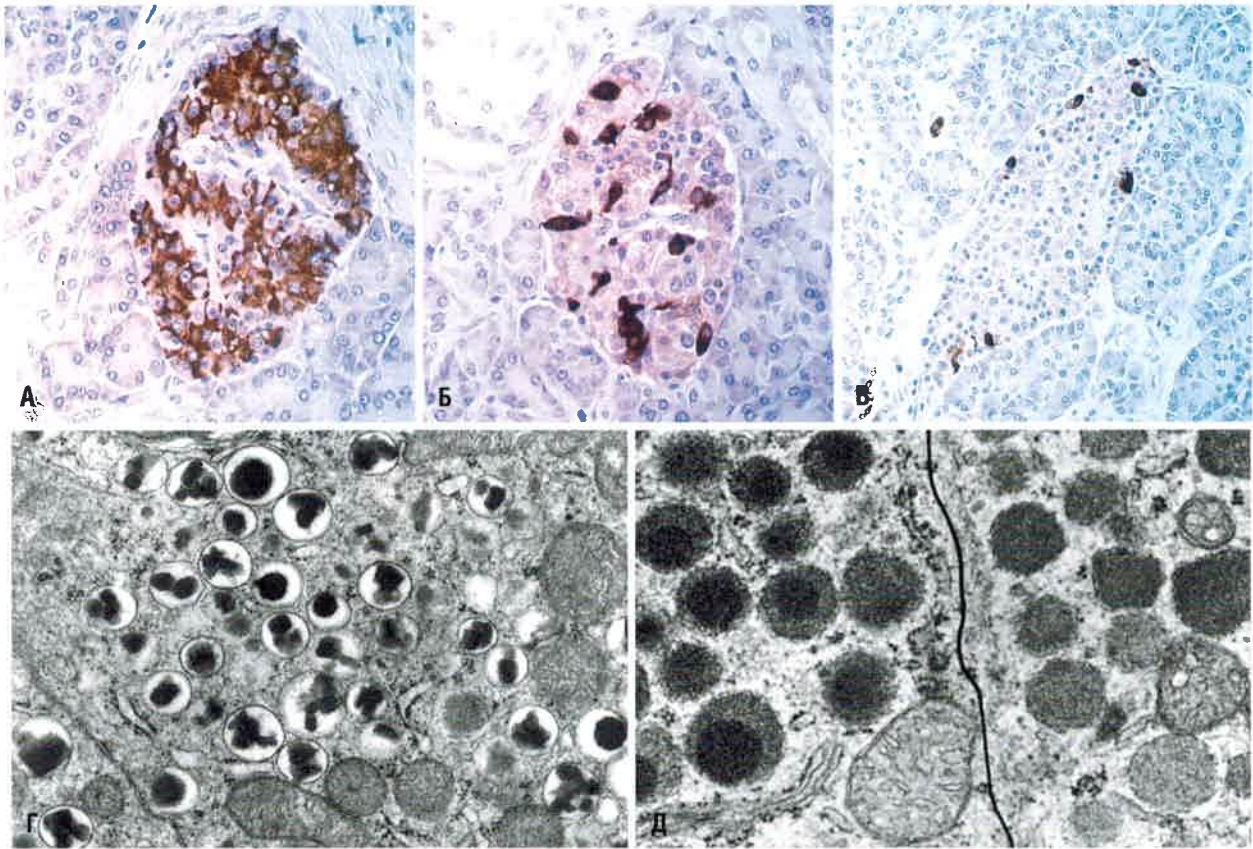


РИС. 24.26 Продукция гормонов клетками островков Лангерганса. При иммунопероксидазной реакции происходит окрашивание в темный цвет инсулиновых гранул в β -клетках (А), глюкагона в α -клетках (Б) и соматостатина в δ -клетках (В). (Г) На электронной микрофотографии β -клетки видны характерные, окруженные мембранами гранулы, каждая из которых имеет плотный, часто прямоугольный центр и хорошо выраженный светлый ободок (гало). (Д) Часть α -клетки (слева) и часть δ -клетки (справа), в которых видны близко расположенные гранулы. Гранулы α -клеток имеют плотный округлый центр [предоставлено Dr. Arthur Like, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA].

1. Концентрация глюкозы в крови > 200 мг/дл при однократном исследовании и наличии классических признаков и симптомов (см. далее).
2. Концентрация глюкозы в крови > 126 мг/дл натощак по результатам двух и более исследований.
3. Аномальные результаты перорального теста на толерантность к глюкозе (концентрация глюкозы в крови > 200 мг/дл через 2 час после стандартной углеводной нагрузки).

Уровни содержания глюкозы в крови оценивают в динамике. Лиц с концентрацией глюкозы в крови < 100 мг/дл натощак или < 140 мг/дл после теста на толерантность к глюкозе считают лицами с нормогликемией. Тех, у кого концентрация глюкозы в крови натощак составляет > 100 мг/дл, но < 126 мг/дл или > 140 мг/дл, но < 200 мг/дл после теста на толерантность к глюкозе, относят к группе с нарушением толерантности к глюкозе, т.е. к группе с преддиабетом. Лица с преддиабетом имеют значительно более высокий риск развития СД, который увеличивается на 5–10% ежегодно. Кроме того, преддиабет является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих как в результате нарушения метаболизма углеводов, так и из-за сочетания с другими

факторами риска — низкой концентрацией липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемией и повышением концентрации ингибитора активатора плазминогена типа 1 (см. главу 11).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общим признаком всех форм СД является гипергликемия, но нарушения, приводящие к ее развитию, разнообразны. Предшествующая классификация СД была основана на возрасте, в котором заболевание манифестирует, а также на способе его лечения. Современная классификация отражает лучшее понимание патогенеза каждого типа СД (табл. 24.6). Большинство наблюдений СД относится к одному из двух основных типов: СД типа I или СД типа II.

СД типа I является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся повреждением β -клеток поджелудочной железы и приводящим к абсолютному дефициту инсулина. Частота СД типа I — 5–10%. Это самый частый тип СД, возникающий у лиц моложе 20 лет.

СД типа II возникает в результате сочетания резистентности периферических тканей к действию инсулина и дисфункции β -клеток поджелудочной железы (относительный дефицит инсулина). Частота СД типа II — 90–95%. Подавляющее большинство па-

ТАБЛИЦА 24.6 Классификация сахарного диабета

Сахарный диабет типа I (деструкция β -клеток и абсолютная инсулиновая недостаточность)

Аутоиммунный
Идиопатический

Сахарный диабет типа II (сочетание инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток)

Генетические нарушения функции β -клеток

Сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY) из-за мутаций:

Ядерного фактора гепатоцитов 4 α (*HNF4A*) — MODY1

Глюкокиназы (GCK) — MODY2

Ядерного фактора гепатоцитов 1 α (*HNF1A*) — MODY3

Панкреатического и дуоденального гена-гомеобокса 1 (*PDX1*) — MODY4

Ядерного фактора гепатоцитов 1 β (*HNF1B*) — MODY5

Фактора нейрогенной дифференцировки 1 (*NEUROD1*) — MODY6

Перманентный сахарный диабет новорожденных (активирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих синтез Kir6.2 и SUR1 соответственно)

Наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты (мутации митохондриальной ДНК (m.3243A → G))

Нарушения превращения проинсулина

Мутации гена инсулина

Генетические нарушения действия инсулина

Инсулинорезистентность типа A

Липоатрофический сахарный диабет (мутации *PPARG*)

Поражение экзокринной части поджелудочной железы

Хронический панкреатит

Панкреатэктомия и травма

Опухоль

Кистозный фиброз

Гемохроматоз

Фиброкалькулезная панкреатопатия

Поражение эндокринной части поджелудочной железы

Акремегалия

Синдром Кушинга

Гипертиреоз

Феохромоцитомы

Глюкагонома

Инфекции

Цитомегаловирус

Вирус Коксаки B

Врожденная краснуха

Лекарственные препараты

Глюкокортикостероиды

Гормоны щитовидной железы

Интерферон- α

Ингибиторы протеазы

β -Адреномиметики

Тиазиды

Никотиновая кислота

Дифенин (дилантин)

Вакор (средство дератизации)

Наследственные синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом

Синдром Дауна

Синдром Клайнфельтера

Синдром Тернера

Синдром Прадера–Вилли

Гестационный сахарный диабет

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

[American Diabetes Association: Position statement from the American Diabetes Association on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31 (Suppl. 1):S55–S60, 2008.]

циентов с СД типа II имеют избыточную массу тела. Данный тип СД обычно считают диабетом взрослых, но распространенность СД типа II среди детей и подростков быстро увеличивается [29].

В основе других типов СД лежат различные причины (см. далее). Необходимо подчеркнуть, что, хотя основные типы СД имеют разные патогенетические механизмы, отдаленные осложнения основных типов СД (поражения почек, глаз, нервов и кровеносных сосудов) одинаковы, как и основные причины инвалидизации и смерти. Патогенез основных типов СД обсудим отдельно, сначала кратко рассмотрим процесс нормальной секреции инсулина, а также механизм передачи сигнала от молекулы инсулина в клетку, поскольку эти аспекты являются ключевыми в понимании патогенеза СД.

ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ

В норме гомеостаз глюкозы регулируют три взаимосвязанных процесса: (1) образование глюкозы в печени; (2) поглощение и утилизация глюкозы периферическими тканями, главным образом скелетными мышцами; (3) влияние инсулина и антиинсулиновых гормонов, включая глюкагон, на поглощение и метаболизм глюкозы.

Инсулин и глюкагон оказывают на гомеостаз глюкозы разнонаправленные регулирующие эффекты. При голодании низкий уровень инсулина и высокий уровень глюкагона стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз (распад гликогена) в печени, а также снижают синтез гликогена, таким образом предотвращая развитие гипогликемии (уровень глюкозы в крови натошак отражает преимущественно продукцию глюкозы печенью). После приема пищи уровень инсулина возрастает в ответ на поступление большого количества глюкозы, а уровень глюкагона падает. Инсулин способствует поглощению и утилизации глюкозы тканями. Мышечная ткань является основным местом поглощения и утилизации глюкозы, поступающей с пищей, что имеет значение для предотвращения развития гипергликемии и поддержания гомеостаза глюкозы.

Регуляция секреции инсулина

Ген инсулина экспрессируется в β -клетках островков Лангерганса (см. рис. 24.26). Препроинсулин синтезируется из инсулиновой мРНК в гранулярной эндоплазматической сети и доставляется в аппарат Гольджи. В нем в результате серии протеолитических реакций образуются зрелый инсулин и *C-peptide* (концевой пептид). Зрелый инсулин и С-пептид накапливаются в секреторных гранулах и секретируются в эквивалентных количествах после физиологической стимуляции. Таким образом, уровень С-пептида служит отражением функции β -клеток: снижается в результате уменьшения их количества при СД типа I или увеличивается при инсулинорезистентной гиперинсулинемии.

Основным стимулирующим фактором синтеза и секреции инсулина является глюкоза [30]. При увеличении уровня глюкозы в крови она поступает в β -клетки поджелудочной железы с помощью инсулиннезависимой

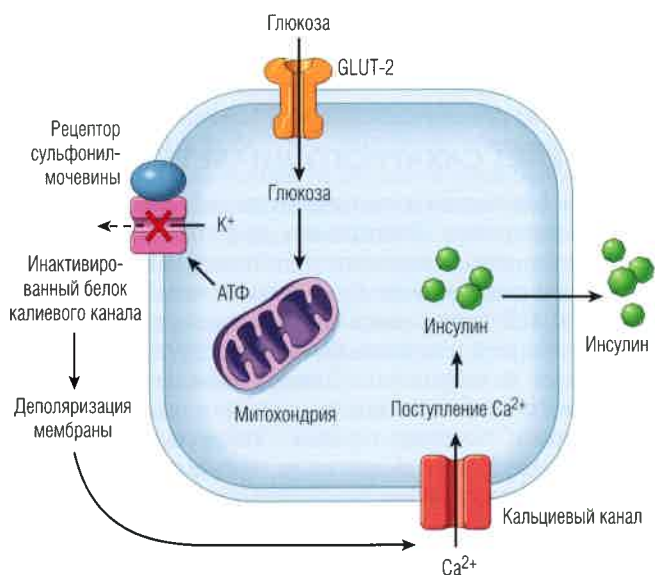


РИС. 24.27 Синтез и секреция инсулина. Транспорт глюкозы внутрь β-клеток опосредован GLUT-2 — инсулиннезависимым транспортером глюкозы. В β-клетке глюкоза подвергается окислению с образованием аденозинтрифосфата (АТФ). АТФ блокирует рецептор внутреннего выпрямляющего калиевого канала на поверхности β-клетки. Сам рецептор является димерным комплексом, состоящим из рецептора сульфонилмочевины (SUR1) и белка калиевого канала (Kir6.2). Блокирование рецептора внутреннего выпрямляющего калиевого канала приводит к деполяризации мембраны, поступлению Ca²⁺ внутрь клетки через кальциевый канал и выделению накопленного инсулина из β-клеток. Сахароснижающие препараты сульфонилмочевины связываются с SUR1.

мого транспортера GLUT-2 (рис. 24.27). На мембране β-клеток экспрессируется АТФ-чувствительный калиевый канал, который состоит из двух субъединиц: внутреннего выпрямляющего калиевого канала (Kir6.2) и рецептора сульфонилмочевины (SUR1). SUR1 является местом связывания с пероральными сахароснижающими препаратами сульфонилмочевины, используемыми для лечения СД (см. далее). Метаболизм глюкозы путем гликолиза сопровождается образованием АТФ, что приводит к увеличению цитоплазматического отношения АТФ/АДФ в β-клетках. Это подавляет активность АТФ-чувствительного калиевого канала, приводя к деполяризации мембраны и поступлению в клетку Ca²⁺ из внеклеточного пространства через потенциал-зависимые кальциевые каналы. Повышение в результате этого уровня Ca²⁺ внутри клеток стимулирует секрецию инсулина, преимущественно за счет инсулина, накопленного в гранулах β-клеток. Это фаза немедленного высвобождения инсулина. Если секреторный стимул продолжает действовать, запускается фаза отсроченного и продолжительного ответа, т.е. фаза активного синтеза инсулина. Секрецию инсулина (но не его синтез) также стимулируют другие факторы, включая кишечные гормоны и некоторые аминокислоты (лейцин и аргинин).

Действие инсулина и его сигнальные пути

Инсулин является самым активным гормоном среди известных гормонов с анаболическим эффектом, ко-

торые влияют на синтез веществ и стимулируют рост клеток (рис. 24.28) [31]. Основной метаболической функцией инсулина является транспорт глюкозы в клетки организма, что повышает их энергообеспечение. В частности, это поперечнополосатые мышечные клетки (включая кардиомиоциты) и адипоциты (в меньшей степени). Все эти клетки вместе составляют ≈ 65% массы тела. Поглощение глюкозы в других периферических тканях, особенно в головном мозге, является инсулиннезависимым процессом. В мышечных клетках глюкоза накапливается в виде гликогена или окисляется с образованием АТФ. В жировой ткани глюкоза преимущественно накапливается в виде липидов. Кроме стимуляции синтеза липидов инсулин подавляет их расщепление в адипоцитах. Инсулин стимулирует поглощение аминокислот и синтез белков и ингибирует распад белков. Таким образом, анаболические эффекты инсулина обусловлены увеличением синтеза и снижением распада гликогена, жиров и белков. Кроме того, инсулин оказывает некоторые митогенные эффекты, включая инициацию синтеза ДНК в некоторых клетках и стимуляцию их роста и дифференцировки.

Понимание действия сигнального пути инсулина занимает центральное место в понимании патогенеза СД. Полное описание этой сложной схемы выходит за рамки данной книги, поэтому опишем только некоторые важные компоненты этого пути (рис. 24.29).

Рецептор инсулина является тетрамерным белком, состоящим из двух α-субъединиц (внеклеточный домен) и двух β-субъединиц (внутриклеточный домен). β-Субъединицы цитоплазматического домена обладают тирозинкиназной активностью. Инсулин,

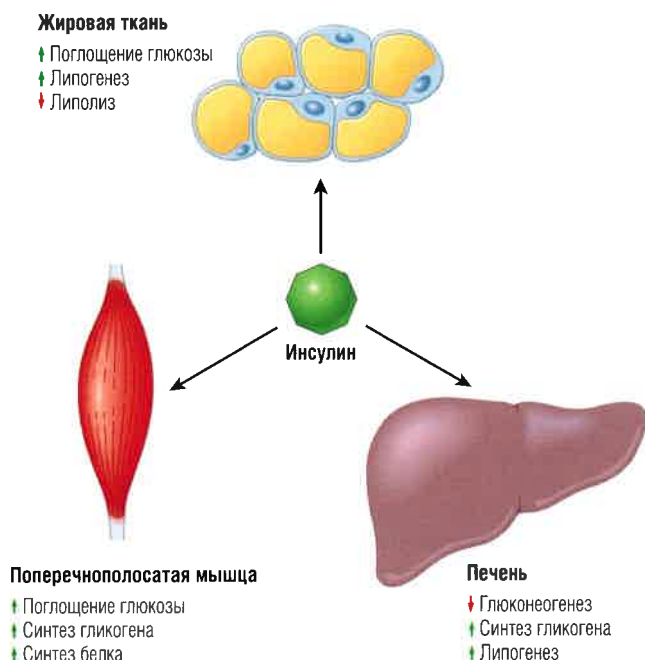


РИС. 24.28 Метаболические эффекты инсулина в поперечнополосатой мышце, жировой ткани и печени.

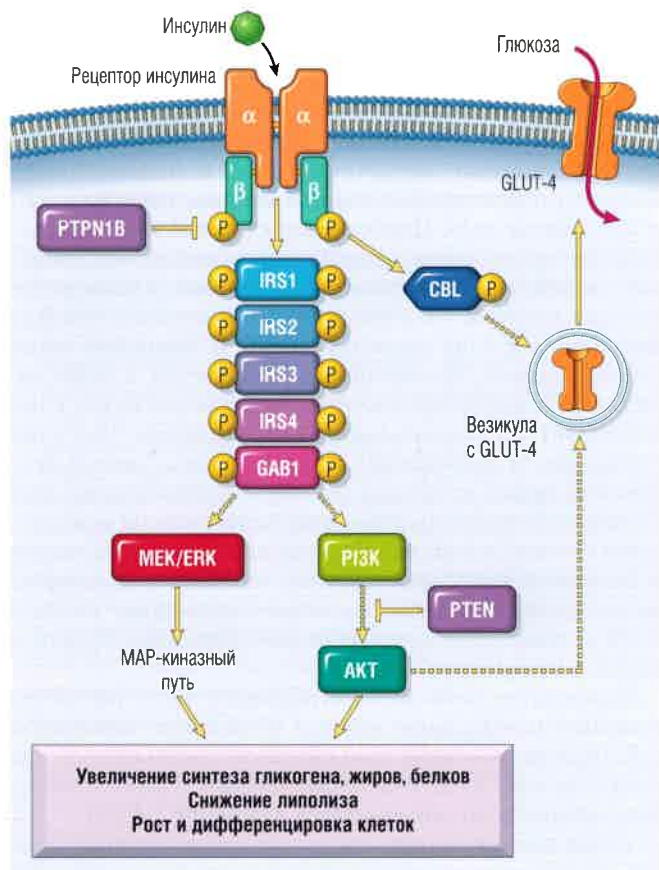


РИС. 24.29 Действие инсулина на клетки-мишени. Метаболические эффекты инсулина: стимуляция синтеза гликогена путем активации гликогенсинтазы, усиление синтеза белков и липогенеза, подавление липолиза (см. текст). Пунктирными стрелками обозначены белки-посредники и связи, не показанные на этой схеме.

связываясь с α -субъединицами, активирует тирозинкиназу β -субъединиц, что приводит к аутофосфорилированию рецептора и фосфорилированию (активации) некоторых внутриклеточных белковых субстратов, в частности семейства инсулинового рецептора (IRS), в которое входят IRS1–IRS4, и GAB1. Белковые субстраты активируют многоступенчатый сигнальный каскад, включающий сигнальные пути MAP-киназы и PI3K, которые опосредуют метаболическую и митогенную активность инсулина в клетке. Активация сигнального пути инсулина способствует перемещению и слиянию везикул, содержащих транспортер глюкозы GLUT-4, с плазматической мембраной, что стимулирует поглощение глюкозы. Данный процесс опосредован АКТ, главным эффектором сигнального пути PI3K, и происходит через цитоплазматический белок CBL, который непосредственно фосфорилирует рецептор инсулина. Действие сигнального пути инсулина *in vivo* ослабляют некоторые эндогенные ингибиторы, которые влияют на его компоненты. Например, белок тирозинфосфатаза 1B (PTPN1B) дефосфорилирует рецептор инсулина и подавляет передачу его сиг-

нала. Фосфатаза PTEN также может подавлять сигнал рецепторов инсулина, блокируя активацию АКТ с помощью пути PI3K.

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА I

СД типа I является аутоиммунным заболеванием, при котором островки Лангерганса разрушаются преимущественно эффекторными клетками иммунной системы, направленными против эндогенных антигенов β -клеток. СД типа I чаще всего развивается в детстве, манифестирует в период полового созревания и прогрессирует с возрастом. Однако заболевание может развиваться в любом возрасте, включая поздний пожилой возраст, поэтому термин «ювенильный диабет» в настоящее время является устаревшим. Старое название «инсулинозависимый сахарный диабет» также было исключено из современной классификации СД, т.к. зависимость от инсулина не является постоянным отличительным признаком заболевания. Тем не менее выживаемость большинства пациентов с СД типа I зависит от инсулина; без инсулина у них развиваются серьезные метаболические нарушения, например кетоацидоз и кома. Описана редкая форма идиопатического СД типа I, при которой отсутствует аутоиммунный характер поражения [32].

Далее описан типичный иммуноопосредованный СД типа I. Как при большинстве аутоиммунных заболеваний, в патогенезе СД типа I основную роль играют генетическая предрасположенность и факторы окружающей среды.

Генетическая предрасположенность. Эпидемиологические исследования показали более высокую конкордантность заболевания среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами, что свидетельствует о генетической основе СД типа I. При исследовании геномных взаимосвязей выделены множественные генные локусы, специфичные для СД типов I и II (см. далее). В настоящее время известно не менее 12 таких специфичных для СД типа I локусов [33, 34], самым важным из которых является локус HLA на хромосоме 6p21 (считают, что локус HLA вносит свой вклад в развитие $\approx 50\%$ случаев СД типа I). В США 90–95% лиц с белым цветом кожи с СД типа I имеют гаплотипы HLA-DR3 или HLA-DR4, которые наблюдаются только у 40% лиц без СД.

Кроме того, 40–50% пациентов с СД типа I гетерозиготны по DR3/DR4, что наблюдается только у 5% лиц без СД. Для лиц с гаплотипом DR3 или DR4 в сочетании с гаплотипом DQ8 (который соответствует аллелям *DQA1*0301–DQB1*0302*) характерен очень высокий риск развития СД типа I у сибсов [35]. Полиморфизмы системы HLA расположены вблизи или в пептидсвязывающих зонах хромосом. Это приводит к тому, что аллели, ассоциированные с болезнью, кодируют синтез молекул, выступающих в роли антигенов. Однако пока неясно, отражает ли связь системы HLA с болезнью способность специфических молекул HLA непосредственно выступать в роли антигенов или система HLA способствует селекции и развитию толерантности T-клеток (см. главу 6).

Некоторые не-HLA-гены также определяют предрасположенность к СД типа I. Первым идентифицированным геном, связанным с болезнью, но не принадлежащим системе главного комплекса гистосовместимости (МНС), был ген инсулина с вариабельным количеством tandemных повторов в промоторном регионе [36]. Механизм взаимосвязи этого гена с болезнью неизвестен, однако возможно, что полиморфизм не-HLA-генов влияет на уровень экспрессии инсулина в тимусе, таким образом нарушая отбор и инактивацию инсулин-реактивных Т-клеток (см. главу 6). Гены *CTLA4* и *PTPN22*, полиморфизмы которых ассоциируются с тиреоидитом Хашимото (см. ранее), также связаны с предрасположенностью к СД типа I. Поскольку белки CTLA-4 и PTPN-22 подавляют Т-клеточный ответ, полиморфизмы, нарушающие их функциональную активность, способствуют избыточной активации Т-клеток. Вопрос о том, существует ли другой механизм действия этих белков на развитие заболевания, остается открытым. Недавно открытым полиморфизмом является полиморфизм гена *CD25*, который кодирует синтез α -цепи рецептора IL-2. Предполагается, что этот полиморфизм приводит к снижению активности рецептора, который является ключевым в поддержании функциональной активности регуляторных Т-клеток [37]. При СД типа I идентифицировано множество других специфичных локусов в различных регионах хромосом, но затрагиваемые при этом гены не установлены.

Факторы окружающей среды. При СД типа I в качестве триггеров разрушения клеток островков Лангерганса могут выступать факторы окружающей среды, особенно вирусные инфекции. Установлена эпидемиологическая взаимосвязь между СД типа I и эпидемическим паротитом, краснухой, а также инфекциями, вызванными вирусом Коксаки В и цитомегаловирусом.

Роль вирусов в развитии аутоиммунной реакции можно объяснить как минимум тремя различными механизмами. *Первый механизм* заключается в неспецифическом поражении, при котором вирусы индуцируют повреждение клеток островков Лангерганса и воспаление, приводящее к высвобождению отдельных β -клеточных антигенов и активации аутореактивных Т-клеток. *Второй механизм* заключается в выработке вирусами белков, которые имитируют β -клеточные антигены. Иммунная реакция организма на вирусные белки повреждает и собственную ткань (*молекулярная мимикрия*). *Третий механизм*: вирусные инфекции, перенесенные в раннем возрасте (*провоцирующий вирус*), могут персистировать в некоторых тканях и вызывать в дальнейшем реинфекцию с высвобождением вируса (*прецититирующий вирус*), несущего антигенные детерминанты. Это приводит к иммунному ответу против инфицированных клеток островков Лангерганса. Этот третий механизм, также известный как *вирусное дежавю*, объясняет временной разрыв между перенесенной инфекцией и началом СД. Однако остается неясным, участвует ли какой-либо из этих механизмов в повреждении β -клеток, а также не выявлена вирусная инфекция, ставшая его причиной. Некоторые эпиде-

миологические и экспериментальные данные позволяют предположить, что инфекции могут выполнять и защитную функцию, однако механизмы такого протективного эффекта неизвестны. В ходе эпидемиологических исследований также не установлена взаимосвязь между вакцинациями в детском возрасте и развитием СД типа I [38].

Механизмы разрушения β -клеток. Несмотря на то что СД типа I часто манифестирует внезапно, аутоиммунный процесс до появления первых симптомов заболевания обычно идет в течение многих лет и сопровождается прогрессирующим снижением запасов инсулина (рис. 24.30) [39]. Классические проявления заболевания (гипергликемия и кетоз) наблюдаются на поздних стадиях болезни, когда разрушено > 90% β -клеток. Большой прогресс в понимании патогенеза СД типа I был достигнут при изучении мышей с экспериментальным СД без ожирения, у которых присутствовали признаки аутоиммунного разрушения клеток островков Лангерганса, наблюдаемые при СД типа I у человека. Основным иммунным нарушением при СД типа I является отсутствие аутоотолерантности Т-клеток [40]. Утрата толерантности может быть результатом комбинации неполноценной делеции клонов аутореактивных Т-клеток в тимусе и нарушения функции регуляторных Т-клеток или резистентности эффекторных Т-клеток к подавляющим воздействиям регуляторных Т-клеток. В этих условиях аутореактивные Т-клетки не только выживают, но и реагируют на аутоантигены. Считается, что первоначальная активация этих клеток происходит в перипанкреатических

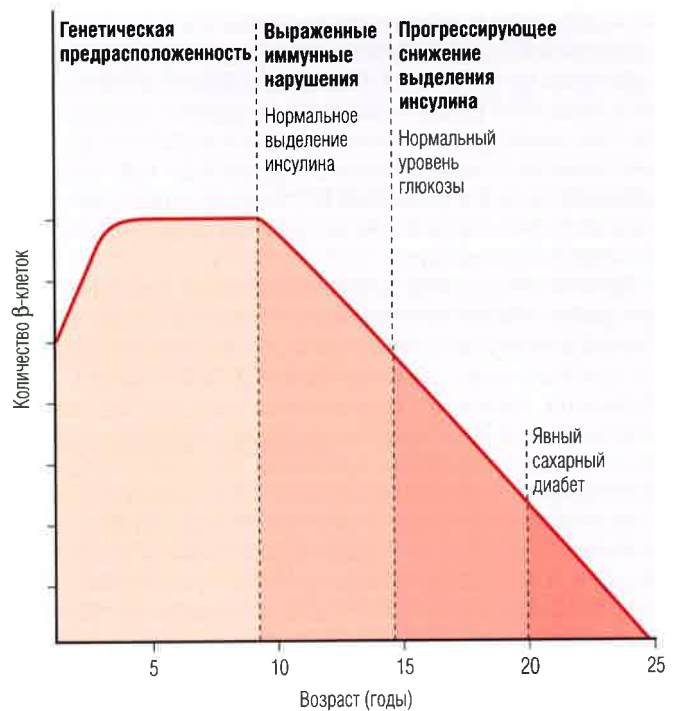


РИС. 24.30 Стадии развития сахарного диабета типа I. Провоцирующие факторы выделены жирным шрифтом [Eisenbarth GE: Type 1 diabetes: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986. Massachusetts Medical Society. All rights reserved].

лимфатических узлах, вероятно в ответ на антигены, высвобождающиеся из поврежденных клеток островков Лангерганса. Затем активированные Т-клетки перемещаются в поджелудочную железу, где повреждают β -клетки. В повреждении участвуют многочисленные популяции Т-клеток, включая T_H1 -клетки, которые повреждают β -клетки, выделяя цитокины, в т.ч. IFN- γ и TNF, и цитотоксические Т-лимфоциты CD8+, которые непосредственно уничтожают β -клетки. Аутоантигенами клеток островков Лангерганса, служащих мишенями для иммунной реакции, являются инсулин, β -клеточный фермент декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) и аутоантител 512 клеток островков Лангерганса (ICA512) [41].

В патогенезе СД типа I, вероятно, участвуют антитела, поскольку у большинства пациентов с этим заболеванием и членов их семей без симптомов СД, но с риском развития СД выявляются аутоантитела к антигенам клеток островков Лангерганса. Наличие антител к клеткам островков Лангерганса — прогностический маркер заболевания [42], однако не ясно, являются ли аутоантитела причиной повреждения или они вырабатываются в результате повреждения клеток островков Лангерганса.

ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА II

СД типа II является классическим примером мультифакториальной комплексной болезни. В его развитии играют существенную роль такие факторы, как малоподвижный образ жизни и особенности диеты, поскольку установлена взаимосвязь заболевания с ожирением. Также в патогенезе участвуют и генетические факторы, поскольку уровень конкордантности данного заболевания среди монозиготных близнецов варьирует от 35 до 60% (среди дизиготных близнецов он меньше в 2 раза). Такая конкордантность даже выше, чем при СД типа I, что указывает на большую роль генетического компонента в патогенезе СД типа II. Кроме того, риск развития СД типа II у потомков повышается более чем в 2 раза, если оба родителя страдают этим заболеванием.

Дополнительными доказательствами генетической предрасположенности являются обнаруженные в ходе широкомасштабных исследований генных ассоциаций по крайней мере 12 специфичных локусов [43, 44]. Детальное описание результатов этих исследований не входит в задачи этой главы (будут приведены только несколько типичных примеров таких ассоциаций). Полимофизмы генов, связанных с функцией β -клеток и секрецией инсулина, определяют повышенный риск развития СД типа II. Самая характерная и воспроизводимая связь затрагивает фактор транскрипции 7, подобный фактору 2 (TCF7L2), на хромосоме 10q, кодирующий синтез фактора транскрипции сигнального пути *WNT*. Однако в отличие от СД типа I СД типа II не связан с генами, участвующими в обеспечении иммунной толерантности и регуляции (*HLA*, *CTLA4* и т.д.), и не имеет аутоиммунной основы.

Характерными для СД типа II метаболическими нарушениями являются: (1) снижение чувствитель-

ности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность); (2) дисфункция β -клеток, которая проявляется неадекватной секрецией инсулина на фоне инсулинорезистентности и гипергликемии. Инсулинорезистентность предшествует развитию гипергликемии и обычно на ранних стадиях СД сопровождается компенсаторной гиперфункцией β -клеток и гиперинсулинемией (рис. 24.31).

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность — это нарушение реакции тканей-мишеней на инсулин, которое приводит к снижению поглощения глюкозы мышцами, уменьшению гликолиза и окисления жирных кислот в печени, а также нарушению подавления глюконеогенеза в печени. Результаты исследований на мышах, лишенных тканеспецифических инсулиновых рецепторов, позволяют предположить, что наибольший вклад в патогенез инсулинорезистентности *in vivo* вносит утрата чувствительности гепатоцитов к инсулину [45]. При инсулинорезистентности описаны различные функциональные дефекты сигнального пути инсулина (например, снижение фосфорилирования тирозина и увеличение фосфорилирования серина инсулинового рецептора и белков IRS), ослабляющие передачу сигнала [46].

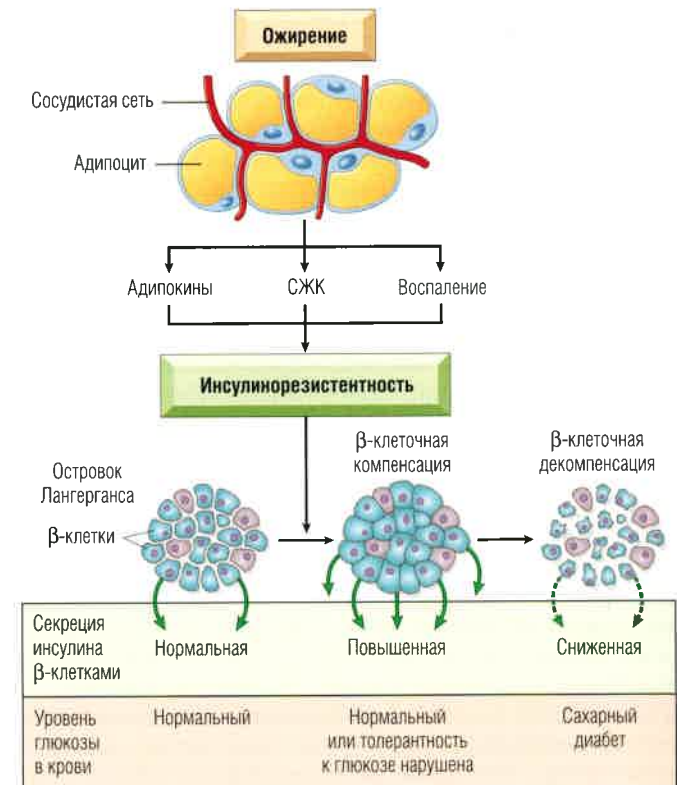


РИС. 24.31 Развитие сахарного диабета типа II. Инсулинорезистентность, связанная с ожирением, индуцирована адипокинами, свободными жирными кислотами (СЖК) и хроническим воспалением жировой ткани. β -клетки поджелудочной железы компенсируют инсулинорезистентность гиперсекрецией инсулина, однако через некоторое время возникает декомпенсация β -клеток и развивается сахарный диабет [Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β -cell failure. J Clin Invest 116:1756, 2006].

Самой важной причиной инсулинорезистентности является ожирение.

Ожирение и инсулинорезистентность. Эпидемиологическая взаимосвязь ожирения с СД типа II была установлена много лет назад, при этом особое значение имеет висцеральный тип ожирения (80%). Ожирение оказывает сильное влияние на чувствительность тканей к инсулину и, как следствие, на системный гомеостаз глюкозы. Инсулинорезистентность отмечается даже тогда, когда ожирение не сопровождается гипергликемией, что свидетельствует о фундаментальных нарушениях передачи сигнала инсулина при избытке липидов (см. далее). Риск развития СД повышается по мере увеличения индекса массы тела. При инсулинорезистентности важно не только абсолютное количество жира в организме, но также характер его распределения: абдоминальное (центральное) ожирение в большей степени ассоциируется с развитием инсулинорезистентности, чем висцеральное (периферическое, т.е. в ягодичной области и подкожное).

Ожирение может снижать резистентность к инсулину различным образом (см. рис. 24.31) [47]:

- перекрестный анализ показал наличие отрицательной корреляции между уровнем ненасыщенных жирных кислот в плазме крови натошак и чувствительностью к инсулину. При ожирении в мышечной ткани и ткани печени часто значительно повышен уровень внутриклеточных триглицеридов, предположительно из-за большого количества циркулирующих ненасыщенных жирных кислот и отложения их в этих тканях. Висцеральная жировая ткань более «липидная», чем подкожная, что объясняет больший вред такого типа распределения жира. Избыточное количество внутриклеточных ненасыщенных жирных кислот перегружает пути их окисления, что приводит к накоплению в цитоплазме промежуточных продуктов обмена — диацилглицерола и церамида. Эти промежуточные продукты способны активировать сериновую и/или треониновую киназы, что приводит к аномальному фосфорилированию серина в молекулах инсулинового рецептора и белков IRS. В отличие от модифицирования тирозина фосфорилирование аминокислотных остатков серина ослабляет передачу сигнала инсулина. В норме инсулин подавляет глюконеогенез в печени путем блокады активности фосфоенолпируваткарбоксихиназы (первого фермента в этой цепи). Ослабление передачи сигнала инсулина позволяет этому ферменту усиливать глюконеогенез. При своем избытке свободные жирные кислоты конкурируют с глюкозой в качестве субстрата окисления, что подавляет гликолитические ферменты по механизму обратной связи и усугубляет имеющийся дисбаланс глюкозы;
- установлено, что жировая ткань является не только пассивным депо липидов, но и эндокринным органом, продуцирующим гормоны в ответ на изменения метаболического состояния.

Идентифицированы различные белки, секретируемые жировой тканью в кровь, обозначаемые термином «адипокины» (*жировые цитокины*). Есть *прогипергликемические адипокины*, например резистин, ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4), и *антигипергликемические адипокины* — лептин и адипонектин. Лептин и адипонектин усиливают чувствительность к инсулину путем непосредственного повышения активности АМФ-активируемой протеинкиназы — фермента, способствующего окислению жирных кислот в печени и скелетных мышцах. При ожирении уровень адипонектина снижается, что способствует развитию инсулинорезистентности. Необходимо отметить, что АМФ-активируемая протеинкиназа также является мишенью для метформина, который обычно используют в качестве перорального сахароснижающего препарата [48];

- жировая ткань также секретирует различные провоспалительные цитокины типа TNF, IL-6 и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (привлекает макрофаги к местам отложения жира). Эксперименты показали, что снижение уровня провоспалительных цитокинов повышает чувствительность к инсулину. Эти цитокины индуцируют инсулинорезистентность, усиливая клеточный стресс, что в конечном итоге приводит к активации многочисленных сигнальных каскадов, препятствующих действию инсулина в периферических тканях;
- рецептор γ , активирующий пролиферацию пероксисом (PPAR γ), является ядерным рецептором и фактором транскрипции, который экспрессируется в жировой ткани и играет важную роль в дифференцировке адипоцитов. Тиазолидины (класс антидиабетических препаратов) действуют как агонисты лигандов для PPAR γ , улучшая чувствительность к инсулину. Активация PPAR γ стимулирует секрецию антигипергликемических адипокинов (типа адипонектина) и перемещает процесс отложения ненасыщенных жирных кислот из печени и скелетных мышц в жировую ткань. Как будет сказано далее, редкие мутации гена *PPARG*, сопровождающиеся серьезным нарушением его функции, могут привести к развитию моногенной формы СД.

Дисфункция β -клеток

При СД типа II β -клетки, по-видимому, со временем исчерпывают свои возможности адаптироваться к длительной инсулинорезистентности периферических тканей. На ранних стадиях инсулинорезистентности, как и при ожирении, секреция инсулина в ответ на любой уровень глюкозы усиливается гораздо больше, чем в норме. Такая гиперинсулинемия является компенсаторным ответом организма на инсулинорезистентность периферических тканей и часто годами поддерживает нормальный уровень глюкозы в плазме крови. После истощения компенсаторных возможностей β -клеток развивается прогрессирующая гиперглике-

(см. главу 8). С помощью специального окрашивания в очаге воспаления можно выявить спирохеты.

Опухоли и опухолевидные образования

Опухоли костей различаются по клиническому течению и морфологическим признакам. Крайне важно правильно диагностировать, стадировать и лечить эти опухоли, чтобы обеспечить не только высокую выживаемость пациентов, но и сохранить оптимальную функциональность скелета.

Опухоли костей в основном классифицируют по типу клеток или ткани, из которой опухоль развивается. Опухоли неопределенного гистогенеза группируют по клиническому течению (табл. 26.6). Наиболее распространены опухоли из фиброзной ткани и остеогенные опухоли. Самыми частыми доброкачественными опухолями являются остеохондрома и фиброзный кортикальный дефект (фиброма). Самыми частыми злокачественными опухолями кости (исключая поражения костного мозга — миелому, злокачественную лимфому, лейкомию) являются хондросаркома, остеосаркома и саркома Юинга.

Истинная распространенность опухолей костей неизвестна, т.к. не все состояния исследуют адекватно. Доброкачественные опухоли наблюдаются значительно чаще злокачественных и манифестируют преимущественно в возрасте до 30 лет. Опухоли, диагностированные в пожилом возрасте, с большей вероятностью окажутся злокачественными. В США ежегодно

диагностируют ≈ 2400 новых случаев остеосаркомы и 1300 смертей от этого заболевания.

Опухоли костей могут развиваться в любом возрасте и поражать любые кости. Большинство опухолей, которые диагностируют в детском и юношеском возрасте, локализируются в длинных трубчатых костях. Некоторые опухоли имеют специфическую локализацию и развиваются в определенном возрасте, о чем важно помнить при диагностике.

Большинство опухолей из костной ткани являются спорадическими, но некоторые ассоциируются с наследственными синдромами или специфическими генетическими нарушениями. Например, остеосаркомы, развивающиеся при синдроме Ли–Фраумени и синдроме наследственной ретинобластомы, обусловлены мутацией гена, кодирующего p53 и RB (см. главу 7). С развитием опухолей костей ассоциируются также остеонекроз, болезнь Педжета костей, облучение, имплантация металлических конструкций при переломах, однако процент таких опухолей крайне мал.

Клинически опухоли костей проявляются различным образом. Доброкачественные новообразования в большинстве случаев не имеют симптомов и являются случайной находкой. Многие злокачественные опухоли сопровождаются болью, а в некоторых случаях первым проявлением болезни является патологический перелом. Важную роль в диагностике опухолей костей играет рентгенографическое исследование. Помимо локализации и размеров опухоли рентгенография может предоставить информацию о характере роста новообразования, однако для окончательного суждения необходимо гистологическое исследование биоптата.

ТАБЛИЦА 26.6 Классификация основных первичных опухолей костей

Гистогенез	Доброкачественные	Злокачественные
Гемопозитические опухоли		Миелома Злокачественная лимфома
Хондрогенные опухоли	Остеохондрома Хондрома Хондробластома Хондромиксоидная фиброма	Хондросаркома Дедифференцированная хондросаркома Мезенхимальная хондросаркома
Остеогенные опухоли	Остеоид-остеома Остеобластома	Остеосаркома
Фиброгенные опухоли	Фиброзный кортикальный дефект (фиброма) Неоосифицирующая фиброма Фиброзная гистиоцитома Десмопластическая фиброма	Фибросаркома
Неясный	Гигантоклеточная опухоль Солитарные кисты Аневризмальная киста кости	
Нейроэктодермальные опухоли		Саркома Юинга
Нотохордальные опухоли	Доброкачественная нотохордально-клеточная опухоль	Хордома

ОПУХОЛИ ИЗ КОСТНОЙ ТКАНИ

Общим признаком этой группы опухолей является продукция костной ткани опухолевыми клетками. Обычно опухоли (за исключением остеомы) представлены переплетенными костными трабекулами с неравномерной минерализацией.

Остеома

Остеома — это обычно одиночная крупнобугристая опухоль округлой формы, на широком основании, развивающаяся из субпериоста. Чаще всего локализуется на внешней или внутренней поверхности костей черепа и лицевого скелета. Остеомы выявляются в среднем возрасте. Множественные остеомы характерны для *синдрома Гарднера* (см. главу 17). Они состоят из трабекул компактной костной ткани и костного матрикса, формирующих подобие гаверсовых каналов. Для некоторых вариантов остеомы характерно наличие участков губчатого вещества, при этом межкостные промежутки заполнены красным костным мозгом.

Остеомы обычно растут медленно, клинически не проявляя себя, кроме случаев с обструкцией синусов, при воздействии на головной мозг или глазное яблоко, деформации полости рта или появлении выраженных косметических дефектов.

Остеоид-остеома и остеобластома

Термины «остеоид-остеома» и «остеобластома» используют для обозначения доброкачественных опухолей, имеющих схожие гистологические признаки, но различных по размеру, симптомам и локализации.

Остеоид-остеома в большинстве случаев имеет размер менее 2 см и обычно наблюдается в подростковом и юношеском возрасте (75% пациентов моложе 25 лет). Соотношение мужчин и женщин — 2 : 1. Опухоль может поражать любую кость, но чаще дорсальные отделы позвоночника и кости добавочного скелета. В 50% наблюдений поражается бедренная или большеберцовая кость, обычно вовлекается надкостница, реже — костномозговой канал. Остеоид-остеомы могут сопровождаться выраженными ночными болями, которые удается купировать приемом ацетилсалициловой кислоты [33]. Предполагается, что боль обусловлена избытком синтеза простагландина E₂, синтезируемого пролиферирующими остеобластами.

Остеобластомы в позвоночнике, как правило, имеют размер более 2 см. Характерна тупая боль, не прекращающаяся даже после приема ацетилсалициловой кислоты. Опухоль, как правило, не вызывает выраженную костную реакцию.

Морфология. Остеоид-остеома и остеобластома имеют серо-коричневый цвет, округлую или овальную форму. Опухоли хорошо отграничены от окружающих тканей, состоят из хаотично расположенных трабекул компактной костной ткани, окаймленных остеобластами (рис. 26.19). Строма представлена рыхлой соединительной тканью с множеством дилатированных, переполненных кровью капилляров. Относительно небольшой размер опухоли, четкая граница с окружающими тканями и доброкачественные микроскопические характеристики

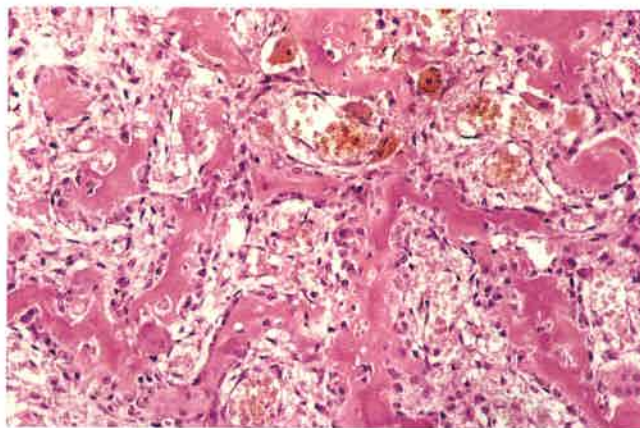


РИС. 26.19 Остеоид-остеома, представленная беспорядочно расположенными трабекулами незрелой костной ткани, окаймленными остеобластами. Межтрабекулярное пространство заполнено васкуляризованной соединительной тканью.

являются критериями дифференциальной диагностики с остеосаркомой. Остеоид-остеомы, особенно расположенные под надкостницей, обычно провоцируют реактивное избыточное развитие костной ткани вокруг поражения. Активный участок опухоли (*очаг*) рентгенографически проявляется в виде небольшого округлого просветления с возможной центральной минерализацией (рис. 26.20).

Остеоид-остеому часто лечат с помощью радиоблации. Остеобластома обычно дробят или вырезают целиком. Малигнизация крайне редка, но возможна после облучения крупной остеобластомы, локализуемой в основании черепа или в позвоночнике.

Остеосаркома

Остеосаркомой называют злокачественную мезенхимальную опухоль, клетки которой продуцируют кост-

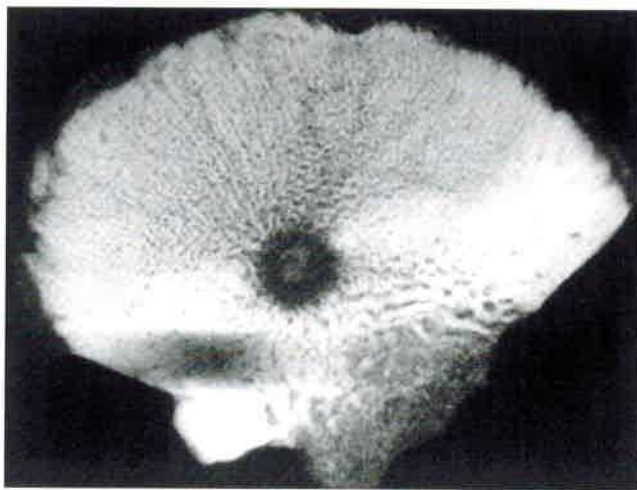


РИС. 26.20 Рентгенограмма интракорткальной остеоид-остеомы в виде округлого очага (зона просветления) с центральной минерализацией. Очаг окружен реактивной костью с массивным утолщенным кортикальным слоем.

ный матрикс. Остеосаркома — самая распространенная злокачественная первичная опухоль костей (без учета миеломы и лимфомы), составляющая $\approx 20\%$ общего числа первичных злокачественных опухолей костей. Остеосаркома может развиваться в любом возрасте, но выделяют 2 пика заболеваемости: один — до 20 лет (75%) [34], другой приходится на взрослых пациентов, страдающих болезнью Педжета костей или лучевыми саркомами. Соотношение мужчин и женщин — 1,6 : 1. Опухоль обычно локализуется в метафизе длинных трубчатых костей, в 50% случаев — в области коленного сустава (рис. 26.21), однако по статистике у лиц старше 25 лет плоские и трубчатые кости вовлекаются с равной частотой.

Патогенез. Около 70% остеосарком ассоциируются с неспецифическими генетическими нарушениями, например изменением ploидности и хромосомными aberrациями. Механизм развития остеосаркомы неизвестен, однако установлено, что важную роль играют мутации двух генов: (1) гена *RB*, регулятора клеточного цикла; (2) гена *p53*, продукт экспрессии которого регулирует репарацию ДНК и некоторые аспекты метаболизма (см. главу 7). При зародышевых мутациях

гена *RB* риск развития остеосаркомы возрастает в 1000 раз. Пациенты с синдромом Ли–Фраумени при зародышевой мутации гена *p53* также имеют высокий риск развития остеосаркомы. При остеосаркоме выявляются и нарушения гена *INK4a*, который кодирует p16 (регулятор клеточного цикла) и p14 (регулятор p53). Частое развитие остеосаркомы в зоне активного роста кости, возможно, объясняется мутантными изменениями остеобластов, которые приобретают опухолевые свойства.

Морфология. Остеосаркомы группируют по:

- локализации (интрамедуллярная, интракорткальная, поверхностная);
- степени дифференцировки (высоко- и низкодифференцированные);
- мультицентричности (синхронная, метасинхронная);
- первичному поражению кости (подлежащая кость интактна) или вторичному поражению кости (при наличии в анамнезе указаний на существующее доброкачественное новообразование, болезнь Педжета костей, некроз кости, облучение);
- гистологическим характеристикам (остеобластическая, хондробластическая, фибробластическая, телеангиэктатическая, мелкоклеточная, гигантоклеточная).

Чаще всего остеосаркома развивается в метафизе длинных трубчатых костей и является первичной, обособленной, интрамедуллярной, низкодифференцированной.

Макроскопически остеосаркомы представляют собой крупные зернистые новообразования серовато-белого цвета, с очагами кровоизлияний и кистозной дегенерации (рис. 26.22). Часто опухоль разрушает кортикальный слой кости, формируя мягкотканый

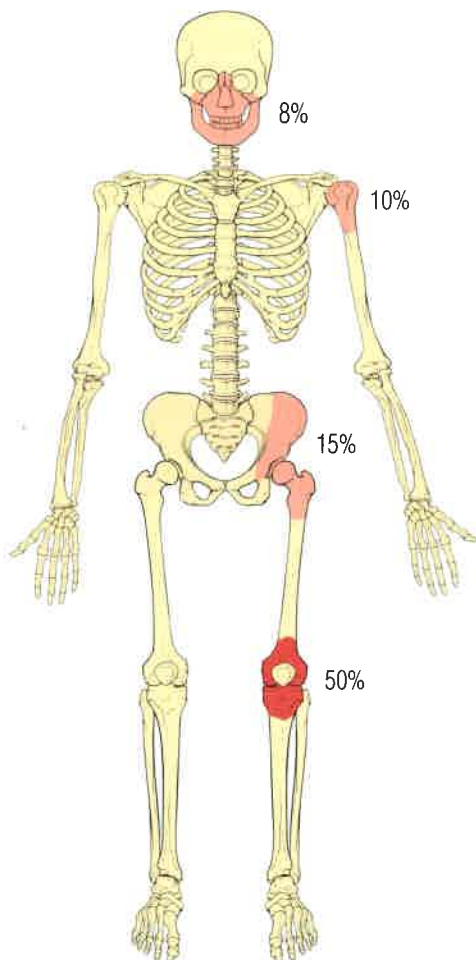


РИС. 26.21 Наиболее распространенная локализация остеосарком.



РИС. 26.22 Остеосаркома проксимального отдела большеберцовой кости. Серовато-белая опухоль заполняет большую часть костномозгового канала метафиза и проксимального диафиза. Опухоль инфильтрирует кортикальный слой, разрушает периост и формирует мягкотканый компонент вокруг кости.

компонент, инфильтрирует костномозговой канал, замещает костный мозг и разрушает костные трабекулы. В редких случаях остеосаркома пенетрирует эпифиз и проникает в сустав. После инвазии сустава опухоль распространяется по связкам и сухожилиям, прорастая через место прикрепления суставной капсулы. Опухолевые гигантские клетки могут иметь разный размер, форму и нередко гиперхромные уродливые ядра; характерны атипичные митозы. Опухолевые гигантские клетки формируют особую костную ткань, характеризующуюся неравномерным расположением примитивных трабекул (рис. 26.23). В разных пропорциях могут быть представлены и другие мезенхимальные ткани: хрящ, соединительная ткань. При наличии злокачественной хрящевой ткани опухоль называют *хондробластической остеосаркомой*. Наличие сосудистой инвазии обычно хорошо заметно, в 50–60% опухолей обнаруживаются очаги некроза.

Клинические признаки. Остеосаркома — это болезненное, увеличивающееся в размере новообразование. Иногда первым симптомом является патологический перелом. На рентгенограмме выявляется крупный очаг деструкции с инфильтративными краями. Опухоль часто прорастает в кортикальный слой кости, приподнимая надкостницу, стимулируя реактивное формирование костной ткани (рис. 26.24). Характерным, но не значимым диагностическим рентгенологическим признаком остеосаркомы является *треугольник Кодмана* — треугольная тень между надкостницей и кортикальным слоем. Остеосаркома — это агрессивная опухоль, которая распространяется гематогенным путем. На момент диагностики в 10–20% наблюдений выявляются метастазы в легких. При аутопсии в 90% случаев выявляют метастазы в легких, костях, головном мозге и других органах.

Лечение остеосаркомы комплексное. Оно включает химиотерапию, которую назначают исходя из предположения, что все пациенты на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, которые слишком малы для обнаружения. При отсутствии метастазов, а также при радикальном хирургическом лечении и



РИС. 26.24 Остеосаркома дистального отдела бедренной кости с выраженным формированием мягкотканного компонента. Надкостница, которую приподнимает опухоль, формирует проксимальный край треугольника Кодмана (стрелка).

прохождении курса химиотерапии 5-летняя выживаемость составляет 60–70%. Прогноз при метастазах и рецидивах опухолей плохой: 5-летняя выживаемость ≈ 20%.

ОПУХОЛИ ИЗ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Опухоли из хрящевой ткани характеризуются формированием гиалинового или миксоидного хряща, реже — фиброэластического или эластического. Добракачественные опухоли из хрящевой ткани наблюдаются чаще злокачественных.

Остеохондрома

Остеохондрома (*экзостоз*) — доброкачественная опухоль, представляющая собой костный вырост, покрытый хрящом. Остеохондрома является самой распространенной опухолью из хрящевой ткани, в 85% случаев одиночная. Множественные опухоли рассмотрены в составе *синдрома множественных наследственных экзостозов* — аутосомно-доминантной наследственной болезни. Наследственные экзостозы обусловлены зародышевой миссинг-мутацией одного из двух генов: *EXT1* или *EXT2*. Для спорадических опухолей характерна инактивация только гена *EXT1*. Эти гены кодируют

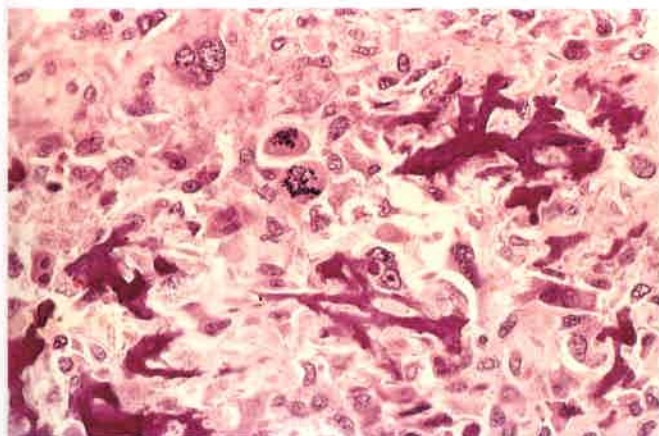


РИС. 26.23 Грубая кость решетчатого строения, сформированная анапластическими клетками злокачественной опухоли; выраженные митозы.

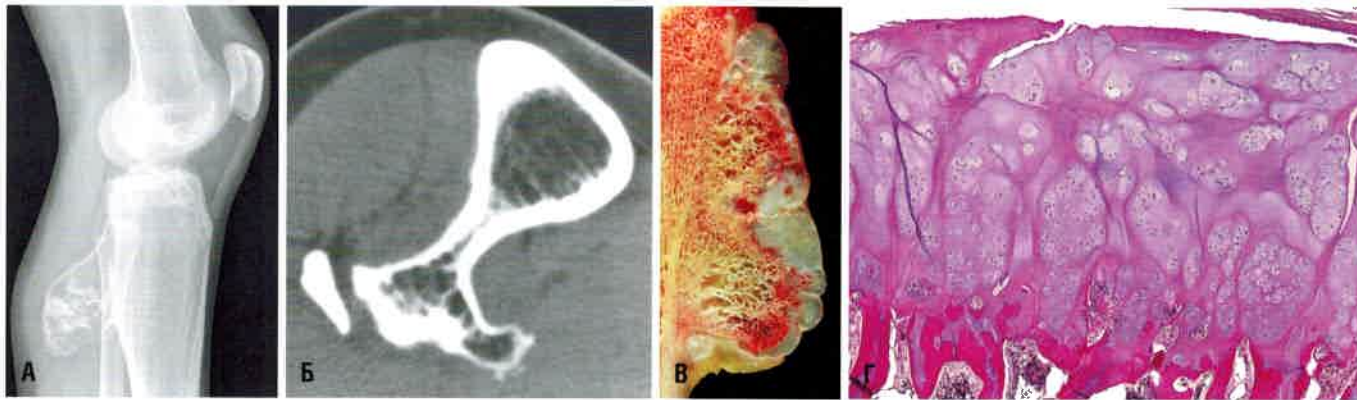


РИС. 26.25 Остеохондрома. (А) Рентгенограмма остеохондромы задней поверхности голени. (Б) На аксиальной КТ видны кортикальный слой кости и центр остеохондромы. Рядом с опухолью расположена малоберцовая кость. (В) Макроскопический препарат остеохондромы. Видна хрящевая «шляпка» с энхондральной оссификацией. (Г) «Шляпка» имеет структуру неорганизованного пластинчатого хряща.

ют белки, участвующие в биосинтезе гепарансульфат-протеогликана (см. главу 3). Снижение экспрессии *EXT1* и *EXT2* приводит к нарушению энхондральной оссификации и аномальному росту костной ткани. Одиночные остеохондромы диагностируются чаще всего в позднем подростковом и юношеском возрасте, а множественные — в детском возрасте. Мужчины болеют в 3 раза чаще, чем женщины. Остеохондромы локализуются только в костях энхондрального происхождения и развиваются из метафизарной пластинки длинных трубчатых костей, чаще в области колена. Короткие трубчатые кости кистей и стоп, а также кости таза, черепа и ребер поражаются редко.

Морфология. Остеохондромы обычно имеют широкое основание и грибовидную форму, размер варьирует от 1 до 20 см. Шляпка «гриба» состоит из доброкачественного гиалинового хряща разной толщины (рис. 26.25), а по периферии опухоль покрыта перихондральным слоем. Хрящ имеет вид дезорганизованной ростовой пластинки и подвергается энхондральной оссификации, формируя «шляпку» и «ножку» опухоли. Кортикальный слой ножки опухоли сливается с кортикальным слоем материнской кости таким образом, что остеохондрома имеет единую с костью костномозговую полость.

Клинически остеохондромы проявляются медленно увеличивающимся в размере объемным образованием, вызывающим боль, если ножка опухоли деформирует близлежащий нерв. Во многих случаях остеохондрому обнаруживают случайно. При множественном наследственном экзостозе пораженные кости могут быть укорочены и изогнуты из-за нарушения эпифизарного роста. Обычно экзостозы перестают расти после закрытия ростовой пластинки. Крайне редко в случаях спорадического экзостоза, но достаточно часто при множественном наследственном экзостозе опухоль дает начало росту хондросаркомы или какой-либо другой опухоли из незрелой соединительной ткани.

Хондрома

Хондрома — это доброкачественная опухоль из ткани гиалинового хряща, обычно развивающаяся в костях

энхондрального происхождения. Хондромы могут локализоваться в костномозговом канале (*энхондромы*) и на поверхности кости (*субпериостальные*, или *юкстакортикальные хондромы*). Энхондромы — самый частый вид внутрикостных опухолей из хрящевой ткани, которые обычно диагностируются в возрасте 20–40 лет. Как правило, представляют собой солитарное метафизарное поражение трубчатых костей, чаще всего коротких трубчатых костей кистей и стоп. Синдром множественных энхондром (*энхондроматоз*) называют также *болезнью Оллье*. Сочетание энхондроматоза и гемангиом мягких тканей носит название *синдрома Маффуччи*.

Морфология. Энхондромы — прозрачные, сероватоголубые, размером обычно менее 3 см, хорошо очерченные узелки из ткани цитологически доброкачественного гиалинового хряща (рис. 26.26). Периферия узелков может подвергнуться энхондральному окостенению, а центральная часть — обызвествлению и

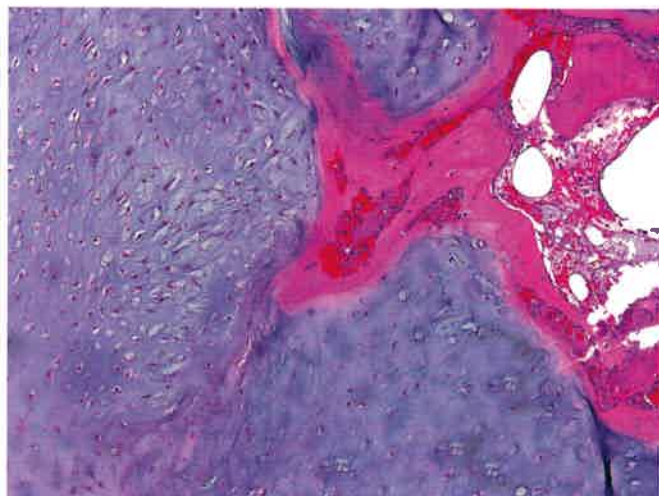


РИС. 26.26 Энхондрома. Очаг из гиалинового хряща расположен под тонким слоем реактивной кости.

некрозу. При болезни Олье и синдроме Маффуччи в энхондромах могут наблюдаться признаки клеточной атипии, что затрудняет дифференциальную диагностику с хондросаркомой.

Клинические признаки. Большинство энхондром бессимптомны и являются случайными находками при рентгенологическом обследовании. Иногда энхондромы болезненны и могут вызывать патологические переломы. При энхондроматозе опухоль может быть большой и вызывать выраженную деформацию скелета. Рентгенографическая картина энхондромы весьма характерна: неминерализованные очаги проявляются в виде хорошо очерченных участков просветления, окруженных рентген-позитивной костной тканью (эти участки похожи на букву *C* или *O*). При петрификации матрикса прозрачность новообразования неравномерна. Узелки приподнимают эндоост, но надкостница обычно остается интактной (рис. 26.27). Потенциал роста у энхондром ограничен, большинство опухолей стабильны. Лечение определяется клинической картиной, обычно ограничиваются наблюдением или удалением опухоли. Одиночные энхондромы редко подвергаются злокачественной трансформации, однако при энхондроматозе это происходит чаще. Пациенты с синдромом Маффуччи находятся в группе риска по развитию злокачественных опухолей, в частности опухолей яичника и глиом.

Хондробластома

Хондробластома — редкая доброкачественная опухоль (менее 1% первичных опухолей костей). Обычно на-



РИС. 26.27 Патологический перелом при энхондроме фаланги. Рентгенограммные узелки гиалинового хряща под складчатым эндоостом.

блюдается у подростков, соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1. Большинство хондробластом локализуется в области колена, у пожилых пациентов — в костях таза и ребрах. Хондробластома развивается преимущественно в эпифизах и апофизах (отросток кости вблизи эпифиза, возникший из самостоятельного ядра окостенения, например гребень подвздошной кости) [36].

Морфология. Опухоль состоит из тяжей и компактно расположенных многогранных хондробластов с четкими межклеточными границами, умеренным количеством розовой цитоплазмы и ядром с продольными бороздами (рис. 26.28). Часто выявляются участки некроза и очаги митотической активности. Опухолевые клетки окружены небольшим количеством гиалинового матрикса, напоминающего кружево. Узелки хорошо сформированного хряща встречаются редко. При кальцификации матрикса создается характерная картина мелкоячеистой минерализации (см. рис. 26.28). В ткани опухоли рассеяны неопухолевые остеокластоподобные гигантские клетки. Иногда опухоль подвергается выраженной кистозно-геморрагической дегенерации.

Хондробластомы обычно болезненны, из-за частого расположения вблизи суставов стимулируют суставной выпот и нарушают их функцию. При рентгенографии отчетливо выявляются очаги просветления с контурами, похожими на географическую карту, часто с очагами кальцификации. Метастазирование в легкие наблюдается редко, но встречается при опухолях, провоцирующих первичные патологические переломы, или после повторных кюретажей. В последнем случае попадание опухоли в легкие происходит, вероятно, через системный кровоток в результате травмирования сосуда во время операции.

Хондромиксоидная фиброма

Хондромиксоидная фиброма является самой редкой опухолью из хрящевой ткани и из-за разнообразия

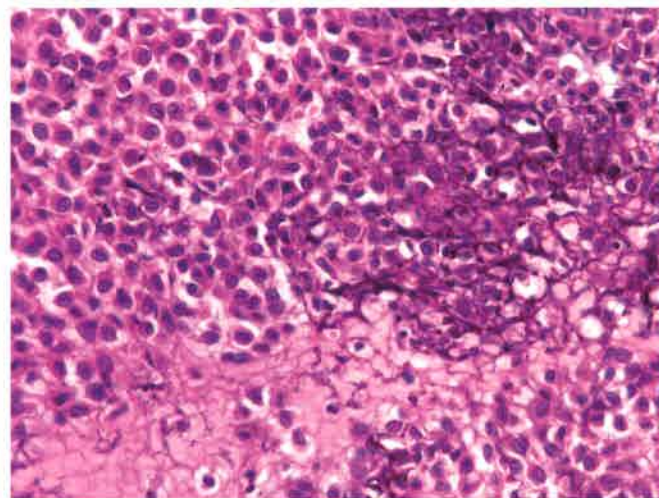


РИС. 26.28 Хондробластома со скудно минерализованным матриксом, окружающим хондробласты с формированием структуры, напоминающей проволочную сетку.

быть асимметричной. Более чем в 50% наблюдений первыми поражаются межфаланговые суставы кистей и стоп, что может сопровождаться сосисковидной деформацией пальцев. Могут вовлекаться и крупные суставы: локтевые, голеностопные, коленные, бедренные [50]. В 20–40% случаев выявляются нарушения пояснично-крестцового отдела. Внесуставные поражения встречаются редко, в основном конъюнктивит и ирит. Гистологически псориатический артрит идентичен ревматоидному артрит, однако псориатический артрит протекает обычно легче, ремиссии более длительны и деструктивные изменения суставов наблюдаются реже.

ИНФЕКЦИОННЫЙ АРТРИТ

Суставы могут поражаться гематогенным путем любыми микроорганизмами. Кроме того, инфицирование может произойти путем прямой инокуляции или распространиться с прилегающих тканей (при абсцессе или остеомиелите). Инфекционный артрит потенциально опасен, т.к. может быстро привести к деструкции и стойкой деформации сустава.

Бактериальный артрит

Частой причиной гнойного артрита являются бактериальные инфекции. Обычно бактерии попадают в полость сустава при bacterиемии, у новорожденных есть опасность заражения из очагов подлежащего эпифизарного остеомиелита.

Самыми распространенными возбудителями являются гонококки, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *H. influenzae* и грамотрицательные микроорганизмы (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp. и др.).

Артрит, вызванный *H. influenzae*, характерен для детей младше 2 лет, а *S. aureus* — основная причина артрита у взрослых, гонококки преобладают у молодежи. Пациенты, страдающие серповидно-клеточной анемией, подвержены заражению *Salmonella* spp. в любом возрасте. Названные инфекции поражают мужчин и женщин с одинаковой частотой, кроме гонококкового артрита — он более характерен для сексуально активных женщин. Предрасполагающими факторами для развития бактериального артрита являются иммунодефицит (врожденный или приобретенный), хронические заболевания, травмы суставов, хронический артрит любой этиологии и внутривенное введение наркотиков.

Классическая клиническая картина: острое начало заболевания, боль, отек инфицированного сустава и ограничение амплитуды его движений. Среди системных проявлений — лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ. При диссеминации гонококковой инфекции симптомы менее выражены. В 90% наблюдений не-гонококковых артритов поражается один крупный сустав, чаще коленный, далее (в порядке убывания частоты) бедренный, плечевой, локтевой, запястья, грудино-ключичный суставы. Осевые суставы чаще поражаются при наркотической зависимости. Быстрая диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить деформацию суставов.

Туберкулезный артрит

Туберкулезный артрит — хроническое, прогрессирующее моноартикулярное заболевание. Встречается во всех возрастных группах, особенно часто у взрослых. Обычно туберкулезный артрит развивается как осложнение остеомиелита или висцерального (чаще легочного) туберкулеза (см. главу 8) после гематогенного его распространения. Заболевание развивается медленно, с нарастающей болью. Системные проявления могут отсутствовать. Микроскопически наблюдаются классические туберкулезные гранулемы с очагом казеозного некроза. Синовиальная ткань может сформировать паннус на суставном хряще и вызвать эрозию кости. Хроническое заболевание приводит к выраженным нарушениям функций суставов, фиброзу анкилозу и облитерации суставной полости. Обычно поражаются крупные суставы конечностей, чаще бедренные, коленные и голеностопные.

Артрит при болезни Лайма

Артрит при болезни Лайма (см. главу 8) обусловлен инфекцией *B. burgdorferi*, которая передается при укусе клеща *Ixodes ricinus*. Первичное проявление — поражение кожи, к которому в течение нескольких дней или недель присоединяется поражение других органов, в первую очередь суставов.

У 60–80% пациентов с болезнью Лайма, не получавших лечение, поражения суставов происходят в срок от нескольких недель до 2 лет от начала заболевания. Артрит — проявление поздней стадии заболевания. Клинически артрит при болезни Лайма рецидивирующий и мигрирующий. Поражаются крупные суставы (в порядке убывания частоты): коленные, плечевые, локтевые суставы и лодыжки. В период обострения обычно появляется симптоматика в области одного или двух суставов, которая длится несколько недель или месяцев. На фоне инфекции развивается хронический папиллярный синовит с гиперплазией синовиоцитов, отложением фибрина, мононуклеарной инфильтрацией (особенно Т-клетками CD4+) и формированием «луковичного» склероза стенок артерий. Морфологические изменения при тяжелом артрите очень схожи с таковыми при ревматоидном артрите. Методом импрегнации серебром в 25% случаев вблизи кровеносных сосудов выявляются микроорганизмы. Хронический артрит, резистентный к антибиотикам, наблюдается в 10% случаев и обусловлен аутоиммунными нарушениями. Считается, что молекулы HLA-DR связываются с эпитопом поверхностного белка *B. burgdorferi*, что инициирует Т-клеточный ответ на этот эпитоп. Т-клетки могут перекрестно реагировать с неизвестными антигенами. Формируется синовиальный паннус, который провоцирует постепенное разрушение хряща и стойкую деформацию сустава [51].

Вирусный артрит

Артрит может развиваться на фоне вирусных заболеваний, в частности вызванных альфа-вирусом, парвовирусом В19, вирусом краснухи, EBV, вирусами гепатитов В и С. Клинические проявления вирусных

артритов разнообразны и варьируют от острых до подострых. Пока не ясно, являются ли суставные симптомы следствием непосредственного поражения суставов, как, например, при краснухе и некоторых альфа-вирусных инфекциях, или проявлением системной аутоиммунной реакции, как, например, при других формах реактивных или постинфекционных артритов [52]. У ВИЧ-инфицированных наблюдается широкий спектр ревматических состояний, в т.ч. реактивный артрит, псориазический артрит, септический артрит. Вероятно, патогенез ВИЧ-ассоциированных форм артрита является аутоиммунным. Применение новых методов лечения ретровирусной инфекции позволяет уменьшить проявления артрита.

АРТРИТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ОТЛОЖЕНИЕМ КРИСТАЛЛОВ СОЛЕЙ

Отложение кристаллов солей в полости суставов ассоциируется с широким спектром острых и хронических заболеваний. Среди эндогенных кристаллов выделяют ураты из монофосфата натрия, пирофосфата кальция, гидроксиапатита. К экзогенным кристаллам, способным вызвать заболевания суставов, относят кристаллы сложных эфиров кортикостероидов, талька, полиэтилена, метилметакрилата и биоматериалов. К сожалению, некоторые производители протезов помимо силикона используют полиэтилен и метилметакрилат. В процессе изнашивания протеза образуются кристаллы, которые могут вызвать локальный артрит и несостоятельность протеза. Эндогенные и экзогенные кристаллы активируют цитокиновый каскад, что лежит в основе патогенеза заболевания. Обсудим два наиболее важных варианта этого вида артропатии: подагру, вызванную накоплением уратов, и псевдоподагру, вызванную отложением пирофосфата кальция.

Подагра и подагрический артрит

Человек — единственное млекопитающее, страдающее от спонтанно развивающейся гиперурикемии, которая обусловлена дефицитом фермента уриказы, обеспечивающей деградацию мочевой кислоты у млекопитающих. Дефицит уриказы в сочетании с высокой скоростью реабсорбции мочевой кислоты предрасполагает к развитию гиперурикемии и подагры, являющейся терминальной стадией гиперурикемии.

Подагра характеризуется повторяющимися приступами *острого подагрического артрита* в результате кристаллизации уратов внутри или около суставов. В конце концов развивается *хронический подагрический артрит* и формируются *тофусы*. Тофусы представляют собой крупные агрегаты кристаллов уратов, окруженные воспалительными элементами (см. далее). У большинства пациентов с хронической подагрой развивается уремическая нефропатия. Гиперурикемия (уровень уратов в плазме более 6,8 мг/дл) является необходимым, но не достаточным условием для развития подагры. Более 10% населения Западного полушария имеют повышенный уровень уратов в плазме, однако страдают подагрой лишь менее 0,5% из них. Подагра может быть первичной (в большинстве случаев идио-

патическая) и вторичной (гиперурикемия является последствием установленного заболевания, а симптомы подагры не доминируют в общей клинической картине) (табл. 26.7). Роль гиперурикемии в развитии гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и резистентности к инсулину остается в центре внимания исследователей.

Патогенез. Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуринов. Гиперурикемия в 10% наблюдается в результате гиперпродукции уратов из-за повышения метаболизма клетки (например, при злокачественных опухолях, псориазе, распаде опухоли при химиотерапии) и снижения их экскреции.

Уровень мочевой кислоты в плазме регулируется в почках, где происходят процессы клубочковой фильтрации, реабсорбции, секреции и постсекреторной реабсорбции. Примерно 90% мочевой кислоты реабсорбируется, важную роль в этом играет ген *URAT1* (транспортера уратов типа 1). Снижение фильтрации и экскреции мочевой кислоты лежит в основе большинства наблюдений первичной подагры. Синтез пуринов происходит посредством двух сигнальных путей: (1) пути метаболизма *de novo*, когда пурины синтезируются из непуриновых предшественников; (2) патологического пути метаболизма нуклеиновых кислот (рис. 26.46). В регуляции второго пути участвует фермент гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (HGPRT). Дефицит этого фермента приводит к повышению синтеза пуриновых нуклеотидов *de novo* и, соответственно, увеличению концентрации мочевой кислоты. Полное отсутствие HGPRT ассоциируется со *сцепленным с X-хромосомой синдромом Леш-Найхена* и характеризуется гиперурикемией, тяжелым неврологическим дефицитом, нарушением умственного развития и подагрическим артритом. Менее выраженный дефицит HGPRT может вызвать гиперурикемию, подагрический артрит и незначительный неврологический дефицит. Дефицит и полное отсутствие HGPRT достаточно редки.

ТАБЛИЦА 26.7 Классификация подагры

Первичная подагра (90%)

Гиперпродукция мочевой кислоты

Диета

Невыявленные ферментативные нарушения (80–90%)

Выявленные ферментативные нарушения, например частичный дефицит HGPRT (редко)

Снижение экскреции мочевой кислоты при нормальном ее синтезе

Вторичная подагра (10%)

Гиперпродукция мочевой кислоты при нарушенной ее экскреции

Увеличение метаболизма ядерных аминокислот (например, при лейкомиях и других агрессивных опухолях)

Врожденные нарушения метаболизма (например, полное отсутствие HGPRT)

Снижение экскреции мочевой кислоты при нормальном ее синтезе

Хроническая болезнь почек

HGPRT — гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза.

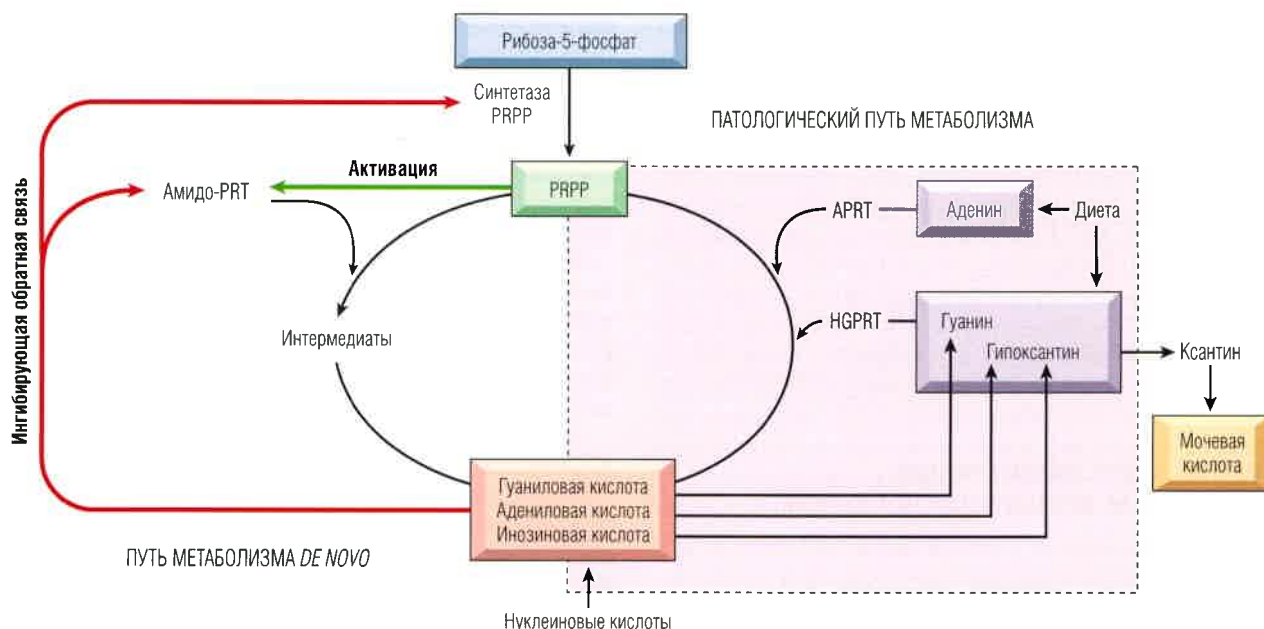


РИС. 26.46 Метаболизм пуринов. Образование пуриновых нуклеотидов из фосфорилпирозина (PRPP) при пути метаболизма *de novo* катализируется амидо-РРТ, при патологическом пути метаболизма — аденозин-фосфорилпирозилтрансферазой (APRT) и гипоксантин-гуанин-фосфорилпирозилтрансферазой (HGPRT). РРТ — фосфорилпирозилтрансфераза.

Как указывалось ранее, гиперурикемия не обязательно приводит к развитию подагры. Переходу бессимптомной гиперурикемии в подагру способствуют многие факторы, среди которых:

- **возраст пациента и длительность гиперурикемии.** Подагра редко развивается, если гиперурикемия длится менее 20–30 лет;
- **генетическая предрасположенность.** Помимо полного отсутствия HGPRT подагра ассоциируется со многими наследственными изменениями и передается из поколения в поколение;
- **тяжелая алкогольная зависимость,** увеличивающая риск приступов подагры;
- **ожирение,** которое повышает риск развития бессимптомной подагры;
- **некоторые лекарственные средства** (например, тиазиды), снижающие экскрецию уратов, что повышает вероятность развития подагры;
- **отравление свинцом** («свинцовая» подагра) (см. главу 9).

Центральным звеном патогенеза подагры является отложение в полости сустава кристаллов моновалентных уратов (рис. 26.47). Растворимость моновалентных уратов в суставной жидкости зависит от температуры (при более низкой температуре растворимость моновалентных уратов ниже) и концентрации ионов и мочевой кислоты внутри сосудов. Кристаллизация зависит от наличия ядрообразующих агентов, например растворимых волокон коллагена, хондроитина сульфата, протеогликанов, фрагментов хряща и других веществ. Поскольку суставная жидкость хуже растворяет мочевую кислоту, чем плазма, уровень уратов в суставной жидкости повышается быстрее, чем в плазме, особенно

в периферических суставах (лодыжек и пальцев), где температура обычно $\approx 20^\circ\text{C}$. На фоне длительной гиперурикемии в синовиальной жидкости и суставном хряще формируются кристаллы уратов и микротофусы. В результате неизвестных причин, возможно травмы, кристаллы попадают в синовиальную жидкость и запускается каскад острой воспалительной реакции, обуславливающей клинику подагрического артрита. Макрофаги фагоцитируют кристаллы моновалентных уратов и посредством неустановленного механизма активируют инфламасому NALP3 — мультипротеиновый комплекс, включающий протеазу каспазы 1. Каспаза 1 активирует ряд цитокинов, наиболее значимые из них — IL-1 β и IL-18. IL-1 β индуцирует экспрессию молекул адгезии и синтез нейтрофильных хемокинов CXCL8. Нейтрофилы в синовиальной жидкости высвобождают свободные радикалы, лейкотриены (лейкотриен B₄) и лизосомные ферменты. Так идет развитие острого подагрического артрита (см. рис. 26.47), симптомы которого исчезают через несколько дней или недель [53].

Повторяющиеся приступы острого подагрического артрита приводят к хронизации процесса и формированию тофусов в воспаленной синовиальной и окружающей сустав ткани или где-либо еще. Через некоторое время поражается хрящ и нарушается функция сустава. Неизвестно, почему хронический подагрический артрит некоторое время бессимптомен, хотя в полости сустава выявляются кристаллы мочевой кислоты.

Морфология. Морфологические изменения при подагре: (1) острый подагрический артрит; (2) хронический тофусный артрит; (3) тофусы других локализаций; (4) подагрическая нефропатия (иногда).

Острый подагрический артрит характеризуется нейтрофильным инфильтратом в синовиальной и синови-

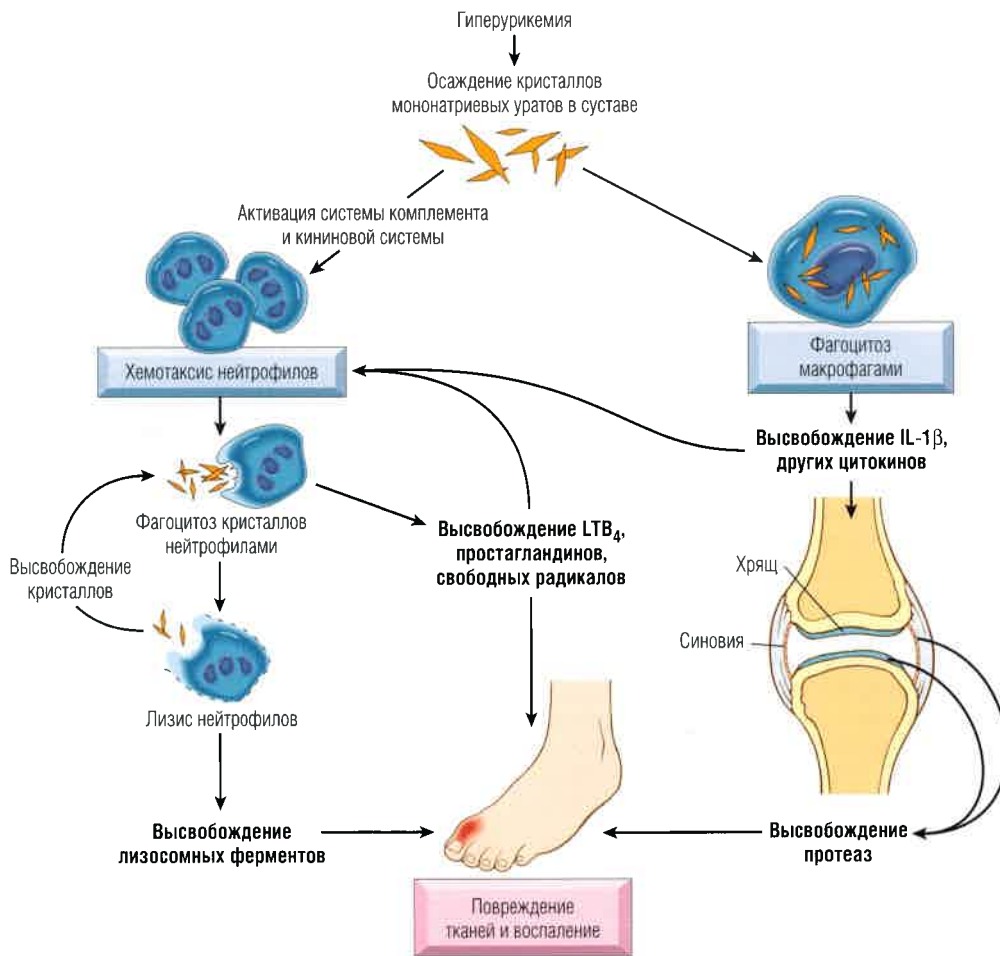


РИС. 26.47 Патогенез острого подагрического артрита. IL — интерлейкин; LTB_4 — лейкотриен B_4 .

альной жидкости. В цитоплазме нейтрофилов часто присутствуют кристаллы мононатриевых уратов, которые формируют в синовии небольшие кластеры. Кристаллы имеют форму игл и отрицательное двойное лучепреломление. Синовия отечна и содержит агрегаты лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Приступ острого подагрического артрита завершается, когда разрушаются все кристаллы.

Хронический тофусный артрит развивается на фоне атак острого подагрического артрита с повторной преципитацией кристаллов уратов. Ураты могут сильно изменить суставную поверхность и сформировать в синовии депозиты (рис. 26.48). Синовия становится гиперплазированной, фиброзированной и утолщенной из-за воспалительного инфильтрата, может сформироваться паннус, разрушающий хрящ и кость. При тяжелом течении заболевания наблюдаются фиброзный анкилоз кости, частичная или полная утрата функции сустава.

Тофус — патогномоничный признак подагры. Тофусы образуются в местах крупных отложений кристаллов мочевой кислоты, окруженных воспалительным валом из макрофагов, лимфоцитов и гигантских клеток инородных тел, которые могут быть полностью или частично заполнены кристаллами мочевой кислоты (рис. 26.49). Тофусы могут формироваться в суставных хрящах и в прилегающих связках, сухожилиях, мягких тканях,



РИС. 26.48 Препарат большого пальца при подагре. Тофус белого цвета с поражением сустава и мягких тканей.

включая сумку коленного сустава, суставной отросток локтевой кости и ахиллово сухожилие, а также в мочках ушей. Реже тофусы формируются в почках, хрящах носа, коже пальцев, ладоней и стоп. Поверхностные тофусы могут изъязвляться.