

В.К. Казимирко

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика, Киев

ПОРАЖЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЛИПИДОЗЕ

В работе представлена информация о поражениях ревматического характера у больных с различными первичными липидозами.

Ключевые слова: болезни накопления и отложения липидов, липидозы, ревматические проявления.

Заболевание, вызванное нарушениями липидного обмена, называют липидозом [10]. К тяжелым патологическим проявлениям, в том числе со стороны костно-суставной системы, приводят наследственные липидозы, возникающие в результате дефицита отдельных ферментов, участвующих в метаболизме липидов. Замедление их катаболизма в клетках отмечается в частности при лизосомальных энзиматических дефектах. Этот тип патологии обмена веществ относят к так называемым тезауризмам, или болезням накопления. В этих случаях продукты обмена откладываются внутри клеток в виде аморфных или филаментозных накоплений [7]. Ненормально большое количество липидов определяется и в жидких средах. Липидоз-холестериноз у больных с первичными гиперлиппротеинемиями (ГЛП) по своей сути также можно считать болезнью накопления и ферментопатией, поскольку в лизосомах макрофагов (МФ) нет ферментов, разрушающих углеводородную структуру молекулы холестерина (ХС). При этой ферментопатии, присущей всей человеческой популяции, ХС накапливается в цитоплазме, лизосомах, мембранах клеток и, что важно, — в соединительной ткани (СТ) субэндотелиального слоя артерий, стромы различных органов с дальнейшим развитием там воспаления.

1. Ревматические проявления при наследственных лизосомальных болезнях накопления. Известно более десятка наследственных лизосомальных болезней накопления сфинголипидов и гликолипидов [2, 10, 11]. К гликолипидам (смешанным липидам, содержащим углеводный компонент) относят цереброзиды,сульфолипиды, ганглиозиды (содержат олигосахарид, состоящий из многих моносахаридов). К смешанным макромолекулам относятся и липопротеины (ЛП). Большинство лизосомальных болезней накопления аутосомно-рецессивные, а поражение затрагивает органы с наиболее интенсивным обменом сфинголипидов и гликолипидов.

Гликолипиды выявляют только в мембранах и главным образом — в плазматической мембране. Углеводная часть гликолипидов представлена моно- и полисахаридами. Как и все вещества в организме, гетерополисахариды гликолипидов непрерывно обновляются. При наследственной недостаточности ферментов, участвующих в обмене

гетерополисахаридов, они накапливаются в клетке — развивается *гликозидоз*. Разные гликозидные связи в гетерополисахаридах гидролизуют несколько десятков ферментов — гликозидаз, локализованных преимущественно в лизосомах. Соответственно существует много болезней — гликозидозов, каждая из которых сопровождается накоплением в лизосомах определенного гетерополисахарида или их групп. К гликозидозам, связанным с нарушением метаболизма углеводной части гликолипидов, относят болезнь Гоше, синдром Краббе, Фабри, Тея — Сакса, церамидлактозиллипидоз, болезнь Зандхоффа, Gm1-ганглиозидоз и др. [2, 5, 8, 10]. Информация о ревматических проявлениях некоторых из этих заболеваний представлена [8] в табл. 1.

К чрезвычайно редким болезням лизосомального накопления относят также *липохромный гистиоцитоз*, ассоциирующийся с полиартритом [8].

Муколипидозы. Группу заболеваний, характеризующихся накоплением мукополисахаридов (МПС), сфинголипидов и реже — гликолипидов в висцеральных и мезенхимальных клетках, клетках нервной системы, называют муколипидозами [2, 10, 11]. Выделяют такие клинико-морфологические типы муколипидозов, как муколипидозы II–IV типа, Gm1-ганглиозидозы, фукозидоз, маннозидоз, сульфатидоз юношеский Аустиновского типа [2, 11]. Они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Д.М. Фаллер и Д. Шилдс [11] отмечают, что при муколипидозе II типа, болезни I-клеток, муколипидозе III типа, псевдолиподистрофии Гурлера имеет место *нарушение транспорта лизосомных ферментов*. По гистохимическим и ультраструктурным данным в клетках накапливаются гликолипиды и МПС. Наблюдается вакуолизация лимфоцитов и клеток костного мозга. При II типе муколипидоза отмечается тугоподвижность суставов. Наиболее выраженные костно-суставные поражения наблюдаются при III типе болезни: кроме тугоподвижности суставов отмечается сколиоз, дисплазия тазобедренных суставов, уплощение проксимальных эпифизов бедренных костей, гипоплазия подвздошных костей, низкое расположение подвздошных крыльев, шершавость контуров тел позвонков, недоразвитие их задних отделов, узость вертебрального конца ребер, уплощение прокси-

Ревматическіе и другие проявления некоторых гликозидозов

Болезнь Гоше

Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Имеет место сниженная активность глюкоцереброзидазы, в результате чего в ретикулоэндотелиальных клетках селезенки, печени и в костном мозге накапливается глюкоцереброзид (один из гликолипидов). Ген болезни Гоше расположен на 1-й хромосоме в q21 области. По активности глюкоцереброзидазы при болезни Гоше дефектны все клетки организма человека, но проявления болезни в основном связаны с высоким содержанием гликолипидов в макрофагах [8]. Тяжелые формы болезни Гоше отмечают очень редко

Клинические проявления **Костно-суставные поражения.** Клетки Гоше накапливаются во многих тканях, в том числе в костном мозге. Изменения костной ткани отмечаются у 75% пациентов и являются следствием замены нормальных элементов костного мозга инфильтратами клеток Гоше, их накоплением в костном веществе. Из трех клинических типов болезни поражение скелета характерно для первого и третьего. Прежде других поражаются трубчатые кости (особенно бедренные), позвоночник, повышается внутрикостное давление, появляются остеолитические очаги, возникает острая боль (так называемые «костные кризы»). Развивается остеопороз (ОП) трубчатых костей, кисты в них, атрофия кортикального слоя. Поражение скелета приводит к стойкой инвалидности. Скелетно-мышечные поражения выявляют у взрослых и в юношеском возрасте. В результате поражения смежных костей отмечают боль в области тазобедренного, коленного и плечевого суставов. Наиболее частой жалобой в молодом возрасте является длительно в течение нескольких дней ноющая боль в тазобедренном суставе, проксимальном участке большеберцовой кости. Боль в области бедренной и большеберцовой костей может быть сильной, сопровождаться припухлостью, эритемой, болезненностью при пальпации. Хотя типичным является моноартрит тазобедренного и коленного суставов, возможно развитие мигрирующего полиартрита. С возрастом интенсивность боли в костях уменьшается. Из других проявлений отмечают остеонекроз головок бедренной, плечевой костей, проксимального участка большеберцовой, патологические переломы длинных костей, компрессии позвонков. Остеонекроз развивается медленно или быстро. Во втором случае он сопровождается сильной болью в костях. При присоединении инфекции возможно развитие остеомиелита с хроническим течением. Из-за угрозы присоединения инфекции костную патологию лечат консервативно

Рентгенологические изменения. Определяют бессимптомные участки разрежения костей, очагового склероза, кортикального утолщения. Могут расширяться большеберцовые и плечевые кости. Частым признаком считают расширение дистального участка бедренной кости с рентгенологической картиной колбы Эрленмейера [8]. Тяжелыми поражениями являются остеонекроз головок бедренных костей, патологические переломы бедра и позвоночника

Диагностика болезни. Диагноз основывается на определении в лейкоцитах активности β -глюкозидазы. В аспиратах костного мозга выявляют клетки Гоше – гистиоциты с большим содержанием липидов. Но биопсия кости не рекомендуется из-за риска развития вторичной инфекции. Глюкоцереброзидазу можно определять в отмывках лейкоцитах, биоптатах печени, экстрактах культивируемых кожных фибробластов. Проводят также анализ ДНК с использованием полимеразной цепной реакции

Лечение. Для лечения поражения костей используют интермиттирующее внутривенное введение памидроновой кислоты с приемом препаратов кальция внутрь, проводят артропластику, эндопротезирование суставов [8]. Применяют периодические внутривенные вливания глюкоцереброзидазы, что сопровождается регрессом симптомов болезни. К альтернативе заместительной ферментотерапии относят лечение сайт-специфическими шаперонами и генную терапию

Болезнь Фабри

У пациентов наблюдается накопление в лизосомах гликофинголипидов (тригексозилцерамида) в результате дефицита фермента α -галактозидазы А. Мутированный ген, ответственный за экспрессию этого фермента, локализуется в середине длинного плеча X-хромосомы. Болеют преимущественно мужчины

Клинические проявления

Костно-суставная система. Клинические проявления не специфичны и широко распространены, поэтому заболевание редко диагностируют [8]. Постепенно развивается полиартрит со сгибательными контрактурами суставов пальцев, особенно дистальных межфаланговых. В сосудах синовиальной оболочки (СО) и СТ определяются пенистые клетки (МФ, переполненные гликофинголипидами). Может развиваться остеонекроз бедренной и таранной кости. На рентгенограммах позвоночника выявляют затемнения (инфаркты) и ОП. В детском и молодом возрасте отмечаются болезненные парестезии кистей и стоп, позже всей конечности. Приступы парестезий сопровождаются повышением температуры тела и скорости оседания эритроцитов (СОЭ)

Другие органы и системы. *Глаза.* Характерно помутнение роговицы. *Кожа.* На коже образуются ангиокератомы или ангиоэктазии темно-синего или красного цвета в области ягодиц, бедер, нижней части живота. *Сосуды сердца и головного мозга.* Отложение сфинголипидов в сосудах развивается параллельно с поражением почек и приводит к инсульту, смерти людей молодого возраста. *Почки.* Считаются главными органами-мишенями. Уже в детстве появляется протеинурия, изменяется мочевой осадок, который содержит двояко преломляющие кристаллы липидов. При прогрессировании поражения почек развивается почечная недостаточность

Диагностика. Определяют активность α -галактозидазы в лейкоцитах и ФБ. В сомнительных случаях исследуют ДНК

Лечение. Перспективной считается генная терапия [8]. Назначают дезагреганты, фениитоин или карбамазепин (при жгучих парестезиях). При почечной недостаточности проводят диализ или трансплантацию почек

Болезнь Фарбера

Сущность генного дефекта. Заболевание вызвано дефектом фермента кислой церамидазы, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В результате церамид накапливается во всех тканях

Клинические проявления

Костно-суставная система. К первым признакам болезни относят припухлость и болезненность суставов, охриплость голоса из-за утолщения голосовых связок [8]. Поражение суставов пальцев, лучезапястных, локтевых и коленных сопровождается образованием периартикулярных узелков. Позже развиваются контрактуры и в первую очередь – суставов кистей и лучезапястных

Другие органы и системы. Поражается желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая и нервная системы. К смерти приводят респираторные нарушения. Раннее появление болезненных подкожных узелков ассоциируется с более короткой продолжительностью жизни (дети умирают, не достигнув возраста 4 лет)

Диагноз. Подтверждается с помощью выявления недостаточности церамидазы в лейкоцитах и фибробластах

Множественный ретикулогистиоцитоз

Для болезни характерно накопление гистиоцитов, нагруженных гликолипидом, и гигантских многоядерных клеток (ГМЯК), прежде всего в коже и суставах [8]. Этиология болезни неизвестна, чаще она развивается у женщин среднего возраста, но возможны ее проявления в детстве

Клинические проявления

Костно-суставная система. Наиболее частым проявлением является деструктивный ревматоидоподобный полиартрит, сопровождающийся выраженным болевым синдромом [8]. Поражаются межфаланговые суставы как проксимальные, так и дистальные. На фоне прогрессирования болезни возможно возникновение спонтанной ремиссии артрита. Уже на ранних этапах при рентгенографическом исследовании можно определить костные повреждения, похожие на штампованные следы «пробойника» у больных подагрой. В дальнейшем развивается тяжелая деструкция суставов. Возникающее поражение позвоночника характеризуется эрозиями, подвывихами позвонков, включая атланта-аксиальное сочленение

Поражение других органов и систем. *Слизистая оболочка.* В патологический процесс вовлекается слизистая оболочка носа, рта и глотки с ее изъязвлением. *Кожа.* Характерно развитие ксантелазм и кожных узелков в области лица и кистей, а также папул («бусинок») возле ногтевого валика [8]. Кожные узелки образуются в области кистей, локтевых суставов, лица, ушей и имеют различный цвет (желтый, фиолетовый) и размеры. *Внутренние органы.* Возможно их поражение

Диагностика. Специфических тестов нет. Диагноз устанавливают на основании анализа биоптатов пораженных тканей. В коже и СО определяется инфильтрация ГМЯК, окрашивающимися на липиды и гликопротеины с помощью ШИК-реакции. Клетки содержат гликолипиды, в зоне повреждения присутствуют ХС, триглицериды. ГМЯК имеют моноцитарно-макрофагальное происхождение. В синовиальной жидкости преобладают мононуклеары, их количество может достигать 70 000 в 1 мкл. В окрашенных мазках определяются МФ и ГМЯК. Ревматоидный фактор не выявляется

Ассоциации болезней. Возможна ассоциация с синдромом Шегрена, полимиозитом, злокачественными опухолями

Лечение. Выраженность кожных проявлений уменьшается под действием глюкокортикоидов и местного применения азотистого иприта [8]. При тяжелом поражении кожи и суставов эффект оказывает комбинация глюкокортикоидов, метотрексата, циклофосамида, а также циклоспорина и бисфосфонатов. Улучшение наблюдается на фоне монотерапии метотрексатом в низких дозах и сочетания его с гидроксихлорохином. Предполагается положительное действие ингибиторов фактора некроза опухоли- α

мальных эпифизов и вальгусное положение шейки бедренных костей.

Gm1-ганглиозидоз I типа. Заболевание представляет собой дефект катаболизма ганглиозидов Gm1 и кератан сульфата вследствие дефицита изоферментов А, В, С кислой β -гликозидазы, отщепляющей терминальную галактозу от обоих метаболитов. У гетерозиготных носителей патологического гена определяется снижение активности этого фермента в кожных фибробластах. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Дети погибают в возрасте до 2–3 лет. Из пораженной костно-суставной системы для этой патологии характерно наличие коротких и толстых кистей, раннее развитие кифосколиоза, возникновение множественных сгибательных контрактур суставов, двухсторонней сгибательной деформации больших пальцев рук. Также у пациентов выявляют деформацию грудной клетки, люмбальный кифоз, вывихи тазобедренных суставов. Отмечается вакуолизация гистиоцитов/МФ, лимфоцитов, купферовских и других клеток. Все они богаты липидами, ганглиозидами. Клетки с пенистой цитоплазмой отмечаются в гломерулах почек, ганглиях желудочно-кишечного тракта и костном мозге. Пеннистые клетки выявляют и при *Gm1-ганглиозидозе II типа (болезни Дерри)*. При *Gm1-ганглиозидозе III типа* у больных можно выявить расширение медуллярных полостей костей рук, ребер, в меньшей степени — костей ног. Остаточная активность β -галактозидазы выше, чем при *Gm1-ганглиозидозе I и II типа*. При *Gm1-ганглиозидозе IV типа* наблюдается диффузное утолщение костей черепа, ОП трубчатых костей, клубовидное утолщение поясничных позвонков, уплощение и нарушение окостенения головок бедренных костей. В костном мозге выявляют пеннистые клетки.

Маннозидоз (болезнь Оккермана): Д.М. Фаллер и Д. Шилдс [11] отмечают, что при этой лизосомной болезни накопления нарушено расщепление

гликопротеинов (олигосахаридов). Основа заболевания — почти полное отсутствие лизосомального фермента α -маннозидазы. Внутри клеток накапливаются полисахариды, содержащие много маннозы. Симптомы болезни появляются на втором году жизни, тип наследования не установлен. У больных рентгенологически определяются раздутые ребра, грубая трабекуляция костей, овальность тел позвонков, которые угловаты в области перехода грудного отдела позвоночника в поясничный.

Фукозидоз. В основе патогенеза болезни лежит генерализованное отсутствие лизосомального фермента L-фукозидазы, расщепляющего фукозосодержащие гликолипиды [11]. Кроме гликолипидов, в клетках организма накапливаются кислые МПС. Клинически заболевание подразделяется на две группы. При обеих формах рентгенологически выявляют легкий множественный дизостоз с пониженной прозрачностью костей черепа, передневерхней гипоплазией тел позвонков.

2. Ревматические проявления при генетических заболеваниях, сопровождающихся отложением стеролов. Ревматические проявления этих болезней [4, 6] представлены в табл. 2.

3. Ревматические проявления при первичных ГЛП. При ГЛП I, IIa, IIb, IV типе чаще развивается артрит (табл. 3). При любой из первичных ГЛП возникают ксантомы, но чаще они ассоциированы со II–III типом [1, 3, 9].

ХС в составе ЛП откладывается в суставных тканях, сосудах, коже. Известным проявлением холестериноза является такая патология отложения липидов, как ксантоматоз [1, 3, 9]. В ксантомах выявляют инфильтраты пеннистых клеток/МФ, переполненных остатками поглощенных циркулирующих ЛП. Туберозные ксантомы (подкожные массы) в основном определяются на разгибательных поверхностях в области локтевых, коленных суставов, кистей и ягодиц. В сухожильных и бугорчатых ксантомах имеются отложения эфиров ХС. Бугор-

Костно-суставные и мышечные поражения при генетических заболеваниях, сопровождающихся отложением стеролов

Название болезни	Характер генетического дефекта и ревматические проявления
Недостаточность печеночной липазы	Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. К его особенностям относят комбинированную гиперлипидемию с повышением уровня ХС и триглицеридов в плазме крови. Возможно развитие ксантоматоза – ладоней, туберозных и сухожилий. Для диагностики определяют активность печеночной липазы в плазме крови <i>in vitro</i> , проводят анализ ДНК для выявления мутаций
Церебросухожильный ксантоматоз	Заболевание возникает из-за мутаций, вызывающих недостаток 27-гидроксисилазы – ключевого фермента в окислении ХС при синтезе желчных кислот. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу, носит семейный характер и проявляется накоплением ХС и холестерина в плазме крови, тканях различных органов. Характерно появление ксантом на пяточных сухожилиях, сухожилиях трехглавой мышцы плеча, разгибателей пальцев рук, на буграх большеберцовой кости, веках (ксантелазмы). При отложении в ахилловых сухожилиях кристаллов холестерина может наступать их увеличение. В сухожильных ксантомах содержание холестерина достигает 11% (основным компонентом остается ХС). По виду они напоминают таковые при семейной гиперхолестеринемии (ГХС). Прогрессивно нарастает спастичность мышц и атаксия. Позже присоединяется атрофия дистальных мышц. При рентгенографии определяют признаки системного ОП, а также кифосколиоз без грубых деструктивных изменений. Лечение проводят хенодезоксихолевой кислотой в комбинации со статинами (они могут ухудшать состояние больных). Ограничивают/исключают пищевые продукты, содержащие холестерин (молочные продукты, яйца) и ХС
Церебральный холестериноз (синдром ван Богарта – Шерера – Эпштейна) Синдром Тойчлендера	Тип наследования аутосомно-доминантный. ХС, его кристаллы откладываются в СТ, костной ткани, головном и спинном мозге. Содержание ХС в крови нормальное или сниженное. Проявления синдрома включают системный ОП, кифосколиоз, ксантомы на сухожилиях нижних конечностей и коже Является разновидностью наследственного липоидтезауризмоза. Наследование аутосомно-рецессивное, встречается до 20 лет. В крови обнаруживается ГХС. В фасциях, серозных оболочках откладываются липоиды, развивается грануляционная ткань. В мышцах, сумках суставов образуются очаги кальциноза. Часто наблюдается ОП, мышечная дистрофия, склеродермия
Синдром Хенда – Шюллера – Крисчена	Этот синдром (наследственный гранулематозный тезауризмоз ХС), преимущественно наблюдающийся у детей и юношей, характеризуется отложением ХС и его эфиров в клетках, повышенным содержанием ХС в крови. Заболевание начинается обычно в возрасте до 10 лет, тип наследования аутосомно-рецессивный. При нормальном уровне в крови ХС может скапливаться в скелете, что проявляется характерными изменениями – очагами просветления в костях черепа, бедренных костях, позвонках. Характерное для болезни Schuller – Cristian отложение ХС и его эфиров сопровождается разрастанием в костях грануляционной ткани и их деструкцией. Наблюдаются частые переломы трубчатых костей. В плоских костях черепа возникает ретикулогистиоцитарная пролиферация с образованием воспалительных гранул и последующим рассасыванием костной ткани. Чаще поражаются лобные, теменные и височные кости, в них возникают очаги деструкции. Кости основания черепа и глазницы значительно разрушаются. Гранулематозные массы, развивающиеся из костной ткани, сдавливают головной мозг с появлением неврологической симптоматики. На рентгеновских снимках черепа и других костей обнаруживаются очаги ОП неодинаковой интенсивности (череп типа «географической карты»). Плоские кости, твердую мозговую оболочку, сосуды, кожу инфильтрируют лимфоидные и плазматические клетки
β-Ситостеролемиа	Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Молекулярная причина состоит в мутациях генов, кодирующих ABCG8 и ABCG5, расположенных на хромосоме 2p21. В результате резко увеличивается всасывание пищевого β-ситостерола и других растительных стеролов (РС) в кишечнике. Возможна их чрезмерная эстерификация, что обуславливает повышенное всасывание, а также резкое ограничение экскреции с желчью β-ситостерола (в виде нейтрального стерола или желчной кислоты) с дальнейшим замедлением его кругооборота в организме. В результате в крови и тканях накапливаются РС, особенно β-ситостерол. Одним из характерных клинических проявлений болезни являются ксантомы на сухожилиях и коже, которые возникают в детстве. Они располагаются на сухожилиях разгибателей рук, в области коленного сустава, стопы, пяточного сухожилия. В сухожильных ксантомах содержатся незэстерифицированные РС. Но основным компонентом ксантом (73–88%) является ХС, и гистологически ксантомы не отличаются от ксантом при ГХС и церебросухожильном ксантоматозе. Диагноз подтверждается газо-жидкостной хроматографией липидов плазмы с определением повышенного содержания РС. Лечение включает ограничение потребления РС с пищей и прием эзетимиба, ингибирующего абсорбцию стеролов

чатые, сухожильные ксантомы маркируют наличие семейной ГХС II типа или ГЛП III типа. Как и атеросклеротические гранулемы/бляшки, ксантомы-гранулемы состоят из МФ, пенистых клеток, переполненных эфирами ХС. В них развивается воспаление с наличием ГМЯК и увеличением количества коллагена. Все ксантомы имеют потенциальную обратимость в случае снижения концентрации липидов в плазме крови. Так, при ГЛП I и V типа ксантомные высыпания могут в течение нескольких месяцев полностью исчезнуть. Наиболее трудно обратному развитию подвергаются сухожильные ксантомы. Устранение сухожильных и бугорчатых ксантом хирургическим путем сопровождается рецидивами при отсутствии стойкого снижения уровня липидов в плазме крови. К гиперхолестеринемическим от-

носят ксантомы кожи, локализующиеся на тыльной поверхности кистей, стоп, коленных и локтевых суставов, межпальцевых перепонках и в других местах. При гомозиготной форме семейной ГХС ксантоматоз и преходящие атаки полиартрита начинаются рано. При гетерозиготной форме сухожильный и кожный ксантоматоз появляются к 30 годам. У пациентов возникают субпериостальные ксантомы в области бугристости большеберцовой кости и локтевом отростке. Для лиц с этой формой семейной ГХС характерны ксантелазмы и ксантомы сухожилий разгибателей на тыльной поверхности кистей и стоп, а также ахилловых сухожилий. Наблюдаются туберозные ксантомы на голених и локтях. Существует параллелизм между развитием ксантом сухожилий и ишемической бо-

Таблиця 3

Костно-суставні поразення і ксантоматоз при первичних ГЛП

ГЛП, тип	Характер поразення сугавов, костей	Характер ксантом
I	Артрити	Еруптивні
IIa	Епізодический мігруючий поліартрит; тендіт ахіллово сухожилля	Сухожилльні, туберозні
IIb	Епізодический мігруючий поліартрит; тендіт ахіллово сухожилля	Сухожилльні і туберозні
III	Переломи костей, артрити	Сухожилльні бугристі, еруптивні, туберозні, костні в кистях, черепе, позвоночнику, тазу
IV	Артралгії, хроніческий артрит	Еруптивні сухожилльні, туберозні
V	Отложення в костях пеністих макрофагов (гістіоцитів) з гранулематозним запаленням навколо отложеній ХС, образование кістозних дефектів	Еруптивні

лезню серця. При ГХС (особенно гетерозиготной форме семейной ГХС) возникают ксантомы и в периосте, имеется боль в суставах. Костные ксантомы могут приводить к переломам длинных костей. Ксантомы ахиллова сухожилия ассоциированы преимущественно с ГЛП III типа, часто сопровождаются развитием тендинита, теносиновита. Возможны кальцификация ксантом, спонтанные разрывы сухожилий. Ксантомы могут приводить к развитию кортикальных эрозий костей.

ГХС приводит к развитию воспалительных изменений в суставах и в периартикулярных тканях (вследствие отложения там ХС) [3, 9]. Они возникают у больных с ГЛП II–IV типа. Развивающийся синовит обусловлен выходом в суставную полость кристаллов ХС из отложений липидов в СО и периартикулярных тканях. Они фагоцитируются нейтрофилами, которые выделяют медиаторы воспаления, вызывающие хемотаксис других нейтрофилов, что усиливает воспаление. Возникают острые, подострые мигрирующие олиго- или полиартриты, но чаще — острый моноартрит, напоминающий приступ подагры. Воспаление в суставах может сохраняться в течение нескольких месяцев с пролиферацией СО, деформацией, сгибательными контрактурами. В него вовлекаются ахилловы сухожилия с припухлостью и уплотнением, а также сухожилия разгибателей кистей. Клинико-рентгенологические проявления суставной патологии при семейной ГХС подобны таковым при хондрокальцинозе. Атаки артрита возникают 1–2 раза в месяц и длятся 3–30 дней. Они развиваются спонтанно, после них остаточных изменений в суставах нет. У большинства больных наблюдаются изменения в сухожилиях мелких и крупных суставов. Кристаллы ХС откладываются в сухожильных влагалищах, суставных капсулах и приводят к возникновению тендинитов, синовитов. В синовиальной жидкости содержатся преимущественно мононуклеары. В биоптатах СО обнаруживают гиперплазию синовиальных клеток, образование ворсин, инфильтрацию мононуклеарами и пенстыми

клетками. Артро- и тендопатии чаще развиваются у пациентов с ГЛП IIa типа, реже — IV. Возникают транзиторные или мигрирующие полиартриты, похожие на подагрические. При IV типе ГЛП подобные проявления отмечаются реже, чем при ГЛП IIa, что говорит о ведущей роли ХС в их генезе. В целом поражение суставов наблюдается у 50% гомозиготных и у 4% гетерозиготных больных. При этом в патологический процесс вовлекаются как мелкие суставы кистей и стоп, так и крупные — коленные, голеностопные и др. Отмечается локальная гипертермия и гиперемия, припухлость суставов. Увеличивается СОЭ, содержание в крови фибриногена. Эпизоды моно- или олигоартритов самопроизвольно купируются в течение 2-х недель. Развивающийся у больных с IV типом ГЛП хронический асимметричный артрит сопровождается утренней скованностью, поражением пястнофаланговых, межфаланговых, плюснефаланговых, плечевых, лучезапястных и коленных суставов. При всех типах ГЛП синовиальная жидкость имеет воспалительный характер, в биоптатах СО отмечается инфильтрация мононуклеарами и пенстыми клетками.

ВЫВОДЫ

При первичных липидозах нарушается внутриклеточное расщепление липидов. Нерасщепленные макромолекулы накапливаются в клетках различных тканей, включая СТ, костную и мышечную, с нарушением их функции и гибелью. В результате наступают изменения в костях, позвонках, поражаются суставы и связочный аппарат, развиваются артриты, увеличивается внутрикостное давление, появляются остеолитические очаги, остеонекроз, ОП, патологические переломы костей, контрактуры, подвывихи позвонков, деформации позвоночника и грудной клетки и др. Для муколипидозов характерно нарушение не только структуры костной ткани, но и формообразования костей. Одним из характерных морфологических проявлений первичных липидозов являются пенстые клетки: они образуются при переполнении гиостиоцитов/МФ и других типов клеток сфинголипидами, гликосфинголипидами, гликолипидами, эфирами ХС. Причиной их образования в приведенных выше случаях, включая первичные ГЛП, является недостаточность ферментов, необходимых для расщепления этих веществ в лизосомах клеток.

Приведенная выше информация, на наш взгляд, может способствовать повышению эффективности проведения дифференциальной диагностики встречающихся в клинике поражений ревматического характера. Она также показывает истинную сущность и механизм развития так называемых пенстых клеток, роль которых преувеличивают при атеросклерозе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Денисов Л.Н. (1997) Гиперхолестеринемия. В кн.: Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Медицина, Москва, с. 471–474.

2. **Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.** (2001) Патологическая физиология липидного обмена. В кн.: Основы патохимии. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, с. 132.

3. **Ивашкин В.Т., Султанов В.К.** (2005) Болезни суставов. Литтерра, Москва, 544 с.

4. **Иллиорт Д.Р., Коннор У.И.** (1985) Нарушения липидного обмена. В кн.: Эндокринология и метаболизм: Пер. с англ. под ред. Ф. Фелинга, Д.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. Медицина, Москва, с. 309.

5. **Наследственные болезни** (1980) Справочник. Под ред. Л.О. Бадаляна. Медицина, Ташкент, 415 с.

6. **Ожирение и нарушения липидного обмена** (2010) Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен: Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченка. Рид Элсивер, Москва, 264 с.

7. **Патология** (2007) Т. 1. Общий курс. Под ред. М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 26–39.

8. **Ревматические заболевания** (2012) В 3 т. Т. 2. Заболевания костей и суставов. Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт: Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, с. 403.

9. **Спирера Р.Ф.** (2012) Гиперлипотеинемия и артрит. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Т. 2. Заболевания костей и суставов: руководство. Под ред. Д.Х. Клипела, Д.Х. Стоуна, Л.Д. Кроффорд, П.Х. Уайт: Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюлина. ГЭОТАР Медиа, Москва, с. 363.

10. **Строев Е.А.** (1986) Биологическая химия. Высш. шк., Москва, 479 с.

11. **Фаллер Д.М., Шилдс Д.** (2006) Молекулярная биология клетки. Пер. с англ., БИНОМ, Москва, с. 100–103.

12. **Хорст А.** (1982) Молекулярные основы патогенеза болезней. Медицина, Москва, 456 с.

УРАЖЕННЯ РЕВМАТИЧНОГО ХАРАКТЕРУ ПРИ ПЕРВИННОМУ ЛІПІДОЗІ

В.К. Казимирко

Резюме. У роботі наведено інформацію про ураження ревматичного характеру у хворих із різними первинними ліпідозами.

Ключові слова: хвороби накопичення та відкладання ліпідів, ліпідози, ревматичні прояви.

RHEUMATIC LESIONS UNDER THE PRIMARY LIPIDOSES

V.K. Kazymyrko

Summary. The work presents information on rheumatic lesions in patients with various primary lipidoses.

Key words: diseases of accumulation and deposition of lipids, lipidoses, rheumatic manifestations.

Адрес для переписки:

Казимирко Виталий Казимирович
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

MHRA отзываёт валсартан производства Mylan и Teva в порядке меры предосторожности

По материалам www.ema.europa.eu; www.gov.uk

Агентство по контролю за лекарственными средствами и медицинскими изделиями Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency — MHRA) в качестве меры предосторожности отзываёт из британских аптек все партии препаратов, содержащих валсартан, производства Mylan и Teva.

Следует отметить, что ранее (в июле 2018 г.) MHRA уже принимало аналогичные меры в отношении препаратов валсартаана производства Actavis Group и Actavis UK & Ireland (в настоящее время — Accord Healthcare).

Напомним, что волна изъятий прокатилась по всей Европе после получения информации о выявлении примеси N-нитрозодиметиламина (NDMA) в активном веществе валсартан, поставляемом китайской компанией «Zhejiang Huahai» производителям лекарственных средств. Следует отметить, что NDMA классифицируется как вероятный канцероген человека (вещество, которое может вызвать онкологическое заболевание). Высказывались предположения, что эта примесь сформировалась как побочный продукт изменения производственного процесса активного вещества. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) инициировало масштабную проверку, в фокусе которой оказались все препараты валсартаана. Также в ходе исследова-

ний выявлена примесь N-нитрозодиэтиламина (N-nitrosodiethylamine — NDEA) в лозартане, изготовленном Hetero Labs в Индии.

MHRA совместно с другими регуляторными органами ЕС продолжает изучать лекарственные средства, содержащие сартаны, которые имеют схожую с валсартаном химическую структуру.

Важно подчеркнуть, что на данный момент нет никаких доказательств того, что выявленная в валсартане примесь нанесла какой-либо вред пациентам. Отзыв препаратов из аптек является мерой предосторожности (для предотвращения возможного воздействия примеси) на время продолжения расследований.

MHRA предупреждает, что пациентам, принимающим препараты валсартаана для лечения высокого артериального давления или сердечной недостаточности, стоит обратиться к врачу или фармацевту и получить соответствующую консультацию и ответы на интересующие вопросы. С целью предотвращения возможных рисков пациентам не стоит прекращать принимать свое лекарство без соответствующей консультации.

Напомним, что Государственная служба Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками выдала распоряжение о временном запрете препаратов на основе валсартаана производства Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co. Ltd. Некоторые отечественные производители (ACINO в Украине, Фармацевтическая фирма «Дарница») уже сообщили о принятых ими необходимых мерах предосторожности.