

В.К. Казимирко

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

ПОДАГРА И АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

Ключевые слова:

гранулематоз вокруг эндогенных инородных тел, подагра, атеросклероз, воспаление.

Основное морфологическое проявление подагры и атеросклероза — воспалительные неиммунные гранулемы. Главными клетками в подагрических гранулемах являются макрофаги и гигантские многоядерные, в атеросклеротических — макрофаги. Непосредственной причиной развития гранулем соответственно являются кристаллы мочевой кислоты и очаги липидов, преимущественно содержащие внеклеточный кристаллический холестерин. Этот гранулематоз — следствие отсутствия в организме фермента уриказы и лизосомальных ферментов в макрофагах, которые могли бы разрушить молекулу холестерина.

ВВЕДЕНИЕ

Общим для атеросклероза (АТ) и подагры (ПГ) является то, что они — следствие дистрофии — патологического процесса, заключающегося в нарушении тканевого метаболизма, приводящего к структурным изменениям, которые рассматриваются как один из видов повреждения. Одним из механизмов развития дистрофии является инфильтрация, представляющая собой чрезмерное проникновение продуктов обмена из крови и лимфы в клетки или внеклеточное вещество с последующим их накоплением, что связано с *недостаточностью ферментных систем, метаболизирующих эти продукты* [18]. ПГ — следствие смешанной дистрофии, характеризующейся нарушением обмена сложных белков — нуклеопротеидов на фоне отсутствия у человека фермента *уриказы*. АТ является следствием стромально-сосудистой жировой дистрофии (или холестериноза) приобретенного или наследственного характера на фоне отсутствия в лизосомах макрофагов (МФ) ферментов, разрушающих углеродную структуру молекулы холестерина (ХС). Стромально-сосудистую жировую дистрофию называют липидно-белковой по той причине, что ХС транспортируется в составе частиц липопротеидов (ЛП) (в основном липопротеидов низкой плотности — ЛПНП). Отсутствие вышеуказанных ферментов приводит в итоге к процессам кристаллизации как при ПГ, так и АТ, с последующим развитием гранулематоза вокруг этих эндогенных инородных тел.

ПОДАГРА

Мочевая кислота (МК) как слабая кислота при физиологическом рН существует в виде уратов в ионизированной форме. С повышением их концентрации в физиологических жидкостях возрастает риск перенасыщения и образования кристаллов. 80% уратов выводится с мочой, а обратная резорбция достигает 92% [13]. У больных ПГ обратная резорбция достигает 93%; синтез уратов у них увеличивается в 2 раза. Пул уратов во внеклеточной жидкости в норме составляет 866–1500 мг, у больных ПГ он достигает 31 000 мг. Наблюдается прямая корреляция между концентра-

циями уратов в сыворотке крови и риском развития ПГ, подагрического артрита (ПГ-артрита). На растворимость уратов в суставной жидкости влияют температура, рН, уровень гидратации сустава, наличие агентов нуклеации — неагрегированных протеогликанов, коллагена, хондроитина сульфата. Так, классическое поражение первого плюснефалангового сустава связано с более низкой температурой. Поражение при ПГ суставов, обычно вовлекаемых в патологический процесс при остеоартрите, связывают с тем, что они содержат продукты деградации как возможные центры кристаллизации. Частое развитие ночных приступов объясняют дегидратацией суставов с выпадением кристаллов.

У человека как биологического вида отсутствует фермент уриказы, подвергающий окислительной деградации МК. При ПГ также выявляют генетические мутации в гене 5'-фосфорибозил-1-пирофосфат (PRPP)-синтетазы (в результате повышается скорость синтеза PRPP, пуриновых нуклеотидов и уратов) и в гене, кодирующем гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазу (HPRТ). Эти нарушения метаболизма МК связаны с X-хромосомой и имеются у 10% пациентов мужского пола (гомозиготов). При значительной реабсорбции уратов в почках они приводят к высокой концентрации МК в плазме крови с последующей кристаллизацией в тканях, развитием характерной клинической картины. В целом количество уратов в организме зависит от состояния баланса между потреблением, синтезом и выделением. К гиперурикемии ведут: 1) перепроизводство уратов (10%); 2) недостаточное выведение (90%); 3) сочетание (1) и (2). Риск развития ПГ сильно возрастает на фоне высокого потребления мяса (в том числе в виде морских продуктов), синдрома инсулинорезистентности и потребления алкоголя. Этанол увеличивает выработку МК за счет деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозинмонофосфата; между его потреблением и концентрацией МК в крови имеется прямая зависимость [11] (табл. 1).

В своем развитии ПГ проходит стадии: 1) бессимптомной гиперурикемии; 2) острой интермиттирующей ПГ; 3) хронической ПГ (или хронической то-

Причины гиперурикемии

Причины гиперурикемии	Патология	Механизм развития гиперурикемии
Перепроизводство уратов	Отсутствие в организме уриказы	Накопление МК
	Недостаточность HPRT, гиперактивность PRPP-синтетазы; злокачественные заболевания; гемоглобинопатии; миело- и лимфопролиферативные болезни; полицитемия; псориаз	Увеличенный оборот клеток, гиперпродукция МК
	Потребление продуктов, богатых пуринами	Увеличение синтеза МК
	Ожирение	Действие лептинов и повышенного уровня аденозина
	Потребление этанола, фруктозы; тяжелая гипогликемия тканей; гликогеноз I, III, V и VII типа	Ускорение деградации АТФ
Недостаточное выведение МК	Применение цитотоксических препаратов (особенно циклоспорина после трансплантации органов), варфарина, витамина В ₁₂	Повышают уровень уратов
	Хроническая почечная и сердечная недостаточность, артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром, ожирение	Недостаточное выведение МК
	Хроническая свинцовая интоксикация и нефропатия, бериллиоз, поликистозная болезнь почек, семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия, очаговая тубулоинтерстициальная болезнь	Нарушение функции почек
	Применение пиазинамида, салицилата в низких дозах, никотина, лактата, β-гидроксипибутирата, ацетоацетата	Увеличение реабсорбции уратов
	Применение диуретиков, этамбутола, инсулина, блокаторов β-адренорецепторов	Уменьшение почечного выделения уратов

фусной ПГ). Симптомы болезни включают приступы острого артрита, хронической деструктивной артропатии, поражения позвоночника, накопление кристаллов МК в мягких тканях. Внесуставные проявления включают гранулемы (именуемые тофусами), осаждение кристаллов в эндотелии сосудов, собирательных канальцах почек, уролитиаз, гепатопатию, гастропатию и др. Важным является то, что раствор МК не вызывает воспалительных эффектов, а инъекция взвеси кристаллов урата натрия (УН) в сустав или под кожу вызывает воспаление у пациентов с ПГ и у здоровых лиц [21].

Острое подагрическое воспаление (ПГ-воспаление) развивается вследствие отложения микрокристаллов уратов. Выраженность воспаления определяется их количеством в синовиальной жидкости (СЖ), а продолжительность артрита зависит от фагоцитоза, растворения кристаллов и скорости включения механизмов самоограничения воспаления [27]. Первые приступы острого ПГ-артрита носят моноартикулярный характер. У 50% больных поражается первый плюснефаланговый сустав; в дальнейшем 90% пациентов подвергаются атакам в суставах: тыла стопы, лодыжки, пяточном, коленном, запястьях, межфаланговых, локтевых. Нелеченный острый артрит может длиться от нескольких часов до нескольких недель. Иницируют воспаление фагоцитирующие клетки синовиальной оболочки (СО), активация которых сопровождается секрецией интерлейкина (ИЛ)-1, -6, -8, фактора некроза опухоли (ФНО)-α. Эти цитокины вызывают приток нейтрофилов (НФ) в полость сустава. Поглощение ими кристаллов сопровождается «дыхательным взрывом», высвобождением лизосомальных протеолитических ферментов, ИЛ-1, -6, -8, ФНО-α и развитием воспаления. В раннюю фазу воспаления, вызванного уратами, участвуют тучные клетки, которые активируются под действием С3а, С5а, ИЛ-1 и секретируют воспалительные медиаторы и гистамин. Расширение сосудов, повышение их проницаемости, возникновение боли опосредованы кининами,

компонентами комплемента, вазоактивными простагландинами. Центральным событием в остром ПГ-воспалении считают взаимодействие НФ с эндотелиальными клетками (ЭК), приток и миграцию НФ, обусловленные посредством Е-селектина. Адгезии ЭК и НФ, притоку последних в очаг воспаления способствуют ИЛ-1 и -8, ФНО-α, MCP-1, другие цитокины и хемокины. В синовиальную ткань НФ привлекаются такими хемоаттрактантами, как С5а, лейкотриен В4, активирующий фактор тромбоцитов, ИЛ-1 и -8. Центральную роль среди хемоаттрактантов отводят ИЛ-8 (его считают мишенью для лечения при ПГ). В миграции НФ, вызванной кристаллами уратов, участвуют и другие НФ-хемоаттрактантные факторы, в частности члены семейства кальгранулина S100A8 и S100A9 [11]. При быстром изменении концентрации уратов в СЖ наступает дестабилизация микрогранулем в СО, кристаллы попадают в СЖ и начинается приступ ПГ. В СЖ кристаллы уратов хуже растворяются, чем в плазме крови. Во время приступов они располагаются внутриклеточно, после и в периодах между приступами — внеклеточно. При острой атаке возникает НФ-синовит. Отмечают диффузную поверхностную и периваскулярную инфильтрацию СО полиморфно-ядерными лейкоцитами, накопление экссудата, содержащего преимущественно НФ. Во время приступа наблюдается пролиферация синовиальных клеток, инфильтрация лейкоцитами, единичными плазматическими клетками. В настоящее время предполагают [11], что в стимуляции острого ПГ-артрита могут участвовать и моноциты (МЦ).

Для ПГ характерным является *самопроизвольное прекращение острого воспаления*. Основной причиной его считают апоптоз МФ и клиренс других апоптозных клеток; ингибирование экспрессии рецептора ИЛ-1 и опосредованного ИЛ-1 клеточного воспалительного ответа трансформирующим фактором роста (ТФР)-β; повышение уровня в экссудате ИЛ-10 с ингибированием воспаления; инактивацию воспалительных медиаторов протеазами.

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОФУСНАЯ (ГРАНУЛЕМАТОЗНАЯ) ПОДАГРА

Специфическим проявлением хронической ПГ являются воспалительные гранулемы, возникающие при высокой гиперурикемии и значительной длительности болезни. Гранулематозная (тофусная) ПГ развивается в среднем после 11,6 года интермиттирующей [2, 11, 25], но нередко тофусы выявляют значительно раньше. Для таких пациентов характерны: начало болезни в раннем возрасте; отсутствие лечения в течение длительного времени; частые приступы (≥ 4 в год); эпизоды полиартрита; поражение верхних конечностей. Гранулемы представляют собой скопления уратных кристаллов, окруженных МФ, гигантскими многоядерными клетками (ГМЯК), лимфоцитами (ЛФ). Гранулемы при ПГ, как при других гранулематозных болезнях, развиваются в соединительной ткани (СТ). Депозиты кристаллов УН через посредство гранулем вызывают поражение хряща, субхондральной костной ткани эпифизов, капсулы, синовиальных сумок, связок, сухожилий. Сформировавшийся хронический ПГ-артрит поддерживается постоянным поступлением кристаллов в СЖ. Развивается дегенерация хряща, вторичный остеоартрит, деформация суставов, эрозии костей, остеолитиз. В самой ранней фазе развития структура гранулем представлена непрозрачным аморфным ядром, окруженным мононуклеарными фагоцитами. В дальнейшем в аморфном ядре формируются скопления радиально расположенных кристаллов УН. Эту кристаллическую массу окружает несколько слоев (до 8–10) МФ [11]. В хроническом продуктивном гранулематозном воспалении, индуцированном кристаллами УН, центральная роль принадлежит МЦ/МФ. Кристаллы уратов активируют фагоциты, вызывают слияние лизосом, «дыхательный взрыв», секрецию воспалительных медиаторов. После фагоцитоза кристаллов уратов в этих клетках индуцируются ФНО- α ; ИЛ-1 β , -6, -8; циклооксигеназа 2; активируются ЭК. По мере дальнейшего развития гранулемы слои МФ замещаются фиброзной тканью, содержащей фибробласты (ФБ) и единичные ГМЯК (или клетки инородных тел). СТ «прорастает» между отложениями кристаллов, образуется многодольковая гранулема диаметром от 1 до 10 см, переплетенная фиброзными тяжами, окруженная фиброзной капсулой. Клеточные и кристаллические компоненты гранулем хорошо выявляются с помощью магнитно-резонансной терапии: на *томограммах* различают гетерогенное строение гранулемы, низкоинтенсивное отложение кристаллов и высокоинтенсивную окружающую ткань [11]. Результаты *гистологического исследования* свидетельствуют, что кристаллы в гранулемах СО и других мест часто располагаются малыми группами и представляют собой для СТ эндогенное инородное тело. Кроме МФ и ГМЯК, аморфное ядро или кристаллы уратов окружают ФБ, ЛФ. В составе гранулем определяют также липиды, мукополисахариды (МПС) (как следствие распада клеток и элементов СТ), белки в плазме крови. Наличие гранулем в СО возможно даже при первом ПГ-приступе.

При их близком расположении к суставной поверхности и тонкой капсуле небольшая травма приводит к высвобождению кристаллов и развитию приступа. В качестве промоторов кристаллизации могут служить белки СЖ, в частности коллаген I типа и подфракции гамма-глобулина [11]. При *пункционной биопсии* в гранулемах определяют кристаллы МК, имеющие вид палочек или тонких игл с обломанными или закругленными концами длиной около 10 мкм. Микрокристаллы УН в СЖ выявляют как вне, так и внутри НФ, в ткани СО в виде мелких скоплений. СЖ, как правило, прозрачная, вязкость не изменена или снижена, число лейкоцитов 10 000–20 000/мкл; из них 25–75% составляют гранулоциты. При *поляризационной микроскопии* СЖ и гранулем определяют кристаллы уратов размером от 3 до 30 мкм иглообразной формы с отрицательным двойным преломлением.

При отсутствии лечения гранулемы развиваются у 50% больных и локализуются подкожно, внутрикожно в области пальцев кистей, запястья, стоп, коленных суставов, локтевой сумки, на локтях, локтевой поверхности предплечья, ушных раковинах, ахилловом сухожилии [25]. Они располагаются на любых участках тела, а также в склерах и во внутренних органах (в том числе в клапанах сердца, пирамидках почек и др.). Вследствие внутреннего некроза кожа над ними может изъязвляться с выделением пастообразной белой массы (при микроскопии она представлена характерными кристаллами МК). Кристаллы УН в СЖ и тканях определяются как при микроскопическом, так и химическом исследовании. Развивающиеся на поверхности хрящей гранулемы вызывают хондролиз. Фагоцитирование хондроцитами (ХЦ) микрокристаллов сопровождается экспрессией гена ИЛ-1 β , индукцией синтеза и секрецией NO, активных матриксных металлопротеиназ, следствием чего является разрушение хряща. Кристаллы подавляют 1,25-дигидрооксихолекальциферол-индуцированную активность ЩФ и остеокальцина, изменяют фенотип остеобластов, уменьшая выраженность их анаболического действия, что приводит к повреждению окколосуставной кости. Поддержанию индуцированного уратами воспаления, его хронизации с синовитом, потерей хряща, эрозиями кости способствуют хемокины, цитокины, протеазы. При хроническом течении ПГ возникают гранулемы в костной ткани. Образовавшиеся костные эрозии обычно немного отдалены от сустава (при РА они близки к суставной поверхности) и имеют нависающие края. Околосуставной остеопороз отсутствует или минимально выражен.

Кристаллы откладываются в интерстиции почек и канальцах с развитием ПГ-нефропатии. Их отложение в мозговом слое и пирамидках сопровождается альбуминурией. Преципитация МК в дистальных и собирательных канальцах может привести к острой мочекислотной нефропатии, олигурии или анурии. У 10–25% пациентов с ПГ возникают почечные камни, вероятность развития их достигает 50% при уровне МК >13 мг/дл. Камни, содержащие Са, образуются в 10 раз чаще, чем в популяции [11]. Частым следствием ПГ является АГ, нейропатия. Нередко вследствие образования ПГ-гранулем возникает гастропа-

тия, гепатопатия, ирит, иридоциклит, конъюнктивит, перикардит. Гранулемы могут располагаться даже в глазу [19] Ураты откладываются в спинном мозгу, межпозвоночных суставах, развивается воспаление с радикулярными поражениями, люмбаго. Терапевтической целью при ПГ является снижение уровня МК до диапазона 240–300 мкмоль/л (по рекомендациям Британской ассоциации ревматологов он должен быть <300 мкмоль/л (норма — 240–360 мкмоль/л)). Положительный результат наступает при длительном лечении аллопуринолом или фебуксостатом: по мере снижения уровня МК гранулемы постепенно уменьшаются в размерах, резорбируются ураты, купируется воспаление.

КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОДАГРЫ

Наблюдается связь между гиперурикемией и АГ (АГ имеется у 25–50% пациентов с ПГ), которую, возможно, обуславливают сниженный почечный кровоток и ожирение. Ожирение (отмечают у 80% пациентов) считают также фактором, связывающим гиперурикемию, АГ, гиперлипидемию (ГП — отмечают у 60% пациентов) и АТ. Гиперурикемия и ПГ коррелируют с массой тела. Выявлена ассоциация между гиперурикемией и гипертриглицеридемией (у 80% больных с ПГ). Ассоциация между гиперурикемией и концентрацией в крови ХС считается спорной [11], но у больных ПГ снижена концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Инсулинорезистент-

ность отмечают у 60% пациентов с ПГ, сахарный диабет (СД) II типа — у 20%, ишемическую болезнь сердца — у 30%. Частота злоупотребления алкоголем достигает 80–90%. Повышенный уровень в крови МК является независимым предиктором повышенного риска развития кардиоваскулярных событий и общей смертности [23].

Достоверная диагностика ПГ базируется на анализе СЖ и/или гранулем, выявлении кристаллов МК. СЖ рекомендуется обязательно сеять на бактериальную флору.

Атеросклероз

Патогенез АТ включает гемодинамический фактор и стромально-сосудистую жировую (более точно — липидно-белковую) дистрофию (или холестериноз). Их следствием (осложнением) является накопление внеклеточного ХС во внутренней оболочке гемодинамически уязвимых участков артерий с последующей индукцией хронического продуктивного гранулематозного воспаления. Причиной холестериноза является положительный обменный баланс ХС — вещества, которое в организме не расщепляется, не растворяется, а обмен его построен на балансе между синтезом и поступлением, с одной стороны, и выведением из организма — с другой. Причинами положительного баланса, холестериноза, является целый ряд заболеваний и состояний наследственного и приобретенного характера, именуемых факторами риска [10] (табл. 2).

Таблица 2

Главные факторы атерогенеза

Характер нарушения	Заболевание/состояние	Механизмы развития холестериноза	
I. Патология, которая сопровождается положительным балансом ХС в организме, развитием холестериноза			
Первичные причины холестериноза	Семейная гиперхолестеринемия (ГХС) (IIa типа)	Избыток ХС ЛПНП, общего ХС. Ранний АТ, ксантоматоз	
	Семейная комбинированная (смешанная) гиперлипидопротеинемия (ГЛП) IIb типа	Избыток ХС ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП)	
	Семейная ГЛП (дисбеталипопротеинемия) III типа	Избыток общего ХС. Ранний АТ, ксантоматоз	
	Семейная ГЛП (гипертриацилглицеринемия) IV типа	Умеренная атерогенность (избыток ЛПОНП)	
	Семейная ГЛП V типа (гипертриацилглицеринемия)	Избыток ЛПОНП	
	Семейный дефицит лецитин-холестерол ацилтрансферазы	Ранний АТ	
	Вторичные причины холестериноза	Механическая желтуха (вне- и внутрипеченочный холестаза)	Появление ХС ЛПНП, накопление желчных кислот
		Первичный билиарный цирроз печени	Появление ХС ЛПНП, накопление желчных кислот, ксантоматоз
		СД	ГЛП IIa, IV или V типа
		Гипотиреоз	ГЛП IIa, IIb, IV или V типа
Хроническая почечная недостаточность		ГЛП IIa, IIb типов	
Гипергаммаглобулинемия		Нестабильная ГХС, появление β-ЛПОНП	
Синдром Кушинга		ГХС	
Лечение глюкокортикоидами	ГХС		
Беременность	Физиологическая ГХС		
Первичные болезни депонирования ХС	Болезнь Вольмана	Накопление эфиров ХС во всех органах и тканях	
	Болезнь накопления эфиров ХС	Накопление эфиров ХС, ранний АТ, увеличение ЛПНП, уменьшение ЛПВП	
	β-Ситостеролемия	Ксантоматоз, преждевременный АТ	
	Церебрально-сухожильный ксантоматоз	Накопление 5α-холестанола, развитие АТ, ксантоматоз	
	Метахроматическая лейкодистрофия	Накопление сульфата ХС, поражение мозга	
	Ожирение	Депонирование ХС в адипоцитах	
Вторичные болезни депонирования ХС	Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)	Образование ХС-камней	
	Наружный экссудативный ретинит (болезнь Коутса)	Накопление ХС и эфиров ХС в тканях глаза	
	Эозинофильная ксантоматозная гранулема	Ксантоматоз костей и кожи	
	Сфингомиелиновый липоидоз (болезнь Ниманна – Пика)	Накопление ХС и сфингомиелина в мозгу	
II. Гемодинамический фактор			
Является причиной «повреждения» эндотелия артерий, увеличения его проницаемости для циркулирующих в крови субстанций, накопления ХС в гемодинамически уязвимых участках. Этот фактор включает также АГ			

Генетически детерминировано отсутствие в лизосомах МФ человека ферментов, которые могли бы разрушить углеродную циклопентанпергидрофанатреную структуру молекулы ХС. Ряд других генетических дефектов, имеющих отношение к метаболизму «молекул-транспортеров» ХС — ЛП, приводит к положительному балансу ХС в организме с накоплением его в тканях как триггера продуктивного гранулематозного воспаления (см. табл. 2). Важно отметить, что, появившись в организме, ХС сохраняет свою структуру вплоть до экскреции: стероидное ядро не разрушается.

Кристаллы ХС индуцируют воспаление в полости суставов, порой имитируя ПГ. Аналогично ПГ, в основе поражения суставов при АТ (прежде всего при ГЛП II типа) лежит синовит, индуцированный выходом в суставную полость кристаллов ХС из отложений в СО и периартикулярных тканях. По своей выраженности суставной синдром варьирует от артралгии до яркой картины. Характерным является моноартрит, напоминающий приступ ПГ. В течение суток нарастает количество выпота, припухлость, гиперемия и гипертермия кожи. Проявления артрита сохраняются несколько суток; может развиваться полиартикулярное поражение с вовлечением крупных и мелких периферических суставов длительностью течения ≥ 2 нед [7, 16]. Возможны рецидивы артрита, деформация суставов, формирование сгибательных контрактур, поражение ахилловых сухожилий и разгибателей кистей. Необходимо учитывать, что ГЛП III, IV и V типа могут сопровождаться развитием вторичной ПГ.

Исследования ряда известных патологов позволили выяснить последовательность атерогенеза и процессов кристаллизации внеклеточного ХС во внутренней оболочке артерий. АТ-поражение возникает в результате накопления в интиме артерий ХС. Следует подчеркнуть, что ХС в интиме накапливается преимущественно вследствие выраженной и продолжающейся липопротеидной инфильтрации [1, 8], а не через посредство пенистых клеток, как принято считать. Сначала накопление происходит внутри клеток, позднее — главным образом внеклеточно [1, 4, 5, 8]. ХС проникает в интиму гемодинамически уязвимых участков артерий в составе ЛПНП, в меньшей степени — в ЛПОНП. (На долю молекул ЛПНП приходится около 50% массы атероматозных бляшек/гранулем). Накопление ХС в артериальной стенке на протяжении жизни происходит при повышенном содержании ЛПНП в плазме крови и/или при патологически низкой концентрации ЛПВП. Однако результаты исследования Н.Н. Аничкова свидетельствуют о том, что отложения ХС в стенках артерий возможны и при его нормальном уровне в крови. В начальный период инфильтрации липиды в виде капель, кристаллов откладываются в субэндотелиальных клетках, среди коллагеновых и эластических волокон. Большое количество их содержится в МФ/пенистых клетках. Макроскопически отложения липидов видны в виде точек, пятен, полосок, об-

ширных желтых полей [5]. Наиболее всего инфильтрация липидами выражена в нисходящей аорте, ее дуге, нижней части брюшной аорты. Скопления липидов и кристаллов ХС бывают настолько большими, что не различается строение основной ткани [5]. По мере развития процесса повышается отношение свободного (кристаллического) ХС к эфирам ХС, представляющего собой жидкие кристаллы. Структурные элементы интимы полностью исчезают, содержимое липидных очагов может размягчаться, изъязвляться, в дальнейшем пропитываться известью. Параллельно отложению липидов появляется СТ, что отражает развивающееся воспаление. Небольшое поверхностное разрастание СТ наблюдается уже на стадии липидных пятен; в это же время пенистые клетки отмечаются нечасто [8]. Начало воспаления подтверждается миграцией в интиму гладкомышечных клеток (ГМК) и МФ. Началу склероза предшествует отек, белковое пропитывание, мукоидное превращение основного вещества интимы. Разрастаясь в процессе воспаления СТ позднее гиалинизируется, инфильтрируется липидами, размягчается и изъязвляется. Внутренняя эластическая мембрана распадается, границы интимы трудно определить. Развивающаяся воспалительная гранулема (бляшка) поднимается над уровнем интимы. Средняя оболочка сосуда истончается, возникают аневризматические расширения, надрывы и разрывы стенки. В результате воспалительного процесса атероматозные очаги изолируются фиброзной тканью («инкапсулируются»). Н.Н. Аничков отмечал [1], что липоидоз еще может поддаваться резорбции, но при слиянии мелких капель эфиров ХС, появлении твердых кристаллов ХС, нарастании склеротического компонента резорбция липидов затруднена. («Липоидами» раньше называли жировые образования, состоящие из ЛП, то есть комплексов белка с фосфолипидами (ФЛ) или с ХС). Сформировавшиеся гранулемы могут быть стабильными или прогрессирующими образованиями.

Накапливающиеся в интиме липиды примешиваются к гиалиновой субстанции при ее дезинтеграции. Местами при распаде вещества в липидных очагах наблюдается образование гомогенных или фибриллярных масс, характерных для фибриноидного некроза. В стенках гемодинамически уязвимых участков артерий продолжается процесс инфильтрации и накопления частиц ЛПНП, доставляющих сюда ХС, становящийся инородным телом и главным причинным фактором АТ-воспаления. ЛПНП связываются с компонентами внеклеточного матрикса, в результате чего удлиняется время их нахождения внутри стенки и они повреждаются («модифицируются») тканевыми ферментами, ферментами и активными формами кислорода, выделяемыми МФ путем экзоцитоза. Иными словами, ЛПНП доставляют в стенки сосудов триггер АТ-воспаления — ХС. Фактором развития воспаления он становится после высвобождения из разрушающихся частиц ЛПНП (время их полураспа-

да составляет в среднем 2,5 сут), отложившихся в интиме сосудов, а также после выхода из распадающихся пенистых клеток (МФ, ГМК). Еще раз подчеркнем, что вовсе не обязательно все частицы ЛПНП должны пройти через пенистые клетки: они и так подвергаются распаду в СТ интимы (другими словами, накопление в интиме ХС происходит и без посредства пенистых клеток). Пенистые клетки, прежде всего, демонстрируют попытку МФ убрать холестерин «мусор» из интимы, несостоятельную из-за отсутствия в них ферментов, необходимых для разрушения молекулы ХС. Важным относительно патогенеза воспаления является тот факт, что ХС имеет кристаллическую структуру. Внеклеточно в интиме эфиры ХС подвергаются действию кислых гидролаз и превращаются в твердокристаллический свободный ХС [1]. Известно, что ХС легко взаимодействует с ФЛ, образуя комплексы в соотношении 1:1. При соотношении ХС/ФЛ более 1:1 в плазматической мембране эритроцитов и клеток сосудистой стенки может происходить внутримембранная сегрегация и кристаллизация [10]. Известно также, что в водной среде состояние ХС зависит от соотношения смешиваемых компонентов: ХС + эфиры ХС + ФЛ; при этом жидкокристаллическая фаза ХС нестабильна и переходит в твердокристаллическую [13]. Повышение содержания ХС в липидной смеси приводит к выпадению его в осадок и кристаллизации. Количественное же преобладание ХС в интиме сосуда наступает неизменно, поскольку все другие вещества, поступающие в интиму кроме него, метаболизируются. Независимо от фазы липидных смесей в интиме сосудов, свойства инородного тела им придает внеклеточный ХС. Патологи отмечают, что кристаллы появляются очень рано, располагаясь в глубоких частях атероматозных бляшек [1]. Сначала липидные массы имеют характер диффузных скоплений, затем по мере развития воспалительных гранул они становятся более отграниченными. Среди зернистой (аморфной) или мелкокапельной массы липоидов (в основном эфиры ХС) появляются типичные пластинчатые или игольчатые кристаллы ХС. Н.Н. Аничков полагал, что они образуются путем все большего накопления липидов с последующим разложением липидной смеси на отдельные простые компоненты. Активация МФ вследствие неэффективного (незавершенного) фагоцитоза накопившегося внеклеточного ХС дает начало хроническому продуктивному воспалению. В нем участвуют клетки сосудистой стенки — ЭК, ГМК, циркулирующие форменные элементы крови — МЦ, тромбоциты, цитокины. Основными клетками в очагах хронического гранулематозного воспаления, в том числе при АТ, являются МФ [15, 17, 18, 24, 26]. Они — главный индуктор воспаления, источник цитокинов, в том числе факторов роста, с помощью которых включают в процесс воспаления другие клетки — ГМК, ФБ, ЭК.

Итак, отложившиеся в интиме депозиты липидов, преимущественно содержащие ХС, будучи

чужеродными телами для нее, безуспешно фагоцитируются МФ. Активированные МФ продуцируют ТФР [24], ТФР-β, ИЛ-1 [26], ФНО-α [22], вызывающие миграцию ГМК, ФБ, продукцию ими коллагена, эластина, протеогликанов, изолирующих очаги липидов в интиме. ТФР (кроме МФ он продуцируется также ЭК и тромбоциты) не только привлекает ГМК внутрь интимы, но и стимулирует их пролиферацию, изменение «сократительного» фенотипа ГМК на «синтетический» [3]. Стимуляцию, усиление пролиферации и продукции СТ ГМК вызывает также ТФР-β (ГМК имеют к нему рецепторы). Синтезируемые ГМК и ФБ структуры СТ изолируют очаги липидов, содержащие ХС. Благодаря секреции колониестимулирующих факторов, усиливающих моноцитопоз в костном мозгу, МФ обеспечивают поступление новых порций МЦ/МФ. Они рекрутируются также под влиянием фрагментов разрушаемого коллагена и являются источником стимуляторов пролиферации и биосинтетической активности ФБ. В итоге инородное тело для СТ интимы — липидный очаг с внеклеточным ХС — изолируется в воспалительной грануле, созданной кооперативным трудом ряда клеток. В гранулах («атеромах») выявляют гомогенную массу, содержащую распадающиеся клетки, ХС, чаще в кристаллической форме. Эфиры ХС становятся субстратами холестеринэстераз, поступающих из лизосом гибнущих клеток. Разрушение ФЛ мембран сопровождается освобождением из них ХС. В целом в гранулах содержание ФЛ и эфиров ХС снижается, а концентрация свободного ХС повышается.

Таким образом, атака МФ на липидный очаг с момента его появления является началом воспаления. Эти клетки захватывают ХС и активируются, выделяют хемокины для привлечения новых МФ, ГМК, ФБ, ЛФ. Они оказывают широкий спектр воздействий, начиная с инициирующих сигналов другим клеткам, разрушения тканей в очагах воспаления до репарации. Активированные МФ секретируют в окружающую среду сигнальные и повреждающие вещества, несколько факторов роста. На кристаллы внеклеточного ХС МФ реагируют точно также (однотипно), как и на кристаллы уратов, щавелевой кислоты, гемосидерина, дигидрата пиррофосфата Са, основного фосфата Са, угля, силиката Na и многие другие [9, 11, 12, 14, 20]. (В 70-е годы XX ст. авторы много писали о сходстве патоморфологической картины силикоза с АТ). Все вышеперечисленные и другие виды кристаллов раздражают ткань, для которой являются чужеродными. Фагоциты активно «заглатывают» любые кристаллы и переполняются ими. Идентичным образом переполняются МФ в коже или других тканях уратами, в сосудистой стенке — ХС, в легких при пневмокониозах — частицами угля, кремния и т.п. [9]. Все эти и другие кристаллические вещества организм воспринимает как инородные тела, которые он удалить не в состоянии. И под управлением МФ «команда» клеток изолирует их от здоровых тканей, обволакивая и накрывая очаг соединительноткан-

ной капсулой и тем самым завершая процесс формирования гранулем. При значительных размерах гранулем происходит развитие в них капилляров. Гранулемы становятся причиной развития аневризм, кровоизлияний, разрывов стенок сосудов, кровотечений, тромбозов. Наиболее частым и типичным вариантом исхода АТ-гранулем является их фиброзное превращение и обызвествление.

Таким образом, ПГ и АТ относятся к группе гранулематозных болезней [17], вызванных эндогенными инородными телами. Развитие гранулем при них соответственно вызывают кристаллы МК и очаги липидов, содержащие внеклеточный ХС. Эти раздражители в условиях незавершенного фагоцитоза являются сильными стимуляторами для МФ. Активированные МФ с помощью цитокинов, включая факторы роста, привлекают другие клетки к созданию гранулем, изолирующих вышеназванные раздражители. Гранулемы при ПГ и АТ — неиммунные гранулемы, построенные по типу макрофагальных (или фагоцитом) при АТ и гигантоклеточных — при ПГ. При сравнении этих гранулем с иммунными в них отмечается меньшее количество ЛФ и плазматических клеток. Ранее нами отмечено, что триггерная роль стойкой углеродной структуры молекулы ХС в АТ-воспалении подтверждается тем, что все вещества, имеющие углеродное кольцо ХС (холестанол, β -ситостерол, кампестерол, стигмастерол, витамин D, стерины его группы — эргостерин, дигидротаксистерин) обладают атерогенным эффектом. Проявления АТ возникают при длительном применении препаратов витамина D в высоких дозах с целью профилактики и лечения рахита [6]. Типичные для АТ изменения вызывает не только витамин D₃, но и 25-гидроксистерин. Избыточное обогащение пищевых продуктов витаминами D₂ и D₃ приводит к ускоренному развитию атеросклеротического поражения сосудов. Нами отмечено, что в научно-исследовательской работе раньше использовали экспериментальную модель холестеринных гранулем. Выше приведены данные о том, что раствор МК не вызывает воспалительных эффектов, а инъекция взвеси кристаллов УН в сустав или под кожу вызывает воспаление как у пациентов с ПГ, так и у здоровых лиц.

ВЫВОДЫ

1. ПГ и АТ — часто отмечаемые в клинике гранулематозные болезни, вызванные эндогенными инородными телами.

2. Их развитие является следствием дистрофий: смешанной с нарушением обмена сложных белков — нуклеопротеидов при ПГ и стромально-сосудистой липидно-белковой (или холестеринной) при АТ. Дистрофия при ПГ — результат гиперпродукции и нарушения выделения МК, при АТ — положительного баланса в организме ХС. Обе они имеют как первичный (генетический), так и приобретенный характер.

3. При обоих заболеваниях имеется целый ряд общих для них факторов риска (избыточное потре-

бление мясных продуктов, алкоголя, ожирение, ГЛП, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность и др.).

4. Основным морфологическим проявлением обоих заболеваний являются воспалительные неиммунные гранулемы, именуемые сегодня соответственно тофусами и атероматозными бляшками. Главными клетками ПГ-гранулем являются МФ и ГМЯК, атеросклеротических — МФ. Непосредственной причиной развития гранулем является отложение в тканях при ПГ — кристаллов МК, при АТ — депозитов липидов, преимущественно содержащих внеклеточный кристаллический ХС. Эти процессы — следствие отсутствия в организме фермента уриказы и лизосомальных ферментов в МФ, которые могли бы расщепить молекулу ХС.

5. Регресс ПГ-гранулем наблюдается при длительном применении аллопуринола, фебуксостата. Слабовыраженный регресс атеросклеротических гранулем на фоне гипохолестеринемической терапии связан с разрастаниями СТ и сохраняющимися в гранулемах кристаллами ХС, что требует разработки способов их резорбции из сосудистой стенки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков Н.Н. (1947) Сосуды. В кн.: Частная патологическая анатомия. Вып. 2. Сердце и сосуды. Медгиз, Москва, Ленинград, с. 350.
2. Бунчук Н.В. (1997) Микрористаллические артриты. В кн.: Ревматические болезни: Руковод. для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. Медицина, Москва, с. 363.
3. Бхаттачарийа Г., Либби П. (2003) Атеросклероз. В кн.: Патология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Ред. Л. Лилли. Пер. с англ. Бином, Лаборатория знаний, Москва, с. 137.
4. Горев Н.Н. (ред.) (1972) Экспериментальный атеросклероз и возраст. Медицина, Москва, 208 с.
5. Давыдовский И.В. (1958) Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 2. Медгиз, Москва, 689 с.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. (2001) Основы патохимии. ЭЛБИС-СПб, Санкт-Петербург, 688 с.
7. Ивашкин В.Т., Султанов В.К. (2005) Болезни суставов. Литтерра, Москва, 544 с.
8. Климов А.Н. (1987) Атеросклероз. В кн.: Профилактика кардиология: Руководство / А.В. Виноградов, А.Н. Климов, А.И. Клиорин и др. Под ред. Г.И. Косицкого. Медицина, Москва, 512 с.
9. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. (2007) Интерстициальные болезни легких: Практ. руковод. / Под ред. Н.А. Мухина. Литтерра, Москва, 432 с.
10. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. (1983) Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты). Медицина, Москва, 352 с.
11. Эдварс Н.Л. (2012) Подагра. Клинические признаки. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 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. 229.
12. МакКарти Д. (2012) Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция, гидроксиапатита и других соединений. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 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. 265.
13. Мусил Я. (1985) Основы биохимии патологических процессов. Пер. с чеш. Медицина, Москва, 432 с.

14. Режинато А., Хоффман Г. (2005) Кристаллические артриты. В кн.: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В 7 т. Том 5. Практика, Москва, 491 с.

15. Серов В.В. (1998) Воспаление. В кн.: Патологическая анатомия / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. Медицина, Москва, с. 146.

16. Спiera Р.Ф. (2012) Гиперлипотеинемия и артрит. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 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.

17. Струков А.И., Кауфман О.Я. (1989) Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. Медицина, Москва, 179 с.

18. Струков А.И., Серов В.В. (1999) Патологична анатомія. Факт, Харків, 864 с.

19. Хаким А. (2010) Кристаллические артропатии. В кн.: Справочник по ревматологии / А. Хаким, Г. Клуни, И. Хак. Пер. с англ. Н.И. Таркиной. Под ред. О.М. Лесняк. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 560 с.

20. Чой Х.К. (2012) Подагра, Эпидемиология, патологическая анатомия и патогенез. В кн.: Ревматические заболевания. В 3 т. Том 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. 244.

21. Шуцяну Ш., Ионеску-Блажа В., Моангэ М. (1983) Клиника и лечение ревматических заболеваний. Медицинское издательство, Бухарест, 628 с.

22. Kuiper J., van Puijvelde G.H., van Wanrooy E.J. et al. (2007) Immunomodulatory response in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 18(5): 521–526.

23. Lottmann K., Chen X., Schädlich P.K. (2012) Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 14(2): 195–203.

24. Lusic A.J. (2000) Atherosclerosis. *Nature*, 407: 233–241.

25. Palmer D.G., Highton J., Hessian P.A. (1989) Development of the gout tophus. A hypothesis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 91: 190–195.

26. Ross R. (1999) Atherosclerosis – a chronic inflammation disease. *N. Engl. J. Med.*, 340: 115–126.

27. Shumacher H.R. (1975) Pathology of synovial membrane in gout. *Arthritis Rheum.*, 18: 771–782.

ПОДАГРА Й АТЕРОСКЛЕРОЗ ЯК ГРАНУЛЕМАТОЗНІ ХВОРОБИ

В.К. Казимирко

Резюме. Основним морфологічним проявом подагри й атеросклерозу є запальні неімунні

гранульоми. Головними клітинами в подагричних гранульомах є макрофаги та гігантські багатоядерні, в атеросклеротичних — макрофаги. Безпосередньою причиною розвитку гранульом відповідно є кристали сечової кислоти та вогнища ліпідів, що переважно містять позаклітинний кристалічний холестерин. Ці процеси — наслідок відсутності в організмі ферменту урикази та лізосомальних ферментів у макрофагах, які могли б розщепити молекулу холестерину.

Ключові слова: гранулематоз навколо ендогенних чужорідних тіл, подагра, атеросклероз, запалення.

GOUT AND ATHEROSCLEROSIS AS GRANULOMATOUS DISEASES

V.K. Kazymyrko

Summary. The main morphological manifestation of gout and atherosclerosis is inflammatory non-immune granulomas. The main cells in the gout granulomas are macrophages and giant multi-core cells. The main in the atherosclerotic granulomas are macrophages. The direct cause of the development of granulomas, respectively, is the crystals of uric acid and lipid pockets, mainly containing extracellular crystal cholesterol. These processes are the consequence the lack of an enzyme urikase in the body and lysosomal enzymes in macrophages, which could destroy the molecule cholesterol.

Key words: granulomatosis around endogenous foreign bodies, gout, atherosclerosis, inflammation.

Адрес для переписки:

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

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Кортикостероиды недостаточно эффективны при остеоартрите (ОА) коленного сустава

Подготовила Юлия Котикович

В исследовании (публикация «JAMA») ученые Медицинского центра Тафтса, США, пришли к выводу, что внутрисуставные инъекции кортикостероидов (КС) при ОА коленного сустава не столь действенны, как считали. Доказано, что их применение каждые 3 мес для купирования боли не превышает по эффективности плацебо, но приводит к стремительной потере хрящевой ткани. Исследовали 140 пациентов с признаками ОА коленного сустава и воспалением синовиальной оболочки, выстилающей сустав. Каждые 12 нед в течение 2 лет 70 пациентов получали инъекции КС триамцинолона в полость коленного сустава, остальные — плацебо (солевой раствор).

Через 2 года после начала исследования выявили, что применение триамцинолона обусловило потерю хрящевой ткани: в группе плацебо — на 0,10 мм, а в группе КС — на 0,21 мм. Не определили статистически значимых различий в выраженности болевых ощущений в зависимости от получаемого препарата, но применение триамцинолона сопровождалось бóльшим количеством побочных эффектов. Руководитель работы доктор Тимоти Е. МакАлиндон не рекомендует применять КС для лечения пациентов с ОА.

McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F. (2017) Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis. A randomized clinical trial. *JAMA*, May 16 [Epub. ahead of print].

Whiteman H. (2017) Knee osteoarthritis: steroid injections offer no benefit, study suggests. *Medicalnewstoday*, May 16 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/317476.php>).