

но и дает возможность при знании ее функциональной характеристики прогнозировать течение заболевания у каждого больного. Развитие молекулярных исследований при ВДКН позволяет также осуществлять пренатальную диагностику при этих наследственных нарушениях стероидогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fardella C. E., Hum D. W., Rodriguez H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 321–326.
2. Geley S., Kapelari K., Johrer K. et al. // Ibid. — P. 2896–2901.

3. Merke D. P., Tajima T. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 83. — P. 270–273.
4. Mornet E., Dupont J., Vitek A., White P. C. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264, N 35. — P. 20961–20967.
5. Sippell W. G., Bidlingmaier F., Becker H. et al. // J. Steroid Biochem. — 1978. — Vol. 9. — P. 63–74.
6. White P. C. et al. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 87. — P. 1664–1667.
7. White P. C. et al. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 421–438.
8. Zachmann M. D., Tassinari D., Prader A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P. 222–229.

Поступила 27.10.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.71-007.155-053.4+616.71-007.152-02:616.433-008.61]-036.1

А. И. Бухман, Л. К. Дзеранова, Б. А. Кадышев, Е. Е. Кибирева, А. В. Воронцов, Ю. В. Новолодская, Е. И. Марова

СОЧЕТАНИЕ ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИИ И АКРОМЕГАЛИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Фиброзная дисплазия (ФД)—болезнь Яффе—Брайцева—Лихтенштейна — порок развития кости, связанный с замедлением, остановкой, реконструкцией и даже метаморфозом остеогенеза на определенной стадии эмбрионального развития, является сравнительно редким заболеванием костно-суставной системы. Среди более чем 120 000 больных с различной костной патологией, которые были обследованы в рентгенологическом отделении ЭНЦ РАМН на протяжении 38 лет, ФД встретились лишь у 96 пациентов. Значительно чаще, естественно, встречалась детально изученная врачами и хорошо известная широкой медицинской общественности акромегалия. Оба заболевания связаны с определенными изменениями костно-суставной системы, и сочетание этих патологических процессов, безусловно, представляет интерес. В доступной нам отечественной и зарубежной литературе подобных случаев не зарегистрировано. В связи с вышеизложенным мы сочли целесообразным подробно рассмотреть особенности сочетания указанных заболеваний.

Начало ФД нередко относится ко времени первичного внутриутробного формирования костной ткани. В 1938 г. Лихтенштейн (цит. по [4]) определил сущность ФД, высказав мнение о том, что это изменения функциональных свойств клеточных элементов мезенхимы в процессе костеобразования, причем данные изменения передаются последующим поколениям эмбриональных клеток, т. е. процесс окостенения нарушается не на хрящевой (как при болезни Олье), а еще на мезенхимальной стадии (при первичной закладке соединительной ткани). ФД, являясь, безусловно, редким заболеванием, выявляется все чаще и чаще. Как и всякий диспластический процесс, это болезнь детского и юношеского возраста, протекающая медленно и обычно доброкачественно. Из всех диспластических форм поражений скелета ФД наиболее близка к новообразованиям, что подтверждается наличием переходных форм, а также возможностью рецидивирования после удаления диспластических очагов. Эмбриональная остеобластическая ткань, составляющая основу фиброзных очагов дисплазии, не только не участвует в образовании опорной кости, но и нарушает нормальный процесс окостенения в пораженном участке, что особенно приближает ее к костным неоплазиям. В литературе известна неостеогенная фиброма кости, развивающаяся на фоне диспластического фиброзного очага. Важно отметить, что более 50% детей заболевают в первые 6 лет жизни, из них большая часть в возрасте до 1 года. Заболевание характеризуется постепенным началом, больные жалуются на преходящие боли, которые никогда не бывают сильными. Локализация фиброзных очагов разнообразна. Как диффузные, так и очаговые поражения располагаются в метафизарных и диафизарных отделах кости. Чаще поражаются большеберцовая, бедренная, малоберцовая, плечевая кости, реже — лобная, свод черепа, ребра, верхняя челюсть, ключица, кости таза, позвоночник, кости кистей и стоп. При поражении больших участков костей первым проявлением заболевания являются переломы, которые повторяются и в конце концов становятся привычными. При диффузной форме преобладает, как правило, поражение подвздошной области бедренной кости, при очаговой монооссальной — диафиза большебер-

цовой кости. Искривление оси конечности и надломы объясняются мягкой консистенцией очагов патологической ткани (на разрезе ткань выглядит как "мякоть подсолнуха"). Остеогенная диспластическая ткань растет не по оси кости, а в сторону, занимая больший объем, чем компактная костная ткань. Исключительной особенностью ФД является либо преобладающая односторонность процесса, либо строгая симметричность. Особую форму составляет поражение ФД верхней челюсти в сочетании с полиоссальным диффузным поражением длинных трубчатых костей. Под названием костного леонтиаза ("костной львиности") — гемикраниоза — этот вид ФД описан в литературе [(цит. по 4)] ФД как аномалия развития иногда сочетается с другими расстройствами. Яффе (цит. по [2]) причисляет к ним наблюдавшиеся случаи сочетания ФД с гипотиреозом, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, рудиментарной почкой, аортальным стенозом, врожденной атрофией зрительного нерва, множественными фибромиксоидными опухолями мягких тканей. А. И. Бухман [3] описал случай сочетания гемикраниоза с гигантизмом, Т. П. Виноградова (цит. по [4]) описала полиоссальную очаговую дисплазию в сочетании с множественными миксомами межмышечной клетчатки у 56-летнего мужчины. Стауффер (цит. по [4]) в 1941 г. сообщил о случае ФД скелета в комбинации с врожденной артериовенозной аневризмой. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили описания случая сочетания ФД с акромегалией. Подробно описывать акромегалию нет необходимости. Как известно, она обусловлена развитием аденомы гипофиза, при этом в костях развиваются гипертрофический остеопороз, экзостозы, гиперостозы, выраженные изменения в черепе, турецком седле. Остановимся более подробно на описании ФД на примере больного Д., у которого она сочеталась с акромегалией, и попытаемся впоследствии установить возможные патогенетические аспекты сочетания данных патологий.

В клинику ЭНЦ РАМН обратился больной Д., 31 года, с жалобами на увеличение размеров головы, кистей, стоп, незначительные боли в костях, головные боли, слабость. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с детского возраста, неоднократно были переломы костей, с 5 лет отмечался рост костей черепа с грубой деформацией лобной кости справа, за последние 5–6 лет увеличился размер обуви, перчаток, по месту жительства определили повышение уровня гормона роста, лечился парлоделом до 15–20 мг/сут в течение года. Объективно: акромегалоидная внешность, кожные покровы обычной окраски и влажности, подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца в пределах возрастной нормы, тоны приглушены, имеется акцент II тона на аорте, I тона на верхушке (область проекции митрального клапана), мягкий систолический шум на верхушке. ЧСС 76 в минуту, АД 140/90 мм рт. ст.

При обследовании: общий анализ крови: Нб 144 г/л, эр. $4,4 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 0,9, тр. $224 \cdot 10^9/л$, л. $3,6 \cdot 10^9/л$, н. 46%; э. 1%; лимф. 51%, мон. 43%; СОЭ 8 мм/ч; гематокрит 39,6.

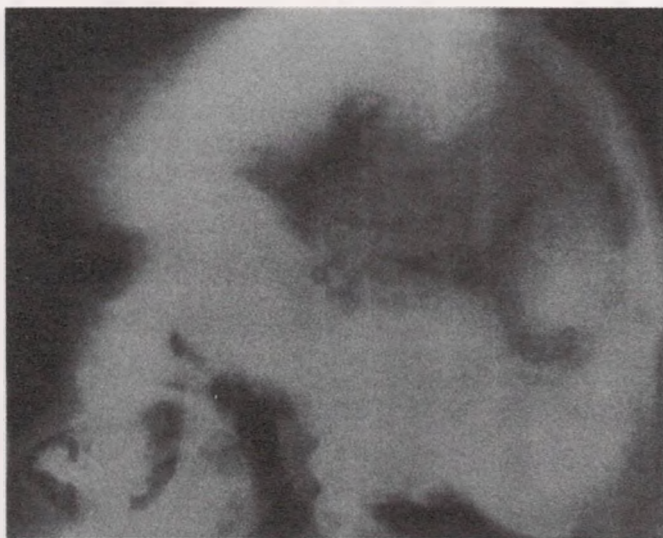


Рис. 1. Рентгенограмма черепа больного Д.

Общий анализ мочи: реакция кислая, относительная плотность 1016, белок, глюкозы нет, лейкоциты 3—4 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 75 г/л, глюкоза 6,6 мм/л, мочевины 6,3 мм/л, креатинин 56 мкм/л, билирубин 17,8 мкм/л, холестерин 5,6 мкм/л, ТРГ 1,9 мм/л, кальций 1,07 мм/л, фосфор 1,03 мм/л, щелочная фосфатаза 1560 ЕД/л. Гормоны крови: СТГ 53,9 нг/мл (норма 0,01—10 нг/мл), ПРЛ 134 мЕД/л (норма 60—510 мЕД/л).

Рентгенография черепа, левого бедра, левой половины таза выявила грубую деформацию костей данной локализации, особенно костей черепа, включая затылочную, лобную часть теменных костей, костей основания черепа, часть нижней челюсти с резкой остеосклеротически-остеопоротической перестройкой, утолщением костей. Стенки турецкого седла неровные, что обусловлено основным процессом. Заключение: ФД с преимущественным поражением костей черепа, наличием гемикраниоза (рис. 1, 2).

Толщины мягких тканей стопы 30 мм (норма до 22 мм), что соответствует проявлениям выраженной акромегалии.

МРТ головного мозга: на фоне резкого утолщения костей основания и свода черепа в проекции правой лобной пазухи определяется диспластический участок с неровными, нечеткими краями (размером 5,0 × 6,0 × 7,0 см). В хиазмально-селлярной области определяется объемное образование неправильной формы (размером 2,3 × 3,4 × 2,1 см), распространяющееся параселлярно в правый кавернозный синус, супраселлярно с компрессией хиазмы и деформацией дна III желудочка. Образование имеет однородную структуру. Желудочковая система не расширена, не деформирована. Субарахноидальные пространства не расширены. Стволовые структуры без особенностей. Заключение: МРТ-картина аденомы гипофиза с супра- и параселлярным распространением. Выраженный гиперостоз и деформация костей черепа (рис. 3).

На основании типичных жалоб, данных анамнеза, общего осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования больному Д. поставлен диагноз: ФД с преимущественным поражением костей черепа, наличием гемикраниоза; аденома гипофиза; акромегалия, активная стадия.

Диагноз ФД был подтвержден произведенной 05.05.00 в НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко биопсией костной ткани из затылочной области и гребня подвздошной кости слева. В этом же лечебном учреждении 25.05.00 произведена операция: удаление костного новообразования лобно-височно-орбитальной области и основания передней черепной ямки справа с декомпрессией канала правого зрительного нерва. Удаление аденомы гипофиза. Пластика костного дефекта палакосом (с гентамицином). В позднем послеоперационном периоде появились явления несахарного диабета. Уровень СТГ через 10 дней после операции 34 нг/мл.

Фотография больного до операции представлена на рис. 4.

ФД следует дифференцировать от костной формы болезни Педжета, наличие которой вначале ошибочно предполагали у больного Д. Несмотря на сходные признаки (дугобразная де-

формация костей, поражение костей черепа диспластического характера) для болезни Педжета характерны следующие особенности: 1) грубобрабекулярная перестройка и спонгиозация кортикального слоя компактного вещества кости; 2) пучки костных балок в виде рамы по сторонам; 3) сужение и постепенное исчезновение костно-мозгового канала; 4) периостальные наслоения в виде козырька; 5) "хлопьевидный" рисунок компактного вещества.

При поражении костей черепа для болезни Педжета характерны следующие признаки: 1) платибазия (уплощение основания черепа, головной мозг выглядит "распластанным" на основании и задняя черепная ямка резко углублена вследствие прогибания затылочной кости, оседающей на заднюю дугу атланта); 2) базилярная импрессия (смещение верхней части позвоночника кверху основания черепа); 3) конвексбазия (все отделы основания черепа провисают вокруг внедрившегося эндокраниально позвоночника).

Все эти признаки отсутствуют у больного Д.

При ФД рисунок основного вещества кости проходит 3 стадии: 1) вид "тающего сахара"; 2) кистообразование; 3) колбообразная деформация.

Патогенез болезни Педжета (фиброзная остеодистрофия) отличается от ФД тем, что развивается в постнатальном периоде и на срезах биоптатов обнаруживают вирусоподобные включения в ядрах остеокластов пораженной кости, которые выглядят как мелкие одноядерные клетки с темно-базофильным ядром, они впоследствии подвергаются аутолизу по ходу сосудистых каналов, в результате чего микроструктура кости имеет мозаичный вид — "вид пемзы".

Представленный клинический случай следует дифференцировать с синдромом Олбрайта (фиброкистозный остеоит), для которого характерны следующие признаки: 1) патологическая пигментация кожных покровов в виде пятен кофейно-молочного цвета с "географическими" очертаниями, локализующимися на стороне поражения костей; 2) преждевременное половое развитие; 3) чаще поражаются лица женского пола, и наследование идет по рецессивному — X-сцепленному с полом типу наследования. Этого также не наблюдается у больного Д.



Рис. 2. Рентгенограмма левой бедренной кости больного Д.

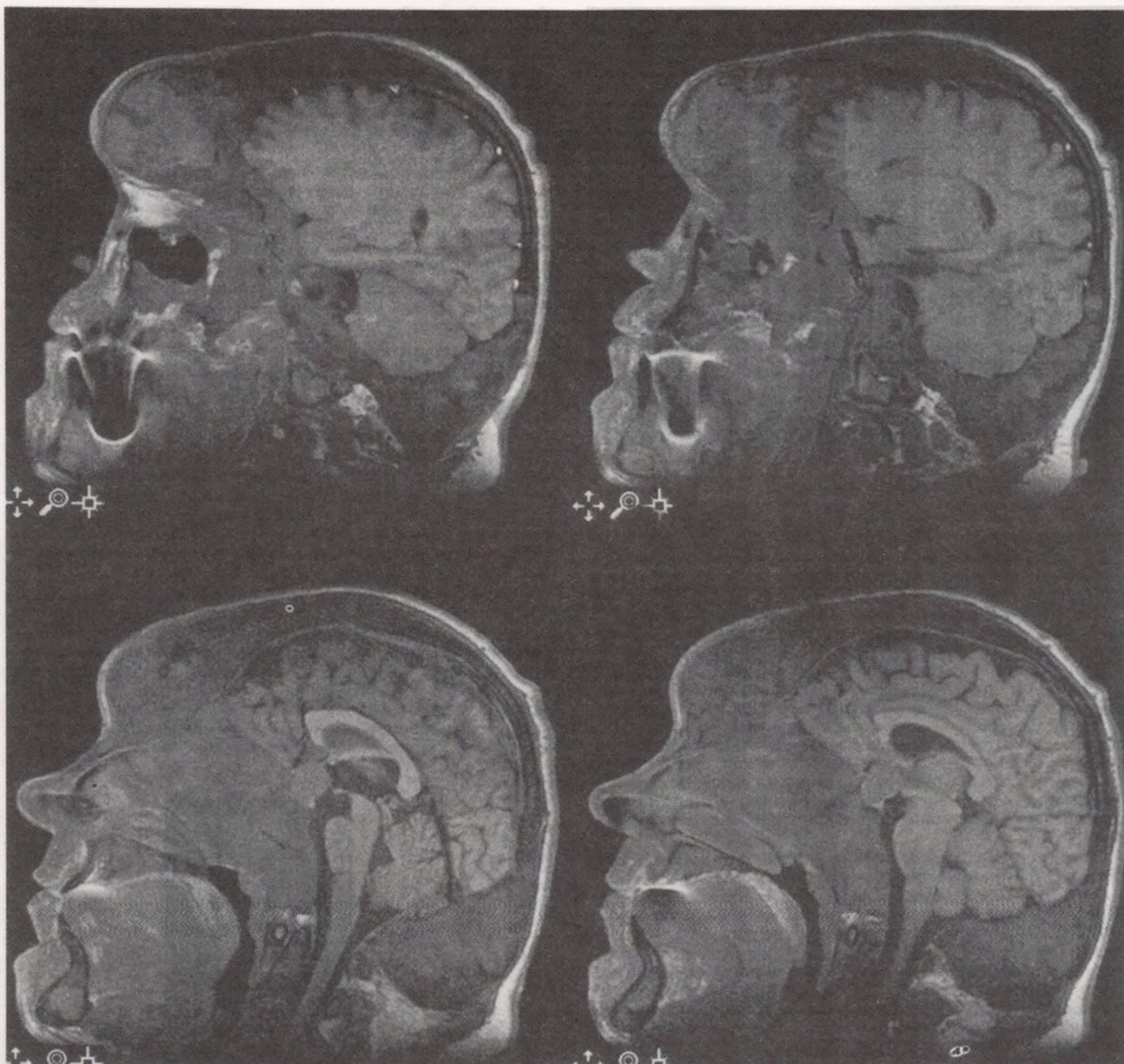


Рис. 3. МРТ головного мозга больного Д.

Дифференциальный диагноз можно проводить и с синдромом Маффуччи, для которого характерны диспластические явления в костях с сопутствующим кожным гемангиомом.

Преимущественное увеличение размеров головы по сравнению с ростом кистей и стоп, наблюдавшееся с детства у больного Д., дает возможность дифференцировать данный клинический случай с синдромом Сотоса, для которого характерны следующие особенности: 1) вышеуказанная диспропорциональность в темпах роста головы и кистей со стопами в пользу роста первой; 2) антимонголоидный разрез глаз с наличием гипертелоризма; 3) преждевременное половое развитие.

Вышеизложенное исключает данный синдром у больного Д.

Как уже указывалось, ФД имеет дизонтогенетическую основу с нарушением развития мезенхимы. При локализации диспластического процесса в костях черепа, особенно в области лобной пазухи и турецкого седла, возможно вторичное вовлечение в процесс гипофиза. Конечно, это может быть чисто механическое воздействие, влекущее за собой повреждение передней доли гипофиза, а также как результат ответного влияния поврежденного аденогипофиза на костную ткань. Изложенное

можно представить следующим образом: ФД в костях основания черепа вызывает как бы вторичное вовлечение аденогипофиза и повышение внутричерепного давления, что в сумме способствует формированию аденомы гипофиза, в результате чего возникает гиперсекреция СТГ, которая в свою очередь уже третично воздействует на кости скелета с усугублением имевшейся ранее ФД.

В литературе Ленсоном (цит. по [4]) описан случай редкой локализации ФД в костях черепа, симулирующий остеому, а также случай, когда очаги ФД в крыльях клиновидной кости деформировали турецкое седло, вызвали атрофию аденогипофиза, и на вскрытии при аутопсии были выявлены гиперплазия тимуса, атрофия гипофиза, аденома щитовидной железы, кистозные изменения в ткани обоих яичников (смерть наступила от коллапса на фоне недостаточности функции желез внутренней секреции).

В последние годы обсуждается гипотеза врожденного порока биосинтеза соединительной ткани на фоне аутоиммунных поражений. При иммунологическом обследовании больных ФД обнаружены повышенные титры Т-лимфоцитов-киллеров, В-

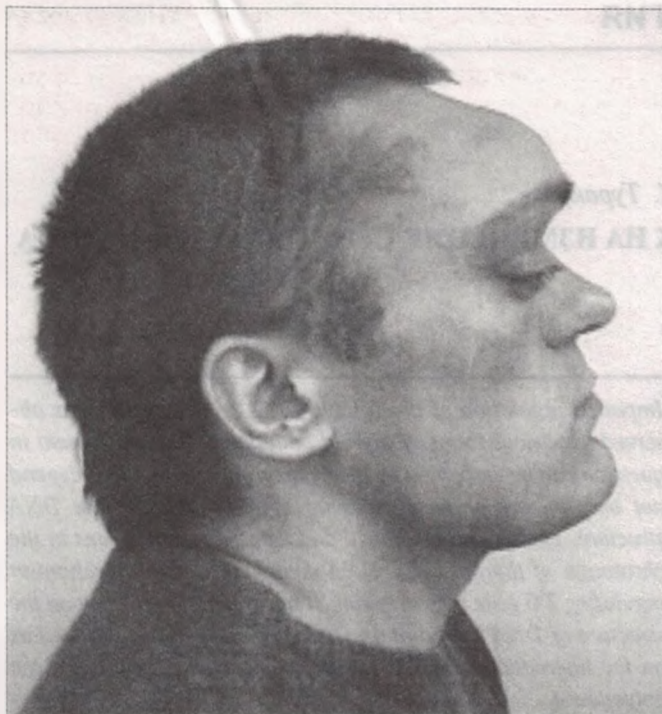


Рис. 4. Фотография больного Д. до оперативного лечения.

лимфоцитов и угнетенные клоны Т-лимфоцитов-супрессоров: "Феномен качелей" (угнетение клеточного звена иммунитета и стимуляция гуморального звена иммунитета) Происходит активизация АТ — образования к мезенхимальной строме эмбриона и впоследствии дисплазия.

Кроме того, известно, что сам гормон роста обладает иммуномодулирующими и нейрпсихомодулирующими свойствами, которые активно проявляются в процессе эмбрионального развития при формировании иммунной системы, а поскольку при ФД изменения происходят на ранних стадиях эмбриогенеза, то уже внутриутробно и с момента рождения нарушается чувствительность тканей к гормону роста, поэтому повышенной чувствительностью к СТГ и можно объяснить более интенсивный рост именно головы и кистей со стопами по мере вовлечения в процесс гипофиза у больного Д. (патологическая парциальная врожденная гиперчувствительность к СТГ).

В 1995 г. Shindler (цит. по [1]) отметил, что СТГ активизирует рост, созревание Т-лимфоцитов путем индукции генов и запуска особых сигнальных цитокиновых путей, а именно γ -интер-

феронов (γ -ИФН), интерлейкинов (ИЛ) 1—6, фактора некроза опухолей α -(ФНО α): СТГ-стимуляция γ -ИФН, ИЛ-6, ФНО α Экспериментально на кроликах Hong Wu и соавт. [цит. по 7] в 1996 г. доказана СТГ-иммуномодулирующая теория фактора синтеза и секреции СТГ не только аденогипофизом, но и эпителиальными клетками тимуса, мононуклеарными макрофагами, что может иметь место у больного Д., так как в клиническом анализе крови имеется моноцитоз: 1) абсолютный моноцитоз 43% (норма 2—9%) и абсолютное число моноцитов $1,548 \cdot 10^6/\text{л}$ (норма $0,09—0,6 \cdot 10^6/\text{л}$); 2) абсолютная нейтропения 46% (норма 47—70%) и абсолютное число нейтрофилов $1,656 \cdot 10^6/\text{л}$ (норма $2,0—5,5 \cdot 10^6/\text{л}$), что указывает на угнетение Т-лимфоцитов-супрессоров; 3) относительный лимфоцитоз 51% (норма 18—40%) и абсолютное число лимфоцитов $1,836 \cdot 10^6/\text{л}$ (норма $1,2—3,0 \cdot 10^6/\text{л}$), что указывает на активацию Т-лимфоцитов-киллеров.

Данные сдвиги лейкоцитарной формулы свидетельствуют о наличии у больного иммунных нарушений — "феномена качелей".

Таким образом, больной Д. имеет классические проявления как акромегалии, так и ФД.

В хронологически-патогенетическом аспекте первично диспластическое поражение костей в эмбриогенезе через генетический дефект иммунологического надзора. АТ-образование к мезенхимальной строме эмбриона.

Гипотетически можно предположить, что поражение гипофиза носит вторичный характер из-за деформации турецкого седла за счет преимущественного поражения ФД костей черепа и парциальной врожденной гиперчувствительности к СТГ на фоне аутоиммунного внутриутробного порока развития соединительной ткани.

Учитывая иммуномодулирующие свойства СТГ, нельзя исключить третичное ответное воздействие гормона роста на диспластически измененную костную ткань в условиях его повышенной секреции при сопутствующей акромегалии через каскад иммунологических реакций (выработки ИЛ 1—6, ФНО α , γ -ИФН).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 1. — С. 3—9.
2. Блаунт В. Детская эндокринология: Пер. с нем. — М., 1981. — С. 220—237.
3. Бухман А. И., Некрасова Н. Н. // Пробл. эндокринолог. — 1986. — № 4. — С. 54—55;
4. Волков М. В. Болезни костей у детей. — М., 1974. — С. 563—602.
5. Петров Р. В., Хаитов Р. М. // Иммунология. — 1995. — № 2. — С. 4—5.
6. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
7. Ярилин С. Я. // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7—14.

Поступила 05. 10. 00