

Кости, суставы и мягкие ткани

■ КОСТИ 1360

Формирование и ремоделирование костей 1363

Рост и развитие костей 1363

Нарушения развития остецитов, костного
матрикса и структуры костей 1363

Переломы 1374

Остеонекроз 1375

Инфекционные заболевания 1376

Опухоли и опухолевидные образования 1378

■ СУСТАВЫ 1390

Артриты 1391

Опухоли и опухолевидные образования 1403

■ МЯГКИЕ ТКАНИ 1404

Патогенез и общие представления 1404

Опухоли из жировой ткани 1405

Опухоли и опухолевидные образования
из фиброзной ткани 1407

Фиброгистиоцитарные опухоли 1409

Опухоли скелетных мышц 1410

Опухоли гладких мышц 1411

Синовиальная саркома 1411

КОСТИ



Воспетая поэтом («О! Бедный Йорик!») за длительную сохранность после смерти костная система имеет большое значение для живого организма: играет важную роль в минеральном обмене и гемопоэзе, определяет размер и форму тела, обеспечивает механическую опору при движении и защищает внутренние органы от повреждения. Кости состоят преимущественно из органического матрикса (*остеоида*) и гидроксиапатита кальция, придающего им прочность и твердость. Однако костная система — это динамичная система, в которой постоянно идут процессы резорбции, обновления и ремоделирования при участии нескольких типов клеток костной ткани, соотношение которых регулируют факторы транскрипции, цитокины и факторы роста (рис. 26.1) [1–3].

Основными типами клеток костной ткани являются:

- **остеогенные клетки-предшественники.** Это плюрипотентные мезенхимальные стволовые клетки, которые располагаются под всей костной поверхностью. При стимуляции факторами роста они дифференцируются в остеобласты. Этот процесс регулируют фактор транскрипции RUNX2/
- **остеобласты и выстилающие клетки кости.** Эти клетки находятся на поверхности кости, синтезируют, транспортируют и упорядочивают многие белки матрикса (рис. 26.2; см. далее) и иницируют процессы минерализации. Остеобласты имеют рецепторы, связывающиеся с гормонами-регуляторами (PTH, лептином и эстрогеном), витамином D, цитокинами, факторами роста, белками внеклеточного матрикса [2–6], и экспрессируют факторы, которые регулируют дифференцировку и функции *остеокластов* (см. рис. 26.2). При формировании вокруг остеобластов органического матрикса они трансформируются в *остеоциты*. Остеобласты также могут дифференцироваться в неактивные выстилающие клетки кости;
- **остеоциты.** Эти клетки взаимодействуют друг с другом и с выстилающими клетками кости посредством сложной сети цитоплазматических отростков и перекрестных туннелей в матриксе,

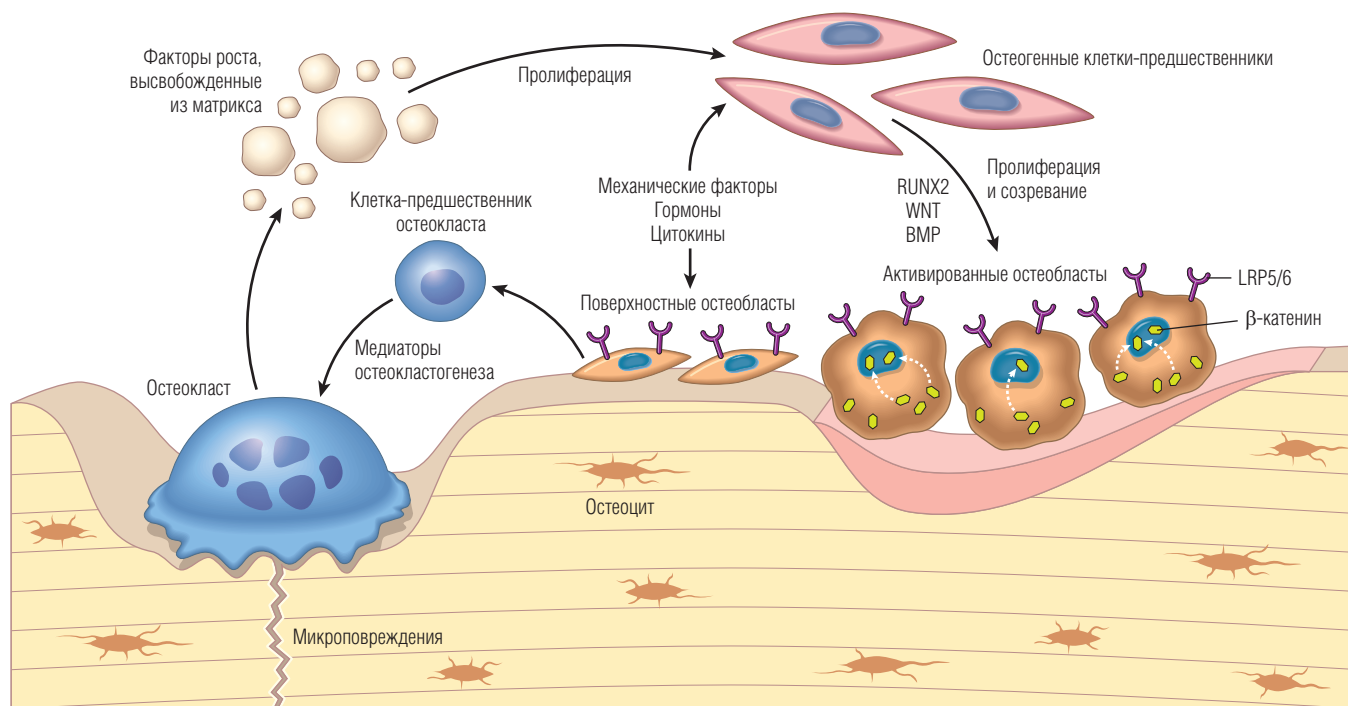


РИС. 26.1 Остеоциты и их взаимодействия. Гормоны, цитокины, факторы роста, молекулы трансдукции сигнала играют важнейшую роль в формировании и созревании костной ткани, обеспечивают взаимодействие остеобластов и остеокластов. Синтез и резорбция костной ткани при ремоделировании — взаимосвязанные процессы, которые контролируют системные факторы и цитокины, некоторые из которых накапливаются в костной ткани. BMP — костный морфогенетический белок; LRP5/6 — рецептор липопротеинов низкой плотности, родственник белкам 5 и 6.

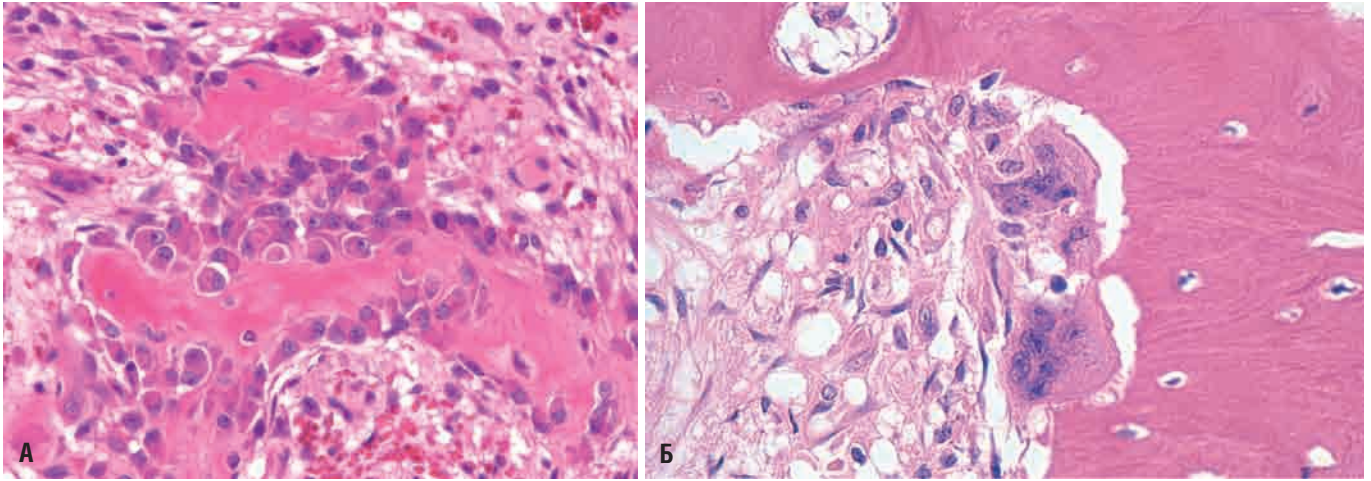


РИС. 26.2 (А) Активированные остеобласты синтезируют костный матрикс, окружающий веретенообразные клетки — остеогенные клетки-предшественники. (Б) Два остеокласта резорбируют кость.

которые называют *канальцами*. Остеоциты участвуют в контроле уровня кальция и фосфатов в костной ткани, воспринимают механические нагрузки и переводят их в биологические процессы (*механотрансдукция*) [5, 6];

- **osteокласты.** Эти клетки регулируют резорбцию костной ткани. Они развиваются из тех же гемопоэтических клеток-предшественников, что и моноциты и макрофаги. Факторами регуляции созревания и дифференцировки остеокластов являются цитокины и факторы роста: макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), IL-1 и TNF [7, 8]. Зрелые многоядерные остеокласты (содержат 6–12 ядер) формируются путем слияния циркулирующих мононуклеарных остеогенных клеток-предшественников и имеют ограниченный срок жизни (около 2 нед). Остеокласты фиксируются к поверхности кости с помощью интегринов и образуют очаг резорбции (см. рис. 26.2Б) — независимый участок внеклеточного пространства, аналогичный вторичным лизосомам. Клеточные мембраны, ограничивающие очаг резорбции, формируют множественные складки (*гофрированную каемку*), тем самым увеличивая площадь его поверхности, в то время как прилегающие к очагу резорбции клетки создают плотный контакт с костью, что предотвращает утечку продуктов резорбции. Остеокласты удаляют минеральные вещества путем создания кислой среды, используя протонный насос, и потребляют органический компонент, расщепляя его протеазами.

Остеокласты продуцируют ряд факторов, регулирующих гомеостаз кости. Механизмы контроля гомеостаза полностью не изучены, но известно несколько наиболее существенных сигнальных путей (рис. 26.3).

Один из сигнальных путей включает три фактора: (1) трансмембранный рецептор RANK, который экспрессируется клетками-предшественниками остеокла-

стов; (2) RANKL, экспрессируемый остеобластами и стромальными клетками костного мозга; (3) остеопрогерин (OPG) — «приманку» для RANKL, которую секретируют остеобласты и некоторые другие клетки. OPG конкурентно связывается с RANKL, препятствуя его взаимодействию с рецептором RANK [9]. При стимуляции RANKL RANK активирует фактор транскрипции NF-κB, который обеспечивает формирование и выживание остеокластов.

Второй сигнальный путь вовлекает в процесс М-КСФ, продуцируемый остеобластами, и его рецептор, расположенный на клетках-предшественниках остеокластов. Активация рецептора М-КСФ приводит к стимуляции активности тирозинкиназы, что крайне важно для дифференцировки остеокластов.

Третий сигнальный путь реализуется через WNT/β-катенин. Клетки стромы костного мозга синтезируют белки WNT. Они, в свою очередь, связываются с рецепторами остеобластов LRP5 и LRP6 (см. рис. 26.1), через которые активируют β-катенин и синтез OPG.

Значение этих сигнальных путей подтверждается тем, что редкие зародышевые мутации генов *OPG*, *RANK*, *RANKL* и *LRP5* приводят к тяжелым нарушениям метаболизма костной ткани (см. далее).

Синтез и резорбция костной ткани — тесно связанные процессы с тонкой регуляцией на нескольких уровнях. В связи с тем что OPG и RANKL являются антагонистами, интенсивность синтеза или резорбции костной ткани можно регулировать, меняя баланс RANKL и OPG в ту или иную сторону. К системным факторам, влияющим на экспрессию RANKL и OPG, относятся гормоны (PTH, эстроген, тестостерон и глюкокортикоиды), витамин D, воспалительные цитокины (например, IL-1) и факторы роста (например, костный морфогенетический белок). Каждый из них, вероятно, оказывает воздействие на уровень сигнала посредством NF-κB и WNT/β-катенина в остеобластах.

Другой уровень контроля — паракринная регуляция остеобластов и остеокластов, а возможно — и остеоци-

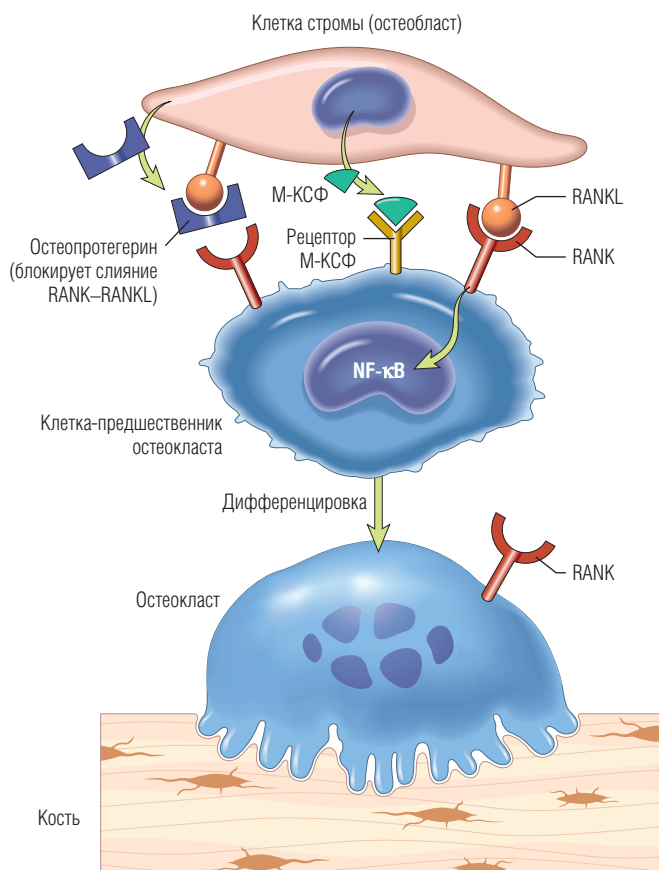


РИС. 26.3 Молекулярные механизмы паракринной регуляции формирования и функционирования остеокластов. Остеокласты развиваются из тех же стволовых клеток, что и макрофаги. Лиганд рецептора-активатора NF-κB (RANKL), ассоциированный с мембраной клеток-предшественников остеокластов, связывается с рецептором-активатором NF-κB (RANK), расположенным на поверхности клеток-предшественников остеокластов. Такое взаимодействие на фоне влияния макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) обуславливает развитие остеокластов из клеток-предшественников. Клетки стромы синтезируют остеопротегерин, который препятствует взаимодействию RANKL с RANK клетки-предшественника остеокласта. Таким образом, остеопротегерин ингибирует дифференцировку остеокластов и предотвращает резорбцию костной ткани. NF-κB — ядерный фактор каппа В.

тов. Остеобласты могут ускорять или тормозить развитие и функцию остеокластов, экспрессируя OPG и RANKL в разных пропорциях. Остеокласты разрушают белки костного матрикса, накопленные посредством взаимодействия остеобластов, факторов роста, цитокинов и ферментов (в частности, коллагеназы), которые связаны с матриксом путями высвобождения и активации, в т.ч. и тех, которые стимулируют функцию остеобластов. Таким образом, при повреждении костной ткани активные вещества попадают в микроокружение и инициируют процесс восстановления ткани (см. рис. 26.1).

К белкам костной ткани относятся коллаген типа I и множество неколлагеновых белков, синтезируемых преимущественно остеобластами. Остеобласты депонируют коллаген либо беспорядочно, формируя не-

зрелую костную ткань, либо упорядоченно, образуя зрелую пластинчатую костную ткань (рис. 26.4). В норме незрелая костная ткань встречается в очагах формирования костей, например в скелете плода и в основании ростовой пластинки. Незрелая костная ткань формируется быстро и равномерно распределяет нагрузку во всех направлениях. Присутствие такой ткани во взрослом организме всегда ассоциируется с какой-либо патологией, хотя само по себе не является признаком конкретной болезни (см. далее). Пластинчатая костная ткань, которая постепенно замещает незрелую костную ткань, растет значительно медленнее и является более прочной.

Неколлагеновые белки костной ткани, связанные с костным матриксом, подразделяют на несколько групп в зависимости от их функций (табл. 26.1) [8, 10]. Среди них уникальным для кости является только остеокальцин, по его уровню в сыворотке оценивают активность остеобластов. Цитокины и факторы роста регулируют пролиферацию остеобластов, их созревание и участвуют в передаче сигнала, играя решающую роль в местной

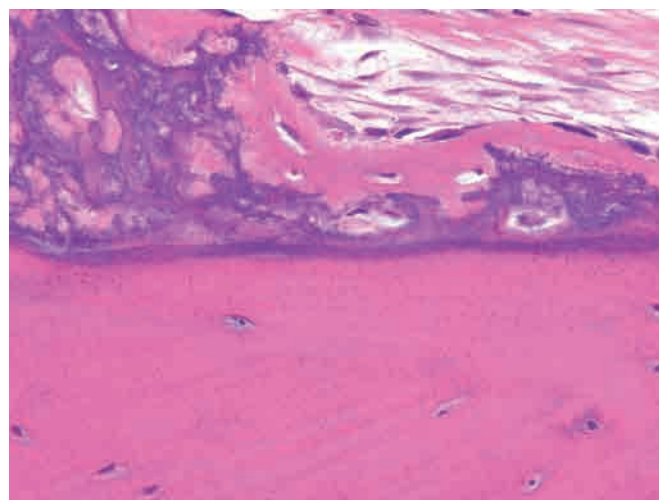


РИС. 26.4 Незрелая костная ткань (вверху), расположенная на поверхности энхондральной пластинчатой костной ткани (внизу).

ТАБЛИЦА 26.1 Белки костного матрикса

Белки, продуцируемые остеобластами

Коллаген типа I
Белки клеточной адгезии (остеопонтин, фибронектин, тромбоспондин)
Кальцийсвязывающие белки (остеоонектин, костный сиалопротеин)
Белки, участвующие в минерализации (остеокальцин)
Ферменты (коллагеназа, щелочная фосфатаза)
Факторы роста (IGF-1, TGF-β, PDGF)
Цитокины (IL-1, IL-6, RANKL)

Белки, поступающие из плазмы

β₂-Микроглобулин
Альбумин

IGF — инсулиноподобный фактор роста; IL — интерлейкин; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В; TGF — трансформирующий фактор роста.

активации остеоцитов и в целом в скелетной адаптации к нагрузке [8, 11]. Скелет является уникальной системой, способной менять свою структуру в зависимости от внешних воздействий. Примером служит репозиция зубов при ношении брекетов.

Формирование и remodelирование костей

Остеоциты, остеобласты и остеокласты функционируют совместно, контролируя синтез и резорбцию костной ткани, и формируют функциональную единицу, именуемую *основной мультиклеточной единицей* (BMU) [12, 13]. В детстве при активном росте скелета преобладает процесс формирования костей. После того как скелет человека достиг зрелости, процессы синтеза и резорбции костной ткани называют *ремоделированием*, его интенсивность зависит от клеточного микроокружения и нагрузки на скелет. У взрослых ежегодно remodelируются 10% скелетных BMU.

Костная масса у человека достигает пика в юношеском возрасте после прекращения роста, что определяется несколькими факторами: полиморфизмом рецепторов витамина D, LRP5 и LRP6, питанием, физической активностью, возрастом, гормональным статусом. Однако у человека в возрасте после 30 лет начинают преобладать процессы резорбции и происходит постепенное снижение костной массы.

Рост и развитие костей

Морфогенез скелета определяется *гомеобокс-генами*, которые кодируют факторы транскрипции, необходимые для нормального развития скелета [12, 14]. Большинство костей формируется из хрящевых зачатков. На 8-й неделе гестации начинается процесс *энхондральной оссификации*: хрящ разрушается остеокластоподобными клетками и формируется костномозговая полость. Этот процесс продолжается по всему длиннику кости. Одновременно периост диафиза образует остеобласты, скопления которых дают начало формированию кортикального слоя кости. Этот участок кости называют *первичным центром оссификации*. Схожий процесс происходит в эпифизе, обуславливая remodelирование хряща и формирование костной ткани в центре хрящевого зачатка (*вторичный центр оссификации*). Таким образом, хрящевая пластинка располагается между расширяющимися центрами оссификации и формирует *физис*, или *ростовую пластинку* (рис. 26.5). Хондроциты в составе ростовой пластинки отвечают за рост кости в длину. Они подвергаются изменениям, включающим пролиферацию, рост, созревание и апоптоз. Эти процессы протекают с участием сигнальных путей, включая те, которые вовлекают FGFR и костный морфогенетический белок, белки семейства Hedgehog и PTHRP [15]. В очагах апоптоза происходят минерализация и резорбция матрикса остеокластами, однако основа матрикса сохраняется и играет роль опоры для новообразующейся кости. Основой костно-

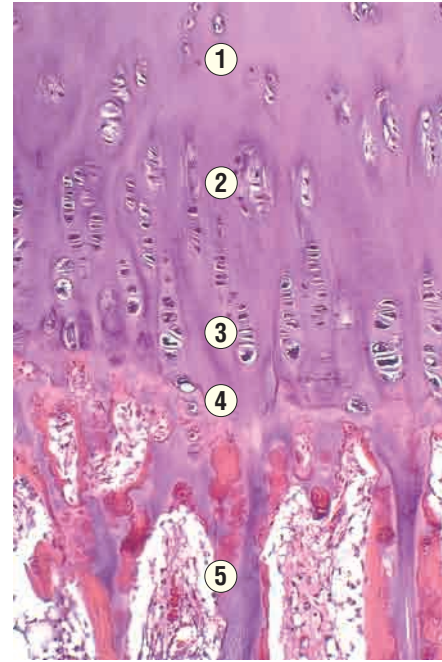


РИС. 26.5 Активная ростовая пластинка с энхондральной оссификацией: 1 — резервная зона; 2 — зона пролиферации; 3 — зона гипертрофии; 4 — зона минерализации; 5 — первичное губчатое вещество.

го матрикса являются первичные костные трабекулы, которые называют первичным губчатым веществом кости. Схожий процесс идет в основании суставного хряща, за счет чего кость удлиняется и увеличивается площадь суставной поверхности. Кости, развитие которых идет за счет *внутримембранного окостенения*, например череп и латеральные части ключицы, формируются остеобластами, образовавшимися непосредственно из производных мезенхимы. Поскольку костную ткань формируют только остеобласты, рост костей при внутримембранном окостенении происходит за счет осадения новообразованной костной ткани на предсуществующей поверхности. Этот механизм *аппозиционного роста* является ключом к пониманию процессов роста и развития костей.

Сложность развития, функционирования и взаимодействия скелета с другими органами делает его чрезвычайно уязвимым, поэтому неудивительно, что настолько велико количество первичных и вторичных заболеваний костей. Классификация этих заболеваний сложна и нестандартизированна. Рассмотрим эти заболевания в соответствии с их патогенезом.

Нарушения развития остеоцитов, костного матрикса и структуры костей

Врожденные нарушения скелета часто генетически детерминированы и обнаруживаются на самых ранних этапах его формирования. Приобретенные нарушения скелета, напротив, проявляются во взрослом возрасте

[11]. Аномалии развития костей, или *дизостозы*, обусловлены нарушением миграции клеток мезенхимы и формированием костных сращений. Дизостозы обычно ограничены определенными эмбриональными структурами и могут быть результатом мутаций некоторых факторов транскрипции (например, гомеобокс-генов). Мутации регуляторов остеогенеза — сигнальных молекул (например, факторов роста и их рецепторов) и

компонентов костного матрикса (например, коллагена типов I и II) — вызывают нарушения формирования хрящевой и костной тканей во всем организме. Такие нарушения называют *дисплазиями* [8, 11, 12, 15–17]. В табл. 26.2 приведена классификация врожденных нарушений скелета и характерных генетических изменений. Многие заболевания можно отнести более чем к одной группе.

ТАБЛИЦА 26.2 Классификация врожденных нарушений скелета и характерных генетических изменений

Заболевание	Ген	Поврежденные молекулы	Фенотип
Дефекты факторов транскрипции, приводящие к нарушению формирования мезенхимы и дифференцировки клеток			
Синполидактилия	<i>HOXD13</i>	Фактор транскрипции	Дополнительный сросшийся палец
Синдром Ваарденбурга	<i>PAX3</i>	Фактор транскрипции	Потеря слуха, нарушение пигментации, черепно-лицевые нарушения
Синдром Грейга	<i>GLI3</i>	Фактор транскрипции	Синполидактилия, черепно-лицевые нарушения
Кампомелическая дисплазия	<i>SOX9</i>	Фактор транскрипции	Инверсия пола, нарушение развития скелета
Олигодонтия	<i>PAX9</i>	Фактор транскрипции	Врожденное отсутствие зубов
Синдром дисплазии ногтей и надколенника	<i>LMX1B</i>	Фактор транскрипции	Гипоплазия ногтей, гипоплазия или аплазия надколенника, дислокация головки лучевой кости, прогрессирующая нефропатия
Синдром Холта–Орама	<i>TBX5</i>	Фактор транскрипции	Врожденные аномалии, аномалии верхних конечностей
Ульнарно-маммологический синдром	<i>TBX3</i>	Фактор транскрипции	Гипоплазия или отсутствие локтевой кости, третьего–пятого пальцев рук, молочных желез, зубов, замедленное половое созревание
Ключично-черепная дисплазия	<i>CBFA1</i>	Фактор транскрипции	Аномалия развития ключиц, дополнительные зубы, наличие дополнительных костей в черепе
Дефекты внеклеточных структурных белков			
Несовершенный остеогенез типов I–IV	<i>COL1A1, COL1A2</i>	Коллаген типа I	Ломкость костей, потеря слуха, голубые склеры, несовершенный дентиногенез
Ахондрогенез II	<i>COL2A1</i>	Коллаген типа II	Короткое туловище, значительное укорочение конечностей, относительно большой череп, уплощенное лицо
Гипохондрогенез	<i>COL2A1</i>	Коллаген типа II	Короткое туловище, укорочение конечностей, относительно большой череп, уплощенное лицо
Синдром Стиклера	<i>COL2A1</i>	Коллаген типа II	Миопия, отслойка сетчатки, потеря слуха, уплощенное лицо, ранний остеоартрит
Множественная эпифизарная дисплазия	<i>COL9A2</i>	Коллаген типа IX	Нормальный или низкий рост, мелкие эпифизы, ранний остеоартрит
Метафизарная хондродисплазия Шмида	<i>COL10A1</i>	Коллаген типа X	Умеренно короткое тело, искривление нижних конечностей, высокий таз, выпуклые метафизы
Дефекты гормонов и сигнальных путей, приводящих к нарушению пролиферации и созревания хондроцитов и остеобластов			
Брахидактилия, тип C	<i>CDMP1</i>	Сигнальная молекула	Укорочение пястных костей и фаланг
Метафизарная хондроплазия Янсена	<i>PTHRP</i>	Рецептор	Короткие искривленные верхние и нижние конечности, клинодактилия, лицевые нарушения, гиперкальциемия, гипофосфатемия
Ахондроплазия	<i>FGFR3</i>	Рецептор	Низкий рост, укорочение конечностей, искривление черепа, недостаточность среднего отдела лицевого черепа
Гипохондроплазия	<i>FGFR3</i>	Рецептор	Непропорциональное укорочение туловища, микромелия, относительная макроцефалия
Танатофорная карликовость	<i>FGFR3</i>	Рецептор	Выраженное укорочение и искривление конечностей, нарушение развития лицевого черепа, западающий нос
Синдром Крузона	<i>FGFR2</i>	Рецептор	Краниосиностоз
Синдром остеопороза и псевдоглиомы	<i>LRP5</i>	Рецептор	Врожденная или проявляющаяся в раннем детстве потеря зрения, ломкость костей

[Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development — transcription factors and signaling pathways. FASEB J 11:125–132, 1997; Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development — matrix components and their homeostasis. FASEB J 11:227–233, 1997; Superti-Furga A et al.: Molecular pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Am J Med Genet 106:262–293, 2001.]

ПАТОЛОГИЯ ЯДЕРНЫХ БЕЛКОВ И ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ

Врожденные аномалии костной системы встречаются достаточно редко. Самые распространенные нарушения — неполноценное развитие кости (например, врожденное отсутствие фаланги, ребра или ключицы), формирование дополнительных костей (ребер или пальцев), сращение двух пальцев (*синдактилия*) или развитие длинных пальцев по типу лап паука. Некоторые патологии являются результатом нарушения формирования мезенхимальных зачатков и дифференцировки их в хрящевые структуры и ассоциируются с генетическими нарушениями, вовлекающими факторы транскрипции, особенно гомеобокс-гены и некоторые цитокины [8, 11]. Примером является мутация гомеобокс-гена *HOXD13*, проявляющаяся формированием дополнительного пальца между третьим и четвертым пальцами руки, а в некоторых случаях — синдактилией [12].

Инактивирующая мутация *RUNX2*, кодирующего факторы транскрипции, необходимые для остеобластогенеза и активации части хондроцитов, проявляется *ключично-черепной дисплазией* — аутомно-доминантным заболеванием, характеризующимся персистированием родничков, длительным формированием швов черепа, наличием дополнительных костей в черепе, поздним прорезыванием коренных зубов, недоразвитием ключиц и низким ростом.

ДЕФИЦИТ ГОРМОНОВ И НАРУШЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСДУКЦИИ СИГНАЛА

Ахондроплазия — самая частая аномалия ростовой пластинки и основная причина карликовости. Ахондроплазия обусловлена мутациями *FGFR3* [11]. В норме активация *FGFR3* ингибирует пролиферацию хондроцитов, но при ахондроплазии этот рецептор постоянно активен, что подавляет рост хряща.

Ахондроплазия — аутомно-доминантное заболевание, в $\approx 80\%$ случаев обусловленное спонтанными мутациями в отцовском аллеле. У носителей мутации укорочены проксимальные отделы конечностей, при этом тело имеет относительно нормальную длину, но голова вытянута, лоб выпуклый, основание носа широкое. Нарушения скелета обычно не ассоциируются со снижением интеллекта, продолжительности жизни или репродуктивной функции.

Танатофорная карликовость — наиболее распространенная фатальная форма карликовости (1 : 20 тыс. живорожденных). Танатофорная карликовость обусловлена активирующими мутациями гена *FGFR3*, которые отличаются от мутаций при ахондроплазии [11]. Признаки заболевания: микромелия, относительная макроцефалия, узкая грудная клетка и конусообразный живот.

Недоразвитие грудной полости приводит к дыхательной недостаточности (часто пациенты умирают сразу после рождения или в неонатальном периоде). При гистологическом исследовании выявляются снижение пролиферации хондроцитов в ростовой пластинке и слабо выраженное окостенение.

Увеличение костной массы может быть проявлением многих заболеваний. Часть из них обусловлена активирующими мутациями гена, кодирующего *LPR5* (поверхностный рецептор, ответственный за активацию сигнального пути WNT/ β -катенина в остеобластах). К таким заболеваниям относятся *эндостальный гиперостоз*, *болезнь Ван Бухема* и *аутомно-доминантный остеопетроз типа 1*. Они характеризуются увеличением костной массы, в т.ч. утолщением надкостницы, увеличением и удлинением нижней челюсти, повышением плотности костной ткани свода черепа; у некоторых пациентов формируется небный валик.

Инактивирующие мутации *LPR5* приводят к развитию *синдрома остеопороза и псевдоглиомы*. При этом заболевании склонность к переломам обусловлена неполноценным развитием костной ткани.

ДЕФЕКТЫ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУРНЫХ БЕЛКОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Взаимодействия органических компонентов костного матрикса крайне сложны и являются предметом научных исследований. Значение внеклеточных структурных белков костной ткани подтверждено заболеваниями, ассоциированными с нарушением метаболизма разных типов коллагена, участвующих в формировании хрящей (коллаген типов I, II, IX, X и XI). Диапазон клинических проявлений очень широк: от раннего остеопороза до фатальной патологии.

Нарушения коллагена типа I

Несовершенный остеогенез, или *болезнь хрупких костей*, — фенотипическое проявление заболевания, вызванного нарушением синтеза коллагена типа I. Это самое частое наследственное заболевание соединительной ткани, поражающее преимущественно кости. В процесс вовлекаются и другие ткани, богатые коллагеном типа I (ткани суставов, глаз, ушей, кожи, зубов). Несовершенный остеогенез обычно обусловлен аутомно-доминантными мутациями (известно более 800 видов) генов, кодирующих α_1 - и α_2 -цепи коллагена [19]. Многие из этих мутаций влияют на процессы замещения оснований глицерина в третичной структуре белка. Клинико-генетические характеристики несовершенного остеогенеза определяются локализацией мутантного белка. Мутации, вызывающие снижение синтеза нормального коллагена, ассоциируются со слабо выраженными нарушениями скелета. При тяжелом течении заболевания или фатальных формах в результате мутаций синтезируется аномальная полипептидная цепь коллагена, которая не формирует третичную структуру. Недавно было доказано, что три редких варианта несовершенного остеогенеза обусловлены мутациями гена хрящ-ассоциированного белка (CRTAP) и лейцин-пролин-обогащенного протеогликана 1 (LEPRE1) [20].

Несовершенный остеогенез имеет 4 основных клинических типа, отличающихся по тяжести проявлений (табл. 26.3). *Тип II* находится на границе спектра и характеризуется тяжелым течением, обуславливающим 100% летальность во внутриутробном или раннем

ТАБЛИЦА 26.3 Типы несовершенного остеогенеза

Тип	Совместимость с жизнью	Тип наследования	Дефект коллагена	Основные клинические проявления
I	Совместим	Аутосомно-доминантный	Снижение синтеза про- α_1 -цепи коллагена типа I Аномалии про- α_1 -цепи или про- α_2 -цепи коллагена типа I	Постнатальные переломы, голубые склеры Нормальный рост, хрупкость скелета, несовершенный дентиногенез, нарушение слуха, слабость суставного аппарата, голубые склеры
II	Смерть в перинатальном периоде	В большинстве случаев аутосомно-рецессивный В некоторых случаях аутосомно-доминантный Новые мутации?	Аномально короткая про- α_1 -цепь коллагена типа I Нестабильная третичная структура Аномалия или дефицит про- α_2 -цепи коллагена типа I	Внутриутробная гибель плода или смерть через несколько дней после рождения Деформация и выраженная хрупкость скелета, множественные переломы Голубые склеры
III	Совместим	Аутосомно-доминантный (75%) Аутосомно-рецессивный (25%)	Нарушение структуры про- α_2 -цепи коллагена типа I Неполноценное формирование третичной структуры	Прогрессирующая деформация скелета Задержка роста, множественные переломы, прогрессирующий кифосколиоз, голубые склеры, светлеющие после рождения, нарушения слуха, несовершенный дентиногенез
IV	Совместим	Аутосомно-доминантный	Короткая про- α_2 -цепь коллагена типа I Нестабильная третичная структура	Постнатальные переломы, нормальные склеры Умеренная хрупкость скелета, низкий рост, иногда несовершенный дентиногенез

перинатальном периоде. При типе II отмечаются выраженная хрупкость костей и множественные переломы во время внутриутробного развития (рис. 26.6). Пациенты с заболеванием *типа I* растут и развиваются нормально, однако в детстве часто происходят переломы, частота которых значительно снижается к половому созреванию. Клиническими проявлениями заболевания также являются *голубые склеры* из-за снижения содержания коллагена и повышения прозрачности склер, *снижение слуха*, обусловленное нейросенсорными нарушениями и патологией костного аппарата внутреннего уха, *нарушение развития зубов* из-за дефицита дентина (мелкие, неправильной формы, синевато-желтого цвета). Основным признаком несовершенного остеогенеза любого типа является малое количество костной ткани, что приводит к развитию остеопороза с выраженным истончением надкостницы и ослаблением костных трабекул.

Нарушения коллагена типов II, IX, X и XI

Коллаген типов II, IX, X и XI является важным структурным компонентом гиалиновых хрящей. Мутации генов этих белков нечасты, но вызывают нарушения широкого диапазона: от совместимых с жизнью, но вызывающих раннюю дегенерацию суставов до фатальных для плода (см. табл. 26.2). При тяжелых формах заболевания хондроциты не секретируют молекулы коллагена типа II, в результате кости формируются не-

полноценно. При более мягком течении заболевания синтезируется аномальный белок.

НАРУШЕНИЕ ФОЛДИНГА И ДЕГРАДАЦИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ

Мукополисахаридозы (см. главу 5) — группа лизосомных болезней накопления, обусловленных дефицитом ферментов, расщепляющих дерматансульфат, гепарансульфат и кератансульфат. Большинство поврежденных ферментов являются кислыми гидролазами. В норме мезенхимальные клетки, особенно хондроциты, метаболизируют мукополисахариды внеклеточного матрикса. Частым проявлением мукополисахаридоза является нарушение формирования гиалинового хряща, в т.ч. хрящевых зачатков, ростовой пластинки, хрящей ребер и суставных поверхностей. Неудивительно, что многие пациенты имеют невысокий рост, аномалии развития грудной стенки и деформированные кости.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

Остеопетроз, также известный как *мраморная болезнь*, *болезнь Альберс-Шенберга*, относится к группе генетических заболеваний, характеризующихся снижением резорбции костной ткани и диффузным симметричным склерозом костей, обусловленным нарушением формирования или неполноценным функционированием остеокластов (рис. 26.7). Кости при остеопетрозе



РИС. 26.6 Рентгенограмма скелета плода с несовершенным остеогенезом типа II, приведшим к гибели плода. Обратите внимание на множественные переломы почти всех костей и укорочение конечностей.

имеют каменистую плотность, однако очень хрупкие и ломаются легко, как кусок мела. Формы остеопетроза выделены по клинической картине (легкое и тяжелое течение заболевания) и типу наследования (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный остеопетроз). Самые частые формы заболевания — аутосомно-доминантная легкого течения и аутосомно-рецессивная тяжелого течения.

Патогенез. В экспериментах на животных было установлено, что остеопетроз может быть вызван широким спектром мутаций генов, включая гены *M-KCF*, *RANK* и *OPG*, которые регулируют формирование и функции остеокластов [21]. У больных снижено количество остеокластов.

Большинство мутаций, которые лежат в основе остеопетроза, связаны с процессом закисления микро-среды остеокластов, необходимого для растворения гидроксиапатита кальция в костном матриксе.

Например, к аутосомно-доминантному остеопетрозу приводят мутации гена *CA2*, кодирующего фермент карбоангидразу II [21]. Карбоангидраза II необходима остеокластам и клеткам канальцев почек для продуцирования протонов из воды и углекислого газа. При



РИС. 26.7 Рентгенограмма верхней конечности пациента с остеопетрозом. Кости диффузно склерозированы, дистальные метафизы локтевой и лучевой костей плохо сформированы (колбы Эрленмейера).

отсутствии карбоангидразы II не происходит закисления среды остеокластов и резорбции гидроксиапатита, блокируется закисление мочи в канальцах почек.

Причинами аутосомно-рецессивного остеопетроза могут быть: (1) мутации гена *CLCN7*, в результате которых нарушается функция H^+ -АТФазы (протонной помпы на мембране остеобластов) [21]; (2) мутации гена *TCIRG1*, кодирующего компоненты H^+ -АТФазы (более тяжелый остеопетроз); (3) мутации гена *RANKL* (менее тяжелый остеопетроз).

Морфология. Морфологически остеопетроз определяют по степени снижения активности остеокластов. В костях отсутствует костномозговой канал, концы длинных костей имеют характерную колбообразную деформацию (колбы Эрленмейера). Питательные отверстия в диафизах имеют малый диаметр, в результате чего сдавливаются проходящие через них нервы. Губчатое вещество кости, исчезающее в процессе нормального роста скелета, сохраняется и заполняет костномозговые полости, не оставляя места для гемопоэтической ткани и препятствуя формированию зрелых костных трабекул (рис. 26.8). Эти нарушения обуславливают хрупкость костей и частые их переломы. Количество остеокластов может быть нормальным, увеличенным или сниженным в зависимости от генетических изменений.

Клинические признаки. Тяжелый остеопетроз — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание,

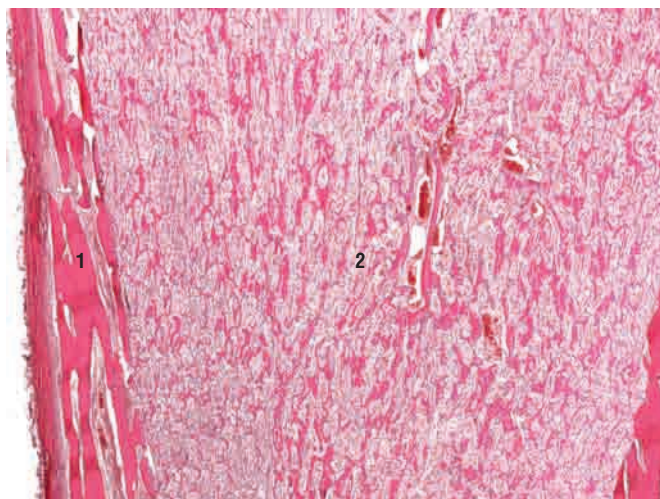


РИС. 26.8 Срез проксимального диафиза большеберцовой кости плода с остеопетрозом. Кортикальный слой (1) присутствует, но костномозговая полость (2) заполнена первичным губчатым веществом, которое вытесняет элементы гемопоэза.

обычно проявляющееся во время внутриутробного развития или непосредственно после рождения. Часто наблюдаются переломы, анемия и гидроцефалия, которые становятся причинами смерти. У пациентов, переживших детский возраст, отмечаются дефекты черепно-мозговых нервов (атрофия зрительного нерва, глухота, паралич лица) и рецидивирующие (часто фатальные) инфекции, обусловленные недостаточным гемопоэзом, часто развивается синдром гепатоспленомегалии. Легкий аутосомно-доминантный остеопетроз не проявляется до взрослого возраста, и диагноз в таких случаях ставят по рентгенограммам на основании частых множественных переломов. У таких пациентов также могут быть нарушения черепно-мозговых нервов и анемия.

Остеопетроз — первое генетическое заболевание, которое стали лечить трансплантацией костного мозга, поскольку остеокласты развиваются из клеток-предшественников моноцитов. Костный мозг донора начинает продуцировать нормально функционирующие остеокласты, что позволяет справиться со многими костными проявлениями болезни.

УМЕНЬШЕНИЕ КОСТНОЙ МАССЫ

Остеопороз — это заболевание, при котором костная ткань разрежается, снижается костная масса, а сопутствующие структурные изменения усиливают predisposition к переломам. Заболевание может быть ограниченным (в отдельной кости или области), например *остеопороз ненагруженной конечности*, или вовлекать весь скелет, как это происходит при *метаболической болезни костей*. Генерализованный остеопороз может быть первичным или вторичным, обусловленным широким спектром состояний (табл. 26.4).

При использовании термина «остеопороз» непрофессионалами обычно речь идет о сенильном и постме-

ТАБЛИЦА 26.4 Категории генерализованного остеопороза

Первичный

Постменопаузальный
Сенильный
Идиопатический

Вторичный

Эндокринные нарушения

Гиперпаратиреоз
Гипертиреоз
Гипотиреоз
Гипогонадизм
Опухоли гипофиза
Сахарный диабет
Болезнь Аддисона

Опухоли

Множественная миелома
Карциноматоз

Желудочно-кишечные нарушения

Нарушение абсорбции нутриентов
Алиментарный дефицит
Инфекционное заболевание печени
Дефицит витаминов С, D

Лекарственные препараты и другие химические вещества

Антикоагулянты
Химиотерапевтические препараты
Кортикостероиды
Противосудорожные средства
Алкоголь

Особые состояния

Несовершенный остеогенез
Иммобилизация
Болезнь легких
Гомоцистинурия
Анемия

нопаузальном остеопорозе, когда из-за физиологического снижения плотности костной ткани повышается вероятность переломов. В США ежегодно регистрируют 1 млн переломов на фоне остеопороза, а на лечение таких пациентов затрачивают около 14 млрд долларов, поэтому крайне важны профилактика и своевременное лечение остеопороза.

Патогенез. Костная масса у человека достигает пика в юношеском возрасте и определяется в основном наследственными факторами, особенно полиморфизмом генов, влияющих на метаболизм костной ткани (см. далее) [22]. Большое значение также имеют физическая активность, диета и гормональный статус. После достижения пика костной массы с каждым циклом резорбции и ремоделирования костной ткани растет ее дефицит. Ежегодное снижение костной массы составляет $\approx 0,7\%$, что является нормальным физиологическим процессом для обоих полов, но более интенсивным среди представителей европеоидной расы. Разница в показателях пика костной массы у разных рас и у мужчин и женщин свидетельствует о том, что некоторые популяции более подвержены остеопорозу.

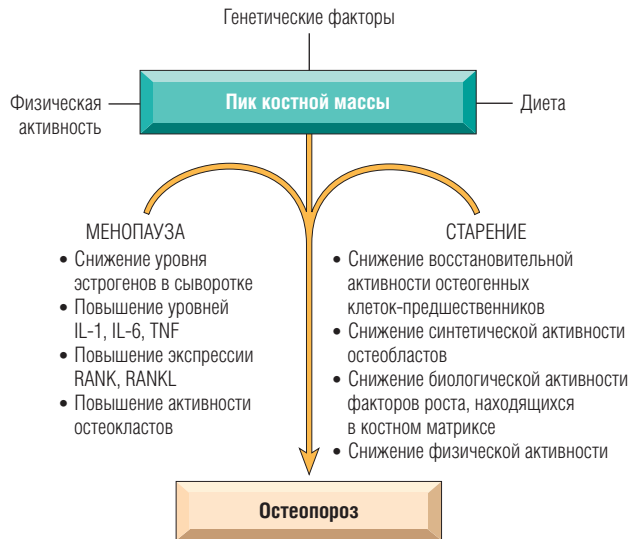


РИС. 26.9 Патофизиология постменопаузального и сенильного остеопороза (см. текст). IL — интерлейкин; RANK — рецептор-активатор ядерного фактора каппа В; RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В; TNF — фактор некроза опухолей.

Изучение механизмов молекулярных взаимодействий в костной ткани позволило сформулировать новые гипотезы патогенеза остеопороза (рис. 26.9):

- **возрастные изменения в остеоцитах и костном матриксе.** Оказывают большое влияние на метаболизм костной ткани. При сравнении остеобластов молодых людей и лиц старшего возраста видно, что у последних остеобласты имеют меньший потенциал к пролиферации и биосинтезу [23]. Кроме того, белки внеклеточного матрикса (например, факторы роста, оказывающие митогенное воздействие и стимулирующие синтетическую активность остеобластов) со временем теряют свои биологические свойства, что приводит к снижению способности организма синтезировать костную ткань. Такой вариант остеопороза называют *сенильным (старческим) остеопорозом*. Это вариант с низким обменом веществ;
- **снижение физической активности.** Приводит к уменьшению плотности костной ткани, что подтверждено в эксперименте на животных, т.к. механические нагрузки стимулируют ремоделирование кости. Потеря костной ткани в иммобилизированной или парализованной конечности, снижение массы скелета у астронавтов в отсутствие гравитации в течение длительного времени и увеличение костной массы у спортсменов являются примерами значения физической нагрузки для формирования кости. Поскольку основным источником нагрузки на кости скелета служат мышечные сокращения, то силовые упражнения (например, подъем тяжестей) более эффективны для увеличения костной массы, чем аэробные

упражнения (например, бег трусцой). Снижение физической активности пожилыми людьми влияет на развитие у них сенильного остеопороза;

- **генетические факторы.** Доказано, что в 60–80% случаев плотность костной ткани является генетически детерминированной. В исследовании GWAS были выявлены наиболее важные гены — *RANKL*, *OPG* и *RANK* [24], кодирующие ключевые белки-регуляторы функций остеокластов. Также важными являются локус МНС (возможно, регулирующий метаболизм кальция при воспалении) и ген рецептора эстрогена (см. далее). Некоторые исследователи отмечают также роль генов рецепторов витамина D и LRP5;
- **баланс кальция, поступающего с пищей.** Было показано, что в диете девочек-подростков часто отмечается недостаточное количество кальция (у мальчиков такой проблемы, как правило, нет). Дефицит кальция наблюдается в период быстрого роста костей, что задерживает достижение пика костной массы и увеличивает риск развития остеопороза в будущем. Дефицит кальция, повышенный уровень РТН и снижение уровня витамина D может иметь большое значение при развитии сенильного остеопороза;
- **влияние гормонов.** В течение 10 лет после менопаузы ежегодное снижение костной массы составляет 2% в трубчатых костях и 9% в губчатых костях. Через 30–40 лет после менопаузы вещество трубчатых костей может уменьшиться на 35%, губчатых — на 50%. Таким образом, женщины в постменопаузе более подвержены переломам из-за остеопороза, чем мужчины того же возраста. Главным фактором этого феномена является дефицит эстрогенов в менопаузе. Приостановить потерю костной ткани позволяет заместительная гормональная терапия. Влияние эстрогенов на костную ткань опосредовано цитокинами. Повышенный уровень эстрогенов, вероятно, приводит к повышению секреции провоспалительных цитокинов моноцитами крови и клетками костного мозга. Цитокины стимулируют дифференцировку и активность остеокластов за счет активации RANKL и угнетения экспрессии OPG. Компенсаторная активность остеобластов при этом возрастает недостаточно, что приводит к снижению плотности костной ткани и развитию остеопороза с высоким уровнем метаболизма кости.

Морфология. При постменопаузальном и сенильном остеопорозе (рис. 26.10) поражается весь скелет, однако некоторые его отделы больше других подвержены этой патологии. При *постменопаузальном остеопорозе* активность остеокластов наиболее высока в костях с большой площадью поверхности, например в губчатом веществе тел позвонков. Трабекулы кости перфорируются, истончаются и теряют свои опорные свойства, что приводит к множественным микроскопическим переломам и разрушению тела позвонка. При *сенильном остеопорозе* компактный слой кости истончается за счет субпериостальной и эндостальной резорбции, рас-



РИС. 26.10 Остеопороз тела позвонка (справа) с выраженным укорочением и компрессионным переломом в сравнении с нормальным позвонком. При остеопорозе наблюдаются утрата горизонтальных трабекул и утолщение вертикальных трабекул.

ширятся система гаверсовых каналов. При тяжелом течении заболевания гаверсова система настолько расширена, что компактное костное вещество приобретает строение губчатого костного вещества.

Клинические признаки. Клинические проявления остеопороза зависят от того, какие кости скелета поражены. Переломы тел позвонков болезненны и происходят обычно в грудном или поясничном отделе. Множественные переломы позвоночника могут привести к выраженной деформации позвоночного столба (включая кифосколиоз и поясничный лордоз) и уменьшению роста. Часто наблюдаются осложнения переломов, например пневмония или эмболия легочной артерии при переломе шейки бедра, таза или позвоночника. Осложнения переломов нередко становятся причиной летального исхода (40–50 тыс. смертей в год).

Остеопороз не виден на рентгенограмме вплоть до утраты 30–40% костной ткани. Изменение уровня кальция, фосфатов и щелочной фосфатазы в крови также не является диагностическим признаком.

Таким образом, остеопороз — диагностически сложное заболевание, протекающее бессимптомно до развития значительной хрупкости костей. Лучшими методами оценки плотности костной ткани без биопсии являются двухэнергетическая рентгеновская абсорпциометрия и количественная компьютерная томография (КТ).

Профилактика и лечение сенильного и постменопаузального остеопороза заключается в физических упражнениях, приеме препаратов кальция и витамина D, а также лекарственных средств, в основном бисфосфонатов, взаимодействующих с костной тканью и ингибирующих остеокласты.

ДИСФУНКЦИЯ ОСТЕОКЛАСТОВ

В развитии *болезни Педжета костей* (или *деформирующего остеита*) можно выделить 3 последовательные фазы: (1) остеолитическую фазу; (2) остеокласто-остеобластическую фазу, заканчивающуюся преобладанием активности остеобластов; (3) фазу остеосклероза (рис. 26.11). В процессе заболевания происходит

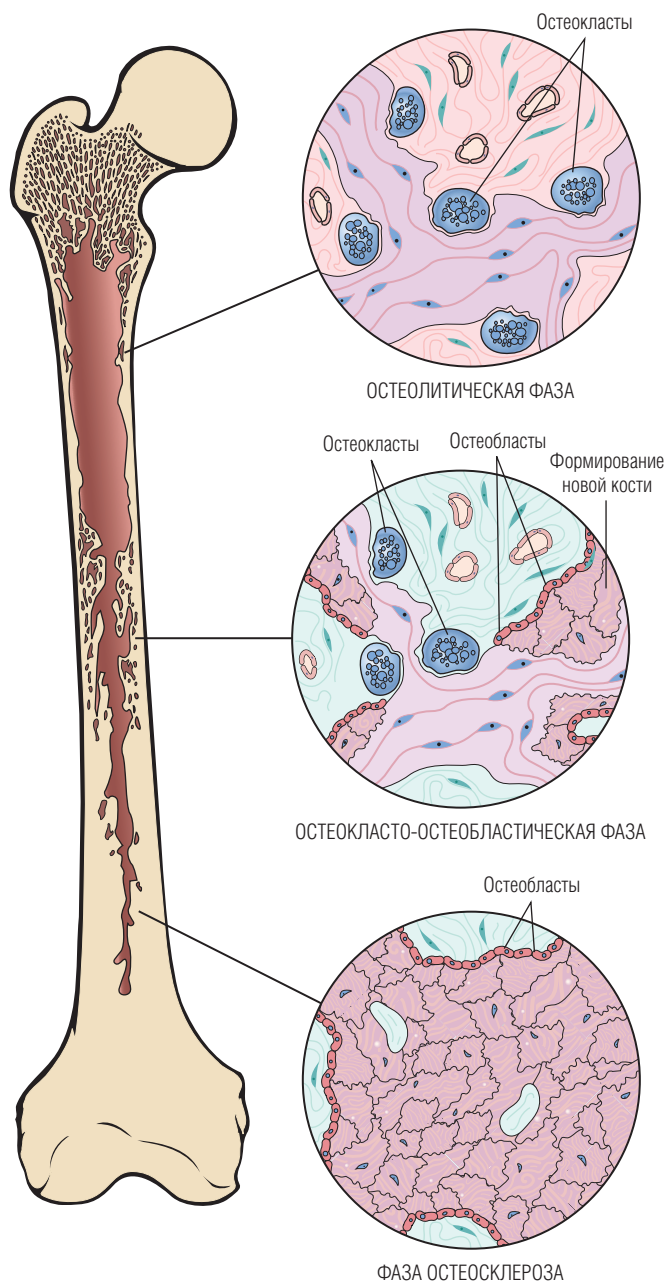


РИС. 26.11 Развитие болезни Педжета костей.

увеличение костной массы, однако новообразованные кости являются структурно неполноценными.

Болезнь Педжета костей обычно манифестирует в пожилом возрасте (средний возраст — 70 лет) и прогрессирует. Интересны различия в распространении заболевания как в отдельных странах, так и мире в целом. Болезнь Педжета костей распространена среди населения Англии, Франции, Австрии, некоторых регионов Германии, Австралии, Новой Зеландии и США. В Скандинавии, Китае, Японии и Африке встречается редко. Точную распространенность заболевания определить сложно из-за того, что оно часто протекает бессимптомно. Считается, что в США $\approx 1\%$ населения

старше 40 лет страдает болезнью Педжета костей, в Англии — 1,6% женщин и 2,5% мужчин старше 55 лет. Исследования показали, что за последние 25–30 лет снижается распространенность заболевания и уменьшается количество случаев тяжелой болезни Педжета костей.

Патогенез. Причина болезни Педжета костей остается неясной. Предполагается участие в патогенезе как генетических факторов, так и факторов окружающей среды. Риск развития заболевания у ближайших родственников пациентов с болезнью Педжета костей в ≈ 7 раз выше, чем в группе контроля [25]. От 15 до 40% пациентов с болезнью Педжета костей имеют отягощенный семейный анамнез и аутосомно-доминантный тип наследования. В 40–50% наблюдений наследственной болезни Педжета костей и в 5–10% случаев sporadической болезни Педжета костей выявляются мутации гена *SQSTM1*. В результате этих мутаций повышается активность NF- κ B посредством активации сигнала RANK, что приводит к увеличению активности остеокластов и усилению предрасположенности к болезни. При наследственных заболеваниях, имеющих сходные с болезнью Педжета костей проявления, например при массивном наследственном остеоллизисе, массивной гиперплазии скелета, наследственных синдромах, включая миопатию и лобно-височную деменцию, а также при ранней манифестации болезни Педжета костей и ювенильной болезни Педжета костей обнаруживаются мутации *RANKL* и *RANK/OPG*.

Когда Джеймс Педжет впервые описал эту болезнь в 1876 г., он трактовал изменения скелета как воспалительные (так и появился термин «деформирующий остейт»). Долгое время предполагали участие в патогенезе заболевания парамиксовирусной инфекции, но эта гипотеза подтверждения не нашла.

Морфология. Болезнь Педжета костей характеризуется очагами выраженных гистологических изменений в зависимости от фазы и локализации поражения. В итоге пластинчатая кость становится *мозаичной*. В пораженных костях наблюдаются бессистемно ориентированные структурные единицы (рис. 26.12). В начальной остеолитической фазе заболевания обнаруживаются участки повышенной активности остеокластов и очаги резорбции костной ткани. Остеокласты атипично большие, содержат больше ядер, чем в норме (норма 10–12 ядер); некоторые клетки содержат около 100 ядер. Остеокласты присутствуют и в остеокласто-остеобластической фазе болезни, при этом остеогенная поверхность кости покрыта активированными остеобластами. Костный мозг, прилегающий к поверхности формирующейся кости, замещается рыхлой соединительной тканью с большим количеством остеогенных клеток-предшественников и множественными кровеносными сосудами, обеспечивающими транспорт питательных веществ в костной ткани и продуктов распада от метаболически активных участков костной ткани. Вновь образованная кость может быть зрелой или незрелой, однако впоследствии она в любом случае будет полностью замещена зрелой костной тканью. По мере созревания мозаичного участка и снижения активности остеогенеза фиброваскулярная ткань заменяется костным мозгом. В результате кость остается неполноценной: крупнее, чем в норме, и

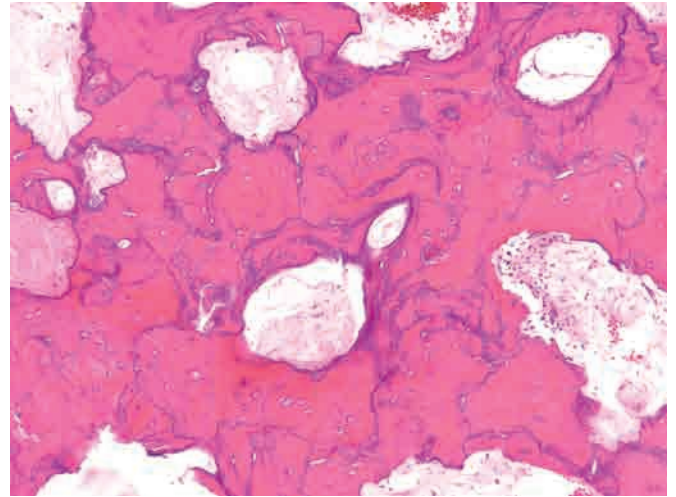


РИС. 26.12 Мозаичность трубчатой кости, патогномоничная для болезни Педжета костей.

состоит из грубых утолщенных трабекул и мягкого пористого компактного слоя. Кость теряет свои опорные свойства, становится чувствительной к нагрузкам и подвержена переломам.

Клинические признаки. Клинические проявления болезни Педжета костей разнообразны и зависят от фазы заболевания и локализации поражения. В большинстве случаев болезнь протекает с умеренной тяжестью и является случайной находкой при рентгенографии. Монооссальная форма болезни Педжета костей наблюдается в $\approx 15\%$ случаев, остальные случаи представлены полиоссальной формой заболевания. Кости осевого скелета и проксимальные отделы бедренных костей вовлекаются в 80% случаев. Заболевание может поражать любую кость организма, однако ребра, мелкие кости конечностей, берцовые кости поражаются крайне редко.

В области пораженной кости часты болевые ощущения. Боль обусловлена микропереломами или чрезмерным ростом кости, что приводит к сдавлению структур костного мозга и нервных корешков. Увеличение краниофациального скелета может привести к *костному леонтиазу*, в результате голова становится настолько тяжелой, что пациент с трудом удерживает ее в вертикальном положении. Результатом истончения пораженных костей может стать деформация основания черепа (*платибазия*) и компрессии структур задней черепной ямки. Изменения передней поверхности бедренной кости и костей голени приводят к деформации головки бедренной кости и развитию *тяжелого вторичного остеоартрита*.

Переломы — частое осложнение этого заболевания. Чаще всего происходят переломы длинных трубчатых костей нижних конечностей. Компрессионные переломы позвоночника приводят к деформации спинного мозга и кифозу. Из-за обильной васкуляризации кожа над пораженной костью обычно имеет повышенную температуру, а при тяжелом течении полиоссальной

формы заболевания изменение кровотока может привести к явлениям сердечной недостаточности.

В пораженных костях могут развиваться опухоли и опухолевидные новообразования. Среди доброкачественных поражений: гигантоклеточная опухоль, гигантоклеточная гранулема, экстремедуллярные очаги кроветворения. Самым тяжелым осложнением является саркома (обычно фибро- или остеосаркома). Ее частота составляет 0,7–0,9% всех наблюдений болезни Педжета костей и 5–10% при тяжелой полиоссальной форме заболевания. Саркома обычно локализуется в длинных трубчатых костях, костях таза, черепа и позвоночника.

Диагноз «болезнь Педжета костей» обычно ставят по результатам рентгенологического исследования. Пораженная кость обычно увеличена, имеет толстое разреженное компактное вещество (рис. 26.13). Активная форма болезни проявляется клиновидным очагом лизиса, процесс может прогрессировать со скоростью 1 см в год, распространяясь по длиннику кости [26]. У многих пациентов выявляются повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови и увеличение выведения гидроксипролина с мочой.

При отсутствии злокачественных трансформаций болезнь Педжета костей обычно не является жизне-

угрожающим состоянием. У большинства пациентов заболевание проявляется лишь некоторыми симптомами, которые купируются приемом препаратов кальция и бифосфонатов.

НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Рахит и остеомалация

Рахит и остеомалация — это нарушения минерализации матрикса костной ткани, чаще всего из-за дефицита витамина D или метаболических расстройств. Термин «рахит» используют в педиатрии для описания деформации скелета в результате нарушения роста костей. У взрослых подобное состояние описывают термином «остеомалация», т.к. причиной является неполноценная минерализация во время ремоделирования костной ткани. Последствия остеомалации — остеопения и предрасположенность к переломам. Подробно рахит и остеомалация рассмотрены в главе 9.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз подразделяют на *первичный* и *вторичный* (см. главу 24). Первичный гиперпаратиреоз развивается на фоне гиперплазии или опухоли паратимовидной железы (чаще аденомы), вторичный — вследствие длительной гипокальциемии в результате компенсаторной гиперсекреции РТН. Повышение уровня РТН обусловлено остеобластами, вырабатывающими факторы, которые стимулируют активность остеокластов.

Так происходит резорбция костной ткани, определяющая костную манифестацию гиперпаратиреоза.

Необходимо отметить следующее:

- при гиперпаратиреозе, как и при других метаболических нарушениях костей, поражается весь скелет, хотя отдельные участки могут быть более или менее сохранены;
- выраженные изменения при хроническом гиперпаратиреозе, в частности *фиброзно-кистозный остеит*, в настоящее время наблюдаются редко, т.к. гиперпаратиреоз удается диагностировать по анализу крови на бессимптомных стадиях и вылечить;
- вторичный гиперпаратиреоз обычно протекает легче и не так длительно, как первичный, поэтому нарушения скелета выражены несильно.

Морфология. По неизвестным причинам повышение активности остеокластов при гиперпаратиреозе происходит в первую очередь в трубчатых костях (субпериосте, эндоосте, структурах остеонах), а поражение губчатых костей не так выражено. Резорбция субпериоста приводит к истончению кортикального слоя трубчатых костей и потере плотной пластинки вокруг зубов. На рентгенограмме обнаруживают участки просветления в костной ткани, что является косвенным диагностическим признаком заболевания. В губчатых костях остеокласты проникают в кость вдоль трабекул и формируют туннели, создавая картину «железнодорожных путей». Это состояние называют *расслаивающим остеитом* (рис. 26.14). Рентгенологическим признаком гиперпаратиреоза является снижение плотности костной ткани



РИС. 26.13 Тяжелая форма болезни Педжета костей. Искривленная большеберцовая кость, пораженный участок вытянут, склерозирован, имеет неравномерные утолщения кортикального слоя и губчатого вещества кости.

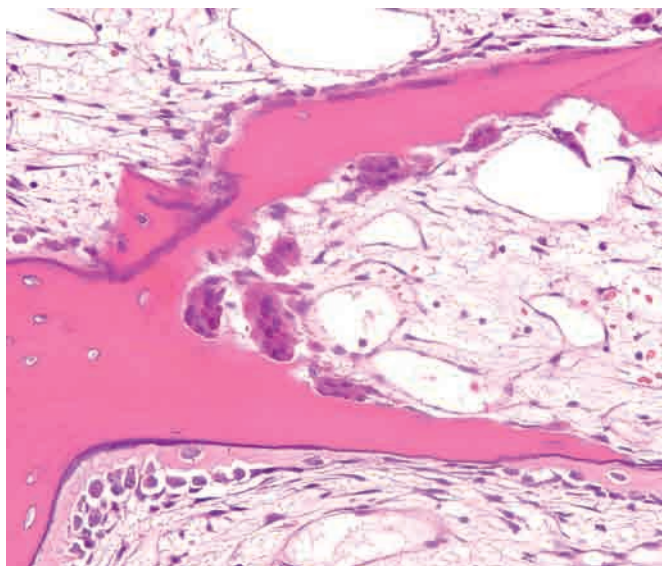


РИС. 26.14 Гиперпаратиреоз с разрушением центра трабекул остеокластами (расслаивающий остеит).

(остеопения). Поскольку резорбция и remodelирование костной ткани являются сопряженными процессами, вполне понятно, что при гиперпаратиреозе повышается активность остеобластов. Участки костномозгового вещества вблизи очагов поражения замещаются фиброваскулярной тканью.

Потеря плотности костной ткани предрасполагает к микропереломам и вторичным кровоизлияниям, в результате которых активируются макрофаги и фибробласты и происходят реактивные изменения, известные как *бурая опухоль* (рис. 26.15). Бурый цвет обусловлен обильной васкуляризацией, кровоизлияниями и отложением гемосидерина. В очагах поражения часто наблюдается формирование кист. Повышение активности костной ткани, перитрабекулярный фиброз и кистозная бурая опухоль — все это отличительные признаки тяжелого гиперпаратиреоза, называемого *генерализованным фиброзно-кистозным остеитом (болезнью Реклингхаузена)*.

Снижение костной массы усиливает предрасположенность к переломам, деформациям, болям в суставах



РИС. 26.15 Резецированное ребро с бурой опухолью гиперпаратиреоза реберного хряща.

и их дисфункции. При коррекции гиперпаратиреоза с помощью лекарственной терапии костные проявления регрессируют или исчезают практически полностью.

Почечная остеодистрофия

Термином «почечная остеодистрофия» обозначают нарушения скелета на фоне хронической почечной недостаточности, а именно: (1) повышение резорбции костной ткани остеокластами, имитирующей фиброзно-кистозный остеит; (2) нарушение минерализации матрикса (*остеомалацию*); (3) остеосклероз; (4) задержку роста; (5) остеопороз. Клиническое значение нарушений костной системы при хронической почечной недостаточности значительно возросло с учетом увеличения продолжительности жизни этой группы пациентов.

Все разнообразие гистологических проявлений костной патологии костей при хронической почечной недостаточности можно объединить в 3 группы [27]. *Остеодистрофия с высоким костным обменом* характеризуется повышением резорбции костной ткани. Напротив, *остеодистрофия с низким костным обменом*, или *апластическая болезнь*, проявляется адинамической костной тканью, т.е. с низкой активностью остеокластов и остеобластов, и остеомалацией (реже). У многих пациентов наблюдается *смешанный* вариант заболевания.

Патогенез. Патогенез различных нарушений скелета можно представить следующим образом:

- хроническая почечная недостаточность приводит к *задержке в организме фосфатов* и развитию *гиперфосфатемии*;
- гиперфосфатемия приводит к *вторичному гиперпаратиреозу* (т.к. фосфаты напрямую участвуют в регуляции РТН), в результате повышается активность остеокластов;
- из-за повреждения почек нарушается метаболизм предшественника витамина D_3 — 25-гидроксивитамина D_3 [$25(OH)D_3$], в результате снижается уровень 1,25-дигидроксивитамина D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]. Повышенный уровень фосфатов ингибирует гидроксилазу почек, участвующую в конверсии $25(OH)D_3$ в более активный метаболит $1,25(OH)_2D_3$. На фоне низкого уровня $1,25(OH)_2D_3$ снижается резорбция кальция в кишечнике и развивается гипокальциемия;
- секреция РТН повышается при любом уровне кальция в сыворотке. $1,25(OH)_2D_3$ подавляет экспрессию гена *РТН* и синтез белка. При хронической почечной недостаточности уменьшается связывание $1,25(OH)_2D_3$ с клетками паращитовидной железы и снижается уровень экскреции и расщепления РТН;
- *метаболический ацидоз* при хронической почечной недостаточности стимулирует резорбцию костной ткани и высвобождение гидроксиапатита кальция из костного матрикса.

Другими важными факторами патогенеза почечной остеодистрофии являются СД, высокое содержание

кальция в пищевых продуктах, пожилой возраст, накопление солей металлов в костной ткани и отложение алюминия в местах минерализации. *Отложению алюминия* в прошлом уделяли больше внимания из-за ятрогенной природы процесса. Как и прежде, источником алюминия могут быть диализные растворы и алюминийсодержащие фосфатсвязывающие лекарственные средства. Алюминий препятствует накоплению гидроксиапатита кальция, приводя к остеомалации. Токсические свойства алюминия проявляются не только в отношении костной системы, но также могут быть причиной диализной энцефалопатии и микроцитарной анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Осложнением гемодиализа является накопление *амилоида* в костях и околоуставных структурах. Амилоид формируется из β_2 -микроглобулина, концентрация которого в сыворотке повышается при длительном гемодиализе (см. главу 6).

Переломы

Самая частая костная патология — переломы. Переломы могут быть *травматическими* и *нетравматическими*; *полными* и *неполными*; *закрытыми*, при которых прилегающие ткани не затронуты, и *открытыми*, при которых костные фрагменты повреждают мягкие ткани и кожу; *оскольчатыми* при формировании множественных костных обломков; *смещенными*, когда костные фрагменты сдвинуты друг относительно друга. Перелом кости, который происходит на фоне другого заболевания, называют *патологическим*. *Стрессовый перелом* развивается медленно, на фоне повторяющихся нагрузок в период повышенной физической активности (спортивных тренировок или военных сборов).

Кость обладает уникальной способностью к самовосстановлению: она может полностью репарироваться за счет реактивных процессов, аналогичных происходящим при эмбриогенезе. В этом процессе участвует множество генов, можно выделить несколько этапов со специфическими молекулярными, биохимическими, гистологическими и биомеханическими характеристиками:

- сразу после перелома из-за разрыва кровеносных сосудов формируется гематома, заполняющая костный дефект и инфильтрирующая прилегающие мягкие ткани. Тромботические массы формируют фибриновую сетку, которая изолирует область перелома и создает каркас для осаждения клеток воспаления и формирования новых кровеносных сосудов. Одновременно с этим из тромбоцитов и клеток воспаления высвобождаются биологически активные вещества — PDGF, TGF- β , FGF и IL, которые активируют остеогенные клетки-предшественники и стимулируют активность остеобластов и остеокластов [28]. К концу 1-й недели после перелома гематома организуется, ткани, окружающие ее, изменяются для дальнейшего формирования матрикса, концы костных отломков ремоделируются. Об-

разующаяся между отломками некальцифицированная ткань, называемая *мягкотканым каллюсом* или *прокаллюсом*, обеспечивает первичное скрепление отломков, однако не обладает достаточной прочностью для выдерживания нагрузок;

- затем активируются остеогенные клетки-предшественники, расположенные в субпериостальных трабекулах ретикулофиброзной кости, ориентированных перпендикулярно длиннику кости и костномозговой полости. В некоторых случаях активированные мезенхимальные клетки в прилегающих к линии перелома мягких тканях дифференцируются в хондробласты, из которых формируется гиалиновый хрящ. При неосложненном переломе пик восстановления костной ткани приходится на конец 2-й — начало 3-й недели, а место перелома стабилизируется. Вновь сформированный хрящ по линии перелома подвергается энхондральной оссификации, которая в норме происходит в ростовой пластинке. В результате формируется костная сетка, соединяющая реактивные трабекулы, расположенные в костномозговой полости и под периостом. На этой стадии костные отломки соединяются с помощью *костной мозоли (костного каллюса)*, после минерализации которой кость вновь приобретает свои опорные свойства (рис. 26.16);
- на раннем этапе формирования костной мозоли продуцируется избыток фиброзной, хрящевой и костной тканей. Если кость не идеально ровной формы, объем костной мозоли больше в вогнутой части перелома. После формирования костной мозоли под воздействием физических нагрузок участок костной мозоли, который испытывает небольшую нагрузку, резорбируется. Таким образом, размер костной мозоли уменьшается до тех пор, пока очертания и форма кости не будут восстановлены. Восстанавливается также и костномозговая полость. После полного формирования костной мозоли место перелома может стать незаметным.

Последовательность событий во время восстановления кости может нарушиться или даже прерваться. Например, смещенные или оскольчатые переломы часто репарируются с деформацией, а неадекватная иммобилизация приводит к сохранению подвижности отломков кости, и костная мозоль не формируется, что приводит к замедлению или прекращению процесса сращения. При значительной подвижности отломков центральная часть костной мозоли может подвергнуться кистозной деформации: полость кисты выстилается клетками, подобными синовиальной оболочке, и формируется *ложный сустав (псевдоартроз)*. Серьезное препятствие для заживления — *инфицирование* места перелома. Риск инфицирования повышен при оскольчатых и открытых переломах, поэтому до сращения отломков необходимо санировать место повреждения.

Обычно у детей и молодых людей переломы бывают неосложненными и происходит полное заживление.

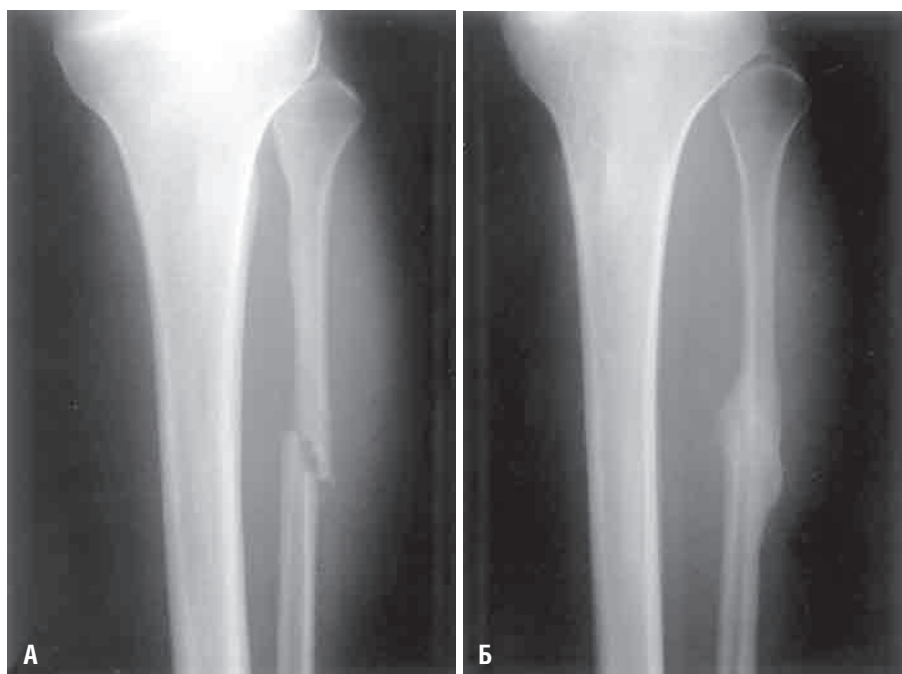


РИС. 26.16 (А) Свежий перелом малоберцовой кости. (Б) Выраженная костная мозоль, сформировавшаяся через 6 нед [предоставлено Dr. Barbara Weissman, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA].

У пациентов старших возрастных групп переломы, как правило, формируются на фоне каких-либо заболеваний (например, остеопороза или остеомалации) и восстановление протекает хуже, поэтому может потребоваться дополнительная иммобилизация (например, стабилизирующие штифты).

Остеонекроз

Остеонекроз (или *аваскулярный некроз*) — это инфаркт костной ткани и костного мозга. Остеонекроз является относительно распространенным явлением, может вовлекать костномозговую полость метафиза и диафиза, а также субхондральный отдел эпифизов.

Причиной всех форм остеонекроза является ишемия, которая развивается на фоне предрасполагающих факторов (табл. 26.5) или возникает изолированно. Большинство случаев остеонекроза, кроме возникших на фоне переломов, являются идиопатическими или обусловлены применением кортикостероидов.

Морфология. Зоны инфарктов костного мозга обычно имеют неправильный контур и захватывают губчатое вещество кости и костный мозг. Надкостница обычно не поражена благодаря развитому коллатеральному кровотоку. При субхондральном остеонекрозе выявляется треугольный или клиновидный участок некроза, основанием обращенный к субхондральной кости. Суставной хрящ остается сохранным, т.к. получает питательные вещества из синовиальной жидкости. Погибшая костная ткань характеризуется наличием пустых лакун и некротических адипоцитов, которые часто деформируются и разрушаются с высвобождением жирных кислот. Жирные кислоты, попадая в окружающие ткани,

ТАБЛИЦА 26.5 Состояния, ассоциированные с остеонекрозом

Травма
Прием кортикостероидов
Инфекция
Дисбария
Облучение
Заболевания соединительной ткани
Беременность
Болезнь Гоше
Анемии
Алкоголизм
Хронический панкреатит
Опухоли
Эпифизарные нарушения

взаимодействуют с солями кальция и образуют нерастворимые мыла, которые могут накапливаться в течение жизни. При адекватном процессе заживления остеокласты резорбируют некротизированные трабекулы, а трабекулы, которые не подверглись некрозу, становятся основой для формирования новой кости. Этот процесс называют *ползучим замещением*. При субхондральном остеонекрозе такой тип восстановления костной ткани слишком медленный и неэффективный, в результате некротизированное губчатое вещество кости разрушается, следом деформируется и разрушается суставной хрящ (рис. 26.17).

Клинические признаки. Симптомы зависят от локализации и объема инфаркта. Обычно субхондральный остеонекроз вызывает хроническую боль, которая



РИС. 26.17 Головка бедренной кости с клиновидным бледно-желтым очагом субхондрального остеонекроза. Наличие пространства между суставным хрящом и костью обусловлено компрессией трабекул без репарации.

сначала возникает только при двигательной активности, но при появлении вторичных изменений становится более выраженной. Медуллярный остеонекроз, напротив, протекает бессимптомно, за исключением обширных поражений при болезни Гоше, дисбаризме и серповидно-клеточной анемии. Медуллярный остеонекроз обычно длительное время остается клинически стабильным. Субхондральный остеонекроз может вызывать тяжелый вторичный остеоартрит. В США более 10% протезирований суставов проводят после осложнений остеонекроза.

Инфекционные заболевания

Остеомиелит — это воспаление костной ткани и костного мозга, как правило инфекционной природы. Остеомиелит может быть осложнением любой системной инфекции и часто проявляется одиночным первичным очагом. Остеомиелит могут вызывать любые микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы, паразиты), однако самыми частыми возбудителями являются пиогенные бактерии и микобактерии. Остеомиелиты, вызванные экзотическими инфекционными агентами и оппортунистическими инфекциями при иммунодефицитах, сложно диагностировать и лечить.

ГНОЙНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ

Гнойный остеомиелит практически всегда вызывают бактерии. Микроорганизмы могут попадать в кость различным образом: (1) гематогенным путем; (2) из прилегающих тканей; (3) путем прямого контакта. У детей без сопутствующих патологий остеомиелит в большинстве случаев имеет гематогенное происхождение, при этом, как правило, поражаются длинные трубчатые кости [30]. Причиной бактериемии может стать травма слизистой оболочки, полученная, например, во

время интенсивного жевания твердой пищи или при дефекации либо ране кожи. У взрослых остеомиелит развивается как осложнение открытых переломов, хирургических вмешательств, диабетической стопы [31].

S. aureus — возбудитель 80–90% гнойных остеомиелитов. Микроорганизмы экспрессируют рецепторы компонентов костного матрикса, что упрощает их адгезию к кости. *E. coli*, *Pseudomonas* spp. и *Klebsiella* spp. чаще выявляются у пациентов с инфекцией мочеполового тракта или у инъекционных наркоманов. При прямом заражении, инфицировании во время операции или открытом переломе остеомиелит может иметь смешанную этиологию. В неонатальном периоде частыми возбудителями являются *H. influenzae* и стрептококк группы В, а пациенты, страдающие серповидно-клеточной анемией, предрасположены к заражению *Salmonella* spp. В ≈ 50% наблюдений возбудитель установить не удается.

Локализация очага инфекции в костной ткани зависит от состояния кровотока, меняющегося с возрастом. У новорожденных метафизарные сосуды проникают через ростовую пластинку, в результате часто поражаются метафизы и эпифизы. У детей микроорганизмы обычно располагаются в метафизах. После закрытия ростовой пластинки метафизарные сосуды соединяются с эпифизарными и бактерии обычно располагаются в эпифизах и субхондрально.

Морфология. Морфологические изменения при остеомиелите зависят от стадии процесса (острая, подострая, хроническая) и локализации поражения. Попадая в кость, бактерии пролиферируют и инициируют острую фазу воспаления. В течение 48 час кость некротизируется, и бактерии с детритом и воспалительным инфильтратом попадают в периост через систему гаверсовых каналов. Может сформироваться крупный *субпериостальный абсцесс* и распространяться по поверхности кости вдоль ее длинника. Деформация периоста приводит к нарушению кровообращения в зоне поражения, таким образом, некроз кости может иметь как воспалительную, так и ишемическую природу. Участок погибшей кости называют *секвестром*. Повреждение периоста приводит к формированию абсцесса в мягких тканях и *свищевого хода*, через который выделяется детрит при разрушении секвестра.

У новорожденных (у взрослых реже) эпифизарное воспаление может распространяться по суставной поверхности, связкам и сухожилиям в полость сустава, вызывая септический или гнойный артрит, что может привести к деформации суставного хряща и перманентному нарушению функции сустава. Аналогичный процесс может протекать и в позвоночном столбе, когда воспаление разрушает гиалиновый хрящ и распространяется на тела соседних позвонков.

По истечении недели воспалительный инфильтрат становится более клеточным, выделяемые цитокины инициируют резорбцию костной ткани остеокластами, формирование фиброзной ткани и разрастание реактивной кости по периферии очага. При формировании новой кости вокруг очага некроза образуется *капсула секвестра* (рис. 26.18).

Некоторые варианты остеомиелита имеют специальные названия: *абсцесс Броди* — небольшой внутрикостный абсцесс, часто вовлекающий компактное вещество,



РИС. 26.18 Резецированный фрагмент бедренной кости у пациента с открытым остеомиелитом. В дренажном канале во вновь образованной кости виден нативный некротизированный костный фрагмент (секвестр) из кортикального слоя кости.

стенка абсцесса представлена реактивной костью; *склерозирующий остеомиелит Гарре* — часто развивается в челюстях, сопровождается выраженным формированием новой кости, которая наслаивается на подлежащую костную ткань.

Клинические признаки. Гематогенный остеомиелит может манифестировать в виде острой инфекции с лихорадкой, недомоганием, лейкоцитозом, интенсивной пульсирующей болью над местом поражения. У детей заболевание может проявляться только необъяснимым подъемом температуры, а у взрослых — только болевым синдромом. Диагноз ставят при выявлении на рентгенограммах литического очага, окруженного зоной склероза. При отсутствии лечения из крови, как правило, высеваются микроорганизмы, однако для верификации возбудителя необходима биопсия с последующим бактериологическим исследованием. Лечение комплексное: хирургический метод и лекарственная терапия. В 5–25% наблюдений острый остеомиелит переходит в хронический. Причинами хронизации процесса могут быть поздняя диагностика, обширная зона остеонекроза и хроническая инфекция. Обострение может произойти спонтанно, без инициирующего фактора. Осложнениями хронического остеомиелита могут быть патологический перелом, вторичный амилоидоз, эндокардит, сепсис, плоскоклеточная карцинома в стенках свищевого хода, остеосаркома (крайне редко).

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ

Причину повышения заболеваемости туберкулезным остеомиелитом в развитых странах исследователи видят в увеличении притока мигрантов из эндемичных районов и увеличении количества иммунодефицитных состояний (см. главу 8). В развивающихся странах ту-

беркулезом болеют обычно молодые люди, в США — лица старшего возраста (если не учитывать пациентов с иммуносупрессией). Заражение костей выявляют в 1–3% наблюдений легочной и внелегочной форм туберкулеза.

Микроорганизмы обычно распространяются на ранних стадиях болезни с током крови из очага активного воспаления во внутренних органах. Также возможно прямое распространение (например, из очага в легком в костную ткань ребра, из трахеобронхиальных лимфатических узлов в прилегающие позвонки) или лимфогенное распространение. Поражение кости обычно одиночное и длительное время может быть единственным проявлением болезни. Множественные очаги инфекции формируются на фоне иммунодефицита.

Самой распространенной локализацией является позвоночник (40%), особенно грудной и поясничный отделы. Возможно поражение коленей и бедер [32]. Туберкулезный остеомиелит обычно более деструктивный, чем гнойный, и хуже поддается лечению. При поражении позвоночника (*болезни Потта*) инфекция распространяется через межпозвоночные диски на соседние позвонки, формируя абсцессы в мягких тканях. Гистологические проявления болезни типичны для туберкулеза других локализаций (см. главу 8).

Обычно заболевание проявляется локальной болью при движениях, субфебрильной лихорадкой, ознобом, снижением массы тела. Тяжелые поражения сопровождаются деформацией позвоночника (кифозом или сколиозом) и компрессией корешков спинномозговых нервов. Другими осложнениями туберкулезного остеомиелита являются туберкулезный артрит, амилоидоз, абсцесс поясничной мышцы, формирование свищевого хода.

СИФИЛИС КОСТЕЙ

Костная патология может наблюдаться как при сифилисе (*T. pallidum*), так и при фрамбезии (*T. pertenue*). Хотя в настоящее время частота сифилиса увеличивается, поражение костей встречается редко, т.к. в большинстве наблюдений сифилис удается диагностировать и вылечить до развития этой фазы болезни.

При врожденном сифилисе поражения костей проявляются на 5-м месяце гестации и полностью развиваются к моменту рождения. Спирохеты обычно располагаются в участках активной энхондральной ossификации и в периосте. При приобретенном сифилисе костные проявления обычно манифестируют в начале третичного периода (через 2–5 лет после инфицирования). Чаще всего поражаются кости носа, неба, черепа и конечностей, особенно длинные трубчатые кости, например большеберцовая. При поражении большеберцовой кости формируется *саблевидная голень* как результат выраженной реакции периоста на передней и медиальной поверхности голени.

Морфология. Поражение костей при сифилисе характеризуется отечной гранулемой, содержащей множественные плазматические клетки и некротизированную костную ткань. При врожденном и приобретенном сифилисе могут формироваться *сифилитические гуммы*

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

Опухоли и опухолевидные образования

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

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

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

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

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

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

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

ТАБЛИЦА 26.6 Классификация основных первичных опухолей костей

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