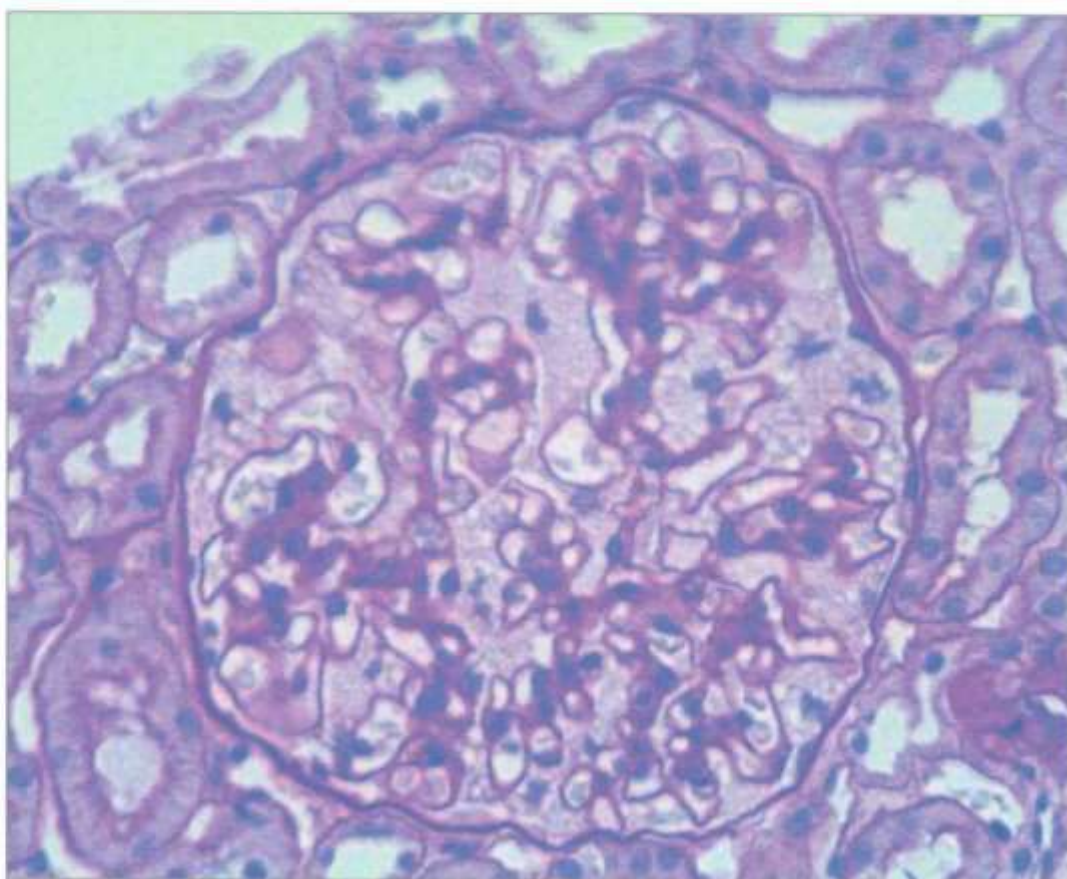




ISSN 0004-1955 (Print)
ISSN 2309-1266 (Online)

АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



1

2022 Том 84

Основан в 1935 г.

Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

«Архив патологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 6 раз в год. Основан в 1935 году.

«Arkhir patologii» (Archive of Pathology) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1935.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Архив патологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

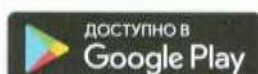
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

125284 Москва, ул. Поликарпова, д. 12
Тел.: (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Зав. редакцией И.Н. Соколова

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган,
Корректор: Е.М. Кулыгина

*Рис. на обложке к статье Ю.В. Лернер и соавт.
«Морфологическая характеристика изменений
почек при болезни Фабри»*



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПП1289

Подписано в печать 28.01.2022
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 8,5. Заказ 22-Z-0101
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ

ARKHIR PATOLOGII

Том 84

январь—февраль

1'2022

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г.А. Франк, акад. РАН

А.Ю. Абросимов, д.м.н., проф.

Ю.Ю. Андреева, д.м.н. (отв. секретарь)

Н.М. Аничков, член-корр. РАН

В.П. Быкова, д.м.н., проф.

И.Н. Волошук, д.м.н., проф. (отв. секретарь)

О.В. Зайратьянц, д.м.н., проф.

А.А. Иванов, д.м.н., проф.

Л.В. Кактурский, член-корр. РАН (зам. главного редактора)

А.И. Карселадзе, д.м.н., проф.

А.В. Кононов, д.м.н., проф.

Ю.А. Криволапов, д.м.н., проф.

О.В. Макарова, д.м.н., проф.

П.Г. Мальков, д.м.н., проф.

Г.Н. Маслякова, д.м.н., проф.

А.П. Милованов, д.м.н., проф.

О.Д. Мишнев, д.м.н., проф.

Е.М. Пальцева, д.м.н., проф. РАН

С.А. Повзун, д.м.н., проф.

С.Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.

М.В. Рыжова, д.м.н.

Т.А. Федорина, д.м.н., проф.

А.Л. Черняев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Брэнтон (Бетесда, США)

В. Ениш (Берлин, ФРГ)

Д.Д. Зербино (Львов, Украина)

Ю.Р. Зюзя (Москва)

А. Квас (Кельн, ФРГ)

А.Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

Г.И. Лазюк (Минск, Беларусь)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Барселона,

Испания)

Б.А. Магруппов (Ташкент,
Узбекистан)

Б. Натвани (Лос-Анджелес,
США)

Ю.Н. Соловьев (Москва)

В.А. Туманский (Запорожье,
Украина)

Д. Хармс (Киль, ФРГ)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Russian Academy of Medical Sciences
Russian Society of Pathologists

Founded in 1935

«Arkhiv patologii» (Archive of Pathology)

is a bimonthly peer-reviewed medical journal
published by MEDIA SPHERA Publishing Group.

The journal is presented in the following
international databases and information reference
editions: RSCI (Russian Science Citation In-
dex), Web of Science (BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI),
Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index
Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals
Directory, Google Scholar.

In accordance with the resolution of the Higher At-
testation Commission, Ministry of Education and
Science of the Russian Federation, the journal «Arkhiv
Patologii» (Archives of Pathology) is included in the
List of Leading Peer-Reviewed Journals and Periodi-
cals issued in the Russian Federation, in which the
main results of Candidate and Doctor Theses are rec-
ommended to be published.

Media Sphera Publishing Group:

46-2, Dmitrovskoe Sh., Floor 4
Moscow 127238
Phone: 7 (495) 482-4329
Fax: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Post office box 54, Media Sphera, Moscow 127238
Advertising department:
Phone: 7 (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department
Phone: 7 (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the Editorial Office:

12, Polikarpov St., Moscow 125284
Phone: 7 (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Managing Editor: I.N. Sokolova



ARKHIV PATOLOGII

ARCHIVE OF PATHOLOGY

Volume 84 January—February 1'2022

A BIMONTHLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief G.A. Frank,
Acad. of the Russian Academy of Sciences
Prof. A.Yu. Abrosimov, MD
Yu.Yu. Andreeva, MD (Executive Secretary)
N.M. Anichkov, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
Prof. V.P. Bykova, MD
Prof. I.N. Voloshchuk, MD (Executive Secretary)
Prof. O.V. Zairatyants, MD
Prof. A.A. Ivanov, MD
L.V. Kakturskiy, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
(Deputy Editor-in-Chief)
Prof. A.I. Karseladze, MD
Prof. A.V. Kononov, MD
Prof. Yu.A. Krivolapov, MD
Prof. O.V. Makarova, MD
Prof. P.G. Malkov, MD
Prof. G.N. Maslyakova, MD
Prof. A.P. Milovanov, MD
Prof. O.D. Mishnev, MD
Prof. E.M. Paltseva, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences
Prof. S.A. Povzun, MD
Prof. S.G. Radenska-Lopovok, MD
M.V. Ryzhova, MD
Prof. T.A. Fedorina, MD
Prof. A.L. Chernyaev, MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

F. Branton (Bethesda, USA)	B.A. Magrupov (Tashkent, Uzbekistan)
V. Enisch (Berlin, FRG)	B. Nathwani (Los Angeles, USA)
D.D. Zerbino (Lvov, Ukraine)	Yu.N. Solovyev (Moscow)
Yu.R. Zyuzya (Moscow)	V.A. Tumansky (Zaporozhye, Ukraine)
A. Kvaas (Cologne, FRG)	D. Harms (Kiel, FRG)
A.G. Korshunov (Heidelberg, FRG)	
G.I. Lasyuk (Minsk, Belarus)	
K. Lapis (Budapest, Hungary)	
A. Llombart-Bosch (Barcelona, Spain)	

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. The opinion of authors may not coincide with that of the editorial board. Only the articles prepared in accordance with the instructions for authors are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. The instructions for authors and the public offer agreement can be found on website: www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only by written permission of the publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Деев Р.В., Мавликеев М.О., Плотников М.В., Газизов И.М., Максимов А.В., Киясов А.П.
Патогистологическая характеристика мышц у пациентов с хронической артериальной
недостаточностью нижних конечностей 5
- Степанова Е.А.
Возможности морфологической диагностики амилоида в биоптатах подкожной жировой
клетчатки 14

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Лернер Ю.В., Цой Л.В., Гришина А.Н., Варшавский В.А.
Морфологическая характеристика изменений почек при болезни Фабри 21
- Ситовская Д.А., Вербицкий О.П., Петрова Ю.А., Соколова Т.В., Забродская Ю.М.
Первичный диффузный меланоматоз мягкой мозговой оболочки: обзор литературы
и собственное наблюдение 27
- Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С., Болотова Т.А.
Мелкоочаговые ишемические изменения головного мозга, обусловленные артериальной
гипертензией и тандемным атеростенозом церебральных артерий 33

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Волощук И.Н., Баринова И.В., Чечнева М.А., Марьянова Т.А.
Сосудистые аномалии матки 39
- Попова О.П., Кузнецова А.В., Богомазова С.Ю., Иванов А.А.
Существует ли «низкоклаудиновый» фенотип рака молочной железы? 45

ЛЕКЦИИ

- Байрашевская А.В., Дегтярева Н.Д., Раденска-Лоповок С.Г.
АНЦА-ассоциированные васкулиты 50
- Самсонова М.В., Черняев А.Л., Двораковская И.В., Кусраева Э.В.
Сравнительная патоморфологическая характеристика идиопатического легочного фиброза
и фиброзного гиперчувствительного пневмонита 59

ПАМЯТНАЯ ДАТА

- Мазинг Ю.А.
К 100-летию профессора Валерия Евгеньевича Пигаревского 67

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>Deev R.V., Mavlikeev M.O., Plotnikov M.V., Gazizov I.M., Maksimov A.V., Kiyasov A.P.</i> Pathohistological characteristics of muscles in patients with chronic lower limb ischemia	5
<i>Stepanova E.A.</i> Possibilities of morphological diagnosis of amyloid in the subcutaneous adipose tissue biopsy specimens	14

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

<i>Lerner Yu.V., Tsoy L.V., Grishina A.N., Varshavsky V.A.</i> Morphological characteristics of renal changes in Fabry disease	21
<i>Sitovskaya D.A., Verbitsky O.P., Petrova Yu.A., Sokolova T.V., Zabrodskaya Yu.M.</i> Primary diffuse meningeal melanomatosis: a literature review and a case report	27
<i>Anufriev P.L., Gulevskaya T.S., Bolotova T.A.</i> Small focal cerebral ischemic changes caused by hypertension and tandem atherostenosis of the cerebral arteries	33

REVIEWS OF LITERATURE

<i>Voloshchuk I.N., Barinova I.V., Chechneva M.A., Mariyanova T.A.</i> Uterine vascular abnormalities	39
<i>Popova O.P., Kuznetsova A.V., Bogomazova S.Yu., Ivanov A.A.</i> Is there a claudin-low phenotype of breast cancer?	45

LECTURE

<i>Bayrashevskaya A.V., Degtyareva N.D., Radenska-Lopovok S.G.</i> ANCA-associated small-vessel vasculitides	50
<i>Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Dvorakovskaya I.V., Kusraeva E.V.</i> Comparative morphopathological characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis	59

MEMORABLE DATE

<i>Mazing Yu.A.</i> On the occasion of the 100 th birth anniversary of Valery Evgenyevich Pigarevsky	67
--	----

Патогистологическая характеристика мышц у пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей

© Р.В. ДЕЕВ¹, М.О. МАВЛИКЕЕВ¹, М.В. ПЛОТНИКОВ², И.М. ГАЗИЗОВ³, А.В. МАКСИМОВ², А.П. КИЯСОВ⁴

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на широкое распространение ишемических заболеваний нижних конечностей, включающих атеросклероз и болезни с аутоиммунным компонентом патогенеза, патогистологические признаки повреждения и сопутствующие хронической ишемии компенсаторные тканевые реакции в виде внутриклеточной и клеточной регенерации остаются вне поля зрения исследователей.

Цель исследования. На материале биопсий медиальной головки икроножных мышц, полученных от пациентов с гетерогенными формами хронических облитерирующих заболеваний нижних конечностей, оценить признаки повреждения (выраженность некроза и апоптоза, капиллярная плотность — КП) и регенерации (площадь поперечного сечения мышечных волокон — ППСМВ, доля центральновидных мышечных волокон — ЦЯМВ, доля соединительной ткани).

Материал и методы. В исследование включены биоптаты, полученные от 44 мужчин с хронической ишемией IIБ–IV степени (по Покровскому — Фонтейну) в возрасте до 65 лет (средний возраст составил 54±9,8 года), страдающих заболеванием не менее 0,5 года. Нозологическая структура: атеросклеротическое поражение у 33 пациентов (дистальный атеросклероз — 13, «многоэтажное поражение» — 8, синдром Лериша — 12); аутоиммунное поражение сосудов у 11 пациентов (болезнь Бюргера — 7, неспецифический аортоартерит — 4). В качестве контроля исследованы аналогичные фрагменты мышц, полученные в ходе аутопсии у умерших без выраженных признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Установлено, что статистически значимая разница между нозологиями по сравнению с контролем имеется по показателям КП и ППСМВ (уменьшение), доля ЦЯМВ и доля соединительной ткани (увеличение). Значимых различий в исследованных показателях между нозологическими формами не обнаружено.

Заключение. Полученные сведения позволяют предположить универсальность механизма повреждения поперечнополосатой мышечной ткани в связи с циркуляторной гипоксией вне зависимости от ее этиологии и общности тканевых компенсаторно-приспособительных реакций (регенерации).

Ключевые слова: мышечная ткань, ишемия, атеросклероз, болезнь Бюргера, неспецифический аортоартерит.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Деев Р.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Мавликеев М.О. — <https://orcid.org/0000-0002-3799-6169>

Плотников М.В. — e-mail: plotnikov_mv@bk.ru

Газизов И.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3396-8643>

Максимов А.В. — e-mail: maks.av@mail.ru

Киясов А.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4460-4140>

Автор, ответственный за переписку: Деев Р.В. — e-mail: romdey@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Деев Р.В., Мавликеев М.О., Плотников М.В., Газизов И.М., Максимов А.В., Киясов А.П. Патогистологическая характеристика мышц у пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей. *Архив патологии*. 2022;84(1):5–13. <https://doi.org/10.17116/patol2022840115>

Pathohistological characteristics of muscles in patients with chronic lower limb ischemia

© R.V. DEEV¹, M.O. MAVLIKEEV¹, M.V. PLOTNIKOV², I.M. GAZIZOV³, A.V. MAKSIMOV², A.P. KIYASOV⁴

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

⁴Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Despite the widespread occurrence of ischemic diseases of the lower extremities, including atherosclerosis and diseases with an autoimmune component of their pathogenesis, the pathohistological signs of damage and concomitant chronic ischemia, compensatory tissue responses as intracellular and cellular regeneration remain out of the field of vision in researchers.

Objective. To assess the signs of damage (the extent of necrosis and apoptosis, capillary density (CD)) and regeneration (the cross-sectional muscle fiber area (CSMFA), the proportion of centrinucleated muscle fibers (CNMFs), and that of connective tissue), by using the gastrocnemius medial head biopsy specimens obtained from patients with heterogeneous forms of chronic lower limb obliterating diseases (CLODs).

Subjects and methods. The investigation included the biopsy specimens obtained from 44 men under 65 years of age (their mean age was 54 ± 9.8 years) with Stage IIB–IV chronic limb ischemia (according to the A.V. Pokrovsky-Fontaine classification) with its history of at least six months. The nosological entities were atherosclerotic lesion in 33 patients (distal atherosclerosis $n=13$), multistage lesion ($n=8$), and Leriche's syndrome ($n=12$); autoimmune-mediated vascular injury in 11 patients (Buerger's disease ($n=7$) and nonspecific aortoarteritis ($n=4$)). The similar muscle fragments obtained during autopsy from the deceased without obvious signs of cardiovascular system diseases were examined as a control.

Results. It was found that there was a statistically significant difference between the nosological entities, as compared to the control in terms of CD and CSMFA (a decrease), the proportion of CNMFs and that of connective tissue (an increase). No substantial differences were found in the studied parameters between the nosological entities.

Conclusion. The findings may suggest the universal mechanism for damage to striated muscle tissue because of circulatory hypoxia, regardless of its etiology and the common character of tissue compensatory-adaptive responses (regeneration).

Keywords: muscle tissue, ischemia, atherosclerosis, Buerger's disease, nonspecific aortoarteritis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Deev R.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Mavlikeev M.O. — <https://orcid.org/0000-0002-3799-6169>

Plotnikov M.V. — e-mail: plotnikov_mv@bk.ru

Gazizov I.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3396-8643>

Maksimov A.V. — e-mail: maks.av@mail.ru

Kiasov A.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4460-4140>

Corresponding author: Deev R.V. — e-mail: romdey@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Deev RV, Mavlikeev MO, Plotnikov MV, Gazizov IM, Maksimov AV, Kiyasov AP. Pathohistological characteristics of muscles in patients with chronic lower limb ischemia. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol202284015>

Хроническое облитерирующее заболевание нижних конечностей (ХОЗНК), клинико-морфологическим проявлением которого является хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей, представляет собой полиэтиологичный синдром, характеризующийся длительным, стойким, нередко прогрессирующим поражением артерий ног, приводящим к окклюзионно-тромботическим осложнениям, развитию тканевой гипоперфузии и гипоксии. Следствием этого являются дегенеративно-дистрофические и некротические изменения покровов конечности, мышечной и других тканей [1]. Значительный вклад в структуру ХОЗНК вносит атеросклероз, который нередко в качестве неблагоприятного фона связан с сахарным диабетом. Меньшая доля обусловлена аутоиммунным поражением компонентов сосудистой стенки (болезнь Бюргера, поражение периферических сосудов при неспецифическом аortoarterите) и другими патологическими процессами [2].

Патоморфогенез поражения артерий различного диаметра и последующее развитие недостатка циркуляции в тканях конечностей в основном изучены [1, 3]. За рамками внимания патоморфологов, как правило, остаются изменения, формирующиеся в ответ на гипоксическое повреждение в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани (ППСМТ). Исследователи отмечают, что мышцы в бассейне окклюзированной артерии подвергаются последовательным изменениям: утрачивается гликоген, происходят некроз, фиброз и атрофия мышечного органа в целом [4]. При анализе клинического материала показано, что во фрагментах тканей обнаруживаются мышечные волокна с центрально расположенными ядрами [5], уменьшается средняя площадь поперечного сечения мышечных волокон [6]. Противоречивые данные получены касательно

соотношения сосудов микроциркуляторного русла и мышечных волокон [7, 8], а также преимущественного выживания разных типов мышечных волокон при ХОЗНК [6, 9]. Вместе с тем следует отметить, что ряд закономерностей установлен лишь в эксперименте [10], что не может не отражаться на результатах патоморфологического и морфометрического анализов.

Цель исследования — на материале биопсий икроножной мышцы (медиальная головка), полученных от пациентов с ХОЗНК, оценить патогистологические признаки повреждения и регенерации в поперечнополосатой скелетной мышечной ткани.

Материал и методы

В исследование были включены 44 мужчины с хронической ишемией нижних конечностей IIБ–IV степени (по Покровскому–Фонтейну). У всех пациентов было получено информированное согласие на исследование согласно Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования одобрен Республиканским комитетом по этическим вопросам (протокол №10 от 23.11.05).

Критерии включения: проходимость аортобедренного сегмента и глубокой артерии бедра, в том числе после хирургической реконструкции; возраст 65 лет и моложе; длительность заболевания не менее 6 мес, а также не менее 6 мес, прошедших после последней реконструктивной операции, если она выполнялась.

Критерии не включения: тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность; сердечно-сосудистые события в анамнезе сроком <6 мес; сахарный диабет; нарушение сознания; онкологический анамнез; положительные маркеры к вирусным гепатитам и ВИЧ.

Для определения параметров кровоснабжения конечности выполнялись функциональные исследования, в частности тредмил-тест (измерение дистанции безболевой ходьбы) согласно рекомендациям TASC II [2]. Верификация диагноза проводилась при помощи дистальной ангиографии нижних конечностей.

В условиях операционной под инфильтрационной анестезией через кожный разрез на уровне середины голени производили биопсию медиальной головки икроножной мышцы размером 0,5×0,5×0,5 см. Поперечные парафиновые срезы ППСМТ окрашивали гематоксилином и эозином для определения морфометрических параметров мышечных волокон. Трихром по Маллори применен для определения доли соединительной ткани. Иммуногистологические исследования выполняли с использованием моноклональных антител к CD34 для установления капиллярной плотности (КП) — количества капилляров и артериол, проходящих на одно мышечное волокно (клон QBEnd/10, «Novocastra», Великобритания), ядерному антигену пролиферирующих клеток (Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA, клон PC10, «Dako», Дания), миогенину для визуализации активированных миосателлитов (клон F5D, «Dako», Дания), эффекторной каспазе-3 (клон E87, «Abcam», Великобритания). Выбор антител был обусловлен необходимостью маркировать в тканевых образцах ключевые белки, свидетельствующие о событиях повреждения и (или) регенерации.

Количественные морфометрические показатели выражали в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль). Статистический анализ результатов проводили с помощью U-критерия Манна—Уитни в программе Statistica 8.0. с уровнем значимости $p < 0,05$.

В связи с этическими ограничениями получения тканевого материала икроножных мышц от добровольцев в качестве контрольных образцов ($n=4$) был взят секционный материал у умерших от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, без атеросклеротического поражения ветвей аорты.

Результаты

Пациенты, включенные в исследование ($n=44$) по нозологической форме, приведшей к ХОЗНК, распределились

следующим образом: атеросклероз сосудов нижних конечностей — 21, причем у 13 было выявлено поражение артерий дистальных сегментов, а у 8 — так называемое многоэтажное поражение с вовлечением и проксимального сегмента; синдром Лериша был диагностирован у 12 больных; болезнь Бюргера — у 7; поражение периферических сосудов при неспецифическом аortoартериите — у 4.

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $54 \pm 9,8$ года. При раздельном рассмотрении пациентов с атеросклерозом и аутоиммунным поражением сосудов разница средних возрастов составила около 8 лет — $56 \pm 7,8$ и $48 \pm 12,6$ года соответственно, что укладывается в общие представления о периодах развития клинически значимых окклюзий при этих нозологических формах. Средняя длительность заболевания составила 4 ± 3 года с диапазоном от 0,5 до 15 лет.

Ранжирование пациентов по степеням заболевания согласно действующей классификации хронической артериальной недостаточности Покровского—Фонтейна приведено в табл. 1. Большая часть заболевших на момент обращения к врачу входила в группу со степенью тяжести ИБ — 77%, при которой без боли в икроножных мышцах пациент проходит не более 200 м. Показатель «лодыжечно-плечевой индекс» (ЛПИ) коррелировал с приведенным распределением пациентов по степеням тяжести. Следует отметить, что в основу клинической классификации степени тяжести заложен субъективный критерий (ощущение боли). Учитывая, что не менее чем у $2/3$ пациентов диагностирована одна степень тяжести артериальной недостаточности, а у пациентов с трофическими нарушениями (IV степень, $n=3$) на тредмил-тесте установлена III степень, патоморфологические изменения в икроножной мышце рассмотрены в целом для каждого варианта патологии без учета степени тяжести.

Совокупность процессов гипоксического повреждения, некроза и параллельно протекающих явлений внутриклеточной и клеточной регенерации приводит к сдвигу важных морфометрических параметров, характеризующих состояние мышечной ткани (табл. 2). Некротически измененные мышечные волокна, вероятно, вследствие длительно протекающего процесса повреждения не могли быть достоверно определены в гистологических препаратах. Несмотря на различный генез поражения сосудов, па-

Таблица 1. Распределение пациентов по степени хронической артериальной недостаточности

Table 1. Distribution of patients according to the degree of chronic ischemia

Группа	Клинический вариант	Степень	Средняя дистанция безболевой ходьбы, м
Атеросклероз сосудов нижних конечностей ($n=33$)	Поражение артерий дистальных сегментов ($n=13$)	ИБ — 10, III — 2 (боли в покое), IV — 1 (некротические изменения)	87 ± 57
	«Многоэтажное» поражение ($n=8$)	ИБ — 5, III — 2 (боли в покое), IV — 1 (некротические изменения)	$66,5 \pm 51,5$
	Синдром Лериша ($n=12$)	ИБ — 9, III — 3 (боли в покое)	$88,8 \pm 58$
Аутоиммунное поражение сосудов ($n=11$)	Неспецифический аortoартериит ($n=4$)	ИБ — 4	80 ± 32
	Болезнь Бюргера ($n=7$)	ИБ — 6, IV — 1 (некротические изменения)	108 ± 67
Всего ($n=44$)		ИБ — 34, III — 7, IV — 3	$86,7 \pm 55,5$

Таблица 2. Морфометрические показатели поперечнополосатой скелетной мышечной ткани медиальной головки икроножной мышцы

Table 2. Morphometric parameters of the striated skeletal muscle tissue of the gastrocnemius medial head

Группа	Клинический вариант	Капиллярная плотность	Площадь поперечного сечения мышечного волокна, мкм ²	Доля центрально-ядерных мышечных волокон, %	Доля соединительной ткани, %
Атеросклероз сосудов нижних конечностей (n=33)	Поражение артерий дистальных сегментов (n=13)	2,03 (1,82; 2,12)	1988,14 (1466,65; 2919,09)	2,82 (1,63; 6,52)	2,42 (2,11; 3,76)
	«Многоэтажное» поражение (n=8)	1,71 (1,49; 1,84)	2083,48 (1368,81; 2924,51)	3,25 (2,07; 5,71)	3,64 (2,51; 4,91)
	Синдром Лериша (n=12)	1,85 (1,64; 2,13)	1986,59 (1472,15; 2673,56)	2,10 (1,90; 5,25)	3,76 (1,90; 4,61)
Аутоиммунное поражение сосудов (n=11)	Неспецифический аортоартерит (n=4)	1,75 (1,55; 2,37)	2293,07 (1674,09; 3045,63)	3,54 (2,47; 10,51)	4,50 (2,82; 5,29)
	Болезнь Бюргера (n=7)	2,05 (1,63; 2,11)	2300,06 (1533,20; 3215,68)	4,85 (3,34; 15,55)	2,58 (2,32; 2,71)
Всего больных	n=44	1,88 (1,59; 2,12)	2019,29 (1753,34; 2594,09)	3,25 (1,92; 6,52)	2,96 (2,10; 4,34)
Контроль	n=4	2,75 (2,42; 3,39)	2626,69 (1786,65; 3501,21)	0,00 (0,00; 1,61)	0,20 (0,05; 0,72)

Примечание. Все показатели статистически значимо различаются от контроля при $p < 0,05$.

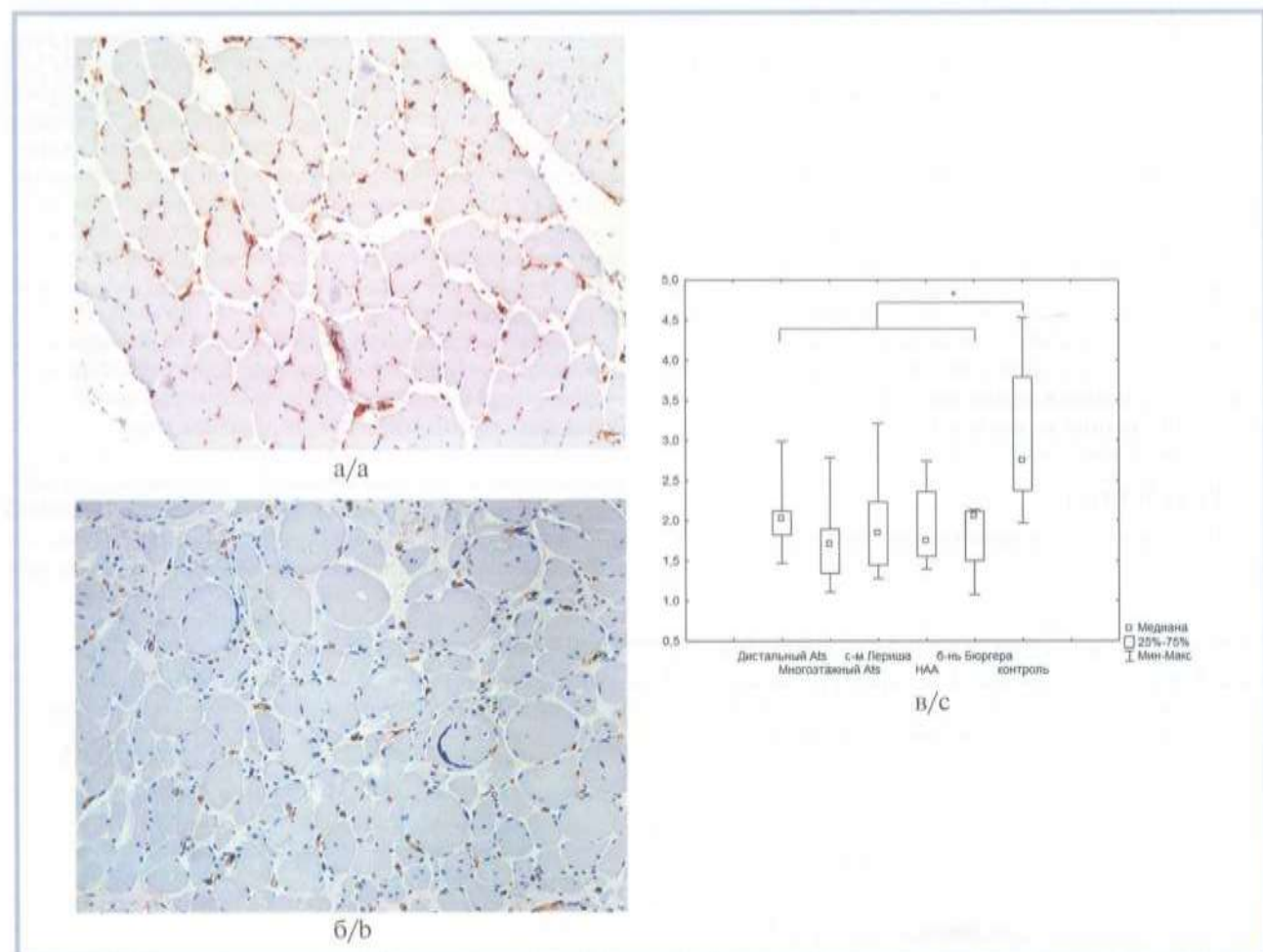


Рис. 1. Капиллярная плотность в гистологических срезах медиальной головки икроножных мышц.

а — контроль; б — пациент с «многоэтажным» атеросклерозом, стаж заболевания 6 лет; в — морфометрические данные; * — различия значимы при $p < 0,05$. НАА — неспецифический аортоартерит. а, б — иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34, окраска гематоксилином. $\times 100$.

Fig. 1. Capillary density in the histological sections of the gastrocnemius medial head.

а — control; б — a patient with multi-stage atherosclerosis, the disease history is 6 years; в — morphometric data; * — the differences are significant at $p < 0,05$. NSAA — nonspecific aortoarteritis. а, б — immunohistochemical reaction with anti-CD34 antibodies, finishing hematoxylin staining, $\times 100$.

параметры ППСМТ у пациентов с ХОЗНК меняются схожим образом без статистически значимых различий между нозологическими формами.

При всех формах ХОЗНК наблюдается снижение капиллярной плотности по сравнению с контролем (рис. 1). В условиях хронической ишемии при всех нозологических формах ХОЗНК установлено нарастание гетероморфии мышечных волокон, проявляющейся в том числе снижением площади их поперечного сечения (рис. 2), сопровождаемое увеличением variability их размеров и форм. Происходящая атрофия может быть связана с истощением регенераторного потенциала ППСМТ на фоне постоянного гипоксического повреждения, а также с гипоксией, индуцируемой активацией апоптоза, о чем свидетельствуют результаты иммуногистохимической реакции с антителами к каспазе-3 (рис. 3, а, б).

Прогрессирующая гибель и атрофия мышечных волокон сопровождаются репаративной регенерацией, которая проявляется формированием на месте гибнущих мышеч-

ных волокон очагов-регенератов, состоящих из мышечных волокон небольшого диаметра, мышечных трубочек и миосателлитцитов с миогенин-положительными ядрами (см. рис. 3, в, г).

Внутриклеточная регенерация мышечных волокон проявляется увеличением количества центральноядерных мышечных волокон (см. рис. 2), кроме того, в образцах мышц пациентов наблюдается позитивная реакция с антителами к PCNA в ядрах клеток рабдомиогенного дифференцирования, но также в существенном количестве в эндотелиоцитах и клетках стромы (см. рис. 3, д, е). ППСМТ пациентов с аутоиммунным поражением сосудов характеризуется формированием менее зрелых регенератов с высокой долей PCNA⁺ ядер. Обнаруженные явления свидетельствуют о постоянно активированной регенерации ППСМТ на фоне повторяющихся циклов гипоксического повреждения, результатом которой могут являться прогрессирующий эндомизиниальный фиброз (рис. 4) и липондоз.

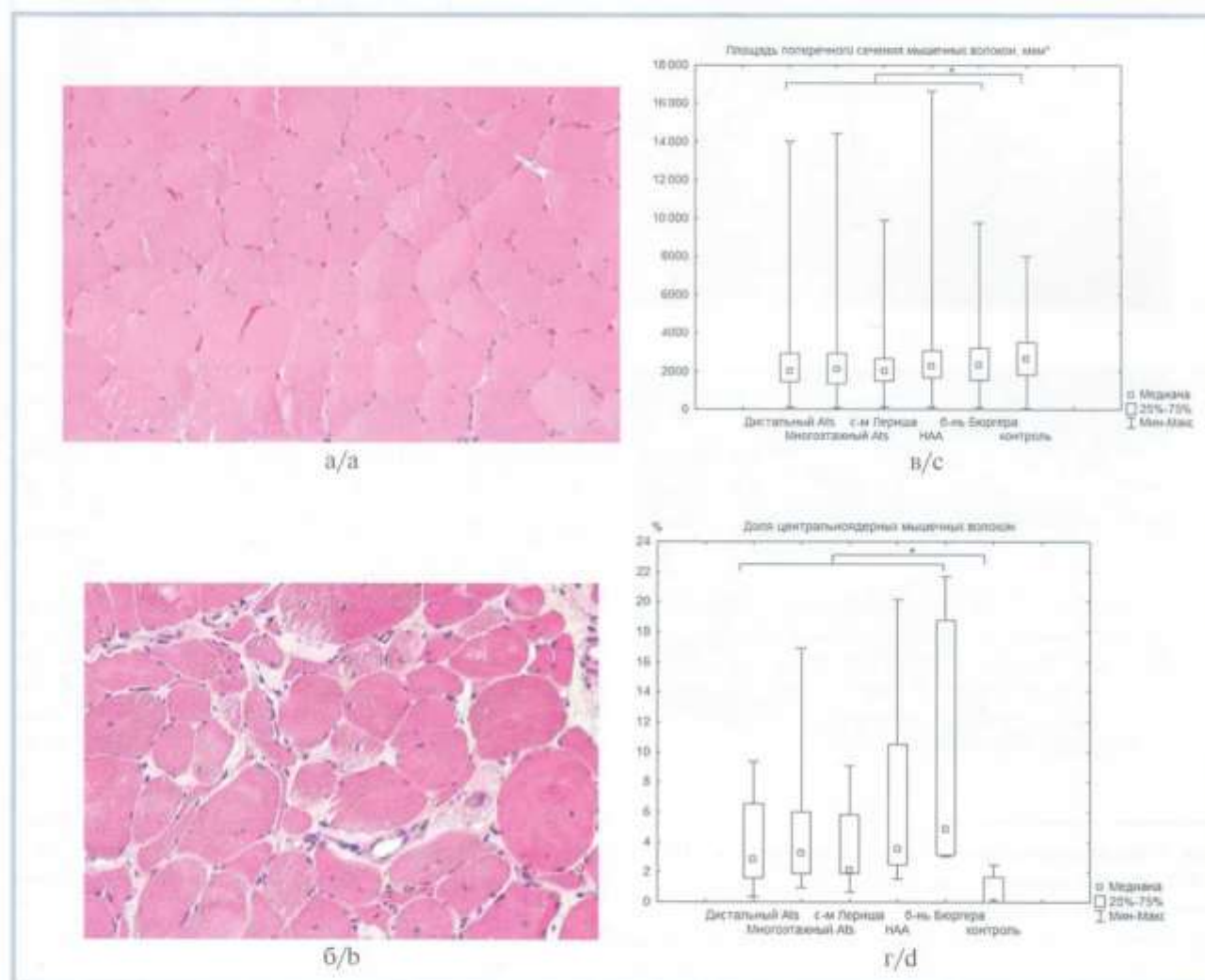


Рис. 2. Площадь поперечного сечения мышечных волокон, доля центральноядерных мышечных волокон.

а — контроль; б — пациент с «многоэтажным» атеросклерозом, стаж заболевания 6 лет; в, г — морфометрические данные. * — различия значимы при $p < 0,05$. HAA — неспецифический аортоартериит. а, б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$.

Fig. 2. Cross-sectional muscle fiber area (CSMFA) and the proportion of centrinucleated muscle fibers (CNMFs).

а — control; б — a patient with multi-stage atherosclerosis, the disease history is 6 years; в, г — morphometric data; * — the differences are significant at $p < 0.05$. NSAA — nonspecific aortoarteritis. а, б — H&E; $\times 120$.

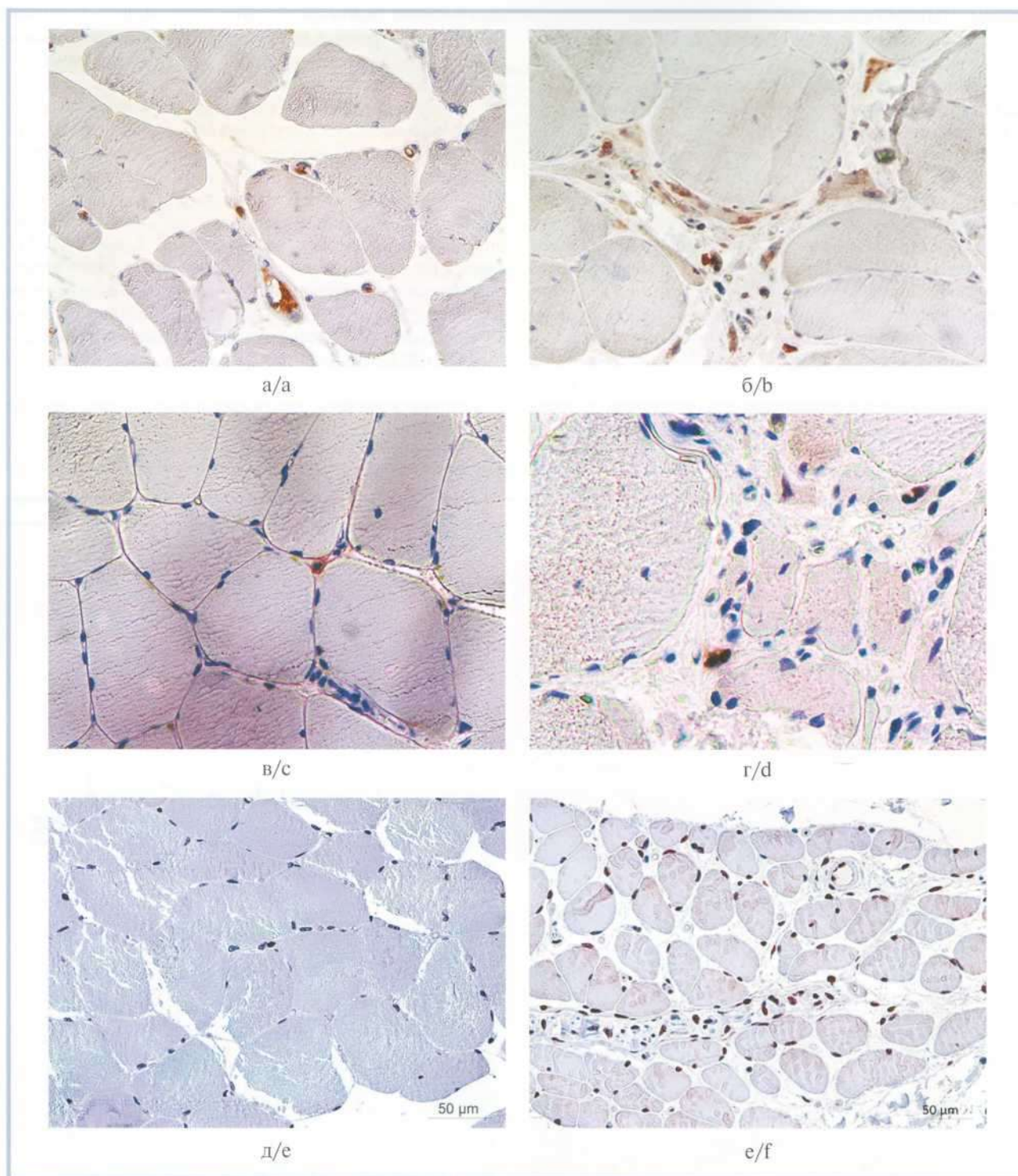


Рис. 3. Иммуногистохимическая характеристика ППСМТ у пациентов с ХОЗНК.

а, б — реакция с антителами к каспазе-3; в, г — реакция с антителами к миогенину; д, е — реакция с антителами к PCNA. а, в, д — контроль. Докраска гематоксилином. а—г — $\times 200$, д, е — $\times 100$.

Fig. 3. Immunohistochemical characteristics of CSMFA in patients with CLLODs.

а, б — reaction with anti-caspase-3 antibodies; в, г — reaction with anti-myogenin antibodies; д, е — reaction with anti-PCNA antibodies. а, в, д — control. Finishing hematoxylin staining; а—г $\times 200$, е, ф $\times 100$.

Обсуждение

Капиллярная плотность рассматривается исследователями как одна из морфофункциональных видоспецифичных констант, позволяющих обеспечить оптималь-

ный уровень оксигенации мышечной ткани и прямо коррелирующий с ним [11, 12]. При помощи электронной микроскопии показано, что у нетренированных молодых людей (22–31 год) этот показатель составляет $1,77 \pm 0,10$,

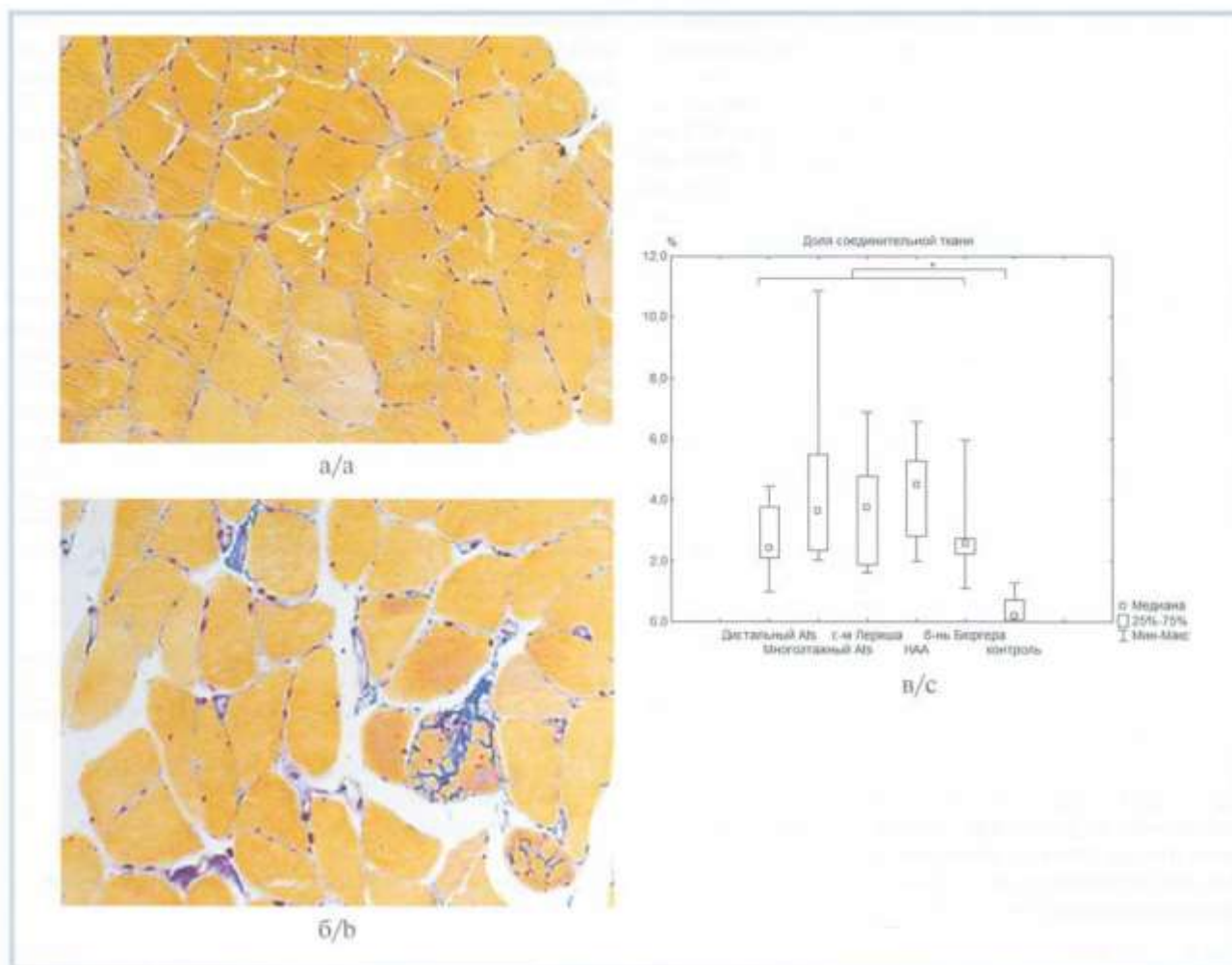


Рис. 4. Доля соединительной ткани в гистологических срезах медиальной головки икроножных мышц.

а — контроль; б — пациент с синдромом Лериша, стаж заболевания 15 лет; в — морфометрические данные, * — различия значимы при $p < 0.05$. НАА — неспецифический аортоартериит, а, б — окраска по Маллори, $\times 100$.

Fig. 4. The proportion of connective tissue in the histological sections of the gastrocnemius medial head.

а — control; б — a patient with Leriche's syndrome, the disease history is 15 years; в — morphometric data; * — the differences are significant at $p < 0.05$. NSAA — nonspecific aortoarteritis, а, б — Mallory's trichrome staining, $\times 100$.

а у спортсменов — 2.49 ± 0.08 [11]. Установлено, что у женщин (четырёхглавая мышца) этот показатель несколько больше — 3.04 ± 0.17 и 4.42 ± 0.31 соответственно [13]. Таким образом, капиллярная плотность является весьма вариабельной, ее величина может зависеть от кислородного запроса ткани и одновременно быть лимитирующим фактором, определяющим физические возможности конкретного человека [14], в том числе при других ишемических заболеваниях [15]. В литературе имеются данные, свидетельствующие в пользу как уменьшения капиллярной плотности при ХОЗНК, так и увеличения [4]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу первой группы работ, причем установлено, что значимых различий показателя в зависимости от нозологической формы нет. К сожалению, убедительных данных о динамике показателя в ходе длительной прогрессии заболевания пока нет, следует предполагать противоположную динамику изменения капиллярной плотности на этапах суб- и декомпенсации ишемического процесса.

Гипоксическое повреждение ППСМТ приводит к активации внутриклеточной и клеточной регенерации.

Морфометрическим признаком первой являются измеряемые показатели увеличения объема саркоплазмы, детектируемого как средняя площадь мышечного волокна, и появление мышечных волокон с центрально расположенными ядрами. По нашим данным, количество таких волокон увеличивается у пациентов в 2–4 раза, а при болезни Бюргера — в 5–6 раз по сравнению с сопоставимым контролем. Высказано предположение, что эти показатели могут служить морфологическими маркерами ответа мышечной ткани на лечение, в частности при гипотиреозной миопатии [16]. Кроме того, считается, что нарушение позиционирования ядер в волокне, связанное с перестройкой цитоскелета, может приводить к изменению сократительной способности волокна [17]. Диагностическая трактовка этого явления у исследователей не вызывает разногласий, однако его механизм остается дискуссионным [18]. Современные исследования не отрицают возможности пролиферации так называемых постмитотических ядер мышечных волокон, показанной у многих животных, в том числе млекопитающих [19]. Считается, что усиление пролиферации в ответ на повреждение

на уровне ткани можно расценивать как неспецифический признак реактивного состояния ткани, в том числе регенерации [20].

PCNA является вспомогательным белком для α - и γ -ДНК-полимераз, которые принимают участие в репликации ДНК и репаративном ресинтезе ДНК. Позитивная иммуногистохимическая реакция к PCNA трактуется как маркер входа клетки в G1/S-фазы клеточного цикла, а также может указывать на активацию внутриклеточной регенерации [21]. Уровни синтеза PCNA и Ki-67 — другого маркера пролиферации, синтезируемого во всех фазах клеточного цикла, кроме G0, могут отличаться в различных тканях и при разных патологических процессах, однако между ними наблюдается положительная корреляционная связь при репаративном рабдомиогенезе [22]. При использовании аутопсийного материала в качестве контроля операционному необходимо учитывать, что со временем иммунореактивность PCNA может снижаться, что потребует калибровки реакции [23].

Активация клеточных источников восстановления ППСМТ сопровождается их пролиферацией, индукцией дифференцировки путем повышения синтеза в них мышечных транскрипционных факторов Myf5 и миогенина с последующим слиянием и образованием молодых мышечных волокон. Принято считать, что результат репаративного процесса в мышцах напрямую связан с соотношением провоспалительных и противовоспалительных молекул в области повреждения, в том числе гипоксического [24]. У пациентов с ХОЗНК даже в случае выполнения фармакологической или хирургической реваскуляризации фактор ишемии, имеющий отношение к атеросклерозу или аутоиммунному поражению сосудистой стенки, не исключается полностью. В связи с этим закономерно,

что степень фиброза скелетных мышц нижних конечностей коррелирует с длительностью заболевания и выраженностью артериальной недостаточности [25], что подтверждается и неинвазивными методами визуализации [26, 27]. Полученные морфометрические данные свидетельствуют о гипертрофии эндо- и перимизия.

Заключение

По всем изученным количественным патогистологическим параметрам установлена статистически значимая разница между контрольными биоптатами и биоптатами пациентов с ХОЗНК без значимых различий между нозологиями и группами нозологий. Гистогенетические закономерности повреждения, реактивности и регенерации ППСМТ едины независимо от вызвавшего хроническую ишемию фактора. Динамика наблюдаемых процессов может существенно отличаться при разной длительности заболевания и наличии аутоиммунного компонента патоморфогенеза, установление которых представляет значительные трудности.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.П. Киясов, А.В. Максимов
Сбор и обработка материала — М.О. Мавликеев, М.В. Плотноков
Статистическая обработка — М.О. Мавликеев
Написание текста — Р.В. Деев, М.О. Мавликеев
Редактирование — Р.В. Деев

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pipinos I, Judge A, Seisby J, Zhu Z, Swanson S, Nella A, Dodd S. The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: part I. Functional and histomorphological changes and evidence for mitochondrial dysfunction. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;41(6):481-489. <https://doi.org/10.1177/1538574407311106>
- Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(suppl S):5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
- Pipinos I, Judge A, Selsby J, Zhu Z, Swanson S, Nella A, Dodd S. The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: Part 2. Oxidative stress, neuropathy, and shift in muscle fiber type. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42(2):101-112. <https://doi.org/10.1177/1538574408315995>
- McDermott M, Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Kosmac K, Leeuwenburgh C, Peterson C, Saini S, Sufit R. Skeletal muscle pathology in peripheral artery disease: a brief review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2577-2785. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313831>
- Cluff K, Miserlis D, Naganathan GK, Pipinos H, Koutakis P, Samal A, McComb RD, Subbiah J, Casale GP. Morphometric analysis of gastrocnemius muscle biopsies from patients with peripheral arterial disease: objective grading of muscle degeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(3):R291-299. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2012>
- Weiss D, Casale G, Koutakis P, Nella A, Swanson S, Zhu Z, Miserlis D, Johanning J, Pipinos I. Oxidative damage and myofiber degeneration in the gastrocnemius of patients with peripheral arterial disease. *J Transl Med*. 2013;11(1):230. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-230>
- McGuigan M, Bronks R, Newton R, Sharman M, Graham J, Cody D, Kraemer W. Muscle fiber characteristics in patients with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(12):2016-2021. <https://doi.org/10.1097/00005768-200112000-00007>
- Askew C, Green S, Walker P, Kerr G, Green A, Williams A, Febbraio M. Skeletal muscle phenotype is associated with exercise tolerance in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2005;41(5):802-807. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.01.037>
- Steinacker J, Opitz-Gress A, Baur S, Lormes W, Bolkart K, Sunder-Plassmann L, Liewald F, Lehmann M, Liu Y. Expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2000;31(3):443-449. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.102848>
- Qadara M, Terenzi D, Verma S, Al-Omran M, Hess D. Concise review: cell therapy for critical limb ischemia: an integrated review of preclinical and clinical studies. *Stem Cells*. 2018;36(2):161-171. <https://doi.org/10.1002/stem.2751>
- Brodal P, Ingier F, Hermansen L. Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained men. *Am J Physiol*. 1977;232(6):H705-712. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1977.232.6.H705>
- Robbins J, Schuyler J, Duschka B, Allen J, Kraus W, Regenstein J, Hiatt W, Annex B. Relationship between leg muscle capillary

- density and peak hyperemic blood flow with endurance capacity in peripheral artery disease. *J Appl Physiol*. 1985;111(1):81-86. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00141.2011>
13. Ingjer F, Brodal P. Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1978;38(4):291-299. <https://doi.org/10.1007/BF00423112>
 14. Moro T, Brightwell C, Phalen D, McKenna C, Lane S, Porter C, Volpi E, Rasmussen B, Fry C. Low skeletal muscle capillarization limits muscle adaptation to resistance exercise training in older adults. *Exp Gerontol*. 2019;127:110723. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110723>
 15. Duscha B, Kraus W, Keteyian S, Sullivan M, Green H, Schachar F, Pippen A, Brawner C, Blank J, Annex B. Capillary density of skeletal muscle: A contributing mechanism for exercise intolerance in class II–III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1956-1963. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00101-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00101-1)
 16. McKeran R, Ward P, Slavin G, Pauldoi E. Central nuclear counts in muscle fibres before and during treatment in hypothyroid myopathy. *J Clin Pathol*. 1979;32(3):229-233. <https://doi.org/10.1136/jcp.32.3.229>
 17. Roman W, Gomes E. Nuclear positioning in skeletal muscle. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;82:51-56. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2017.11.005>
 18. Partridge T. Cells that participate in regeneration of skeletal muscle. *Gene Ther*. 2002;9(11):752-753. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301764>
 19. Grounds M, White J, Rosenthal N, Bogoyevitch M. The role of stem cells in skeletal and cardiac muscle repair. *J Histochem Cytochem*. 2002;50(5):589-610. <https://doi.org/10.1177/002215540205000501>
 20. Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsiliers M. Muscle regeneration: cellular and molecular events. *In vivo*. 2009;23:779-796.
 21. Maga G, Hubscher U. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners. *J Cell Sci*. 2003;116(15):3051-3060. <https://doi.org/10.1242/jcs.00653>
 22. Chinzei N, Hayashi S, Ueha T, Fujishiro T, Kanzaki N, Hashimoto S, Sakata S, Kihara S, Haneda M, Sakai Y, Kuroda R, Kurosaka M. P21 deficiency delays regeneration of skeletal muscular tissue. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125765>
 23. Wolf H, Dittrich K. Detection of proliferating cell nuclear antigen in diagnostic histopathology. *J Histochem Cytochem*. 1992;40(9):1269-1273. <https://doi.org/10.1177/40.9.1354677>
 24. Tidball J. Mechanisms of muscle injury, repair, and regeneration. *Compr Physiol*. 2011;1(4):2029-2062. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100092>
 25. Cong G, Cui X, Ferrari R, Pipinos I, Casale G, Chattopadhyay A, Sachdev U. Fibrosis distinguishes critical limb ischemia patients from claudicants in a transcriptomic and histologic analysis. *J Clin Med*. 2020;9(12):3974. <https://doi.org/10.3390/jcm9123974>
 26. Lin Y, Chuang W, Wei F, Yeh C, Tinhofer I, Al Deek N, Fu T, Ng S, Chang T, Cheung Y, Ng S, Juan Y. Peripheral arterial disease: the role of extracellular volume measurements in lower limb muscles with MRI. *Eur Radiol*. 2020;30(7):3943-3950. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06730-y>
 27. Agarwal I, Arnold A, Glazer N, Barasch E, Djousse L, Fitzpatrick A, Gottdiener J, Ix J, Jensen R, Kizer J, Rimm E, Siscovick D, Tracy R, Wong T, Mukamal K. Fibrosis-related biomarkers and large and small vessel disease: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):539-546. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.020>

Поступила 30.08.2021

Received 30.08.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Возможности морфологической диагностики амилоида в биоптатах подкожной жировой клетчатки

© Е.А. СТЕПАНОВА

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Ретроспективный анализ результатов гистологического исследования биоптатов подкожной жировой клетчатки (ПЖК) со сравнением диагностической ценности изготовленных различными способами препаратов.

Материал и методы. Проведен отбор и анализ результатов биопсийных исследований с одновременным изготовлением двух разных видов гистологических препаратов (раздавленные нативные препараты, срезы с парафиновых блоков) из биоптатов ПЖК живота от 118 пациентов. В каждом случае гистологические препараты были окрашены конго красным и исследованы в поляризованном свете параллельно с позитивным контролем. Критерием амилоида являлась способность конгофильных депозитов к двойному лучепреломлению с характерным спектром свечения при исследовании в поляризованном свете.

Результаты. Показана высокая диагностическая ценность нативных препаратов по сравнению со срезами с парафиновых блоков. Сформулированы преимущества разных видов гистологических препаратов, изготовленных из биоптатов ПЖК.

Заключение. Биоптаты подкожной жировой клетчатки отличаются минимальным риском для пациента, простотой забора, являются частым объектом для скрининговых биопсий. Диагностическая ценность исследования ПЖК, помимо типа амилоида, зависит от объема, качества и способа обработки биоптата. Наиболее информативным является исследование в поляризованном свете окрашенных конго красным раздавленных нативных препаратов.

Ключевые слова: амилоидоз, амилоид, биопсия, подкожная жировая клетчатка, раздавленные препараты, нативные препараты, скрининговая биопсия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Степанова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7760-5858>

Автор, ответственный за переписку: Степанова Е.А. — e-mail: elena_stepanova99@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Степанова Е.А. Возможности морфологической диагностики амилоида в биоптатах подкожной жировой клетчатки. *Архив патологии*. 2022;84(1):14–20. <https://doi.org/10.17116/patol20228401114>

Possibilities of morphological diagnosis of amyloid in the subcutaneous adipose tissue biopsy specimens

© Е.А. STEPANOVA

V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To retrospectively analyze the results of histological examination of subcutaneous adipose tissue (SAT) biopsy specimens versus the diagnostic value of drugs manufactured by different procedures.

Material and methods. The investigators selected and analyzed the results of biopsy studies with the simultaneous production of two different types of tissue specimens (squashed native specimens, sections from the paraffin blocks) from the abdominal SAT biopsy specimens obtained from 118 patients. In each case, the tissue specimens were stained with Congo red and examined in polarized light, concurrently using the positive control. The criterion for amyloid was the ability of congophilic deposits to birefringence with a characteristic luminescence spectrum when examined in polarized light.

Results. Compared to the sections from the paraffin blocks, the native specimens were shown to be of high diagnostic value. The advantages of different types of tissue samples made from SAT biopsy specimens were formulated.

Conclusion. The SAT biopsy specimens are characterized by the minimal risk to a patient and by the easy way of sampling and are a frequent subject for screening biopsies. In addition to the type of amyloid, the volume, quality, and method of processing the biopsy specimen are responsible for the diagnostic value of SAT examination. The study of squashed native specimens stained with Congo red is most informative when using polarized light.

Keywords: amyloidosis, amyloid, biopsy, subcutaneous adipose tissue, squashed specimens, native specimens, screening biopsy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Stepanova E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7760-5858>

Corresponding author: Stepanova E.A. — e-mail: elena_stepanova99@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Stepanova E.A. Possibilities of morphological diagnosis of amyloid in the subcutaneous adipose tissue biopsy specimens. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):14–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2022840114>

Амилоидоз, согласно номенклатуре Международного общества по изучению амилоидоза (International Society of Amyloidosis; ISA), в рамках медицинской практики рассматривают как группу заболеваний, вызванных отложением и процессом образования (поправка внесена в 2020 г.) амилоидных фибрилл. Амилоид — патологический депозит специфических агрегатов фибриллярных белков с определенными микроскопическими свойствами [1, 2].

Достоверная диагностика амилоидоза базируется на выявлении амилоида при морфологическом исследовании [3, 4], при этом «золотым стандартом» является исследование в поляризованном свете окрашенных конго красным гистологических препаратов. Критерий депозита амилоида — способность конгофильных депозитов к двойному лучепреломлению с характерным спектром свечения при исследовании в поляризованном свете [1–5]. Однако следование «золотому стандарту» в рутинной практике требует определенного оснащения лаборатории, специфических навыков и опыта работы врачей и лаборантов. Среди прочего необходимо располагать достаточным количеством позитивных контролей, учитывать различные необычные эффекты, например эффект «поляризационной тени» [5] при исследовании в поляризованном свете.

В зависимости от характера поражения внутренних органов выделяют системные и локальные формы амилоидоза [1, 2]. На основе идентификации белка-предшественника выделяют 36 типов амилоида, 18 из которых относятся к системным формам [1]. Возможны сочетания различных форм [6]. Наиболее корректное определение типа депозитов осуществляется с помощью методов масс-спектрометрии и иммуноэлектронного исследования [4, 7]. Истинная распространенность для большинства форм амилоидоза достоверно неясна, при этом количество недиагностированных амилоидозов все еще остается значительным [8, 9].

В то время как выбор места забора биоптата для локальных форм амилоидоза ограничен клиническим поражением органов, для системных форм амилоидоза можно исследовать биопсию иных локализаций, включая подкожную жировую клетчатку (ПЖК) [4, 10–12]. ПЖК является хорошим объектом для скрининга для системного амилоидоза. Процесс взятия биоптата ПЖК отличается минимальным риском для пациента, простотой забора в случае как инцизионной [10], так и аспирационной биопсии [11, 12]. В основном на исследование забирают фрагменты ПЖК живота, однако, по собственным данным, ПЖК верхней трети бедра и плеча не менее информативна.

Депозиты амилоида характеризуются неравномерным расположением и различным объемом. Для полуколичественной оценки объема депозитов в гистологических препаратах можно применять несколько шкал. Например, с делением на 3 степени: первой степени соответствует малое (+), второй — умеренное (++), а третьей — большое (+++) количество депозитов [10, 13]. Для оценки натив-

ных препаратов с раздавленной ПЖК В. Hazenberg и соавт. [12] разработали шкалу с делением на 4 степени: первая степень (CR 1+) означает минимальное количество депозитов с объемом поражения <1%; вторая степень (CR 2+) — небольшое количество депозитов (от 1 до 10%); третья степень (CR 3+) — умеренное количество депозитов (от 10 до 60%); четвертая степень (CR 4+) — обилие депозитов (>60%); отсутствие депозитов — CR 0 (рис. 1). Увеличение количества исследованных фрагментов ПЖК напрямую коррелирует с возможностью выявления депозитов амилоида в случае их наличия [14].

Диагностическая ценность биоптата ПЖК зависит от типа амилоидоза, качества и способа обработки материала, количества исследованных фрагментов [14]. Чувствительность исследования ПЖК достигает 84% для AA-амилоидоза [12], 100% для AL-амилоидозов, 15–45% для ATTR- амилоидозов [15].

Учитывая, что стандартным методом исследования является изготовление парафинового блока, необходимо сравнение диагностической ценности нативных препаратов, изготовленных путем раздавливания ткани, и срезов с парафиновых блоков.

Цель работы — сравнение диагностической ценности биоптатов подкожной жировой клетчатки при различном способе изготовления гистологических препаратов.

Материал и методы

Проведены отбор и анализ результатов биопсийных исследований ПЖК живота 118 пациентов в возрасте от 29 до 99 лет (средний возраст 64 года), из них 63 (53%) женщины, 55 (47%) мужчин, у которых был клинически заподозрен амилоидоз в ходе обследования.

В обследование включены только случаи с одновременным изготовлением двух разных видов гистологических препаратов (нативные препараты, срезы с парафиновых блоков) из присланных образцов ПЖК.

Забор материала осуществляли частично с помощью аспирационной биопсии (13 (11%) случаев), частично (105 (88,9%)) путем хирургического иссечения фрагмента(ов) ткани. Полученный материал немедленно после взятия отмывали от крови в физиологическом растворе и транспортировали в патолого-анатомическое отделение в емкости с физиологическим раствором или (если доставку крупного фрагмента иссеченной клетчатки осуществляли в течение 15–20 мин) в закрытой пустой чистой емкости.

Каждое окрашивание конго красным в случае как нативных препаратов, так и срезов с парафиновых блоков проводили с параллельным исследованием позитивного контроля (позитивный контроль — образец ткани, заведомо содержащий искомое вещество; наличие амилоида в исследованных контролях было дополнительно подтверждено иммуногистохимическим исследованием с экспрессией Р-компонента и масс-спектрометрией); таким образом,

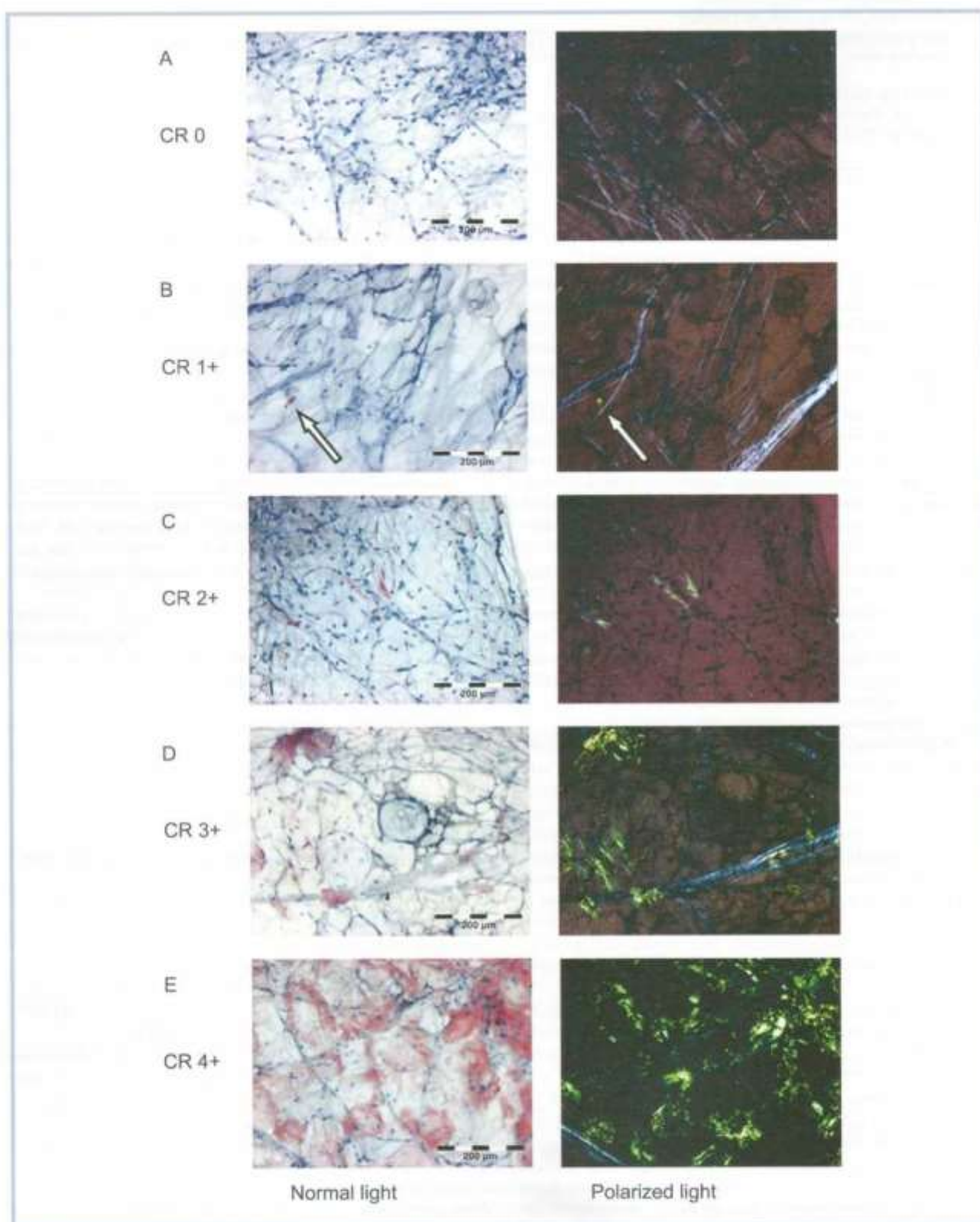


Рис. 1. Примеры оценки окрашенных конго красным препаратов с раздавленной жировой клетчаткой в обычном и поляризованном свете по В. Hazenberg и соавт. [12].

А — степень 0 (CR 0, отсутствие депозитов); В — степень 1 (CR 1+, объем депозитов <1%); С — степень 2 (CR 2+, от 1 до 10%); D — степень 3 (CR 3+, от 10 до 60%); Е — степень 4 (CR 4+, >60%).

Fig. 1. The examples of evaluation of Congo red-stained specimens with squashed adipose tissue in normal and polarized lights according to B.P. Hazenberg et al. [12].

А — grade 0 (CR 0, negative); В — grade 1 (CR 1+, the volume of deposits is < 1%); С — grade 2 (CR 2+, from 1 to 10%); D — grade 3 (CR 3+, from 10 to 60%); Е — Grade 4 (CR 4+, > 60%).

для каждого случая было исследовано 2 вида контроля с аналогичным видом обработки материала.

Нативные препараты изготавливали путем раздавливания небольших (диаметром до 1–4 мм) фрагментов ПЖК между предметными стеклами, при этом в случае аспирационной биопсии дополнительного дробления материала не требовалось, а при инцизионной биопсии более мелкие кусочки забирали из разных участков крупного фрагмента. Для изготовления одного нативного препарата использовали от 1 до 4 фрагментов ткани общим диаметром до 3–5 мм. Количество нативных препаратов в отобранных случаях варьировало от 3 до 13 (в среднем 8). Нативные препараты высушивали при комнатной температуре,

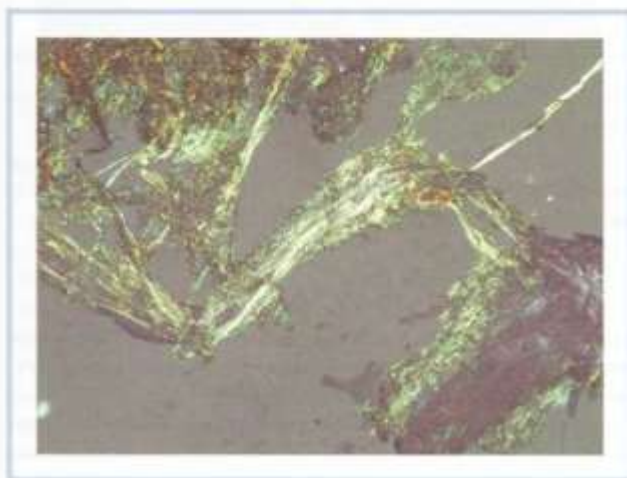


Рис. 2. Нативный препарат с раздавленной жировой клетчаткой; депозиты амилоида CR4+, поляризованный свет. Окраска конго красным, $\times 200$.

Fig. 2. Native specimen with squashed adipose tissue; CR4+ amyloid deposits; polarized light. Congo red staining, $\times 200$.

фиксировали в ацетоне, окрашивали гематоксилином и 1% спиртовым раствором конго красного, дифференцировали в спиртах. Окрашенные конго красным гистологические препараты исследовали в поляризованном свете. Оценивали факт наличия амилоида в интерстиции (**рис. 2**) и стенках кровеносных сосудов (**рис. 3, а, б**). Объем амилоида в интерстиции градировался на 4 степени на основе визуальной шкалы В. Hazenberg и соавт. [12] (**см. рис. 1**). Оценку объема депозитов проводили при увеличении в 200 раз, в случае диффузной формы расположения депозитов указывалась наибольшая и средняя степени, а при очаговой форме — разброс от наименьшей до наибольшей степени.

Для изготовления парафиновых блоков материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, обезжизивали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки по стандартным протоколам. Для каждого из отобранных случаев изготовлен 1 парафиновый блок, в двух случаях — 2 и в одном — 4. На срезах с парафиновых блоков использовали три вида окраски: гематоксилином и эозином в качестве обзорного метода, по методу Ван Гизона и конго красным. Следует отметить, что толщина срезов для окраски конго красным составляла 6–8 мкм, для иных видов окрашивания — не более 4 мкм. Окрашивание конго красным (1% спиртовой раствор) проводили на основе модификации метода Пачлера (Putchler). Окрашенные конго красным гистологические препараты исследовали в поляризованном свете. Оценивали факт наличия амилоида в интерстиции, стенках кровеносных сосудов, нервных стволиках (при наличии) (**рис. 4–6**).

Исследование в поляризованном свете осуществляли на специализированном микроскопе LeicaDM2000 (Великобритания).

Результаты и обсуждение

В нативных препаратах депозиты амилоида выявлены в 37 (31%) из 118 (100%) случаев в возрастной группе

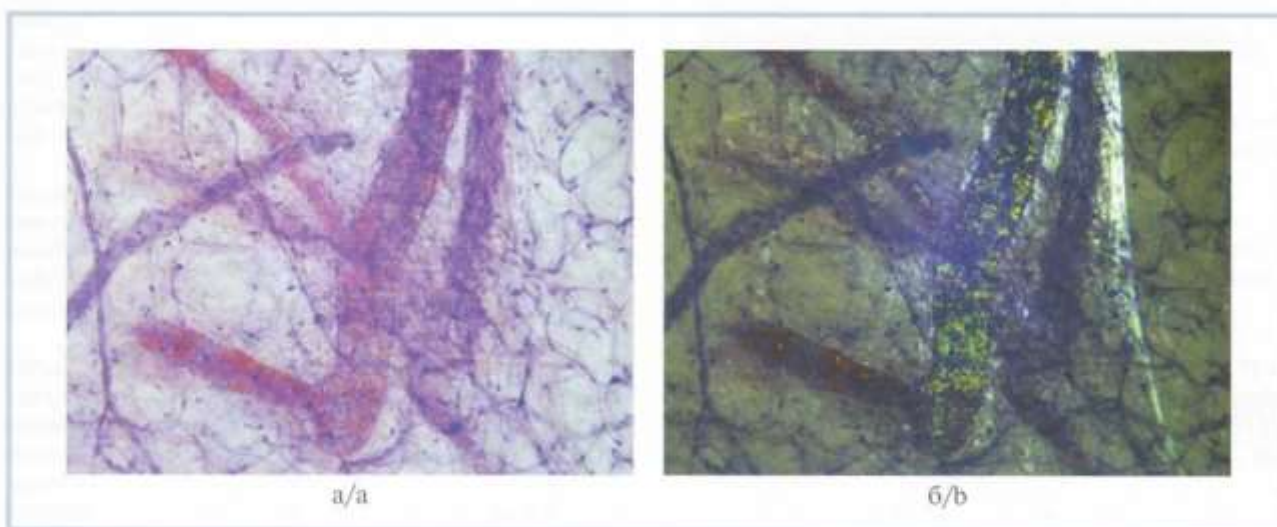


Рис. 3. Нативный препарат с раздавленной жировой клетчаткой; депозиты амилоида в стенках сосудов, обычный свет (а), поляризованный свет (б).

Окраска конго красным, $\times 200$.

Fig. 3. Native specimen with squashed adipose tissue; amyloid deposits in the vessel walls; normal light (a), polarized light (b). Congo red staining, $\times 200$.

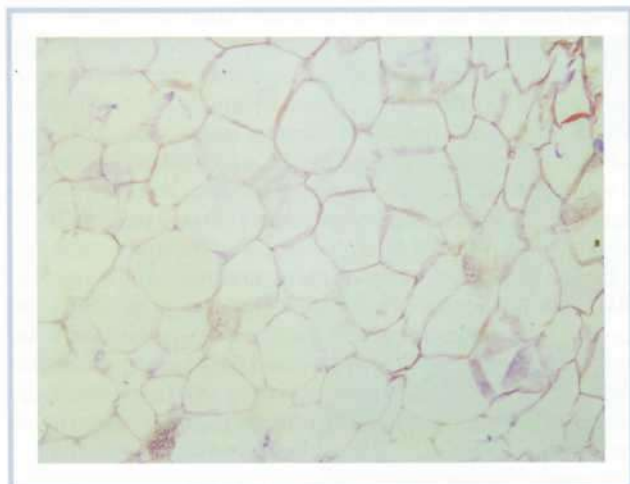


Рис. 4. Жировая ткань, срез с парафинового блока; депозиты амилоида вдоль мембран адипоцитов.

Окраска конго красным, $\times 200$.

Fig. 4. Adipose tissue (the section from the paraffin block); amyloid deposits along the adipocyte membranes.

Congo red staining, $\times 200$.

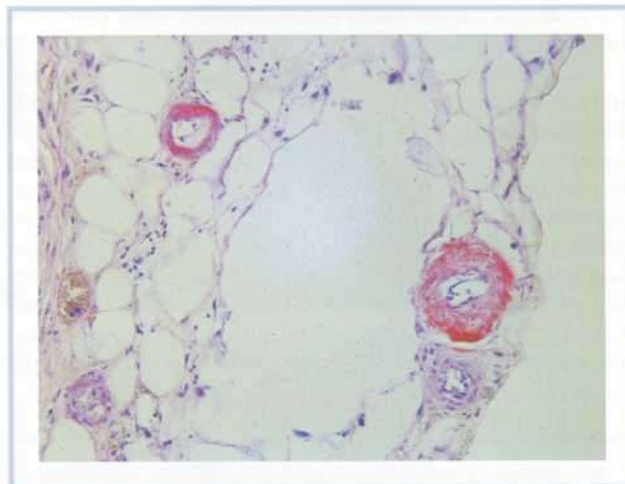


Рис. 5. Жировая ткань, срез с парафинового блока; депозиты амилоида в стенках сосудов.

Окраска конго красным, $\times 200$.

Fig. 5. Adipose tissue, the section from the paraffin block; amyloid deposits in the vessel walls.

Congo red staining, $\times 200$.

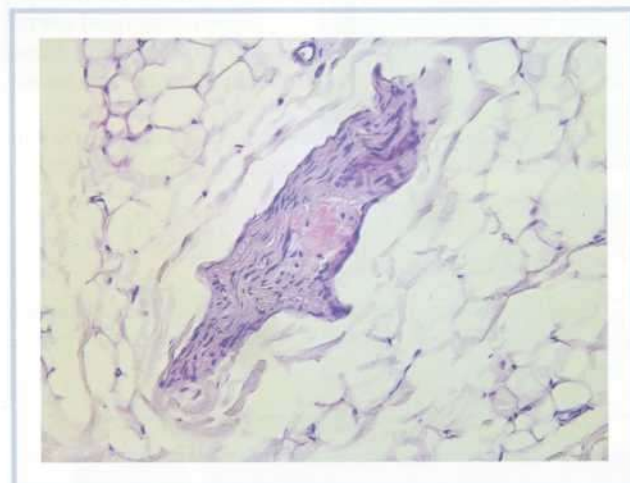


Рис. 6. Жировая ткань, срез с парафинового блока; интраневральный депозит амилоида.

Окраска конго красным, $\times 200$.

Fig. 6. Adipose tissue, the section from the paraffin block; intraneural amyloid deposit.

Congo red staining, $\times 200$.

от 37 до 89 лет (средний возраст 67 лет), в основном у женщин (21,57%); наибольшее количество позитивных случаев (15 (40,5%) из 37) отмечено в возрасте от 60 до 69 лет (средний — 64 года). При этом в 12 случаях количество депозитов было крайне мало (CR 1+, CR 2+, в 1 случае CR 1+, 2+, 3+).

В препаратах со срезами с парафиновых блоков депозиты амилоида были выявлены лишь в 23 (19,4% от общего количества, 62% от количества позитивных нативных препаратов) случаях, при этом в 15 (65% от количества позитивных блоков) — количество депозитов было ничтожно мало и легко могло быть пропущено даже опытным морфологом. В 8 (34,7% от количества позитивных блоков) слу-

чаях депозиты амилоида выявлены в стенках кровеносных сосудов. В 1 (2,7% от количества позитивных блоков) случае выявлен интраневральный депозит.

При отсутствии депозитов амилоида в нативных препаратах в срезах с парафиновых блоков амилоида не выявлено.

Таким образом, информативность нативных препаратов оказалась отчетливо выше таковой препаратов со срезами с парафиновых блоков (см. таблицу).

Причиной низкой информативности срезов с парафиновых блоков, вероятнее всего, является следующее: межтучное вещество в жировой ткани развито слабо, депозиты амилоида располагаются вдоль мембран адипоцитов в виде прослоек неравномерной толщины, при этом на поперечных срезах прослойки могут оказаться чрезвычайно тонкими, фактически неразличимыми глазом даже при большом увеличении, тогда как в нативных препаратах за счет сохранения целостности объекта и эффекта «сложения» становится виден даже минимальный объем депозитов.

Разность между относительно большим объемом депозитов в нативных препаратах и крайне малым количеством или отсутствием депозитов в срезах с парафиновых блоков скорее всего отражает невысокий истинный уровень объема депозитов, что в том числе может характеризовать начальную стадию процесса накопления амилоида.

При исследовании окрашенных конго красным нативных препаратов были выявлены различного рода артефакты, наиболее часто встречались участки имбиции кровью, различные анизотропные частицы неамилоидной природы, участки с недостаточной элиминацией липидов. Участки с искусственными изменениями не оценивались. Для уменьшения количества артефактов немедленно после взятия обязательно тщательная отмывка от крови забранных фрагментов в физиологическом растворе. При этом необходимы предотвращение загрязнения материала инородными частицами, например тканевыми (марля) нитями; адекватное время выдержки в ацетоне в зави-

Соотношение случаев выявленного амилоида в нативных препаратах и срезах с парафиновых блоков

The ratio of detected amyloid cases in the native specimens and in the sections from the paraffin blocks

Объем депозитов в позитивных нативных препаратах	Позитивные случаи на основе исследования нативных препаратов (37, или 100%)	Позитивные случаи на основе исследования срезов с парафиновых блоков	
		количество случаев	доля (и %) от позитивных нативных препаратов
CR 1+, CR 1+,2+ и CR 1+,2+ и 3+	10	2	20
CR 2+ и CR 2+,3+	8	4	50
CR 3+ и CR 3+,4+	7	5	71
CR 4+	12	12	100

симости от толщины препарата; использование подходящих заключающих сред.

Использование в каждом случае позитивного контроля не только исключало ложнонегативные результаты, но благодаря заданной цветовой палитре (оттенку конгофильных структур при исследовании в обычном свете и оттенку спектра свечения в поляризованном свете) способствовало адекватной оценке препаратов.

Наличие гистологически верифицированных депозитов амилоида является объективным подтверждением диагноза амилоидоза, дает возможность адекватно определить тип амилоида на основании идентификации белка-предшественника с помощью дополнительных методов исследования, в первую очередь масс-спектрометрии.

Преимущества нативных препаратов выражены в большей чувствительности по сравнению со срезами с парафиновых блоков, скорости изготовления, возможности оценки скорости и объема накопления депозитов (в долгосрочной перспективе, при повторных взятиях биопсии, на фоне или в отсутствие лечения). К недостаткам можно отнести невозможность «переделки» изготовленного препарата и дополнительного исследования определенного участка препарата. Следует отметить недолгий срок хранения. Из-

готовление данного типа препаратов требует определенных навыков, налаженного технологического процесса в лаборатории, наличия позитивных контролей, опыта в оценке и интерпретации результатов.

Преимущества срезов с парафиновых блоков — стандартный метод исследования, возможность выполнения дополнительных срезов, в том числе для иных методов исследования, однако только в случае большого объема депозитов.

Заключение

Исследование нативных препаратов подкожной жировой клетчатки с целью обнаружения депозитов амилоида является предпочтительным по сравнению с исследованием срезов с парафиновых блоков за счет большей информативности. При наличии достаточного количества забранного материала целесообразно одновременное выполнение и нативных препаратов, и парафиновых блоков.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiya MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217–222. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1835263>
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiya MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215–219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
- Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благорова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е., Гришина Д.А., Гудкова А.Я., Захарова Е.В., Зиновьева О.Е., Моисеева О.М., Никитин С.С., Парфенов В.А., Супонева Н.А., Терешченко С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13–24. Lysenko LV, Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov EI, Gendlin GE, Grishina DA, Gudkova AY, Zakharova EV, Zinovieva OE, Moiseeva OM, Nikitin SS, Parfenov VA, Suponeva NA, Tereshchenko SN. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clinical Pharmacology and Therapy—Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):13–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>
- Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematologica*. 2020;143(4):312–321. <https://doi.org/10.1159/000508022>
- Linke RP. Congo red staining of amyloid: improvements and practical guide for a more precise diagnosis of amyloid and the different amyloidoses. In: *Protein misfolding, aggregation, and conformational diseases*. Springer US; 2006:239–276. https://doi.org/10.1007/0-387-25919-8_12
- Sidiqi M, McPhail ED, Theis JD, Dasari S, Vrana JA, Drosou ME, Leung N, Hayman S, Rajkumar SV, Warsame R, Ansell SM, Gertz MA, Grogan M, Dispenzieri A. Two types of amyloidosis presenting in a single patient: a case series. *Blood Cancer J*. 2019;9(3):30. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0193-9>
- Abildgaard N, Rojek AM, Møller HE, Paalström NB, Nyvold CG, Rasmussen LM, Hansen CT, Beck HC, Marcussen N. Immunoelectron microscopy and mass spectrometry for classification of amyloid deposits. *Amyloid*. 2020;7(1):59–66. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1688289>
- Ichimata S, Hata Y, Hirono K, Yamaguchi Y, Nishida N. Clinicopathological features of clinically undiagnosed sporadic transthyretin cardiac amyloidosis: a forensic autopsy-based series. *Amyloid*. 2021;28(2):125–133. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.1882979>

9. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Tornroth T, Leirisalo-Repo M. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid*. 2008;15(4):262-268. <https://doi.org/10.1080/13506120802524676>
10. Bogov B, Lubomirova M, Kiperova B. Biopsy of subcutaneous fatty tissue for diagnosis of systemic amyloidosis. *Hippokratia*. 2008;12(4):236-239.
11. Hazenberg BP, Limburg PC, Bijzet J, van Rijswijk MH. A quantitative method for detecting deposits of amyloid A protein in aspirated fat tissue of patients with arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(2):96-102. <https://doi.org/10.1136/ard.58.2.96>
12. Hazenberg BP, Bijzet J, Limburg PC, Skinner M, Hawkins PN, Butrimiene I, Livneh A, Lesnyak O, Nasonov EL, Filipowicz-Sosnowska A, Gül A, Merlini G, Wiland P, Ozdogan H, Gorevic PD, Maiz HB, Benson MD, Direskeneli H, Kaarela K, Garceau D, Hauck W, Van Rijswijk MH. Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis. *Amyloid*. 2007;14(2):133-140. Erratum in: *Amyloid*. 2007;14(4):325. <https://doi.org/10.1080/13506120701260224>
13. Takashio S, Izumiya Y, Jinnin M, Yamamuro M, Kojima S, Ihn H, Ogawa H. Diagnostic and prognostic value of subcutaneous tissue biopsy in patients with cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1507-1511. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.059>
14. Gameren IIV, Hazenberg BPC, Bijzet J, Rijswijk MHV. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheumatol*. 2006;54(6):2015-2021. <https://doi.org/10.1002/art.21902>
15. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, Rezk T, Youngstein T, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lachmann HJ, Fontana M, Whelan CJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1905-1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047>

Поступила 28.09.2021

Received 28.09.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Морфологическая характеристика изменений почек при болезни Фабри

© Ю.В. ЛЕРНЕР, Л.В. ЦОЙ, А.Н. ГРИШИНА, В.А. ВАРШАВСКИЙ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Болезнь Фабри — сцепленное с X-хромосомой прогрессирующее лизосомное заболевание, вызванное мутацией в гене, кодирующем фермент альфа-галактозидазу А, и приводящее к внутриклеточному накоплению глоботриазилцерамида (GL-3). Фатальным для больного является поражение почек, проявляющееся микропротеинурией и микроальбуминурией с последующим развитием почечной недостаточности.

Материал и методы. Болезнь Фабри была диагностирована в нашем материале (2014—2018 гг.) в 5 из 600 наблюдений различных заболеваний почек. При изучении биопсийного материала почек при болезни Фабри были использованы светоптический, иммуногистохимический и электронно-микроскопический методы.

Результаты. В гломерулах были отчетливо видны внутрилизосомные включения, миелиновые тела и жировые вакуоли в цитоплазме подоцитов, малые отростки которых преимущественно редуцированы. Мезангиальное пространство расширено, мезангиоциты в состоянии пролиферации, в цитоплазме имеются жировые вакуоли, а также во всех случаях обнаружены депозиты иммунных комплексов, расположенных интрамембранозно и парамезангиально. При иммуногистохимическом исследовании в каждом наблюдении обнаружена фиксация IgG, каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов на гломерулярной базальной мембране очагового гранулярного характера. В 3 случаях обнаружена фиксация фибриногена, в 2 — фиксация IgM и в 1 — IgA и C3-компонента комплемента. Таким образом, можно предположить, что хотя болезнь Фабри и является лизосомной болезнью с отложениями в подоцитах и мезангиоцитах миелиновых тел и жировых вакуолей, однако результаты иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследования не позволяют исключить участие иммунных процессов в развитии повреждения клубочков почек.

Заключение. Болезнь Фабри — редкое лизосомальное заболевание, сопровождающееся отложениями глоботриазилцерамида в подоцитах и мезангиоцитах. Однако при этом нельзя отрицать участие иммунных механизмов в развитии этого заболевания.

Ключевые слова: глоботриазилцерамида, болезнь накопления, почечная недостаточность, иммунофлуоресцентный анализ, электронная микроскопия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лернер Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7070-5303>

Цой Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9072-2311>

Гришина А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4026-6511>

Варшавский В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>

Автор, ответственный за переписку: Лернер Ю.В. — e-mail: julialemer@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лернер Ю.В., Цой Л.В., Гришина А.Н., Варшавский В.А. Морфологическая характеристика изменений почек при болезни Фабри. *Архив патологии*. 2022;84(1):21–26. <https://doi.org/10.17116/patol20228401121>

Morphological characteristics of renal changes in Fabry disease

© YU.V. LERNER, L.V. TSOY, A.N. GRISHINA, V.A. VARSHAVSKY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Fabry disease is an X-linked progressive lysosomal disease caused by a mutation in the gene that encodes the enzyme alpha-galactosidase A and leads to the intracellular accumulation of globotriaosylceramide (GL-3). Kidney damage manifested itself as microproteinuria and microalbuminuria, followed by renal failure; is fatal to a patient.

Material and methods. Fabry disease was diagnosed in 5 out of 600 cases of various kidney diseases, by using the 2014—2018 material. Light-optical, immunohistochemical, and electron microscopy methods were used to examine kidney biopsy specimens in Fabry disease.

Results. The glomeruli clearly exhibited intralysosomal inclusions, myelin bodies, and fatty vacuoles in the cytoplasm of podocytes, the small processes of which were predominantly reduced. The mesangial space was expanded; the mesangioocytes were in the proliferation state; there were fatty vacuoles in the cytoplasm; the deposits of immune complexes located intramembranously and paramesangially were also found in all cases. An immunohistochemical study revealed that each case was detected to have fixations of IgG, kappa and lambda immunoglobulin chains on the glomerular basement membrane of focal granular pattern. There was fixation of fibrinogen in 3 cases, that of IgM in 2 cases, and that of IgA and complement component C3 in one case. Thus, it can be supposed that although Fabry disease is a lysosomal disease with deposits in the podocytes and mesangioocytes of myelin bodies and fatty vacuoles; however, immunohistochemical and electron microscopic studies cannot exclude the involvement of immune processes in the development of glomerular injury.

Conclusion. Fabry disease is a rare lysosomal disease accompanied by globotriaerylceramide deposits in the podocytes and mesangioocytes. However, at the same time, the fact that immune mechanisms are involved in the development of this disease cannot be denied.

Keywords: globotriaerylceramide, storage disease, renal failure, immunofluorescence analysis, electron microscopy method.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Lerner Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7070-5303>

Tsoy L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9072-2311>

Grishina A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4026-6511>

Varshavskiy V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>

Corresponding author: Lerner Yu.V. — e-mail: julialerner@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Lerner YuV, Tsoy LV, Grishina AN, Varshavskiy VA. Morphological characteristics of renal changes in Fabry disease. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):21–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228401121>

В 1898 г. W. Anderson и J. Fabry [1, 2] независимо друг от друга впервые описали красновато-пурпурные папулезные поражения кожи. Изменения были названы «диффузная ангиокератома».

Спустя 40 лет (1939 г.) M. Ruiter указал на тесную связь между проявлениями на кожных покровах и поражением внутренних органов и пришел к выводу, что ангиокератома является кожным симптомом наследственного системного заболевания [3], распятого в последующем как болезнь накопления [4]. В 50-е годы прошлого столетия K. Scriba и C. De Duve [5, 6] предположили возможность нарушений липидного обмена, а также лизосомальных нарушений, лежащих в основе этой патологии.

И лишь в 1962 г. D. Wise и соавт. [7] доказали сцепленный с X-хромосомой тип наследования этого заболевания.

На сегодняшний день болезнь Фабри является крайне редким заболеванием, распространение которого в популяции составляет около 100 случаев на 1 млн населения, имеющим рецессивный сцепленный с X-хромосомой тип наследования и довольно разнообразную клиническую картину [8, 9].

В основе патогенеза болезни лежит наследственное нарушение метаболизма гликофинголипидов вследствие недостаточной активности фермента альфа-галактозидазы А с дальнейшим прогрессирующим накоплением глоботриаэрилцерамида (GL-3) в лизосомах клеток различных органов, таких как почки, сердце, центральная и периферическая нервная система и эндотелий сосудов.

Известно, что лизосомальное накопление GL-3 начинается еще внутриутробно и нередко обнаруживается при гистологическом исследовании во многих органах и тканях плода и ткани плаценты, вместе с тем клинические проявления могут манифестировать спустя несколько лет после рождения ребенка [10].

Первые клинические симптомы возникают уже в возрасте от 3 до 10 лет. Помимо кожных проявлений — ангиокератом, заболевание дебютирует неврологическими нарушениями [11, 12], снижением или отсутствием потовыделения (гипо- и ангидроз), дистрофией роговицы и сетчатки глаз, слуховыми и вестибулярными поражениями [13], а также поражением желудочно-кишечного тракта [14].

Наиболее серьезным и опасным является поражение почек, связанное с аккумуляцией GL-3 в клетках эндотелия, интерстициальных и мезангиальных клетках, подоцитах, а также эпителиальных клетках канальцев почки [15].

Ранними признаками нарушения работы почек, встречающимися на 1-м и 2-м десятилетиях жизни пациентов, являются микропротеинурия и микроальбуминурия. Сложность заключается в том, что эти симптомы не являются патогномоничными для болезни Фабри и часто не обращают на себя должного внимания [16], что является причиной поздней диагностики заболевания.

Нефропатия при болезни Фабри характеризуется стойкой протеинурией, как правило, развивающейся в возрасте 20–30 лет, в то время как морфологические изменения уже включают гломерулярный склероз, канальцевую атрофию, интерстициальный фиброз, артериальный и артериоларный склероз [16, 17].

По мере накопления GL-3 в клубочках и канальцах нарушается фильтрационная способность почек, что приводит к развитию хронической почечной недостаточности, которая является одной из основных причин смерти этих пациентов.

На сегодняшний день диагноз «болезнь Фабри» — это, прежде всего, совокупность данных анамнеза, клинических проявлений, результатов молекулярно-генетического анализа и морфологических изменений.

Материал и методы

В исследованных за период с 2014 по 2018 г. 600 почечных биоптатах, взятых у пациентов с разнообразными заболеваниями почек, болезнь Фабри заподозрена у 5 человек (3 мужчины и 2 женщины) преимущественно в возрасте от 25 до 33 лет, исключение составил мужчина 66 лет. Биоптаты почек изучали светооптическим методом с использованием следующих окрасок и реакций: гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, конго красным, трихромом по Массону, PAS, PASM. Для иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) использованы антитела к IgG, IgA, IgM, C3- и C1q-компонентам комплемента, фибриногену, а также легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда. Всем 5 пациентам было проведено электронно-микроскопическое исследование (ЭМИ).

Результаты и обсуждение

У всех пациентов с болезнью Фабри при световой микроскопии биоптаты почек были представлены корковым веществом, содержащим от 4 до 12 клубочков, и тканью пи-

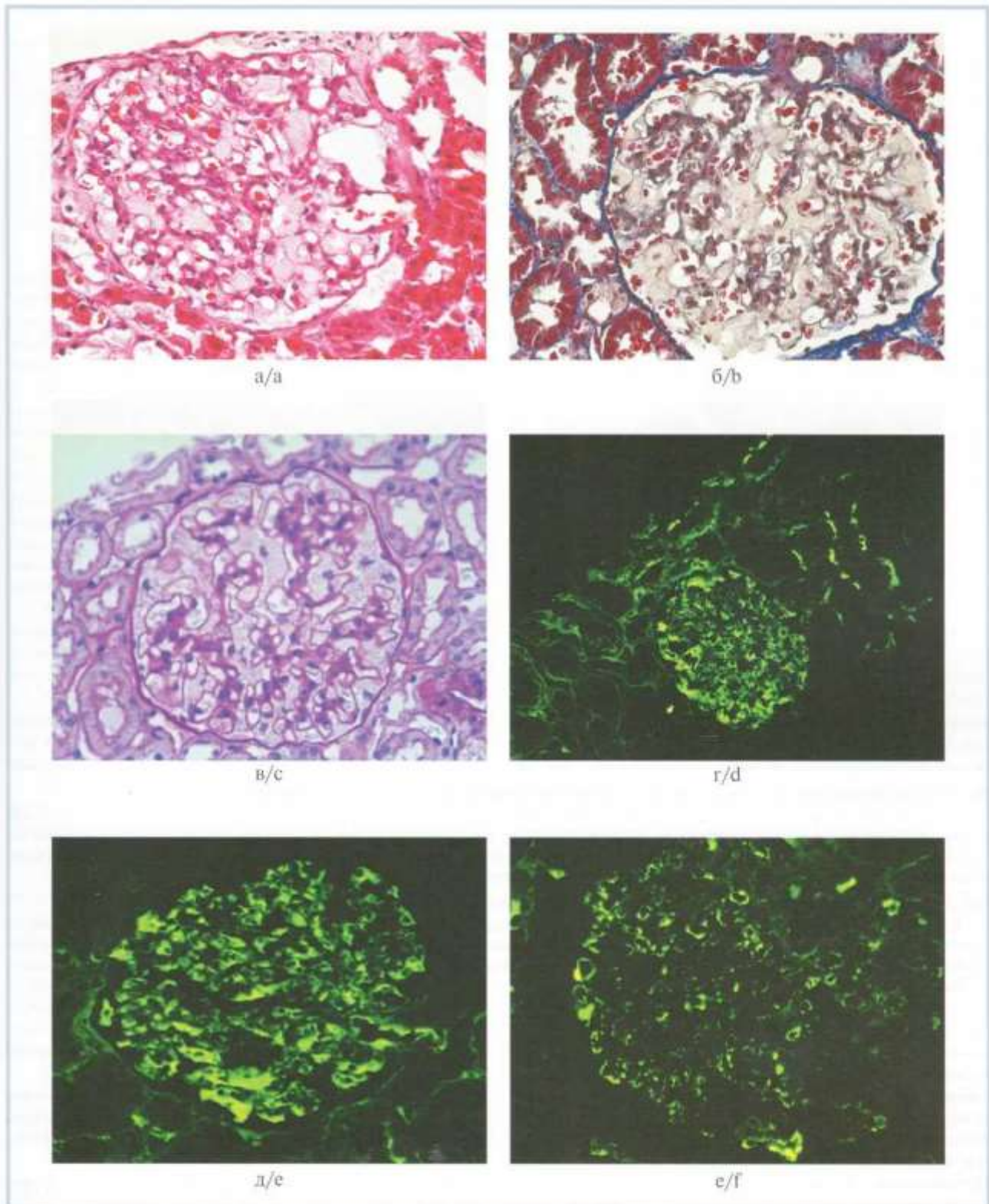


Рис. 1. Морфологические изменения почечных клубочков при болезни Фабри.

а — пенистые клетки в клубочке, окраска гематоксилином и эозином; б — пенистые клетки в клубочке, склероз капсулы, окраска трихромом по Массону; в — пенистые клетки в клубочке, расширение мезангия, PAS-реакция; г — очаговая гранулярная фиксация капта-цепей в клубочке, иммунофлюоресценция; д — фиксация IgG в клубочке, иммунофлюоресценция; е — очаговая гранулярная фиксация лямбда-цепей в клубочке, иммунофлюоресценция; а — в, д, е — $\times 400$; г — $\times 200$.

Fig. 1. Glomerular morphological changes in Fabry disease

а — glomerular foam cells; H&E; б — glomerular foam cells; capsular sclerosis; Masson's trichrome staining; в — glomerular foam cells; mesangial expansion; PAS reaction; г — focal granular fixation of kappa chains in the glomerulus; immunofluorescence; д — glomerular IgG fixation; immunofluorescence; е — focal granular fixation of lambda chains in the glomerulus; immunofluorescence; а — в, е, г — $\times 400$; д — $\times 200$.

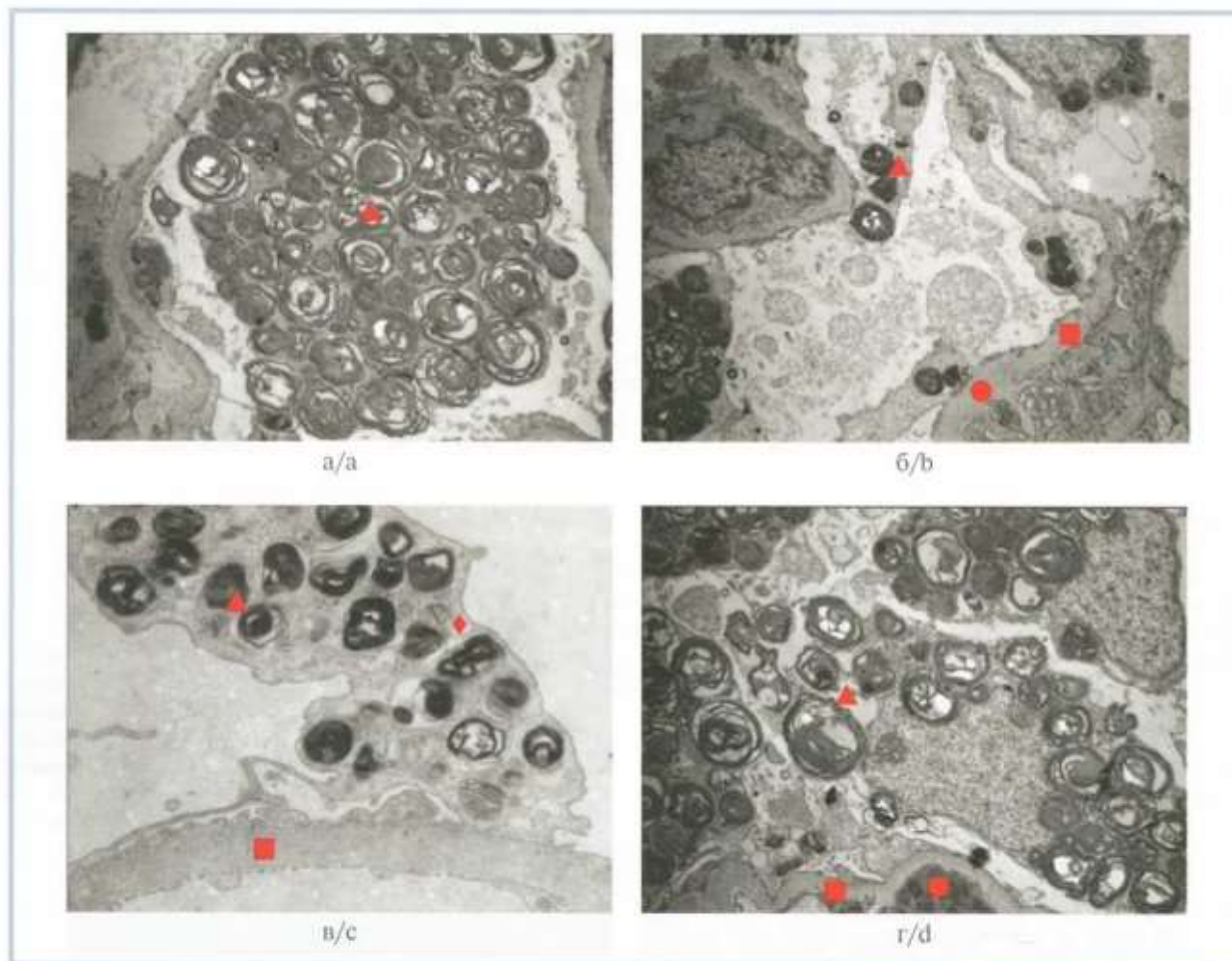


Рис. 2. Электронно-микроскопические изменения почечных клубочков при болезни Фабри.

а — накопление глоботриазилцерамида в подоцитах — миелиновые тела (▲), ×8200; б — базальная мембрана капилляра (■), депозиты иммунных комплексов, расположенные интрамембранозно (●), накопление глоботриазилцерамида в подоцитах — миелиновые тела (▲), ×6000; в — подоцит (◆), миелиновые тела (▲), базальная мембрана капилляра (■), ×9900; г — депозиты иммунных комплексов, расположенные парамезангиально (●), базальная мембрана капилляра (■), миелиновые тела (▲), ×8200.

Fig. 2. Electron microscopic glomerular changes in Fabry disease.

а — globotriaosylceramide accumulation in the podocytes — myelin bodies (▲), ×8200; б — capillary basement membrane (■), immune complex deposits located intramembranously (●), globotriaosylceramide accumulation in the podocytes — myelin bodies (▲), ×6000; в — podocyte (◆), myelin bodies (▲), capillary basement membrane (■), ×9900; г — immune complex deposits located paramesangially (●), capillary basement membrane (■), myelin bodies (▲), ×8200.

рамид. Отмечены вакуолизация подоцитов, очаговое утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, очаговая пролиферация мезангиальных клеток и склероз отдельных сосудистых петлей. В 2 биоптатах из 5 выявлены расширение мезангия с накоплением в нем пенистых клеток, а также очаговый склероз наружного листка капсулы Шумлинского—Боумана (рис. 1).

В эпителии проксимальных и дистальных канальцев найдены явления белковой дистрофии, очаговой субатрофии эпителия с единичными белковыми цилиндрами в просвете.

Строма коркового и мозгового вещества почки с участками мелкоочагового склероза, очаговыми лимфомакрофагальными инфильтратами. Признаки пролиферативно-го васкулита обнаружены в 1 наблюдении.

После проведенного ИФА во всех наблюдениях выявлена фиксация IgG, каппа- и лямбда-цепей иммуноглобу-

линов очагового гранулярного характера на гломерулярной базальной мембране и в мезангии.

В 3 наблюдениях обнаружена фиксация фибриногена, в 2 — фиксация IgM и в 1 — IgA и C3-компонента комплемента (см. таблицу). Наличие C1q-комплемента при ИФА не обнаружено ни у одного пациента.

Во всех наблюдениях при ЭМИ выявлены гипертрофия мезангиальных клеток, внутрилизосомные включения и слоистые электронно-плотные включения — миелиновые тела и жировые вакуоли в цитоплазме подоцитов, при этом малые отростки последних преимущественно редуцированы. Во всех случаях визуализированы депозиты иммунных комплексов, расположенные интрамембранозно и парамезангиально (рис. 2).

При исследовании 600 почечных биоптатов, взятых у пациентов с различными заболеваниями почек, болезнь Фабри выявлена у 5 человек, что составило 0,83% от всего исследуе-

Результаты иммунофлуоресцентного анализа у пациентов с болезнью Фабри

Results of immunofluorescence test in patients with Fabry disease

Пациент (возраст, годы)	IgG	IgA	IgM	Фибриноген	С3-компонент комплемента	Каппа-цепи	Лямбда-цепи	C1q
К. (25)	+	+	—	+	—	+	+	—
М. (31)	+	—	+	+	—	+	+	—
Т. (30)	+	—	+	+	—	+	+	—
Б. (66)	+	—	—	—	+	+	+	—
К. (33)	+	—	—	—	—	+	+	—

мого материала биопсий почек в период с 2014 по 2018 г. и соотносится с данными мировой статистики. Результаты подтверждают, что, несмотря на различное распространение заболевания в странах мира (от 1:117 000 до 1:476 000), эта патология встречается крайне редко [9].

В изученном материале морфологические изменения, включающие в первую очередь расширение мезангия, развивающиеся за счет накопления глоботриазилцерамида (GL-3), а в дальнейшем гломерулосклероз, атрофию эпителия канальцев и тубулоинтерстициальный фиброз, являются гистологическими признаками, коррелирующими с прогрессированием заболевания, и могут иметь существенную прогностическую значимость у пациентов с минимальной протеинурией, что согласуется с данными литературы [16, 18–21].

Наличие выявленного в одном наблюдении пролиферативного васкулита в сосудах почечной стромы, вероятно, имеет связь с локальной активацией ренин-ангиотензиновой системы [22].

Как по нашим данным, так и по мнению некоторых зарубежных авторов, в биоптатах наблюдаются вакуолизация и скопление пенных клеток в эндотелии, эпителиоштах дистальных и реже проксимальных канальцев [23].

Исходя из данных литературы [24], становится все более очевидным, что именно вакуолизация подоцитов с редукцией их малых отростков играет роль в дальнейшем развитии стойкой протеинурии у пациентов.

Разнообразная морфологическая картина значительно затрудняет диагностику болезни Фабри при использовании только световой микроскопии, так как большинство изменений не является специфичным для данной патологии. В большинстве случаев для уточнения диагноза показано проведение ЭМИ, которое отчетливо выявляет отложение GL-3, миелиноидные тела, имеющие характерный для болезни Фабри вид слоистых мембранных структур — «луковичной шелухи».

ИФА в основном использовался для обнаружения накопления GL-3 в различных клетках, облегчая при этом диагностику заболевания [25].

До настоящего времени сообщений в источниках литературы о роли Ig, в том числе каппа- и лямбда-цепей, обнаруженных при ИФА, найдено не было. Часть исследователей отметили очаговые отложения С3-компонента комплемента и фиксацию IgM в мезангии, но не рассматривали эти изменения как специфичные [18].

Обнаружение при ИФА и ЭМИ депозитов иммунных комплексов, расположенных парамезангиально и интрамембранозно, позволяет высказать предположение, что в развитии данной болезни накопления принимают участие иммунологические процессы, усугубляющие поражение почек и приводящие к формированию вторичного гломерулонефрита и, как следствие, — нефросклероза с дальнейшим развитием терминальной почечной недостаточности.

Заключение

Болезнь Фабри — редкое генетическое, сцепленное с X-хромосомой лизосомальное заболевание. Трудность при его диагностике заключается в многообразии и в то же время неспецифичности многих клинических проявлений, наиболее опасным из которых является поражение почек с исходом в нефросклероз и прогрессирующую почечную недостаточность. В исследуемом материале биоптатов почек, помимо описанных в литературе типичных морфологических проявлений, характерных для этого заболевания, обнаружены изменения, такие как фиксация IgG и IgM на гломерулярной базальной мембране, мезангии и наличие электронно-плотных депозитов иммунных комплексов, характерных для хронического гломерулонефрита. Учитывая обнаруженные морфологические изменения, можно обоснованно предположить непосредственное участие на определенном этапе в патогенезе повреждения клубочков почки иммуновоспалительных процессов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Anderson W. A case of «Angio-Keratoma». *Br J Dermatol*. 1898;10:113–117.
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph*. 1898;43:187–200.
- Ruiter M, Pompen AWM. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) mit kardiovasorenalem Symptomenkomplex bei 3 Brüdern. *Arch Dermatol Syph*. 1939;179(2):165–172.
- Pompen AWM, Ruiter M, Wyers HJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta Med Scand*. 1947;128(3):234–255. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1947.tb06596.x>
- Scriba K. Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit kardiovasorenalem Symptomenkomplex. *Verhandl deutsch Ges Path*. 1951;34:221–226.

6. De Duve C, Pressman BC, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmanns F. Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochem J*. 1955;60(4):604-617. <https://doi.org/10.1042/bj0600604>.
7. Wise D, Wallace HJ, Jellinek EH. Angiokeratoma corporis diffusum. A clinical study of eight affected families. *Q J Med*. 1962; 31:177-206.
8. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Носова Н.Р., Фомин В.В. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):46-52. Karovaykina EA, Moiseev SV, Bulanov NM, Moiseev AS, Nosova NR, Fomin VV. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in patients with Fabry disease. *Clinical Pharmacology and Therapy*=*Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(4):46-52. (In Russ.).
9. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., Густов А.В., Захарова Е.Ю., Кобалава Ж.Д., Максимова Ю.В., Моисеев В.С., Мухин Н.А., Семьячкина А.Н., Соколов А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. М.: Минздрав России; 2013. Novikov PV, Asanov AYU, Kopishinskaya SV, Gustov AV, Zakharova EYu, Kobalava ZhD, Maksimova YuV, Moiseev VS, Mukhin NA, Semyachkina AN, Sokolov AA. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Fabri*. M.: Minzdrav Rossii; 2013. (In Russ.).
10. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, Grange DK, Wilcox WR, Hopkin RJ. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med*. 2014;17(5):323-330. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.120>
11. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Подклетнова Т.В., Геворкян А.К., Ватакмадзе Н.Д., Савостьянов К.В., Студеникин К.В., Пушков С.А. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(3):341-348. Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, Podkletnova TV, Gevorgyan AK, Vashakmadze ND, Savost'yanov KV, Studenikin KV, Pushkov SA. Fabry disease: symptoms in children and teenagers. *Current Pediatrics*=*Voprosy sovremennoi meditsiny*. 2015;14(3):341-348. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i3.1369>
12. Арутюнов Г.П., Былова Н.А. Определить болезнь Фабри. *Архив внутренней медицины*. 2013;2:11-14. Arutyunov GP, Bylova NA. Determine Fabry's disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*=*Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013;2:11-14. (In Russ.).
13. El-Abassi R, England JD, Singhal D. Fabry's disease. *J Neurol Sci*. 2014;344(12):519. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.029>
14. Eng CM, Germain PD, Banikazemi M, Warnock D, Wanner CH, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539-548. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000237866.70357.e6>
15. Ortiz A, Oliveira PJ, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1600-1607. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm848>
16. Gubler MC, Lenoir G, Grünfeld JP, Ulmann A, Droz D, Habib R. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int*. 1978;13(3):223-235. <https://doi.org/10.1038/ki.1978.32>
17. Sessa A, Meroni M, Battini G, Righetti M, Maglio A, Tosoni A, Nebuloni M, Vago G, Giordano F. Renal involvement in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol*. 2003;16(2):310-313.
18. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(suppl 2):134-138.
19. Fischer EG, Moore MJ, Lager DJ. Fabry disease: a morphologic study of 11 cases. *Mod Pathol*. 2006;19(10):1295-1301. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800634>
20. Sessa A, Tosoni A, Nebuloni M, Pallotti F, Giordano F, Battini G, Maglio A, Meroni M, Calconi G, Bertolone G, Gatti P. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol*. 2002;15(2):109-112.
21. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, Barbey F, Geldenhuys L, West M, Ferluga D, Vujkovic B, Howie AJ, Burns A, Reeve R, Waldek S, Noël LH, Grünfeld JP, Valbuena C, Oliveira JP, Müller J, Brucunig F, Zhang X, Warnock DG. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2168-2177. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp528>
22. Rombach SM, Twickler TB, Aerts JM, Linthorst GE, Wijburg FA, Hollak CE. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab*. 2010;99(2):99-108. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.004>
23. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(suppl 2):134-138.
24. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review — how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol*. 2014;15:72. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-72>
25. Paula A, Rozenfeld O, Croxatto R, Ebner C, Fossati A. Immunofluorescence detection of globotriaosylceramide deposits in conjunctival biopsies of Fabry disease patients. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34(7):689-694. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01318.x>

Поступила 03.09.2021

Received 03.09.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Первичный диффузный меланоматоз мягкой мозговой оболочки: обзор литературы и собственное наблюдение

© Д.А. СИТОВСКАЯ^{1,2}, О.П. ВЕРБИЦКИЙ², Ю.А. ПЕТРОВА², Т.В. СОКОЛОВА¹, Ю.М. ЗАБРОДСКАЯ¹

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.А. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичные меланоцитарные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) встречаются крайне редко и составляют лишь 1% всех меланом и 0,05% первичных опухолей головного мозга. В случае диффузно-инвазивного поражения мягких мозговых оболочек опухолью меланоцитарного происхождения (без признаков экстракраниальных метастазов) образование классифицируется как первичный диффузный менингеальный меланоматоз (ПДММ). ПДММ — крайне редкий подтип злокачественной опухоли ЦНС, с частотой встречаемости 1 случай на 20 млн человек. Несмотря на развитие методов нейровизуализации, в настоящее время морфологическое исследование остается основным и наиболее точным методом верификации меланоцитарных опухолей ЦНС. Сообщаем о летальном случае ПДММ, проявлявшегося эпилептическим синдромом, с быстропрогрессирующим течением.

Ключевые слова: диффузный менингеальный меланоматоз, первичный, меланоцитарные опухоли ЦНС.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ситовская Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Вербицкий О.П. — <https://orcid.org/0000-0003-4819-8303>

Петрова Ю.А. — e-mail: yuliapatolog@gmail.com

Соколова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3573-0874>

Забродская Ю.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Автор, ответственный за переписку: Ситовская Д.А. — e-mail: daliya_16@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ситовская Д.А., Вербицкий О.П., Петрова Ю.А., Соколова Т.В., Забродская Ю.М. Первичный диффузный меланоматоз мягкой мозговой оболочки: обзор литературы и собственное наблюдение. *Архив патологии*. 2022;84(1):27–32. <https://doi.org/10.17116/patol20228401127>

Primary diffuse meningeal melanomatosis: a literature review and a case report

© D.A. SITOVSKAYA^{1,2}, O.P. VERBITSKY², YU.A. PETROVA², T.V. SOKOLOVA¹, YU.M. ZABRODSKAYA¹

¹Prof. A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, Branch, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²City Mariinskaya Hospital, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Primary melanocytic tumors of the central nervous system (CNS) are extremely rare and account for only 1% of all melanomas and 0.05% of primary brain tumors. In case of diffusely invasive lesions of the pia mater with a tumor of melanocytic origin (without signs of extracranial metastases), the tumors are classified as primary diffuse meningeal melanomatosis (PDMM). The latter is an extremely rare subtype of CNS malignant tumor with an incidence rate of 1 in 20 million people. Despite the development of neuroimaging techniques, today a morphological examination remains the main and most accurate method for verifying CNS melanocytic tumors. The paper describes a fatal case of PDMM manifested as epileptic syndrome, with a rapidly progressive course.

Keywords: diffuse meningeal melanomatosis, primary, CNS melanocytic tumors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sitovskaya D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Verbitsky O.P. — <https://orcid.org/0000-0003-4819-8303>

Petrova Yu.A. — e-mail: yuliapatolog@gmail.com

Sokolova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3573-0874>

Zabrodska Yu.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Corresponding author: Sitovskaya D.A. — e-mail: daliya_16@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sitovskaya DA, Verbitsky OP, Petrova YuA, Sokolova TV, Zabrodska YuM. Primary diffuse meningeal melanomatosis: a literature review and a case report. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2022;84(1):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228401127>

Первичные меланоцитарные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) встречаются крайне редко и составляют лишь 1% всех меланом и 0,05% первичных опухолей головного мозга [1]. Эти опухоли возникают предположительно из меланоцитов мягких мозговых оболочек и являются первично-злокачественными образованиями с диффузным или солидным типом роста [2]. В классификации опухолей ЦНС 2016 г. эксперты ВОЗ выделяют 4 вида меланоцитарных опухолей мозговых оболочек: меланоцитоз, меланоматоз, меланоцитому и менингеальную меланому [2]. По определению ВОЗ, к меланоцитозу относят диффузную мультифокальную пролиферацию меланоцитов мягких мозговых оболочек, локализирующуюся только в субарахноидальном пространстве. Опухолевые клетки могут распространяться в периваскулярные пространства Вирхова—Робена, однако инвазии вещества мозга не наблюдается в отличие от меланоматоза, для которого, кроме поражения субарахноидального пространства, характерна инфильтрация опухолевыми клетками ткани головного мозга [2].

Термин «меланоцитомы» впервые был предложен С. Lomas и F. Тю в 1972 г. [3], которые описали содержащую пигмент опухоль с гистологическими особенностями как менингиомы, так и образования меланоцитарного происхождения. Как и менингиома, меланоцитомы проявляется в виде одиночного солидного образования, тесно прилежащего к твердой мозговой оболочке. Менингеальная меланома — высокозлокачественная меланоцитарная опухоль с характерными морфологическими признаками анаплазии, высокой митотической активностью, формированием некрозов.

При диффузно-инвазивном поражении мягких мозговых оболочек опухолью меланоцитарного происхождения (без признаков экстракраниальных метастазов) образование классифицируется как первичный диффузный менингеальный меланоматоз (ПДММ) [4]. ПДММ — это редкий подтип злокачественной меланомы ЦНС с частотой встречаемости 1 случай на 20 млн человек [4, 5]. Данная опухоль мягких мозговых оболочек может формировать как единичные, так и множественные сливающиеся очаги, из которых происходит распространение опухолевых клеток в вещество мозга. В медицинской литературе опубликованы данные о единичных случаях этого заболевания или сериях наблюдений, но не более 3 случаев. По данным G. Tolnai и соавт. [6], к 1966 г. по результатам аутопсий было описано 83 случая менингеального меланоматоза. Из них 17 случаев — это ПДММ у детей, у которых в отличие от взрослых он был связан с массивными кожными невусами и в отличие от других оболочечных поражений развивался до полового созревания. Кроме того, выявляются случаи амеланотического (беспигментного) меланоматоза [7, 8].

Клиническая картина при ПДММ отличается большим разнообразием: нередко встречаются менингеальная симптоматика, психические нарушения, очаговые поражения черепных и спинномозговых нервов, что сопровождается периферическими параличами и арефлексией. Характерны общемозговая симптоматика, судорожные припадки, гидроцефалия как следствие нарушения ликвороциркуляции [9].

ПДММ, а также другие первичные меланоцитарные опухоли ЦНС имеют отличительные признаки при визуализации. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) без контрастного усиления эти опухоли выглядят как сверхплотные поражения и усиливаются при внутривенном введении контрастного ве-

щества [10]. Характерными признаками при магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются повышенная интенсивность на T1-взвешенных изображениях и изогипоинтенсивность на T2-взвешенных изображениях в зависимости от количества меланина, содержащегося в опухоли, а также кровоизлияний [11–13].

В настоящее время морфологическое исследование остается основным и наиболее точным методом верификации меланоцитарных опухолей ЦНС [14].

Клинический случай

Пациентка Р., 60 лет, поступила в стационар в тяжелом состоянии с признаками когнитивного дефицита и интеллектуально-мнестических нарушений. Сознание на уровне оглушения. При первичном неврологическом осмотре на фоне медикаментозной седации грубой очаговой неврологической симптоматики у больной не обнаружено, обращали на себя внимание речевые нарушения по типу дизартрии, расходящееся косоглазие, спонтанный вертикальный нистагм с ротаторным компонентом и сглаженность левой носогубной складки. Глубокие и поверхностные рефлексы S>D с расширением рефлексогенных зон, симптом Бабинского положительный с двух сторон, менингеальные симптомы отрицательные. Из сопроводительной документации известно, что накануне госпитализации у пациентки впервые произошел генерализованный судорожный припадок, в связи с чем она доставлена в стационар. При проведении МСКТ в правой лобной и обеих затылочных долях парасагитально выявлены очаги повышенной и пониженной плотности размером от 11×18×15 до 22×37×34 мм без выраженного перифокального отека и масс-эффекта (рис. 1), заподозрена опухоль головного мозга. Для уточнения природы этих очагов рекомендована МРТ, однако ввиду тяжелого состояния пациентки, повторных судорожных припадков исследование не было выполнено. В стационаре больная получала комплексную симптоматическую терапию. Состояние оставалось тяжелым с прогрессирующей отрицательной динамикой, прежде всего, неврологического статуса. Так, пациентка самостоятельно не передвигалась, нарастали угнетение сознания (с умеренного оглушения до сопора), а также тетрапарез со снижением мышечного тонуса и угнетением рефлексов. На 18-е сутки от начала заболевания при явлениях отека и дислокации головного мозга констатирована смерть.

Во время проведения аутопсии при исследовании головного мозга в мягких мозговых оболочках обнаружены уплотненные очаги темно-коричневого цвета с нечеткими краями, частично сливающиеся между собой (рис. 2). На горизонтальном разрезе выявлена инвазия образования в кору головного мозга.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала выявлена опухоль мягких мозговых оболочек, состоящая преимущественно из округлых клеток с гиперхромными ядрами и центрально расположенным ядрышком, в цитоплазме которых выявлялись скопления большого количества гранул коричневого пигмента. Выявлены инвазия опухоли во все слои коры головного мозга (рис. 3, а, б), отмечены скопления опухолевых клеток в периваскулярных пространствах Вирхова—Робена (рис. 3, в), формирование опухолевыми клетками гнездных структур (рис. 3, г), при этом белое вещество головного мозга оставалось практически интактным. Опухолевые клетки также выявлены в зернистом слое мозжечка и сосу-

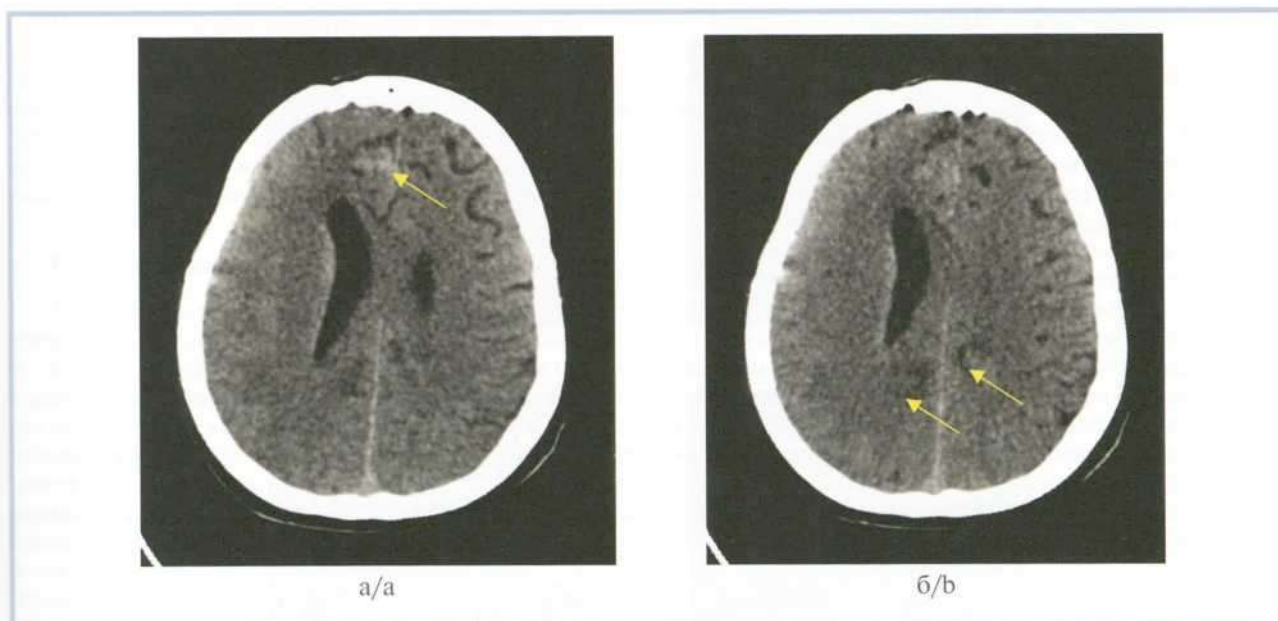


Рис. 1. МСКТ головного мозга.

а — опухолевый очаг в правой лобной доле, указан стрелкой; б — опухолевые очаги в левой и правой затылочных долях, указаны стрелками.

Fig. 1. Brain MSCT.

а — a tumor focus in the left frontal lobe (arrow); б — tumor foci in the left and right occipital lobes (arrows).

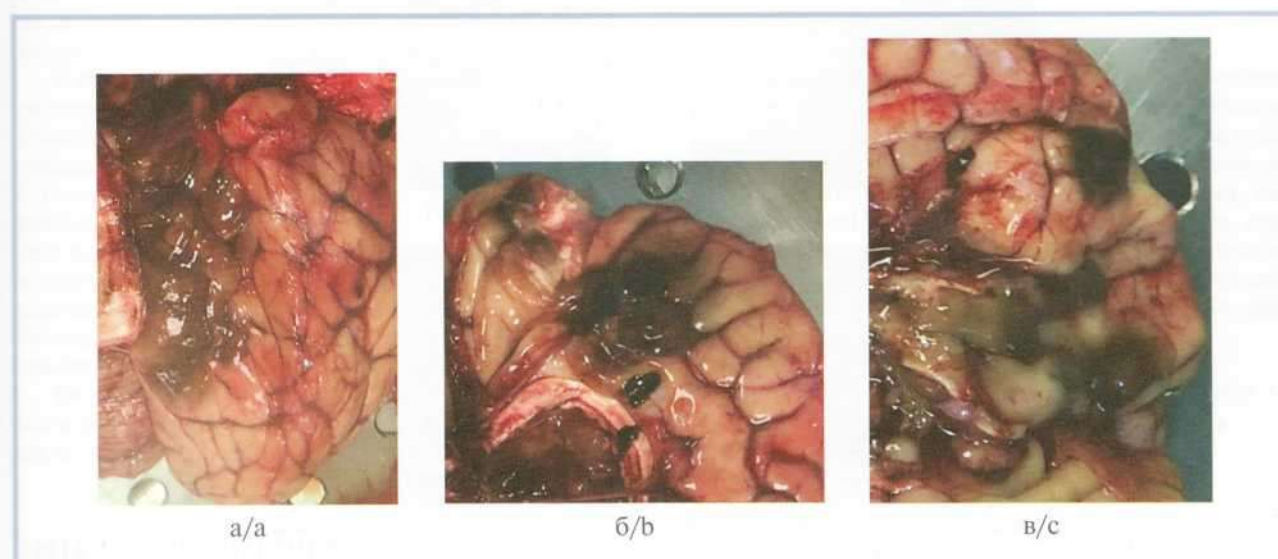


Рис. 2. Пигментные многоочаговые образования в мягких мозговых оболочках головного мозга, результаты аутопсии.

а — затылочная доля правого полушария головного мозга; б — медиальная поверхность лобной доли правого полушария головного мозга; в — базальная поверхность лобной доли левого полушария головного мозга.

Fig. 2. Pigmented multifocal masses in the pia mater: autopsy results.

а — the occipital lobe of the right cerebral hemisphere; б — the medial surface of the frontal lobe of the right cerebral hemisphere; в — the basal surface of the frontal lobe of the left cerebral hemisphere.

дистых сплетениях (рис. 3, д, е). При проведении гистохимических окрасок отмечена отрицательная реакция с кислым ферроцианидом, что позволило исключить в гранулах пигмента наличие двухвалентного железа; в реакциях с 1% раствором шавелевой кислоты и 10% раствором перекиси водорода происходило обесцвечивание пигмента, что подтверждает его меланоцитарное происхождение. При про-

ведении иммуногистохимических реакций выявлена положительная реакция с антимеланосомальным антигеном НМВ45 (рис. 3, ж), а также низкая пролиферативная активность в большей части опухоли, составившая 1% по индексу пролиферативной активности Ki-67, однако обнаружены единичные «горячие» очаги с повышением пролиферативной активности до 8–10% (рис. 3, з).

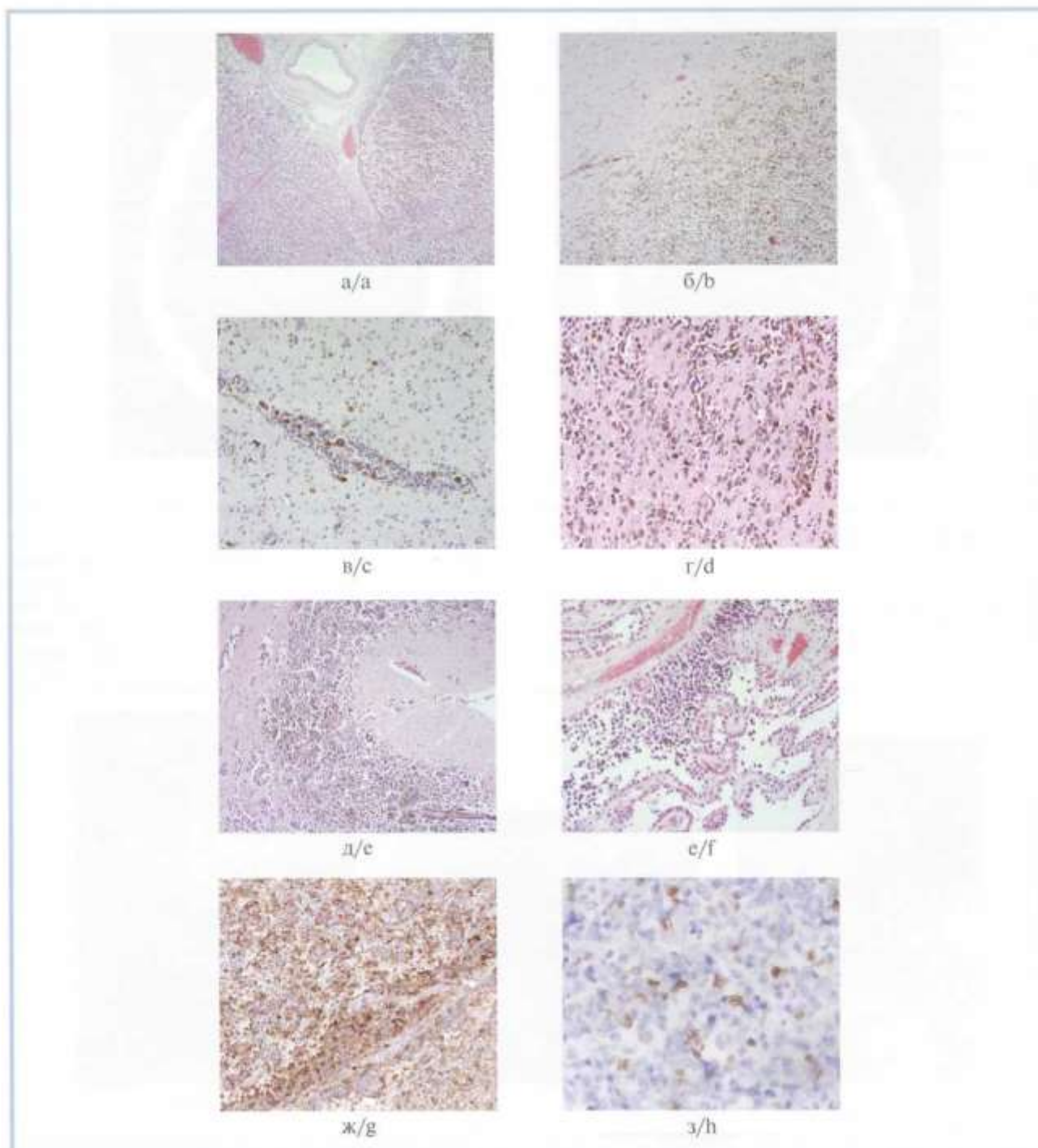


Рис. 3. Микроскопическая характеристика первичного диффузного менингеального меланоматоза.

а — большие полушария: мелкоклеточная опухоль мягких мозговых оболочек с пигментом, инвазирующая все слои коры, $\times 50$; б — большие полушария: кора totally выполнена опухолевыми клетками, содержащими коричневый пигмент, белое вещество интактно, $\times 100$; в — большие полушария: скопления опухолевых клеток в периваскулярных пространствах Вирхова—Робена, $\times 200$; г — большие полушария: гнезда опухолевых клеток, содержащих коричневый пигмент, в коре, $\times 200$; д — мозжечок: опухолевые клетки с пигментом в зернистом слое, $\times 100$; е — сосудистые сплетения: скопления опухолевых клеток с пигментом, $\times 200$; ж — диффузная позитивная цитоплазматическая экспрессия HMB45 опухолевыми клетками, $\times 200$; з — участки опухоли с повышенной пролиферативной активностью, ядерный индекс мечения Ki-67 8–10%, $\times 400$; а — е — окраска гематоксилином и эозином, ж, з — иммуногистохимическая реакция.

Fig. 3. Microscopic characteristics of primary diffuse meningeal melanomatosis.

а — large hemispheres: small cell tumor of the pia mater with pigment, invading all cortical layers. $\times 50$; б — large hemispheres: the cortex is totally filled with tumor cells containing brown pigment; the white matter is intact. $\times 100$; в — large hemispheres: accumulations of tumor cells in the perivascular spaces or Virchow-Robin spaces. $\times 200$; г — large hemispheres: nests of tumor cells containing brown pigment in the cortex, $\times 200$; д — cerebellum: tumor cells with pigment in the granular layer. $\times 100$; е — vascular plexuses: clusters of tumor cells with pigment $\times 200$; ж — diffuse positive cytoplasmic expression of HMB45 by tumor cells, $\times 200$; з — tumor areas with increased proliferative activity; Ki-67 nuclear labeling index, 8–10%, $\times 400$; а–е — H&E, ж, з — immunohistochemical reaction.

Пигментных образований на коже, слизистых оболочках, в сетчатке глаз выявлено не было. Таким образом, учитывая отсутствие пигментных новообразований других локализаций, множественность поражения мягких мозговых оболочек и инвазию в вещество головного мозга, результаты гистохимических и иммуногистохимических реакций, можно утверждать, что у пациентки ПДММ.

Обсуждение

Меланоциты обычно локализуются в коже, радужной оболочке глаза, цилиарном теле, сосудистой оболочке глаза, сетчатке, мозговом веществе надпочечников, а в ЦНС — в мягкой мозговой оболочке и substantia nigra [15]. Вероятнее всего, данные меланоциты по особенностям эмбрионального развития более сходны с таковыми увеального тракта, чем с меланоцитами в эпителии (например, эпидермисе и слизистой оболочке) [16]. В ЦНС меланоциты преимущественно локализуются на основании головного мозга, вокруг вентрального продолговатого мозга и вдоль верхнего шейного отдела спинного мозга. Меланоцитарные новообразования, связанные с нейрокожным меланомом, вероятно, происходят из клеток-предшественников меланоцитов, которые достигают ЦНС после приобретения соматических мутаций, в основном NRAS [17]. В связи с малочисленными наблюдениями специфических мутаций в меланоцитарных опухолях ЦНС в настоящее время не описано. Некоторые авторы отмечают, что ПДММ может быть связан с нейрокожными синдромами, такими как синдром нейрокожного меланоза, синдром Стерджа—Вебера и нейрофиброматоз I типа [18].

В редких случаях менингеальные меланоциты могут претерпевать злокачественную трансформацию в менингеальный меланоматоз и меланоматоз и диффузно распространяться по мозговым оболочкам [19]. По мнению R. Hayward и соавт. [20], опухоль можно считать первичной злокачественной меланомой ЦНС, если наблюдается один или несколько из следующих факторов: единичное внутричерепное поражение, поражение с интрамедуллярным или лептоменингеальным поражением, поражение гипофиза или эпифиза, поражение с гидроцефалией и/или без злокачественной меланомы вне ЦНС.

Опубликованные клинические исследования лечения первичных злокачественных меланоцитарных опухолей ЦНС отсутствуют [21, 22]. По данным G. Makin и со-

авт. [23], прогноз при ПДММ крайне неблагоприятный, поскольку опухоль нечувствительна к химио- или лучевой терапии, и большинство пациентов умирают в течение 1 мес — 2 лет после дебюта заболевания, а средняя продолжительность жизни составляет 7 мес. N. Rochet и соавт. [24] сообщили о 3 пациентах с метастатической злокачественной меланомой ЦНС, получавших вемурафениб. Ни одно из внутричерепных поражений не отреагировало на терапию, но при этом в экстракраниальных очагах отмечена положительная динамика. Авторы предположили, что транспортные белки, в частности Р-гликопротеин, могут предотвращать распространение вемурафениба в головном мозге. Причем также посчитали, что факторы, которые изменяют функцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), такие как гипоксические или ишемические инсульты, воспаление, которое вызывает повышение эндотелиальной регуляции поверхностных молекул адгезии, и нарушение барьерной функции ГЭБ самой опухолью, могут изменять условия проникновения и снижать проницаемость препарата через ГЭБ [24]. Большинство публикаций посвящено лечению метастатических злокачественных меланом ЦНС, и только единичные — первичным злокачественным меланомам ЦНС. По данным литературы, только в одной публикации M. Troya-Castilla и соавт. [22] добились стабилизации состояния пациента без прогрессирования опухолевого процесса в течение 18 мес после лечения комбинацией дабрафениба (ингибитор BRAF) и траметиниба (ингибитор MEK).

Заключение

Представленный случай демонстрирует редчайшее первичное диффузное меланоцитарное новообразование ЦНС, проявлявшееся эпилептическим синдромом с быстропрогрессирующим течением. Несмотря на описанные неблагоприятные исходы при данном заболевании, выполнение стереотаксической биопсии образования, подтверждение его меланоцитарной природы и исследование генетического профиля (мутация BRAF) создают предпосылки для более благоприятного прогноза у данной категории пациентов.

Работа выполнена в рамках Госзадания №121031000359-3.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Eichberg DG, Achua JK, Locatelli E, Shah AH, Komotar RJ, Ghods AJ. Primary diffuse leptomeningeal melanomatosis: case report and review of the literature. *World Neurosurg.* 2019;122:648–655. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.163>
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). Lyon: IARC; 2016.
- Limas C, Tio FO. Meningeal melanocytoma («melanotic meningioma»). Its melanocytic origin as revealed by electron microscopy. *Cancer.* 1972;30(5):1286–1294. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197211\)30:5<1286::AID-CN-CR2820300522>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197211)30:5<1286::AID-CN-CR2820300522>3.0.CO;2-V)
- Wang F, Qiao G, Lou X, Song X, Chen W. Malignant transformation of intracranial meningeal melanocytoma. Case report and review of the literature. *Neuropathology.* 2011;31(4):414–420. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2010.01160.x>
- Ma Y, Gui Q, Lang S. Intracranial malignant melanoma: A report of 7 cases. *Oncol Lett.* 2015;10(4):2171–2175. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3537>
- Tolnai G, Campbell JS, Hill DP, Peterson EW, Hudson AJ, Luney FW. Primary malignant melanomatosis of leptomeninges. *Arch Neurol.* 1966;15(4):404–409. <https://doi.org/10.1001/archneur.1966.00470160070010>
- Schulz C, Waldeck S. Primäre amelanotische meningeale Melanomatose [Primary amelanotic meningeal melanomatosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2012;80(7):402–406. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299357>

8. Ma J, Zhang Z, Li S, Chen X, Wang S. Intracranial amelanotic melanoma: a case report with literature review. *World J Surg Oncol*. 2015;13:182. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0600-z>
9. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist*. 2008;13(9):967-977. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0138>
10. Greco Crasto S, Soffietti R, Bradac GB, Boldorini R. Primitive cerebral melanoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2001;55(3):163-168; discussion 168. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(01\)00348-2](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(01)00348-2)
11. Pirini MG, Mascali M, Salvi F, Tassinari CA, Zanella L, Bacchini P, Bertoni F, D'Errico A, Corti B, Grigioni WF. Primary diffuse meningeal melanomatosis: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(1):115-118.
12. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. Pigmented lesions of the central nervous system: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009;29(5):1503-1524. <https://doi.org/10.1148/rgr.295095109>
13. Trinh V, Medina-Flores R, Taylor CL, Yonas H, Chohan MO. Primary melanocytic tumors of the central nervous system: Report of two cases and review of literature. *Surg Neurol Int*. 2014;5:147. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.142795>
14. Lee JK, Rho YJ, Jeong DM, Rhim SC, Kim SJ. Diagnostic clue of meningeal melanocytoma: case report and review of literature. *Yonsei Med J*. 2017;58(2):467-470. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.2.467>
15. Livramento JA, Machado LR, Clemente HA, Tabares-Olives A, Spina-França A. Melanomatose meníngea: análise citomorfológica do líquido cefalorraquiano [Meningeal melanomatosis: cytological analysis of the cerebrospinal fluid]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1979;37(1):7-14. (In Portuguese). <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1979000100002>
16. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239-271. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104658>
17. Szathmari A, Perbet R, Herrier M, Di Rocco F, Frappaz D, Mottolese C. Primary amelanotic leptomeningeal melanomatosis in a child: a rare but severe disease. *World Neurosurg*. 2016;92:581.e15-581.e20. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.039>
18. Di Rocco F, Sabatino G, Koutzoglou M, Battaglia D, Caldarelli M, Tamburrini G. Neurocutaneous melanosis. *Childs Nerv Syst*. 2004;20(1):23-28. <https://doi.org/10.1007/s00381-003-0835-9>
19. Padilla-Vázquez F, Escobar-de la Garza VH, Ayala-Arcipreste A, Mendizábal-Guerra R, Cuesta-Mejía T. Melanocitoma y melanomatosis meníngea, lesiones similares pero diferentes [Melanocytoma and meningeal melanocytosis, similar but different lesions]. *Cir Cir*. 2017;85(3):273-278. (In Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.006>
20. Hayward RD. Malignant melanoma and the central nervous system. A guide for classification based on the clinical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39(6):526-530. <https://doi.org/10.1136/jnnp.39.6.526>
21. Balakrishnan R, Porag R, Asif DS, Satter AM, Taufiq M, Gaddam SS. Primary Intracranial melanoma with early leptomeningeal spread: a case report and treatment options available. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:293802. <https://doi.org/10.1155/2015/293802>
22. Troya-Castilla M, Rocha-Romero S, Chocrón-González Y, Márquez-Rivas FJ. Primary cerebral malignant melanoma in insular region with extracranial metastasis: case report and review literature. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0965-7>
23. Makin GW, Eden OB, Lashford LS, Moppett J, Gerrard MP, Davies HA, Powell CV, Campbell AN, Frances H. Leptomeningeal melanoma in childhood. *Cancer*. 1999;86(5):878-886.
24. Rochet NM, Dronca RS, Kotschade LA, Chavan RN, Gorman B, Gilbertson JR, Markovic SN. Melanoma brain metastases and vemurafenib: need for further investigation. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):976-981. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.006>

Поступила 07.09.2021

Received 07.09.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Мелкоочаговые ишемические изменения головного мозга, обусловленные артериальной гипертензией и tandemным атеростенозом церебральных артерий

© П.Л. АНУФРИЕВ, Т.С. ГУЛЕВСКАЯ, Т.А. БОЛОТОВА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Патолого-анатомические исследования имеют важное значение для оценки эффективности клинико-диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на борьбу с таким социально значимым заболеванием как дисциркуляторная энцефалопатия, ведущими причинами которой являются артериальная гипертензия и атеросклероз. Сложность этих исследований в значительной степени определяется многообразием изменений мозга при часто встречающемся сочетании артериальной гипертензии и тяжелого церебрального атеросклероза и вместе с тем сходством некоторых изменений, например локализации и величины гипертонических и атеросклеротических лакунарных инфарктов. Представлен случай дисциркуляторной энцефалопатии с множественными мелкоочаговыми ишемическими изменениями мозга, обусловленными как артериальной гипертензией так и атеростенозами нескольких артерий обеих каротидных систем мозга и вертебробазилярной системы — tandemными стенозами. Установлено, что небольшие инфаркты при tandemных стенозах могут возникать вследствие адаптивных процессов в интракраниальных артериях. Такие инфаркты имеют особенности локализации — зоны смежного кровоснабжения полушарий большого мозга и мозжечка, глубокие отделы ствола. Показана возможность дифференциальной диагностики гипертонических лакунарных инфарктов и таких же инфарктов, возникших при tandemных стенозах, на основании патологических изменений артерий в области очагов ишемии. Кроме того, среди типологических признаков гипертонических лакунарных инфарктов рассматривается наличие в перинфарктной области расширенных периваскулярных пространств и ишемической деструкции миелина в перивентрикулярных участках мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, tandemный атеростеноз церебральных артерий, дисциркуляторная энцефалопатия, лакунарные инфаркты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ануфриев П.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>

Гулевская Т.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Болотова Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1915-4742>

Автор, ответственный за переписку: Ануфриев П.Л. — e-mail: anufriev@neurology.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С., Болотова Т.А. Мелкоочаговые ишемические изменения головного мозга, обусловленные артериальной гипертензией и tandemным атеростенозом церебральных артерий. *Архив патологии*. 2022;84(1):33–38.

<https://doi.org/10.17116/patol20228401133>

Small focal cerebral ischemic changes caused by hypertension and tandem atherostenosis of the cerebral arteries

© P.L. ANUFRIEV, T.S. GULEVSKAYA, T.A. BOLOTOVA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Postmortem studies are of great importance in evaluating the effectiveness of clinical, diagnostic, therapeutic, and preventive measures aimed at combating a social disease, such as dyscirculatory encephalopathy, the leading causes of which are hypertension and atherosclerosis. The complexity of these studies is largely determined by a variety of brain changes with the frequent concurrence of hypertension and severe cerebral atherosclerosis and, at the same time, the similarity of some changes, for example, the localization and size of hypertensive and atherosclerotic lacunar infarcts. The paper describes a case of dyscirculatory encephalopathy with multiple small focal cerebral ischemic changes caused by both hypertension and athero-stenosis of several arteries in both the brain carotid systems and the vertebrobasilar system, namely tandem stenoses. It has been established that small infarcts in tandem stenosis can result from adaptive processes in the intracranial arteries. These infarcts have some features of localization, such as the areas of adjacent blood supply to the cerebral hemispheres and cerebellum, as well as the deep regions of the brainstem. It is shown that arterial pathological changes in the ischemic zones permit one to make a differential diagnosis of hypertensive lacunar infarcts and the same infarcts arising in tandem stenoses. In addition, among the typological signs of hypertensive lacunar infarcts, there are enlarged perivascular spaces in the peri-infarct region and ischemic destruction of myelin in the periventricular regions of the brain.

Keywords: hypertension, tandem atherostenosis of the cerebral arteries, dyscirculatory encephalopathy, lacunar infarcts.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Anufriev P.L. — <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>Gulevskaya T.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>Bolotova T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1915-4742>Corresponding author: Anufriev P.L. — e-mail: anufriev@neurology.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Anufriev P.L., Gulevskaya T.S., Bolotova T.A. Small focal cerebral ischemic changes caused by hypertension and tandem atherosclerosis of the cerebral arteries. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):33–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228401133>

Артериальная гипертония (АГ) и атеросклероз церебральных артерий являются ведущими причинами не только тяжелого инсульта, но и мелкоочаговых ишемических изменений мозга с развитием дисциркуляторной энцефалопатии, которая имеет значительный удельный вес в структуре цереброваскулярных заболеваний [1, 2]. Клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии представлена постепенно нарастающей грубой неврологической симптоматикой с наличием псевдобульбарного и экстрапирамидного синдромов, а также выраженного нарушения высших корковых функций вплоть до деменции. Современные методы нейρο- и ангиовизуализации позволяют выявлять мелкоочаговые и диффузные повреждения мозга, а также изменения его сосудов, характерные для этого вида сосудистой патологии мозга [3, 4]. Для оценки качества клинко-инструментальной диагностики дисциркуляторной энцефалопатии, а также эффективности лечебно-профилактических мероприятий, направленных на борьбу с данным заболеванием, важное значение имеют патолого-анатомические исследования. Сложность их в значительной степени определяется многообразием изменений мозга при часто встречающемся сочетании АГ и тяжелого церебрального атеросклероза и вместе с тем сходством некоторых изменений, например локализации и величины атеросклеротических и гипертонических лакунарных инфарктов (ЛИ) [5]. Возможности дифференциальной диагностики ЛИ наряду с некоторыми особенностями патогенеза мелкоочаговых ишемических изменений мозга при АГ и тандемном церебральном атеросклерозе продемонстрированы в данном наблюдении.

Пациент, 75 лет, госпитализирован на 2-е сутки от момента развития инсульта. В дебюте инсульта отмечались беспокойство, нечеткость и бессвязность речи. Из анамнеза известно, что пациент >15 лет страдает АГ III степени тяжести, имеет ишемическую болезнь сердца в виде стенокардии напряжения (II функциональный класс). В течение последних месяцев отмечались колебания артериального давления с повышением до 150–160/90–100 мм рт.ст., неадекватный прием антигипертензивных средств. При поступлении пациент в ясном сознании; в неврологическом статусе: умеренное ограничение зрения вверх, снижение глоточного рефлекса, легкая девиация языка влево, рефлексы орального автоматизма с двух сторон, умеренная гипомимия, повышение тонуса мышц конечностей по пластическому типу, интенционное дрожание, легкая двусторонняя дисметрия при выполнении координаторных проб, неустойчивость в пробе Ромберга. Снижена память на текущие события, отсутствует критика к собственному состоянию, дезориентирован во времени. Магнитно-резонансная томография: острые небольшие корково-подкорковые очаги ишемии в задних отделах лобных долей, лакуны в базальных ядрах, снижение плотности перивентрикулярного белого вещества, умеренное расширение желудочков мозга и субарахноидальных пространств. Дуплексное сканирование: атеростеноз (30–35%) правой и левой внутрен-

них сонных артерий. Эхокардиография при поступлении: отсутствие зон нарушения сократимости миокарда.

Смерть пациента наступила на 2-е сутки госпитализации вследствие кардиогенного шока, обусловленного инфарктом миокарда переднебоковой стенки левого желудочка сердца, что подтверждено при аутопсии.

Обнаруженные при нейровизуализации изменения в базальных ядрах и перивентрикулярном белом веществе расценивались как признаки прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии (болезни Бинсвангера), связанной с АГ и отмеченной в качестве нозологической единицы в МКБ-10. Имелись характерные для этого состояния когнитивные нарушения, синдром паркинсонизма и псевдобульбарный синдром. С инсультом неуточненной этиологии с развитием корково-подкорковых инфарктов в лобных долях связывали углубление симптомов сосудистой лейкоэнцефалопатии.

При патолого-анатомическом исследовании определены локализацию, величину и выраженность организации инфарктов мозга; изменения дуги аорты, экстра- и интракраниальных артерий, включая поверхностные сосуды мозга. Визуальную оценку поверхности мозга и его фронтальных разрезов проводили как на аутопсии, так и после фиксации срезов в 10% растворе нейтрального формалина в течение 2 нед с целью уточнения границ свежих очаговых изменений. Для микроскопии вырезали блоки с инфарктами и перинфарктной областью, расширенными периваскулярными пространствами, а также с белым веществом в области передних и задних рогов боковых желудочков. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Каралши и эозином, по методам Ван Гизона и Вейгерта, а также Клювера–Баррера (выявление изменений миелина). Исследование проводили на серии срезов для детальной оценки поверхностных и интрацеребральных артерий вблизи инфарктов.

Результаты

При макроскопическом исследовании обнаружены «неосложненные» атеросклеротические бляшки в нескольких артериях как каротидных систем мозга, так и вертебробазилярной системы — тандемные атеростенозы. При этом выраженные стенозы (50% и более) отмечались исключительно в крупных интракраниальных артериях — конечной части правой внутренней сонной артерии, обеих средних и левой передней мозговых артериях, средней части базилярной артерии и интракраниальной части левой позвоночной артерии (рис. 1, а). Тандемные атеростенозы определяют резкое снижение не только гемодинамического резерва мозга (способности к ауторегуляции кровотока), но и компенсаторных возможностей коллатерального кровоснабжения.

Выявлены множественные небольшие инфаркты мозга. В правом полушарии большого мозга организованный

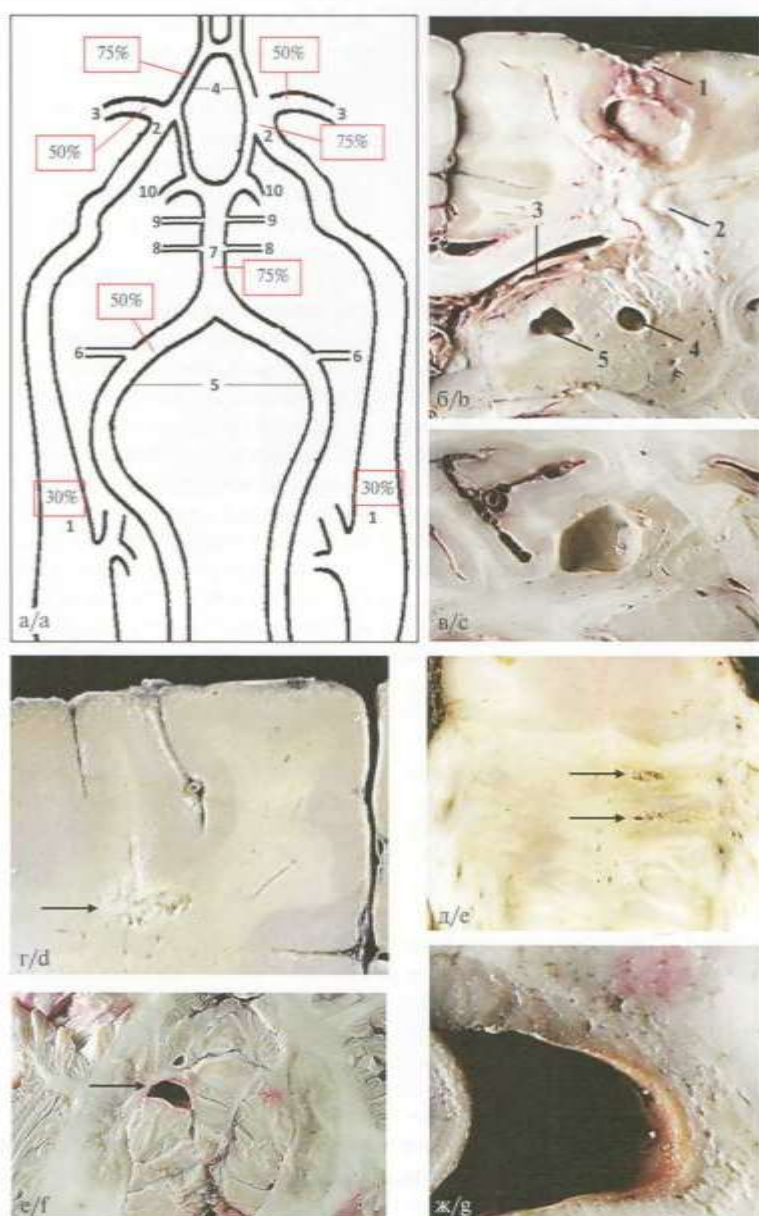


Рис. 1. Макроскопические изменения церебральных артерий и головного мозга.

а — схема локализации атеростенозов и степень их выраженности; обозначения артерий: 1 — каротидный синус, 2 — конечная часть внутренней сонной, 3 — средняя мозговая, 4 — передняя мозговая, 5 — интракраниальная часть позвоночной, 6 — нижняя задняя мозжечковая, 7 — базилярная, 8 — нижняя передняя мозжечковая, 9 — верхняя мозжечковая, 10 — задняя мозговая; б — инфаркты в правом полушарии мозга: организованный малый корковый (1) и свежий в белом веществе (2) в пределах прецентральной извилины на границе ее верхней и средней третей, организованные лакунарные в хвостатом ядре (3), скорлупе и бледном шаре (4), во внутренней капсуле (5); в — организованный лакунарный инфаркт в каудальной части скорлупы левого полушария; г — свежий инфаркт (стрелка) в подкорковом белом веществе прецентральной извилины левого полушария на границе ее верхней и средней третей, визуализированный после 2-недельной фиксации в формалине; д — организующиеся лакунарные инфаркты (стрелки) в мосту мозга; е — организованный малый корково-подкорковый инфаркт (стрелка) в левой миндалине мозжечка; ж — расширение заднего рога левого бокового желудочка мозга и разрежение перивентрикулярного белого вещества. б—ж — фронтальные срезы мозга.

Fig. 1. Gross changes in the cerebral arteries and brain.

а — scheme for localization of atherostenosis and the degree of its severity; the designation of the arteries: 1 — carotid sinus, 2 — the end part of the internal carotid artery; 3 — middle cerebral artery, 4 — anterior cerebral artery, 5 — intracranial vertebral artery, 6 — inferior posterior cerebellar artery; 7 — basilar artery; 8 — inferior anterior cerebellar artery, 9 — superior cerebellar artery; 10 — posterior cerebral artery; б — infarcts in the right hemisphere: simulated small cortical (1) and recent infarcts in the white matter (2) within the precentral gyrus on the border of its upper and middle third; simulated lacunar infarcts in the caudate nucleus (3), putamen and globus pallidus (4), and internal capsule (5); в — simulated lacunar infarct in the caudal part of the left putamen; г — recent infarct (arrow) in the subcortical white matter of the left precentral gyrus on the border of its upper and middle third, visualized infarct after two weeks of formalin fixation; е — simulated lacunar infarcts (arrows) in the pons cerebelli; д — simulated small cortical-subcortical infarct (arrow) in left cerebellar amygdala; г — enlargement of the posterior horn of the left lateral ventricle in the brain and rarefaction of the periventricular white matter; б—г — frontal brain slices.

инфаркт размером около 1 см в пределах коры прецентральной извилины на границе ее верхней и средней третей, т.е. в зоне смежного кровоснабжения (ЗСК) ветвей передней и средней мозговых артерий; связанный с развитием инсульта свежий инфаркт размером до 3 см в белом веществе отмеченной выше ЗСК; сформированные полости диаметром 0,5–1 см (организованные ЛИ) во внутренней капсуле и базальных ядрах (рис. 1, б). В левом полушарии выявлены организованные ЛИ в скорлупе диаметром до 2 см и свежий инфаркт аналогичной величины в подкорковом белом веществе прецентральной извилины на границе ее верхней и средней третей, также связанный с развитием инсульта (рис. 1, в, г). Кроме того, обнаружены организованные ЛИ в виде формирующихся полостей размером около 0,5 см в центральной части основания мозга и организованный корково-подкорковый инфаркт диаметром до 1 см в передневерхней части левой миндалины мозжечка, т.е. в ЗСК верхней и нижней передней артерий мозжечка (рис. 1, д, е). Имелись признаки атрофии мозга в виде умеренного расширения боковых желудочков и субарахноидальных пространств, а также участки разрежения перивентрикулярного белого вещества (рис. 1, ж).

При микроскопическом исследовании в области организованных ЛИ в базальных ядрах и во внутренней капсуле определялись артерии диаметром 50–100 мкм с выраженным сужением просвета сосудов вплоть до полной облитерации вследствие гиалиноза и/или склероза внутренней и средней оболочек, а также артерии с внутристеночным кровоизлиянием и плазморрагией разной давности (рис. 2, а–г). Эти изменения артерий указываются в классических работах С. Fisher и других авторов как основные причины ЛИ при АГ [5–7]. В перивентрикулярных участках мозга выявлены спонгиозные изменения белого вещества вследствие деструкции миелина (рис. 2, д). Она была обусловлена ишемией в результате гипертонических изменений артерий в виде тотального склероза или гиалиноза их стенок, сопровождающихся резким сужением просвета сосудов. Кроме того, к развитию ишемии белого вещества могло привести истончение средней оболочки артерий в результате гибели миоцитов с утратой тонуса сосудов и внедрением части стенки в просвет с формированием так называемого септального стеноза (рис. 2, е). Причиной перинекроза миоцитов средней оболочки, т.е. не связанного с плазморрагией в стенку, считается устойчивая вазоконстрикция, возникающая при АГ [8, 9]. В базальных ядрах и перивентрикулярном белом веществе часто встречались расширенные периваскулярные пространства, характерные для персистирующего отека мозга при АГ [4]. Некоторые из них охватывали несколько микрососудов, а также имели вид лакун диаметром 0,2–0,3 см с сосудами в них или без таковых (рис. 2, ж, з).

В результате макро- и микроскопического исследования вблизи инфарктов в глубоких отделах мозга и ЗСК полушарий мозжечка и большого мозга, в том числе связанных с развитием инсульта, не обнаружены атеротромбоз, выраженный атеростеноз, эмболия и стенозирующие гипертонические изменения церебральных артерий, которые рассматриваются в качестве основных причин мелкоочаговых повреждений мозга [7, 10–12]. Развитие этих очагов ишемии было обусловлено редуцированным кровотоком в мозге при тандемном атеростенозе экстрацеребральных артерий, о чем свидетельствовало наличие вблизи инфарктов артерий диаметром 50–100 мкм с выраженным сужением просвета вследствие склероза внутренней оболочки, нередко с фор-

мированием в ней новой эластической мембраны (рис. 2, и, к). Такую перекалибровку сосудов можно рассматривать как адаптивную реакцию на снижение кровотока в них, возникающее при стенозе проксимально расположенных артерий. Эта реакция развивается, прежде всего, в самых отдаленных от стенозированных сосудов участках мозга, к которым относятся отмеченные выше ЗСК полушарий большого мозга и мозжечка, а также глубокие отделы мозгового ствола. Инфаркты в этих областях мозга зачастую реализуются по механизму сосудистой мозговой недостаточности, известному еще с 50-х годов прошлого века [13]. Этот механизм связывает возникновение очаговой ишемии мозга не только с местными препятствиями кровотоку, но и с нарушениями общей гемодинамики (гемодинамические факторы). В нашем наблюдении гемодинамическими факторами могли служить приступы стенокардии и эпизоды нестабильности артериального давления, не исключая его падение вследствие неадекватной антигипертензивной терапии. Наличие особенностей патогенеза и дифференциально-диагностических признаков инсультов, возникающих по механизму сосудистой мозговой недостаточности, позволило особым образом выделить их в клинических этиопатогенетических классификациях, в том числе в качестве самостоятельного «гемодинамического» подтипа [1, 11]. Этот обособленный патогенетический подтип инсульта рассматривается в клинических исследованиях последних лет, посвященных дальнейшей разработке целенаправленных методов лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения, оправданной с позиции современной персонализированной медицины [14, 15].

Таким образом, патолого-анатомическое исследование позволило установить не только причину ишемического инсульта, но и смешанный характер предшествующей инсульту дисциркуляторной энцефалопатии как атеросклеротической, представленной малыми поверхностными инфарктами и ЛИ в полушарии большого мозга, мозжечке и мосту, так и более тяжелой, гипертонической в виде многочисленных ЛИ в глубоких отделах полушарий в сочетании со спонгиозными изменениями перивентрикулярного белого вещества, что характерно для прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии. Выявленные при макроскопическом исследовании и нейровизуализации признаки церебральной атрофии отражают частичную утрату вещества мозга в результате многоочаговых ишемических изменений, обусловленных главным образом АГ.

Заключение

В данном наблюдении показана возможность дифференциальной патолого-анатомической оценки мелкоочаговых ишемических изменений мозга при сочетанной гипертонической и атеросклеротической энцефалопатии. В основе такой оценки лежит исследование всех отделов мозга и его артериальной системы на всем протяжении — от дуги зорты до интрацеребральных артерий в области очагов ишемии включительно. Как при обследовании пациента, так и при патолого-анатомическом исследовании обращало на себя внимание отсутствие выраженного атеростеноза экстракраниальных артерий. По-видимому, длительная текущая АГ приводит к прогрессированию церебрального атеросклероза с распространением тяжелых изменений в более дистальные отделы сосудистого русла мозга.

Указанное наблюдение подчеркивает важное значение микроскопического исследования в определении причин

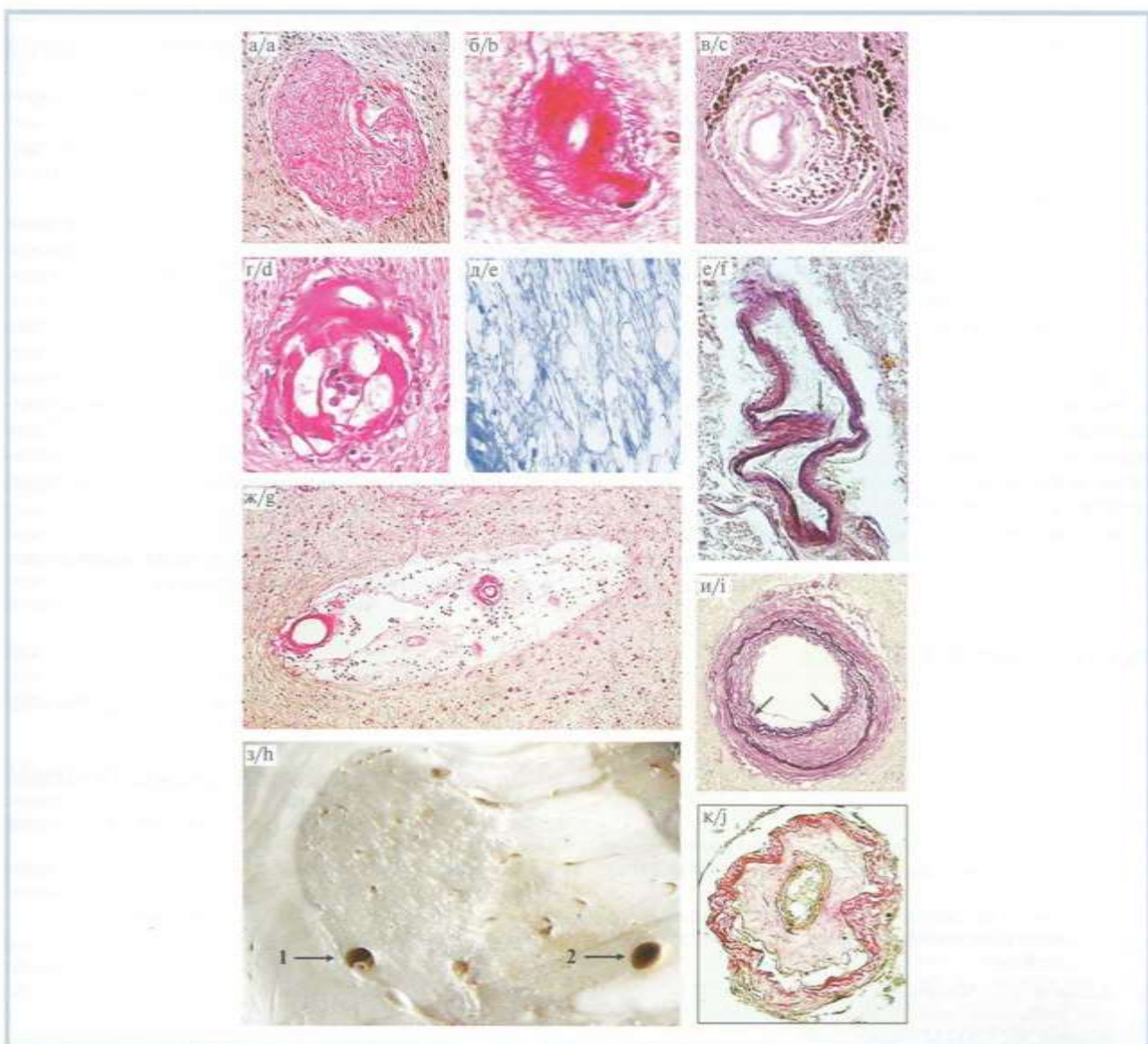


Рис. 2. Морфологические изменения артерий и периваскулярных пространств.

а — склероз внутренней и средней оболочек артерий с облитерацией просвета в области лакунарного инфаркта в скорлупе левого полушария; б — склероз с гиалинозом артерии и резким сужением просвета в области лакунарного инфаркта во внутренней капсуле правого полушария; в — организованное кровоизлияние периваскулярное и в стенке артерии в области лакунарного инфаркта в скорлупе и бледном шаре правого полушария; г — плазморрагия в стенку артерии в области лакунарного инфаркта в хвостатом ядре правого полушария; д — спонгиозное изменение белого вещества в области заднего рога правого бокового желудочка мозга; е — извитая артерия с истончением стенки вследствие гибели миоцитов средней оболочки и «септальным» стенозом (стрелка); ж — расширенное периваскулярное пространство, охватывающее несколько сосудов; з — расширенные периваскулярные пространства в базальных ядрах правого полушария в виде полостей с тонким сосудом (1) и без сосуда (2), фронтальный срез мозга; и — перекалибровка артерии с формированием новой эластической мембраны (стрелки) в области малого коркового инфаркта на границе верхней и средней третей прецентральной извилины левого полушария; к — резкая перекалибровка артерии в области инфаркта в белом веществе на границе верхней и средней третей прецентральной извилины правого полушария. а, в — $\times 200$; б, г, д, е, и, к — $\times 400$; ж — $\times 100$; а, б, ж, к — окраска по Ван Гизону; в, г — окраска гематоксилином и эозином; д — окраска по методу Клувера–Барреры (на миелин); е, и — окраска по методу Вейгерта.

Fig. 2. Morphological changes in the arteries and perivascular spaces.

а — sclerosis of the internal and middle meningeal arteries with luminal obliteration in the area of lacunar infarct in the left putamen; б — sclerosis with arterial hyalinosis and a sharp luminal narrowing in the area of lacunar infarct in the right internal capsule; в — simulated perivascular hemorrhage and hemorrhage into the arterial wall in the area of lacunar infarct in the right putamen and globus pallidus; д — plasmorrhagia into the arterial wall in the area of lacunar infarct in the right caudate nucleus; е — spongiform change in the white matter in the region of the posterior horn of the right lateral ventricle in the brain; ф — the tortuous artery with its wall thinning due to myocyte death in the middle coat and to septal stenosis (arrow); г — the enlarged perivascular space covering several vessels; ж — enlarged perivascular spaces in the right basal nuclei as cavities with (1) and without (2) a thin vessel; фронтальный срез мозга; и — arterial recalibration with the formation of a new elastic lamina (arrows) in the area of a small cortical infarct at the border of the upper and middle third of the left precentral gyrus; j — sharp arterial recalibration in the white matter infarct area at the border of the upper and middle third of the right precentral gyrus. а, в — $\times 200$; б, д, е, и, j — $\times 400$; ж — $\times 100$; а, б, ж, к — Van Gieson's staining; в, г — H&E; е — Kluver-Barrera staining (for myelin); ф, i — Weigert's staining.

мелкоочаговых повреждений мозга, которые могут быть обусловлены весьма разнообразными изменениями артерий при сочетании атеросклероза и АГ, в том числе такими редко отмеченными в литературе, как перекалибровка интрацеребральных артерий при атеростенозе проксимально расположенных сосудов и истончение стенки с формированием септального «гипертонического» стеноза. Особенностью патогенеза атеросклеротической энцефалопатии, отмеченной также в немногочисленных патолого-анатомических исследованиях, явилось развитие инфарктов исключительно вследствие адаптивных изменений интрацеребральных артерий, возникших при тандемном атеростенозе сосудов каротидной и вертебробазилярной систем по механизму сосудистой мозговой недостаточности.

Исследование показало, что в случае сочетания АГ и тандемных атеростенозов дифференциальная диагностика гипертонических и атеросклеротических ЛИ, которые могут иметь сходную величину и локализацию, становится возможной в результате выявления при микроскопии специфических изменений артерий в области инфаркта. При атеросклеротическом ЛИ отмечается склероз внутренней оболочки с формированием новой внутренней эластической мембраны и сужением просвета, при ги-

пертоническом — стеноз и облитерация вследствие гиаиноза и склероза внутренней и средней оболочек, плазмo- и геморагии в стенку. К типологическим признакам гипертонических ЛИ можно отнести наличие в перинфарктной области расширенных периваскулярных пространств, а также ишемической деструкции миелина, проявляющейся при нейровизуализации снижением плотности белого вещества.

Микроскопическое исследование имеет решающее значение в дифференциальной диагностике ЛИ и характерных для АГ расширенных периваскулярных пространств, которые, как и ЛИ, могут иметь вид мелких полостей и локализоваться в базальных ядрах. В случае утраты сосудов в расширенных периваскулярных пространствах при разрезании мозга визуально их трудно отличить от организованных ЛИ. Последние верифицируются при микроскопии наличием в области псевдокисты глиомезодермального рубца, состоящего из глиальных, ретикулярных и отдельных коллагеновых волокон с новообразованными сосудами и немногочисленными липофагами.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю., ред. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu, eds. *Insult: sovremennye tehnologii diagnostiki i lecheniya*. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
2. Захаров В.В. Современные представления о хронической недостаточности мозгового кровообращения. *РМЖ*. 2014;16:1188-1192.
Zakharov VV. Sovremennye predstavleniya o khronicheskoy nedostatochnosti mozgovogo krovoobrashcheniya. *RMZh*. 2014;16:1188-1192. (In Russ.).
3. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. *Хронические заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhparonova NV. *Hronicheskie zabolevaniya golovnogogo mozga. Discirkulyatornaya encefalopatiya*. M.: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
4. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. *Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Diagnostika, lechenie, profilaktika*. M.: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.).
5. Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе (патогенез и критерии морфологической диагностики). *Архив патологии*. 1994;56(2):33-38.
Morgunov VA, Gulevskaya TS. Small brain infarcts in arterial hypertension and atherosclerosis (pathogenesis and criteria of morphologic diagnosis). *Arkhiv patologii*. 1994;56(2):33-38. (In Russ.).
6. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-84.
7. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982;32:871-876.
<https://doi.org/10.1212/WNL.32.8.871>
8. Людковская И.Г., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Деструктивные изменения средней оболочки интрацеребральных артерий при артериальной гипертензии. *Архив патологии*. 1982;44(9):66-72.
Liudkovskaia IG, Gulevskaya TS, Morgunov VA. Destructive changes in the media of intracerebral arteries in arterial hypertension. *Arkhiv patologii*. 1982;44(9):66-72. (In Russ.).
9. Nemes Z, Dietz R, Mann J, Lüth B, Gross F. Vasoconstriction and increased blood pressure in the development of accelerated vascular disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1980;386(2):161-173.
<https://doi.org/10.1007/BF00427228>
10. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
<https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
11. Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol*. 2011;2:1-5.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00006>
12. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989;9(9):1246-1250.
<https://doi.org/10.1212/wnl.39.9.1246>
13. Corday E, Rothenberg T, Putnam T. Cerebral vascular insufficiency. *Arch Neurol Psych*. 1953;69:551-570.
14. Feng X, Chan KL, Lan L, Abrigo J, Liu J, Fang H, et al. Stroke mechanisms in symptomatic intracranial atherosclerotic disease: classification and clinical implications. *Stroke*. 2019;50(10):2692-2699.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025732>
15. Wong KS, Caplan LR, Kim JS. Stroke mechanisms. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:58-71.
<https://doi.org/10.1159/000448302>

Поступила 09.08.2021

Received 09.08.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Сосудистые аномалии матки

© И.Н. ВОЛОШУК, И.В. БАРИНОВА, М.А. ЧЕЧНЕВА, Т.А. МАРЬЯНОВА

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Врожденные и приобретенные сосудистые аномалии матки встречаются достаточно редко, однако в научной литературе им уделяется большое внимание в связи с развитием критических состояний вследствие массивной кровопотери. В матке, как и в любых других органах, мальформации могут вовлекать сосуды любого калибра и типа. В обзоре суммированы материалы по клинической характеристике, патогенезу, методам диагностики, морфологическим признакам и тактике ведения пациенток с артериовенозными мальформациями матки. Также рассмотрены сосудистые аномалии матки, диагностируемые после аборт и родов и обусловленные наличием остатков плацентарной ткани. Обсуждаются вопросы терминологии и дифференциальной диагностики данных состояний, что важно в связи с существенными различиями в тактике ведения пациенток.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, остатки плацентарной ткани, усиленная васкуляризация миометрия, диагностика, морфология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волошук И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7059-5105>

Барина И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0447-1734>

Чечнева М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7066-3166>

Марьянова Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2440-0178>

Автор, ответственный за переписку: Волошук И.Н. — e-mail: ivoloshchuk@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Волошук И.Н., Барина И.В., Чечнева М.А., Марьянова Т.А. Сосудистые аномалии матки. *Архив патологии*. 2022;84(1):39–44. <https://doi.org/10.17116/patol20228401139>

Uterine vascular abnormalities

© I.N. VOLOSHCHUK, I.V. BARINOVA, M.A. CHECHNEVA, T.A. MARYANOVA

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow Region, Russia

ABSTRACT

Congenital and acquired vascular abnormalities of the uterus are quite rarely, but they are given much attention in the scientific literature due to the risk of life-threatening bleeding. In the uterus, as in any other organs, malformations can involve vessels of any caliber and type. The review summarizes the materials by clinical characteristics, pathogenesis, diagnostic methods, morphological features and management tactics of patients with uterine arteriovenous malformations. Enhanced myometrial vascularity in the puerperium due to retained placental tissue are also considered. The issues of terminology and differential diagnosis of these conditions are discussed, which is important in connection with significantly different approaches to treatment.

Keywords: uterine arteriovenous malformation, retained placental tissue, enhanced myometrial vascularity, diagnosis, morphology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Voloshchuk I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7059-5105>

Barinova I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7059-5105>

Chechneva M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7066-3166>

Maryanova T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2440-0178>

Corresponding author: Voloshchuk I.N. — e-mail: ivoloshchuk@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Voloshchuk I.N., Barinova I.V., Chechneva M.A., Maryanova T.A. Uterine vascular abnormalities. *Archive of Pathology = Arkiv patologii*. 2022;84(1):39–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228401139>

Врожденные и приобретенные сосудистые аномалии матки встречаются достаточно редко, однако в научной литературе этой патологии уделяется большое внимание в первую очередь в связи с развитием критических состояний вследствие массивной кровопотери.

Международное общество по изучению сосудистых аномалий (ISSVA) подразделяет патологию сосудов на опухоли и пороки развития (malformations) [1]. В мат-

ке, как и в других органах, мальформации могут вовлекать сосуды любого калибра и типа. Особое место в ряду сосудистой патологии матки занимают артериовенозные мальформации (АВМ), для которых характерно наличие аномальных соустьев (шунтов) между артериями и венами. Согласно классификации ISSVA (2018), АВМ являются аномалиями с высокой скоростью кровотока (high-flow lesions), что определяет их клиническую значимость, в пер-

вую очередь в связи с риском развития тяжелых осложнений. К этой же категории аномалий относят артериовенозные фистулы (АВФ) [1–3].

Выделяют врожденные и приобретенные АВМ.

Врожденные АВМ развиваются вследствие внутриутробного нарушения дифференцировки примитивных сосудистых структур, что приводит к развитию анастомозов между артериями и венами. Считается, что в этих очагах отсутствует микроциркуляторное русло. Врожденные АВМ, как правило, имеют множественные приносящие артерии, центральное скопление («клубок») сосудов с признаками как артерий, так и вен и многочисленные крупные дренирующие вены. Характерным признаком является вовлечение в процесс сосудов малого таза [3].

Врожденные АВМ диагностируются в разном возрастном диапазоне — от младенческого до постменопаузы [4–6], имеется единственное описание АВМ у мертворожденной девочки [7]. Чаще всего они клинически проявляются в репродуктивном возрасте, крайне редко — у женщин, не имевших беременностей. Кровотечения разной степени тяжести могут развиваться во время менструации или после ятрогенных вмешательств, когда патологические сосуды обнажаются при десквамации эндометрия, однако, как правило, клинические признаки врожденных АВМ впервые выявляются во время или после беременности [8].

Приобретенные АВМ матки представляют собой коммуникации между интрамуральными артериальными ветвями и венами вследствие перенесенного эндо- и миометрита, ятрогенных вмешательств (выскабливание полости матки, медицинские аборт, оперативные вмешательства), гестационной трофобластической болезни. Реже формирование АВМ связывают с наличием карциномы тела или шейки матки [3, 4, 8–10].

Спектр клинических проявлений АВМ широкий. В большинстве случаев заболевание проявляется у женщин репродуктивного возраста как меноррагия и/или метроррагия, развившаяся после прерывания беременности, родов, оперативных вмешательств на матке; кровотечения могут быть спонтанными, без предшествующих вмешательств на матке [3, 10]. АВМ может явиться причиной не поддающихся лечению атонических послеродовых кровотечений. Описаны единичные наблюдения АВМ, впервые проявившиеся кровотечением в период менопаузы [5, 11]. Характер кровотечений может быть различным — от незначительных периодических до тяжелых, требующих гемотрансфузии. По данным разных авторов [3, 10], в гемотрансфузии нуждаются до 30–40% пациенток.

АВМ может являться причиной репродуктивных потерь вследствие нарушения имплантации в зоне патологических артериовенозных соустьев в стенке матки, гибели эмбриона, невынашивания беременности [12].

К другим проявлениям АВМ относят боли, диспареунию, постгеморрагическую анемию. Крайне редко при обширном поражении шунтирование крови может приводить к сердечной недостаточности. Течение заболевания бывает бессимптомным [10, 12].

Современные технические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) сделали его основным методом диагностики АВМ с учетом неинвазивности и экономической выгоды метода. При исследовании в В-режиме в очаге мальформации определяется конгломерат кистозных анэхогенных включений всевозможных форм и диаметров, разделенных тонкими гиперэхогенными линиями, отграниченный от неизмененного миометрия. Маль-

формации в размере могут быть разными: от небольших до поражающих практически все стенки матки. При цветном доплеровском картировании (ЦДК) выявляется гиперваскуляризация патологического участка с мозаичным турбулентным кровотоком [10, 13, 14].

При доплерометрии в мальформации определяется увеличение линейной и объемной скорости кровотока, диастолической составляющей и снижение индекса резистентности. Систолическая и диастолическая скорость от 4 до 6 раз выше, а индекс резистентности ниже, чем в нормальных сосудах миометрия [10, 15]. Выявленные изменения позволяют во многих случаях заменить инвазивные методы исследования на этапе первичной диагностики и мониторинга АВМ [3, 16, 17].

«Золотым стандартом» для диагностики АВМ матки является ангиография. При ангиографии определяются скопление извитых гипертрофированных сосудов, снабжаемое кровью крупными питающими артериями, ранний дренаж в увеличенные, гипертрофированные вены во время артериальной фазы и стаз контрастного вещества в аномальных сосудах [3, 18]. Данная инвазивная методика позволяет подтвердить диагноз, помогает идентифицировать ведущий питающий сосуд для проведения эмболизации [18].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием дает возможность лучшего анализа мягких тканей, получения многоплоскостного изображения [6, 19]. Широкому использованию метода мешает высокая стоимость исследования, его относительная длительность, ограниченная доступность.

АВФ встречается реже, чем АВМ, представляет собой соединение между артерией и веной без образования клубка сосудов и вовлечения сосудов вне матки [3]. АВФ обычно имеет травматическое происхождение и развивается после внутриматочного вмешательства, лапароскопической миомэктомии [20, 21]. Формирование АВФ описано при трофобластической опухоли плацентарного ложа [22]. Клинические проявления и принципы лечения при АВМ и АВФ схожи.

Работы, посвященные характеристике морфологических признаков АВМ и других сосудистых аномалий матки, относительно малочисленны. Нередко в своих описаниях авторы ориентируются на хорошо изученные морфологически АВМ головного мозга [3, 13]. Для АВМ характерно скопление сосудистых структур артериального и венозного типа, а также сосудов с неопределенными признаками; шунты между артериями и венами представлены обычно тонкостенными капилляроподобными структурами.

Наиболее типичным признаком, описываемым при АВМ матки, является наличие в миометрии скопления (клубка) разнокалиберных сосудов с утолщенной стенкой и неравномерно расширенным просветом [5, 10, 23–25]. S. Calzolari и соавт. [26] указали на преобладание в очагах АВМ тонкостенных резко расширенных сосудов, а основными диагностическими признаками АВМ авторы считают отсутствие или прерывистость внутренней эластической мембраны и отсутствие мышц в tunica media. Для количественной оценки изменений сосудистой стенки авторы использовали иммуногистохимические реакции с гладкомышечным актином, десмином, для визуализации эндотелия — антитела CD31 и CD34. Сочетание расширенных тонко- и толстостенных сосудов, преимущественно кавернозного типа, описаны С. Kathiravan и соавт. [27]. Отличительной особенностью сосудов в очаге мальформации авторы полагают неравномерность развития мышечного

слоя, местами его полное отсутствие, утолщение интимы и избыток эластических волокон в сосудах венозного типа.

В некоторых из описанных выше наблюдений зияющие сосуды были видны в миометрии невооруженным глазом, в других — миометрий не имел макроскопических особенностей [11, 27].

Согласно классификации ISSVA, существуют комбинированные сосудистые аномалии, такие как сочетание АВМ с патологией капилляров и/или лимфатических сосудов, также сопровождающиеся усиленным кровотоком [1], однако в литературе, посвященной АВМ матки, подобных описаний не найдено.

В ряде случаев кровотечения, развившиеся после родов или абортов, обусловлены усиленным кровотоком в миометрии с характерными ультразвуковыми признаками, обозначенными как «enhanced myometrial vascularization», усиленная васкуляризация миометрия (УВМ) [28].

Известно, что при физиологической беременности происходит перестройка сосудов в области плацентарного ложа, вследствие инвазии вневорсинчатого трофобласта. Спиральные артерии и вены лишаются микроциркуляторной составляющей и приобретают устья, открывающиеся в межворсинчатое пространство; эластическая мембрана и мышечная оболочка замещаются фибриноидом, что сопровождается значительным расширением просвета сосудов. При УЗИ определяются признаки снижения резистентности сосудов, появляются участки гиперваскуляризации с турбулентным кровотоком, преимущественно ограниченные зоной имплантации. Гиперваскуляризация и турбулентность не исчезают сразу же после родов, спонтанного или индуцированного аборта, постепенно уменьшаясь в течение нескольких дней. Морфологические изменения, соответствующие динамике кровотока, характеризуются тромбозом сосудов, гиалинозом их стенок и облитерацией просвета. Нарушение процесса нормальной инволюции — субинволюция плацентарного ложа — проявляется отсутствием полноценного тромбообразования, замедлением процессов перестройки сосудистой стенки и облитерации просвета, в большинстве случаев обусловленными наличием остатков плацентарной ткани или воспалением [29].

T. Van den Bosch и соавт. [30] определяют УВМ как выраженный кровоток через всю толщу миометрия и с вовлечением эндометрия (в норме доплеровский сигнал определяется в наружной и средней третях миометрия). Пиковая скорость кровотока (ПСК) в указанных очагах составила от 17,1 до 100 см/с и более. Другие исследователи считают диагностическими признаками УВМ наличие богатой сосудистой сети с извитыми сосудами и ПСК 20 см/с и более [31, 32].

В большинстве случаев развитие УВМ связывают с наличием остатков плацентарной ткани. T. Van den Bosch и соавт. [33] у 26 из 32 женщин с диагностированной УВМ обнаружили ультразвуковые признаки наличия остатков плацентарной ткани, что в дальнейшем было подтверждено гистологическим исследованием. По данным D. Van Schoubroeck и соавт. [28], очаги УВМ соответствовали локализации плаценты и выявлялись на 3-и сутки после родов у 50% женщин, а через 6 нед — у 3,9%. Авторы считают, что УВМ в первые недели после родов — физиологическое явление. Патологией, по их мнению, следует считать персистенцию УВМ > 10 нед или наличие кровотечения. По мнению исследователей, во всех наблюдаемых или в их подавляющем большинстве отмечена нормализация кровотока либо после удаления плацентарной ткани, либо спонтанная; после оперативного лечения регресс сосудов происходил быстрее [15, 31, 33, 34].

В связи с большим сходством клинических и ультразвуковых признаков приобретенной АВМ и УВМ некоторые авторы не разделяют эти два состояния, считая их синонимами [32, 34, 35], другие объединяют их с субинволюцией плацентарного ложа [15, 28]. Используются также термины «сосудистая мальформация», «сосудистые аномалии» [28, 36]. H. Ju da и соавт. [36] разделяют наблюдения усиленной васкуляризации на сосудистые аномалии, ассоциированные с персистенцией хорионического гонадотропина человека или остатками плацентарной ткани, и приобретенные АВМ. Авторы считают, что наличие остатков плацентарной ткани в дальнейшем может привести к формированию АВМ.

Таким образом, в настоящее время имеется тенденция к объединению двух различных по пато- и морфогенезу и клиническому значению состояний — истинных АВМ и вариантов усиленного турбулентного кровотока в матке, как правило, связанных персистенцией трофобласта и обозначаемых как УВМ или перитрофобластический кровоток.

В связи со сложностью дифференциальной диагностики данных состояний в работах многих исследователей частота, клинические проявления и исходы АВМ и УВМ оцениваются в совокупности. В исследовании P. O'Brien и соавт. [37] при УЗИ 464 пациенток в возрасте 18–41 года с маточными кровотечениями выявили 21 (4,5%) случай АВМ. У пациенток с кровотечениями в перименопаузе частота сосудистых мальформаций составила 3,4% [15]. По результатам УЗИ (В-режим, ЦДК), проведенного у 385 женщин при их первом посещении врача после беременности (включая выкидыши в I и II триместрах, внутриутробную смерть плода в III триместре и роды живым плодом), признаки УВМ были отмечены в 8,3% наблюдениях, однако неясно, какова доля истинных АВМ у этих пациенток [30]. В исследовании K. Grewal и соавт. [31] частота УВМ при выкидышах в I триместре составила лишь 1,52%; у всех пациенток с патологией кровотока были обнаружены остатки плацентарной ткани. В проспективном исследовании H. Yazawa и соавт. [38] при ЦДК УВМ выявлен после абортов в 4 (5,2%) случаях из 77, после родов — в 1 (0,22%) из 458, и единственный (0,24%) случай АВМ, подтвержденный при КТ-ангиографии, был выявлен среди 424 амбулаторных пациенток. Такие существенные различия в частоте свидетельствуют в первую очередь об отсутствии четких критериев патологии. Вероятно, следует согласиться с мнением A. Elagvany [14] о необходимости четкого разделения этих состояний.

Не вызывает сомнения роль плацентарной ткани, а точнее трофобласта, в формировании очагов усиленного кровотока.

Связанные с беременностью гормональные изменения могут способствовать росту предрасполагающей АВМ либо локальной пролиферации компонентов сосудистой стенки с признаками усиленной васкуляризации без формирования артериовенозных соустьев. В литературе описаны такие наблюдения не только в матке, но и в других органах [39–41]. Основным триггером данных изменений считается хорионический гонадотропин человека, активирующий процессы ангиогенеза, стимулирующий синтез VEGF и его рецепторов, пролиферацию эндотелия [12]. Не случайно пузырный занос и другие варианты гестационной трофобластической болезни часто сопровождаются развитием истинных АВМ или усиленным кровотоком [5, 42, 43]. Y.-P. Zhu и соавт. [10] при анализе анамнеза 62 пациенток с подтвержденной ангиографически АВМ у 14 (22,6%) из них выявили указания на гестационную трофобластическую болезнь. H. Ju da и соавт. [36] среди сосудистых ано-

малый матки у женщин с персистенцией хорионического гонадотропина при компьютерной томографии с ангиографией в 1/2 случаев диагностировали АВМ.

В литературе [44, 45] имеется ряд наблюдений АВМ (подтвержденных ангиографически или с помощью МРТ), развившихся при экстрапеченочной беременности в рубце на матке после кесарева сечения. В морфогенезе формирования сосудистой патологии играет роль не только травматическое повреждение миометрия в области рубца, но и вращение плаценты, часто осложняющее беременность данной локализации [46]. I. Timog-Tritsch и соавт. [47] считают, что беременность в рубце после кесарева сечения может сопровождаться крайне высокими, экстремальными, показателями УВМ, что требует выделения данного состояния в отдельную нозологическую форму.

Несмотря на объективные трудности дифференцирования АВМ и УВМ, их правильная диагностика очень важна, так как при данных состояниях подходы к лечению принципиально различаются. Гистероскопия, удаление остатков плацентарной ткани при УВМ, как правило, приводят к быстрой нормализации кровотока, в то время как внутриматочные вмешательства при истинной АВМ могут спровоцировать тяжелые, угрожающие жизни кровотечения [48].

Поскольку в большинстве случаев маточные кровотечения при АВМ развиваются у женщин детородного возраста, выбор метода лечения является очень ответственным.

Наиболее распространенным методом лечения пациенток с повторными эпизодами кровотечений и пациенток, желающих сохранить фертильность при тяжелых кровотечениях с развитием анемии, является эмболизация маточных артерий (ЭМА). Эта процедура высокоэффективна и имеет низкий риск осложнений, в ряде случаев может возникнуть необходимость в повторной эмболизации [4, 32, 49–51]. Многими исследователями показано, что ЭМА не влияет на менструальный цикл и не препятствует наступлению беременности в дальнейшем [4, 52, 53]. В то же время опубликовано несколько наблюдений placenta accreta при беременности, наступившей после эмболизации АВМ [54, 55], о чем следует помнить при ведении таких пациенток.

Гистерэктомия является методом выбора у женщин в периоде менопаузы, у не планирующих беременность и в экстренных случаях при угрозе жизни пациентки, когда эмболизация технически невозможна.

К редко используемым хирургическим методам относятся коагуляция АВМ гистероскопическим доступом, иссечение очага АВМ [10, 53], перевязка маточных артерий [56], лапароскопическая биполярная коагуляция маточных сосудов [57].

При повторных нетяжелых кровотечениях возможны выжидательная тактика или применение консервативной терапии.

Медикаментозное лечение может применяться, если кровотечение не приводит к анемии. В настоящее время наиболее распространена терапия агонистом гонадотропин-релизинг-гормона [58–60].

Заключение

На данный момент имеется тенденция к объединению двух различных по пато- и морфогенезу и клиническому значению состояний — артериовенозной мальформации и вариантов усиленного кровотока в матке, как правило, связанных с наличием плацентарной ткани или персистенцией трофобласта. В то же время дифференциальный диагноз указанных заболеваний принципиально важен. При артериовенозной мальформации повреждение ткани при внутриматочных вмешательствах может сопровождаться тяжелым, угрожающим жизни кровотечением, что требует проведения лечебных мероприятий. Напротив, усиленный кровоток, связанный с остатками плацентарной ткани, имеет тенденцию к самопроизвольному разрешению и может быстро нормализоваться после удаления остатков плацентарной ткани. Нарушение нормального процесса инволюции матки также может явиться причиной массивного послеродового кровотечения. Относительно немногочисленные морфологические работы до настоящего времени не позволяют определить четкие структурные критерии разных вариантов сосудистых аномалий матки. Не существует также единой терминологии сосудистой патологии матки, что затрудняет анализ работ разных исследователей. Дальнейшие исследования, в том числе клинко-морфологические, должны быть направлены на уточнение диагностических критериев сосудистых аномалий матки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ISSVA Classification of Vascular Anomalies 2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. <https://www.issva.org/classification>
2. Vaknin Z, Sadeh-Mefpechkin D, Halperin R, Altshuler A, Amir P, Maymon R. Pregnancy-related uterine arteriovenous malformations: experience from a single medical center. *Ultraschall Med.* 2011;32(suppl 2):92–99. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273274>
3. Vijayakumar A, Srinivas A, Chandrashekar BM, Vijayakumar A. Uterine vascular lesions. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(2):69–79.
4. Peitsidis P, Manolagos E, Tsekoura V, Kreienberg R, Schwentner L. Uterine arteriovenous malformations induced after diagnostic curettage: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(5):1137–1151. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2067-7>
5. Sato E, Nakayama K, Nakamura K, Ishikawa M, Katagiri H, Kyo S. A case with life-threatening uterine bleeding due to postmenopausal uterine arteriovenous malformation. *BMC Womens Health.* 2015;15:10. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0163-8>
6. Giurazza F, Corvino F, Silvestre M, Cavaglia E, Amodio F, Cangiano G, De Magistris G, Niola R. Uterine arteriovenous malformations. *Semin Ultrasound CT MR.* 2021;42(1):37–45. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.002>
7. Kasznica J, Nisar N. Congenital vascular malformation of the uterus in a stillborn: a case report. *Hum Pathol.* 1995;26:240–241. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(95\)90043-8](https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90043-8)
8. Szpera-Goździewicz A, Gruca-Stryjak K, Bręborowicz GH, Ropacka-Lesiak M. Uterine arteriovenous malformation — diagnosis and management. *Ginek Pol.* 2018;89(5):276–279. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0047>
9. Shiina Y. Overview of neo-vascular lesions after delivery or miscarriage. *J Clin Med.* 2021;10(5):1084. <https://doi.org/10.3390/jcm10051084>

10. Zhu Y-P, Sun Z-J, Lang J-H, Pan J. Clinical characteristic and management of acquired uterine arteriovenous malformation. *Clin Med J (Engl)*. 2018;131(20):2489-2491. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.243570>
11. Lollie TK, Raman SS, Qorbani A, Farzaneh T, Moatamed NA. Rare occurrence of uterine arteriovenous malformation clinically mimicking a malignant growth: A critical reminder for pathologists. *Autops Case Rep*. 2020;10(3):e2020144. <https://doi.org/10.4322/acr.2020.144>
12. Yoon JD, Jones M, Jamal AT, Buhimschi C, Dowell JD. A systematic review of acquired uterine arteriovenous malformations: pathophysiology, diagnosis, and transcatheter treatment. *Am J Perinatol Rep*. 2016;6:e6-14. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563721>
13. Cura M, Martinez N, Cure A, Dalsaso J, Elmerhi F. Arteriovenous malformations of the uterus. *Acta Radiol*. 2009;50(7):823-829. <https://doi.org/10.1080/02841850903008792>
14. Elagwany AS. Pelvic congestion, enhanced myometrial vascularity, AVM versus normal vasculature variants: a confusing diagnosis regarding uterocervical vasculature. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(suppl 2):5323-5326. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01232-1>
15. Timmerman D, Van den Bosch T, Peeraer K, Debrouwere E, Van Schoubroeck D, Stockx L, et al. Vascular malformations in the uterus: ultrasonographic diagnosis and conservative management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):171-178. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(00\)00443-7](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(00)00443-7)
16. Thakur M, Strug M, De Paredes JG, Rambhatla A, Munoz MIC. Ultrasonographic technique to differentiate enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformation from retained products of conception. *J Ultrasound*. 2021;Mar 2. <https://doi.org/10.1007/s40477-021-00574-y>
17. Timmerman D, Wauters J, Van Calenberg S, Van Schoubroeck D, Maleux G, Van den Bosch T, et al. Color Doppler imaging is a valuable tool for the diagnosis and management of uterine vascular malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(6):570-577. <https://doi.org/10.1002/uog.159>
18. Hoang VT, Van HAT, Trinh CT, Pham NTT, Huynh C, Ha TN, Huynh PH, Nguyen HQ, Giao U. Uterine arteriovenous malformation: a pictorial review of diagnosis and management. *J Endovascular Ther*. 2021;28(5):659-675. <https://doi.org/10.1177/15266602811025022>
19. Chen H-Z, Zhao F-M, Liu L-J, Dai X-H, Li X-S, Ning G, Guo Y-K. Accuracy of flow-void diameters on MR images in diagnosing uterine arteriovenous malformations in patients with pregnancy-related diseases. *Sci Rep*. 2021;11(1):19806. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99209-9>
20. Evans A, Gazaille RE, McKenzie R, Musser M, Lemming R, Curry G, et al. Acquired uterine arteriovenous fistula following dilatation and curettage: an uncommon cause of vaginal bleeding. *Radiol Case Rep*. 2017;12:287-291. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2017.01.005>
21. Takeda A, Koyama K, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H. Progressive formation of uterine arteriovenous fistula after laparoscopic-assisted myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(4):663-667. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-0981-8>
22. Hsieh FJ, Wu CC, Lee CN, Chen TM, Chen CA, Chen FC, et al. Vascular patterns of gestational trophoblastic tumors by color Doppler ultrasound. *Cancer*. 1994;74:2361-2365. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19941015\)74:8<2361::aid-cn-cr2820740822>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19941015)74:8<2361::aid-cn-cr2820740822>3.0.co;2-g)
23. Capmas P, Levailant JM, Teig B, Fernandez H. Uterine arteriovenous malformation involving the whole myometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):715-717. <https://doi.org/10.1002/uog.12432>
24. Kim TH, Kim NK, Kim SK, Lee JR, Jee BC, Kim YB, et al. Uterine arteriovenous malformation treated by hysteroscopic excision. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019;8:132-134. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_114_18
25. Шляпников М.Е., Ларина Т.В., Краснова Г.В., Меркулова В.И., Княшко И.С., Афанасьева Л.В., Мамонтова И.В. Артериовенозные мальформации сосудов матки: фоновая патология или непосредственная причина акушерских кровотечений? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(3):77-81. Shlyapnikov ME, Larina TV, Krasnova GV, Merkulova VI, Knyashko IS, Afanasyeva LV, Mamontova IV. Arteriovenous malformations of uterine vessels: background pathology or immediate cause of obstetric haemorrhages? *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(3):77-81. (In Russ.).
26. Calzolari S, Cozzolino M, Castellacci E, Dubini V, Farruggia A, Sisti G. Hysteroscopic management of uterine arteriovenous malformation. *JSLs*. 2017;21(2):pii:e2016.00109. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00109>
27. Kathiravan C, Emilia SH, Mutum SS. Arteriovenous malformation of the pregnant uterus. *Med J Malaysia*. 2007;62(2):179-180.
28. Van Schoubroeck D, Van den Bosch T, Scharpe K, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D. Prospective evaluation of the blood flow in the myometrium and in the uterine arteries in the puerperum. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(4):378-381. <https://doi.org/10.1002/uog.963>
29. Heerema-McKenney A, Popek EJ, DePaep ME, eds. *Diagnostic pathology: placenta*. Philadelphia: Elsevier; 2015.
30. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Lu C, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Color Doppler and gray-scale ultrasound evaluation of the postpartum uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(6):586-591. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00851.x>
31. Grewal K, Al-Memar M, Fourie H, Stalder C, Timmerman D, Bourne T. Natural history of pregnancy-related enhanced myometrial vascularity following miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):676-682. <https://doi.org/10.1002/uog.21872>
32. Timor-Tritsch IE, Haynes MC, Monteagudo A, Khatib N, Kovacs S. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):731.e1-731.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.024>
33. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Timmerman D. Maximum peak systolic velocity and management of highly vascularized retained products of conception. *J Ultrasound Med*. 2015;34(9):1577-1582. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.14.10050>
34. Ko JKY, Cheung VYT. Management and outcome of sonographically diagnosed uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations following early pregnancy events: a single center experience. *Med Ultrason*. 2016;18(3):403-409. <https://doi.org/10.11152/mtu.2013.2066.183.kyk>
35. Gingold JA, Bradley LD. Use of hysteroscopy in diagnosis and follow up of acquired uterine enhanced myometrial vascularity. *Fertil Steril*. 2020;113(2):460-462. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.006>
36. Ju da H, Yi SW, Sohn WS, Lee SS. Acquired uterine vascular abnormalities associated with persistent human chorionic gonadotropin: experience at a Korean Teaching Hospital. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(6):654-659. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.06.008>
37. O'Brien P, Neyastani A, Buckley AR, Chang SD, Legiehn GM. Uterine arteriovenous malformations: from diagnosis to treatment. *J Ultrasound Med*. 2006;25(11):1387-1392. <https://doi.org/10.7863/jum.2006.25.11.1387>
38. Yazawa H, Soeda S, Hiraiwa T, Takaiwa M, Hasegawa-Endo S, Kojima M, et al. Prospective evaluation of the incidence of uterine

- ine vascular malformations developing after abortion or delivery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(3):360-367. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.12.008>
39. Айнабекова Б.А., Гудым С.И., Имангазина С.С., Аскар-ова К.М. Случай артериовенозной мальформации верхней доли левого легкого у беременной женщины. *Вестник современной клинической медицины.* 2019;12(2):81-84. Ainabekova BA, Gudym SI, Imangazina SS, Askarova KM. Clinical case of left lung upper lobe arteriovenous malformation in a pregnant woman. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2019;12(2):81-84. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(2\).81-84](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(2).81-84)
 40. Царикаев А.В., Зарубина Е.Н., Мышкин О.А., Яковлева Е.В., Котова Е.А., Животова Н.В., Рогоцкая Л.В. Паренхиматозное кровоизлияние на фоне артериовенозной мальформации головного мозга во II триместре беременности. Клиническое наблюдение. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2019;4:168-172. Tsarikaev AV, Zarubina EN, Myshkin OA, Yakovleva EV, Kotova EA, Zhivotova NV, Rogotskaya LV. Intraparenchymal hemorrhage in patients with arteriovenous cerebral malformation in the second trimester of pregnancy. Case report. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2019;(4):168-172. (In Russ.). <https://doi.org/10.26269/e24g-dt33>
 41. Sasaki R, Okamoto T, Komiya C, Uchiyama H, Ando T, Ogiuchi H. Mandibular gingival arteriovenous malformation in pregnancy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):675-676. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.03.023>
 42. Орехова Е.В., Сахарова В.В., Семенов Ю.А., Шумаков Ю.А., Шуми-гай Н.М., Коваленко Е.П., и др. Артериовенозная аномалия матки: клиническое наблюдение. *Акушерство и гинекология.* 2015;2:104-117. Orekhova EV, Saharova VV, Semjonov JuA, Shumakov JuA, Shumi-gaj NM, Kovalenko EP, et al. Arterio-venoznaja anomalija matki: klinicheskoe nabljudenie. *Akusherstvo i ginekologija.* 2015;(2):104-117. (In Russ.).
 43. Ahmadi F, Moukha S. A case report of generalized uterine arteriovenous malformation after molar pregnancy in an infertile woman. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(2):119-122. <https://doi.org/10.29252/ijrm.16.2.119>
 44. Akbayir O, Gedikbasi A, Akyol A, Ucar A, Saygi-Ozyurt S, Gulkilik A. Cesarean scar pregnancy: a rare cause of uterine arteriovenous malformation. *J Clin Ultrasound.* 2011;39(9):534-538. <https://doi.org/10.1002/jcu.20848>
 45. Kochar PK, Sarangal M, Gupta U. Conservative management of cesarean scar pregnancy with uterine arteriovenous malformation: a case report. *J Reprod Med.* 2013;58(1-2):81-84.
 46. Kiyokawa S, Chiyoda T, Ueno K, Saotome K, Kim SH, Nakada S. Development of pseudoaneurysm in cesarean section scar pregnancy: a case report and literature review. *J Med Ultrason (2001).* 2018;45(2):357-362. <https://doi.org/10.1007/s10396-017-0836-z>
 47. Timor-Tritsch IE, McDermott WM, Monteagudo A, Cali G, Kreines F, Hernandez S, Stephenson C, Bryk H, D'Antonio F. Extreme enhanced myometrial vascularity following cesarean scar pregnancy: a new diagnostic entity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;1-12. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1897564>
 48. Grossmann YS, Healy Murphy AL, Benacerraf BR. Diagnosis and management of patients with enhanced myometrial vascularity associated with retained products of conception. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(3):396-399. <https://doi.org/10.1002/uog.18954>
 49. Stiepel HR 3rd, Burke ChT, Stewart JK. Embolisation of uterine arteriovenous malformation causing postpartum hemorrhage using n-butyl cyanoacrylate: a case report. *Radiol Case Rep.* 2021;16(5):1188-1190. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.02.053>
 50. Woo J, Kahn B. Enhanced myometrial vascularity: case presentation and review. *Fertil Steril.* 2021;116(3):912-914. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.05.097>
 51. Morita R, Abo D, Kinota N, Soyama T, Takahashi B, Yoshino Y, Tsuneta S, Kudo K. Successful transvenous embolization for type II uterine arteriovenous malformation: A case report. *Radiol Case Rep.* 2021;16(8):200702011. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.05.013>
 52. Guida M, Maffucci D, Iannuzzi G, Giordano M, Luciano G, Benedetto LD, et al. Successful pregnancy after uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation: a rare case report. *Int J Womens Health.* 2018;10:745-750. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S182131>
 53. Мирович Е.Д., Петренко С.А., Егорова М.А., Талалаенко Ю.А., Чурикова Н.А. Роды после хирургического лечения артериовенозной аномалии матки. *Университетская клиника.* 2017;4:131-135. Mirovich ED, Petrenko SA, Egorova MA, Talalaenko YuA, Churikova NA. Rody posle khirurgicheskogo lecheniya arteriove- noznoi anomalii matki. *Universitetskaya klinika.* 2017;(4):131-135. (In Russ.).
 54. Soeda S, Kyojuka H, Suzuki S, Yasuda S, Nomura Y, Fujimori K. Uterine artery embolization for uterine arteriovenous malformation is associated with placental abnormalities in the subsequent pregnancy: two cases report. *Fukushima J Med Sci.* 2014;60(1):86-90. <https://doi.org/10.5387/fms.2013-13>
 55. Kanter G, Packard L, Sit AS. Placenta accreta in a patient with a history of uterine artery embolization for postpartum hemorrhage. *J Perinatol.* 2013;33(6):482-483. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.99>
 56. Yokomine D, Yoshinaga M, Baba Y, Matsuo T, Iguro Y, Nakajo M, Douchi T. Successful management of uterine arteriovenous malformation by ligation of feeding artery after unsuccessful uterine artery embolization. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(1):183-188. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00875.x>
 57. Corusic A, Barisic D, Lovric H, Despot A, Planinic P. Successful laparoscopic bipolar coagulation of a large arteriovenous malformation due to invasive trophoblastic disease: a case report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(3):368-371. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.01.012>
 58. Mekaru K, Oishi S, Akamine K, Heshiki C, Aoki Y. Spontaneous regression of uterine arteriovenous malformations with conservative management. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017;2017:6437670. <https://doi.org/10.1155/2017/6437670>
 59. Vilos AV, Oraif A, Machado M, Abu-Rafea B, Vilos GA. Resolution of uterine arteriovenous malformation and maintenance of reproduction in 20 women treated with a GnRH Agonist concomitantly with an Aromatase Inhibitor and Tranexamic Acid. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(6):772-781. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.018>
 60. Goda M, Susuki T, Adachi H. Placental polyp with arteriovenous malformation treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *BMJ Case Rep.* 2021;14(9):e244664. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244664>

Поступила 27.10.2021

Received 27.10.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Существует ли «низкоклаудиновый» фенотип рака молочной железы?

© О.П. ПОПОВА^{1,2}, А.В. КУЗНЕЦОВА^{1,3}, С.Ю. БОГОМАЗОВА², А.А. ИВАНОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» Российской академии наук, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В 2007 г. был описан новый молекулярный подтип рака молочной железы (РМЖ), названный «низкоклаудиновый» («claudin-low»). Он отличался стабильно низкой экспрессией генов, принимающих участие в формировании плотных контактов эпителия, в сочетании с высокой активацией генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом, а также маркеров стволовых опухолевых клеток. Аналогичный низкоклаудиновый подтип был позже идентифицирован на транскрипционном уровне при раке мочевого пузыря, желудка и серозном раке яичника. Однако только в отношении РМЖ предпринимались попытки создания суррогатной панели для иммуногистохимической идентификации данного подтипа аналогично внутренним молекулярным подтипам РМЖ, идентифицируемым на основе трех основных маркеров — ER, PR и HER-2. Однако неоднозначность экспрессии клаудинов среди подтипов РМЖ, выявленная разными авторами на иммуногистохимическом уровне, а также отсутствие как подтвержденного набора иммуногистохимических критериев, так и единого подхода к их оценке осложняют эти усилия. Цель обзора — показать, что иммуногистохимическая идентификация низкоклаудинового подтипа РМЖ является отдельной проблемой, которая имеет существенные ограничения, нуждается в стандартизации и пока не достигает диагностической ценности.

Ключевые слова: клаудины, рак молочной железы, РМЖ, низкоклаудиновый подтип, иммуногистохимическая панель, биомаркеры.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Попова О.П. — <https://orcid.org/0000-0003-0614-3486>

Кузнецова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9567-351X>

Богомазова С.Ю. — e-mail: bogomazova@list.ru

Иванов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5722-6922>

Автор, ответственный за переписку: Иванов А.А. — e-mail: butivanov@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Попова О.П., Кузнецова А.В., Богомазова С.Ю., Иванов А.А. Существует ли «низкоклаудиновый» фенотип рака молочной железы? *Архив патологии*. 2022;84(1):45–49. <https://doi.org/10.17116/patol20228401145>

Is there a claudin-low phenotype of breast cancer?

© О.П. ПОПОВА^{1,2}, А.В. КУЗНЕЦОВА^{1,3}, С.Ю. БОГОМАЗОВА², А.А. ИВАНОВ¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

ABSTRACT

The novel molecular subtype of breast cancer (BC), named “claudin-low”, was described in 2007. It was characterized by the consistently low expression of genes involved in the formation of epithelial tight junctions in combination with the high activation of genes associated with the epithelial-to-mesenchymal transition, as well as tumor stem cell markers. The similar claudin-low subtype was later identified at the transcriptional level in bladder cancer, gastric cancer, and serous ovarian cancer. However, only in relation to BC, attempts were made to create a surrogate panel for immunohistochemical identification of this subtype in a manner like the intrinsic molecular BC subtypes identified using three main markers, such as ER, PR, and HER-2. At the same time, the ambiguity in the expression of claudins among the subtypes of BC, which is defined by various authors at the immunohistochemical level, as well as the absence of both the confirmed set of immunohistochemical criteria and a unified approach to their assessment, complicate these efforts. The purpose of the review is to show that the immunohistochemical identification of claudin-low subtype of BC is a separate problem that has significant limitations, needs standardization and has not yet reached diagnostic value.

Keywords: claudins, breast cancer, BC, claudin-low subtype, immunohistochemical panel, biomarkers.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Popova O.P. — <https://orcid.org/0000-0003-0614-3486>

Kuznetsova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9567-351X>

Bogomazova S.Yu. — e-mail: bogomazova@list.ru

Ivanov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5722-6922>

Corresponding author: Ivanov A.A. — e-mail: butivanov@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Popova OP, Kuznetsova AV, Bogomazova SYu, Ivanov AA. Is there a claudin-low phenotype of breast cancer? *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):45–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228401145>

В начале 2000-х годов 5 внутренних подтипов рака молочной железы (РМЖ) были идентифицированы путем иерархической кластеризации значений экспрессии наиболее стабильно экспрессируемых генов до и после химиотерапии в опухолях молочной железы человека [1, 2]. Основанное на результатах этих работ иммуногистохимическое профилирование РМЖ, включающее 3 основных маркера (ER, PR и HER-2), используется в настоящее время и считается лучшим клинически значимым выбором для прогностической патоморфологической оценки РМЖ. Однако хотя молекулярное профилирование обеспечивает важные прогностические показатели, стратификация рисков РМЖ была и остается проблемой в случае с тройным негативным раком, демонстрирующим наибольшую гетерогенность. В 2007 г. J. Herschkowitz и соавт. [3], проводя сравнительный анализ экспрессионного профиля транскрипционных моделей РМЖ и РМЖ человека, впервые описали потенциально новый молекулярный подтип, который назвали «низкоклаудиновый» («claudin-low»). В оригинальной характеристике этот подтип отличался стабильно низкой экспрессией генов, принимающих участие в формировании межклеточных контактов, включая, помимо окклюдина и E-кадгерина, также клаудины 3, 4 и 7. Известно, что клаудины, представленные целым суперсемейством трансмембранных белков, являются основными компонентами плотных контактов, обеспечивающих наиболее тесную связь между соседними клетками в эпителиальных и эндотелиальных слоях. После открытия клаудинов в 1998 г. [4] и оценки их ведущей роли в организации плотных контактов сформировалось предположение, что потеря межклеточной адгезии в ходе опухолевой прогрессии может быть обусловлена значительным изменением профилей экспрессии клаудинов, о чем накоплено большое количество свидетельств [5].

По данным J. Herschkowitz и соавт. [3], низкоклаудиновые опухоли РМЖ человека, помимо низкой экспрессии клаудинов 3, 4 и 7, исходно показали также низкую экспрессию генов люминальной дифференцировки, в силу чего их изначально отнесли к трижды негативной группе опухолей. После этой публикации большое количество исследований было посвящено сбору данных в пользу обоснованного выделения низкоклаудиновых опухолей в самостоятельный молекулярный подтип тройного негативного спектра, а также изучению его биологических особенностей, клинической и прогностической значимости. Целый ряд групп исследователей дополнительно охарактеризовали этот новый подтип и показали, что низкоклаудиновые опухоли составляют, по разным оценкам, 7–14% всех случаев инвазивного РМЖ, отличаются высокой активацией генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом, а также характеризуются экспрессией маркеров стволовых опухолевых клеток и высокой иммунной инфильтрацией [6–9]. Гистологическое исследование ограниченного количества опухолей, подходящих для этой категории,

показало также более высокую, чем ожидалось, распространенность медулярно-подобных и метастатических опухолей специального типа [10–12]. По свидетельству большинства авторов, низкоклаудиновые опухоли молочной железы обладают повышенной агрессивностью, связаны с плохим прогнозом с некоторыми свидетельствами того, что они могут быть относительно устойчивы к обычным химиотерапевтическим агентам [7, 8, 13]. Существование низкоклаудинового подтипа РМЖ позже подтвердилось на транскрипционном уровне в нескольких независимых когортах [14–16], и аналогичный низкоклаудиновый подтип был позже идентифицирован при раке мочевого пузыря [17], раке желудка [18] и серозном раке яичника [19].

Принципиально считается, что низкоклаудиновая подгруппа опухолей может быть достоверно определена только путем профилирования экспрессии генов. Однако понимание того, что иммуногистохимическая оценка предполагает гораздо более удобный и дешевый подход к типированию РМЖ, толкает исследователей к разработке суррогатных иммуногистохимических панелей для выделения отдельного молекулярного подтипа «claudin-low». На сегодняшний день попытки разработать такую панель касаются только РМЖ. Исключительным стимулом в этом отношении является тот факт, что внутренние молекулярные подтипы, также первоначально идентифицированные путем профилирования генов экспрессии, были чрезвычайно успешно подтверждены иммуногистохимическим профилированием и быстро вошли в клиническую практику. Однако в отличие от уже установленных внутренних подтипов, основанных на оценке ER, PR и HER-2, иммуногистохимическая идентификация нового низкоклаудинового подтипа РМЖ оказалась связанной с рядом проблем.

Прежде всего, авторы расходятся во мнениях о наборе критериев, что является одним из основных препятствий для иммуногистохимической идентификации данного иммунофенотипа, не говоря уже о возможности валидации суррогатной панели. Так, в иммуногистохимическом исследовании J. Choi и соавт. [20] низкоклаудиновый подтип определялся как подтип тройного негативного рака с низким уровнем экспрессии клаудинов 3, 4, 7, в то время как низкая иммуноэкспрессия E-кадгерина не была строго обязательной. По мнению S. Lu и соавт. [11], экспрессия сразу 5 типов клаудина — 1, 3, 4, 7 и 8 — должна быть снижена или отсутствовать при иммуногистохимическом анализе для присвоения статуса «claudin-low», при этом, по оценкам тех же авторов, 3% опухолей с такой панелью все же имели люминальный фенотип, а 20% были HER-2-позитивными. K. Dias и соавт. [12] на основании результатов крупномасштабного исследования пришли к выводу, что достаточной суррогатной панелью для выявления низкоклаудиновых опухолей будет тройной негативный иммунофенотип в сочетании с низкой экспрессией как минимум любых 2 из 4 маркеров адгезии: клаудинов 3, 4, 7 и E-кадгерина.

Помимо отсутствия унифицированной панели маркеров, иммуногистохимическая идентификация низкоклатдинового фенотипа также осложняется отсутствием стандартизированного подхода к оценке самих клатдинов, учитывающей выраженность и распространенность реакции. А. Jääskeläinen и соавт. [21] использовали определение «claudin-low» для РМЖ, когда любая выраженность белковой экспрессии клатдинов 3 и 4 была зарегистрирована менее чем в 50% злокачественных клеток, а в случае клатдина-7 — менее чем в 5% клеток, в то время как другие авторы использовали иные критерии для оценки тех же типов клатдина при РМЖ. Так, в работе А. Logullo и соавт. [22] для полуквантитативного анализа клатдинов 4 и 7 при РМЖ использована шкала в градации 0–3+ по принципу модели HercepTest, предполагающая одновременную оценку интенсивности и полноты мембранного окрашивания и процента окрашенных клеток [22]. А. Katayama и соавт. [23] использовали умножение интенсивности (0–3) на долю окрашенных клеток так, чтобы получить оценку иммуноокрашивания клатдинов в диапазоне от 0 до 9. А. Blanchard и соавт. [24, 25] умножали интенсивность окрашивания (0–3) на процент клатдинположительных клеток (0–100%), чтобы получить балл в диапазоне от 0 до 300. А. Szasz и соавт. [26] для той же цели разработали собственную специальную числовую шкалу от 0 до 11.

Отдельным аспектом иммуногистохимической оценки клатдинов является их субклеточная локализация, которая при малигнизации может отклоняться от типичной для клатдинов мембранной локализации. Так, наряду с мембранной описана также парадоксальная цитоплазматическая и даже ядерная локализация клатдинов (транслокация в цитоплазму и ядро), которая, по свидетельству целого ряда работ, может иметь особую прогностическую значимость. Несмотря на это, предпринимаемые попытки разработать иммуногистохимические суррогаты для РМЖ почти всегда фокусируются на экспрессии мембранных клатдинов. В этом отношении исследование А. Jääskeläinen и соавт. [21] в серии из 197 случаев РМЖ, из которых 119 были тройными негативными, является наиболее показательным, поскольку в нем отдельно оценивалось цитоплазматическое и мембранное окрашивание и были обнаружены совершенно разные корреляции с клинико-патологическими параметрами в зависимости от локализации клатдинов. Так, низкая мембранная экспрессия клатдинов 3, 4 и 7 в совокупности была достоверно связана только с отрицательной реакцией лимфатических узлов, а низкий уровень сочетанной цитоплазматической экспрессии тех же клатдинов коррелировал с более высокой степенью злокачественности, большим размером первичной опухоли и фенотипом, отличным от тройного негативного. Этот «комбинированный» параметр тем не менее не имел прогностического значения по сравнению с прогностической значимостью выраженности отдельных клатдинов, прежде всего, цитоплазматического клатдина 3, высокая экспрессия которого была достоверно связана со всеми видами показателей плохой выживаемости у пациентов с тройным негативным фенотипом, и цитоплазматического клатдина 7, высокий уровень которого указывал на короткую безрецидивную выживаемость в той же группе пациентов. Обращает на себя внимание и тот факт, что высокий, а не низкий уровень каждого из клатдинов обладал статистически подтвержденной прогностической значимостью и был более характерным для трижды негативной группы опухолей [21].

Основываясь на выявленной на транскрипционном уровне взаимосвязи низкой экспрессии клатдинов с активацией генов, характерных для стволовых опухолевых клеток [6–8], были предприняты отдельные попытки дополнить низкоклатдиновую иммуногистохимическую панель соответствующими маркерами. Однако это также пока не привело к желаемому результату. Так, по свидетельству К. Dias и соавт. [12], низкоклатдиновый подтип был значительно более вероятным для экспрессии маркера ALDH1, чем опухоли, не относящиеся к низкоклатдиновым, однако не было найдено достоверной ассоциации между низкой экспрессией клатдинов и иммунофенотипом стволовых клеток CD44⁺/CD24^{low/-}. Сравнительно недавно А. Logullo и соавт. [22] провели обширное (по числу пациентов и глубине ретроспективы) иммуногистохимическое исследование, где соотнесли статус рецепторов ER, PR и HER-2 с экспрессией клатдинов 4 и 7 и профилем COK CD44⁺/24⁻ и определили связь с прогнозом и выживаемостью в 803 случаях инвазивного РМЖ, применив стратегию тканевого микрочипа. По результатам анализа, фенотип CD44⁺/24⁻ никак не коррелировал с молекулярными подтипами или уровнями клатдинов 4 и 7, а профиль иммуноэкспрессии клатдинов не смог различить пациентов с лучшим или худшим прогнозом и не имел связи с тройным негативным иммунофенотипом. Интересно, что наиболее важным открытием в этом исследовании авторы считают обратную связь между клатдином 4 и экспрессией ER/PR, которая указывает на то, что большинство (71,3%) случаев с негативной экспрессией клатдина 4 на самом деле было сгруппировано среди опухолей люминального А подтипа. Клатдин 4 демонстрировал самую низкую экспрессию в люминальном А, был более выражен при тройном негативном раке и проявлял самую высокую частоту экспрессии в HER-2-позитивном, тогда как окрашивание на клатдин 7 не выявило связи с каким-либо из подтипов РМЖ. По мнению авторов, иммуноэкспрессия клатдинов 4 и 7 как по отдельности, так и в обычном иммуногистохимическом контексте в сочетании с ER, PR и HER-2 не дает дополнительной прогностической информации о подтипах РМЖ и не уточняет типизацию тройного негативного подтипа [22]. Существуют и другие исследования, ставящие под сомнение принадлежность низкоклатдинового иммунофенотипа сугубо тройному негативному подтипу. По данным исследования А. Katayama и соавт. [23] 222 случаев первичного инвазивного РМЖ, включавших 68 тройных негативных, высокие, а не низкие, уровни экспрессии клатдинов 1, 3, 4 и 7 были более частыми в группе тройного негативного РМЖ, чем при других подтипах (11,8% против 0,7%, 26,5% против 2,0%, 48,5% против 11,1% и 32,4% против 8,7% соответственно; $p < 0,001$).

Действительно, как сочетанная, так и индивидуальная иммуноэкспрессия клатдинов 3, 4 и 7, исходно назначенных для идентификации низкоклатдинового фенотипа РМЖ на основании профиля экспрессии генов, оказалась ограниченной и противоречивой не только в контексте, но и помимо профилирования внутренних подтипов РМЖ. Большинство данных на самом деле свидетельствует о большей частоте высокой белковой экспрессии, в частности клатдинов 4 и 7, которые считаются специфическими для РМЖ и были отмечены в литературе как потенциальные маркеры клинических исходов [24, 27, 28]. А. Szasz и соавт., как и А. Logullo и соавт., свидетельствуют, что клатдин 4 наименее выражен в люминальных подтипах и, наоборот, отличается высокой экспрессией в ER/

PR-негативных опухолях [22, 26], а Y. Myal и соавт. [29] даже предложили выделить высококлаудиновый подтип, который включает ER-негативные опухоли, демонстрирующие высокую экспрессию клаудина 4.

В совсем недавней работе С. Fougner и соавт. [30] приводят доказательства, оспаривающие существование низкоклаудинового как отдельного подтипа РМЖ даже на уровне генной экспрессии, применив отчасти противоположный аналитический подход по отношению к оригинально описанному в основополагающей работе J. Herschkowitz и соавт. [3]. Для этого были идентифицированы опухоли с низкой экспрессией клаудинов в трех независимых когортах METABRIC, TCGA-BRCA и Oslo2, включающих случаи РМЖ: 1886, 1082 и 381 соответственно, при использовании того же предиктора для идентификации низкоклаудиновых опухолей, который был описан с оригинальной характеристикой подтипа [30]. Авторы стратифицировали выделенные низкоклаудиновые опухоли по внутреннему подтипу и обнаружили, что различия между низкоклаудиновыми опухолями в целом совпадают с таковыми между подтипами РМЖ почти по всем проанализированным критериям. В частности, было установлено, что частота ER-позитивности различалась между низкоклаудиновыми опухолями, при этом 58% низкоклаудиновых опухолей оказались ER-положительными, указывая на то, что характеристика «claudin-low» опухолей как подгруппы тройного негативного РМЖ в исходном варианте классификации является чрезмерно упрощенной [30]. В данном исследовании также не было найдено никаких доказательств того, что низкоклаудиновый статус повышает опухолевую агрессивность и связан с плохими показателями выживаемости при РМЖ [30], в отличие от предыдущих сообщений о низкоклаудиновом подтипе как агрессивном с плохим прогнозом [7, 8]. По мнению С. Fougner и соавт. [30], выделение низкоклаудиновых опухолей в самостоятельную

подгруппу РМЖ было связано с недоучтенными ограничениями специфики прогностического экспрессионного профиля PAM50, изначально использованного оригинаторами данного подтипа [3, 7]. Согласно интерпретации С. Fougner и соавт. [30], не существует самостоятельного низкоклаудинового подтипа РМЖ, а скорее, в пределах каждого подтипа имеются опухоли, отличающиеся низкой экспрессией клаудинов в дополнение к своему внутреннему набору биологических критериев. Таким образом, каждый внутренний подтип РМЖ может быть гетерогенным по набору биологических признаков, соответствующих низкоклаудиновому фенотипу.

В совокупности накопленные данные указывают на то, что на сегодняшний день подгруппа опухолей с низкой экспрессией клаудинов может быть достоверно определена только на транскрипционном уровне. Попытки разработать суррогатную панель для иммуногистохимической идентификации низкоклаудинового подтипа РМЖ по аналогии с другими внутренними молекулярными подтипами пока не увенчались успехом. Отсутствие единого мнения в выборе маркеров, а также стандартизированного подхода к их оценке делают иммуногистохимическое профилирование данного подтипа, по меньшей мере, преждевременным. Важно также отметить, что ни один из предложенных иммуногистохимических подходов пока еще не был подтвержден в независимых когортах. Кроме того, недавнее появление доказательств, основанных на анализе генной экспрессии и определяющих низкую регуляцию клаудинов как непрерывную особенность, присутствующую в различной степени во всех внутренних подтипах РМЖ, может сделать иммуногистохимическую идентификацию низкоклаудинового подтипа совершенно недостижимым событием.

Работа выполнена в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН 2022 года No. 0088-2021-0017.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Borresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(19):10869-10874. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>
- Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, Rasmussen KE, Jones LP, Assefnia S, Chandrasekharan S, Backlund MG, Yin Y, Khramtsov AI, Bastein R, Quackenbush J, Glazer RI, Brown PH, Green JE, Kopelovich L, Furth PA, Palazzo JP, Olopade OI, Bernard PS, Churchill GA, Van Dyke T, Perou CM. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol*. 2007;8(5):R76. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-5-r76>
- Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol*. 1998; 141(7):1539-1550. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.7.1539>
- Popova OP, Kuznetsova A V., Bogomazova SY, Ivanov AA. Claudins as biomarkers of differential diagnosis and prognosis of tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(10):2803-2817. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03725-0>
- Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Gilcrease MZ, Krishnamurthy S, Lee JS, Fridlyand J, Sahin A, Agarwal R, Joy C, Liu W, Stivers D, Baggerly K, Carey M, Lluch A, Montegudo C, He X, Weigman V, Fan C, Palazzo J, Hortobagyi GN, Nolden LK, Wang NJ, Valero V, Gray JW, Perou CM, Mills GB. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res*. 2009;69(10):4116-4124. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3441>
- Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68. <https://doi.org/10.1186/bcr2635>
- Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*. 2011;5(1):5-23. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.11.003>
- Sabatier R, Finetti P, Guille A, Adelaide J, Chaffanet M, Viens P, Birnbaum D, Bertucci F. Claudin-low breast cancers: clinical,

- pathological, molecular and prognostic characterization. *Mol Cancer*. 2014;13:228.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-228>
10. Gerhard R, Ricardo S, Albergaria A, Gomes M, Silva AR, Logullo AF, Cameselle-Teijeiro JF, Paredes J, Schmitt F. Immunohistochemical features of claudin-low intrinsic subtype in metaplastic breast carcinomas. *Breast*. 2012;21(3):354-360.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.03.001>
 11. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, Resnick MB, Yakirevich E. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. *Mod Pathol*. 2013;26(4):485-495.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.187>
 12. Dias K, Dvorkin-Gheva A, Hallett RM, Wu Y, Hassell J, Pond GR, Levine M, Whelan T, Bane AL. Claudin-low breast cancer: clinical & pathological characteristics. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168669.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168669>
 13. Kwon MJ. Emerging roles of claudins in human cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):18148-18180.
<https://doi.org/10.3390/ijms140918148>
 14. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, Speed D, Lynch AG, Samarajiwa S, Yuan Y, Gräf S, Ha G, Haffari G, Bashashati A, Russell R, McKinney S, Aparicio S, Brenton JD, Ellis I, Huntsman D, Pinder S, Murphy L, Bardwell H, Ding Z, Jones L, Liu B, Papatheodorou I, Sammut SJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486(7403):346-352.
<https://doi.org/10.1038/nature10983>
 15. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Verizer J, McMichael JF, Fulton LL, Dooling DJ, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Ally A, Balasundaram M, Butterfield YSN, Carlsen R, Carter C, Chu A, Chuah E, Chun HJE, Coope RJN, Dhalla N, Guin R, Hirst C, Hirst M, Holt RA, Lee D, Li HI, Mayo M, Moore RA, Mungall AJ, Pleasance E, Robertson AG, Schein JE, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
<https://doi.org/10.1038/nature11412>
 16. Pereira B, Chin SF, Rueda OM, Vollen HKM, Provenzano E, Bardwell HA, Pugh M, Jones L, Russell R, Sammut SJ, Tsui DWY, Liu B, Dawson SJ, Abraham J, Northen H, Peden JF, Mukherjee A, Turashvili G, Green AR, McKinney S, Oloumi A, Shah S, Rosenfeld N, Murphy L, Bentley DR, Ellis IO, Purushotham A, Pinder SE, Børresen-Dale AL, Earl HM, Pharoah PD, Ross MT, Aparicio S, Caldas C. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun*. 2016;7:11479.
<https://doi.org/10.1038/ncomms11479>
 17. Kardos J, Chai S, Mose LE, Selitsky SR, Krishnan B, Saito R, Iglesias MD, Milowsky MI, Parker JS, Kim WY, Vincent BG. Claudin-low bladder tumors are immune infiltrated and actively immune suppressed. *JCI Insight*. 2016;1(3):e85902.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.85902>
 18. Nishijima TF, Kardos J, Chai S, Smith CC, Bortone DS, Selitsky SR, Parker JS, Sanoff HK, Lee MS, Vincent BG. Molecular and clinical characterization of a claudin-low subtype of gastric cancer. *JCO Precis Oncol*. 2017;1(1):1-10.
<https://doi.org/10.1200/po.17.00047>
 19. Romani C, Capoferri D, Grillo E, Silvestri M, Corsini M, Zanotti L, Todeschini P, Ravaggi A, Bignotti E, Odicino F, Sartori E, Calza S, Mitola S. The claudin-low subtype of high-grade serous ovarian carcinoma exhibits stem cell features. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):1-18.
<https://doi.org/10.3390/cancers13040906>
 20. Choi J, Jung WH, Koo JS. Clinicopathologic features of molecular subtypes of triple negative breast cancer based on immunohistochemical markers. *Histol Histopathol*. 2012;27(11):1481-1493.
<https://doi.org/10.14670/HH-27.1481>
 21. Jääskeläinen A, Soini Y, Jukkola-Vuorinen A, Auvinen P, Haapasaaari KM, Karihtala P. High-level cytoplasmic claudin 3 expression is an independent predictor of poor survival in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):223.
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4141-z>
 22. Logullo A, Pasini F, Nonogaki S, Rocha R, Soares F, Brentani M. Immunoreexpression of claudins 4 and 7 among invasive breast carcinoma subtypes: a large diagnostic study using tissue microarray. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(4):377-388.
<https://doi.org/10.3892/mco.2018.1685>
 23. Katayama A, Handa T, Komatsu K, Togo M, Horiguchi J, Nishiyama M, Oyama T. Expression patterns of claudins in patients with triple-negative breast cancer are associated with nodal metastasis and worse outcome. *Pathol Int*. 2017;67(8):404-413.
<https://doi.org/10.1111/pin.12560>
 24. Blanchard AA, Skliris GP, Watson PH, Murphy LC, Penner C, Tames L, Young TL, Leygue E, Myal Y. Claudins 1, 3, and 4 protein expression in ER negative breast cancer correlates with markers of the basal phenotype. *Virchows Arch*. 2009;454(6):647-656.
<https://doi.org/10.1007/s00428-009-0770-6>
 25. Blanchard AA, Ma X, Dueck KJ, Penner C, Cooper SC, Mulhall D, Murphy LC, Leygue E, Myal Y. Claudin 1 expression in basal-like breast cancer is related to patient age. *BMC Cancer*. 2013;13:268.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-268>
 26. Szasz AM, Nemeth Z, Györfy B, Micsinai M, Krenacs T, Baranyai Z, Harsanyi L, Kiss A, Schaff Z, Tokes AM, Kulka J. Identification of a claudin-4 and E-cadherin score to predict prognosis in breast cancer. *Cancer Sci*. 2011;102(12):2248-2254.
<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.02085.x>
 27. Lanigan F, McKiernan E, Brennan DJ, Hegarty S, Millikan RC, McBryan J, Jirstrom K, Landberg G, Martin F, Duffy MJ, Gallagher WM. Increased claudin-4 expression is associated with poor prognosis and high tumour grade in breast cancer. *Int J Cancer*. 2009;124(9):2088-2097.
<https://doi.org/10.1002/ijc.24159>
 28. Kolokytha P, Yiannou P, Keramopoulos D, Kolokythas A, Nonni A, Patsouris E, Pavlakis K. Claudin-3 and claudin-4: distinct prognostic significance in triple-negative and luminal breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(2):125-131.
<https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e31828d9d62>
 29. Myal Y, Leygue E, Blanchard AA. Claudin 1 in breast tumorigenesis: revelation of a possible novel «claudin high» subset of breast cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:956897.
<https://doi.org/10.1155/2010/956897>
 30. Fougner C, Bergholtz H, Norum JH, Sorlie T. Re-definition of claudin-low as a breast cancer phenotype. *Nat Commun*. 2020;11(1):1-11.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15574-5>

Поступила 24.09.2021

Received 24.09.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

АНЦА-ассоциированные васкулиты

© А.В. БАЙРАШЕВСКАЯ¹, Н.Д. ДЕГТЯРОВА¹, С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВОК^{1, 2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ УДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

АНЦА-ассоциированные васкулиты относятся к системным васкулитам сосудов мелкого калибра. Показана роль анти-нейтрофильных цитоплазматических антител в развитии иммунного воспаления сосудов и тканей. Рассмотрен патогенез гранулематоза с полиангиитом и эозинофильного гранулематозного полиангиита. Приведены клинические и морфологические проявления заболеваний.

Ключевые слова: АНЦА, васкулиты, гранулематозное воспаление.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Байрашевская А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3815-1325>

Дегтярева Н.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>

Раденска-Лоповок С.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Автор, ответственный за переписку: Раденска-Лоповок С.Г. — e-mail: radenska@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Байрашевская А.В., Дегтярева Н.Д., Раденска-Лоповок С.Г. АНЦА-ассоциированные васкулиты. *Архив патологии*. 2022;84(1):50–58. <https://doi.org/10.17116/patol20228401150>

ANCA-associated small-vessel vasculitides

© A.V. BAYRASHEVSKAYA¹, N.D. DEGTYAREVA¹, S.G. RADENSKA-LOPOVOK^{1, 2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

ANCA-associated vasculitides refer to systemic small-vessel vasculitides. The paper shows the role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in the development of immune inflammation of blood vessels and tissues. It considers the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and presents the clinical and morphological manifestations of the diseases.

Keywords: ANCA, vasculitides, granulomatous inflammation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bayrashevskaya A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3815-1325>

Degtyareva N.D. — <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>

Radenska-Lopovok S.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Corresponding author: Radenska-Lopovok S.G. — e-mail: radenska@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bayrashevskaya AV, Degtyareva ND, Radenska-Lopovok SG. ANCA-associated small-vessel vasculitides. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):50–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228401150>

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, которые поражают преимущественно сосуды малого калибра и в меньшей степени среднего. Характеризуются хроническим мало(пауци)-иммунным воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов. В 2012 г. была проведена II Международная конференция по номенкла-

туре системных васкулитов в Чепел Хилле (CHCC, 2012), где было определено патогенетическое значение АНЦА и иммунных комплексов в развитии различных первичных васкулитов мелких сосудов [1]. АНЦА — это семейство антител, реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов. При АНЦА-васкулитах происходит разрушение нейтрофилов. В сыворотке больных выявляют антитела к протеиназе-3 (ПР-3) и миелопероксидазе (МПО). Связывание АНЦА с ПР-3 и МПО запускает активацию нейтрофилов, их дегрануляцию, об-

разование внеклеточной ловушки нейтрофилов (ВЛН). Дополнительно высвобождаются МПО и PR-3 для праймирования АНЦА. Дегрануляция и некроз в свою очередь способствуют повреждению эндотелия и активации комплемента [2]. По итогам работы консенсусной конференции васкулиты мелких сосудов были разделены на 2 группы, подчеркивая важное значение иммунопатологического процесса. Во-первых, в подгруппу АНЦА-ассоциированных васкулитов включили микроскопический полиангиит и гранулематозные васкулиты (гранулематоз с полиангиитом — ГПА и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом — ЭГПА). Во-вторых, выделена подгруппа иммунокомплексных васкулитов.

Патогенез АНЦА-ассоциированных васкулитов

АНЦА представляют собой группу аутоантител, в основном типа IgG, действие которых направлено против антигенов в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов [3]. С помощью иммунофлюоресценции АНЦА можно разделить на цитоплазматические (с-АНЦА), перинуклеарные (р-АНЦА) и атипичные (а-АНЦА), также известные как х-АНЦА. Для с-АНЦА характерна цитоплазматическая гранулярная флюоресценция с центральным межлобулярным усилением; р-АНЦА имеют 3 подтипа: классический р-АНЦА, р-АНЦА без ядерного удлинения и антинуклеарное антитело, специфичное для гранулоцитов (GS-АНЦА). Классический р-АНЦА характеризуется перинуклеарным окрашиванием с расширением ядра, р-АНЦА без ядерного удлинения имеют перинуклеарное окрашивание без расширения ядра, а у GS-АНЦА определяется ядерное окрашивание только на гранулоцитах; а-АНЦА отличаются комбинацией цитоплазматического и перинуклеарного окрашивания [4].

Патогенез АНЦА-ассоциированных васкулитов многофакторен. Наиболее важную роль в нем играют следующие иммунные клетки: В-лимфоциты, нейтрофилы, факторы комплемента (особенно C5a и ВЛН). В-лимфоциты стимулируют выработку АНЦА, в то время как фактор активации В-клеток способствует поддержанию аутореактивных В-клеток, плазмобластов и плазматических клеток, тем самым увеличивая образование АНЦА. Нейтрофилы повреждают эндотелий сосудов, приводя к повреждению значительной части тканей. Факторы комплемента, особенно C5a и ВЛН, усиливают воспаление и повреждение сосудов [5].

Предпосылкой для связывания аутоантител с их клетками-мишенями является воздействие антигенов. Это может происходить либо при активации антигенов на поверхности клетки, либо при гибели клеток и высвобождении антигенов во внеклеточную среду, например во время образования ВЛН [6].

В ответ на триггерный фактор нейтрофилы, подвергшиеся действию воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1), липополисахарида или комплемента C5a, активируются посредством перемещения МПО и PR-3 от первичных гранул к поверхности нейтрофилов. В таком состоянии АНЦА могут связываться с аутоантигенами на поверхности клетки, что приводит к устойчивой клеточной активации. Активированные нейтрофилы изменяют экспрессию молекул адгезии и связываются с эндотелием сосудов. Дегрануляция нейтрофилов приводит к высвобождению активных форм кислорода и проте-

аз, опосредующих повреждение тканей. Активированные нейтрофилы также претерпевают особую форму клеточной смерти, при которой внеклеточные ловушки нейтрофилов вытесняются из клетки, содержащей захваченные компоненты МПО, PR-3 и комплемента в сети хроматина. ВЛН могут опосредовать повреждение эндотелия, переносить МПО/PR-3 в эндотелий сосудов и дендритные клетки для презентации антигена и активировать альтернативный путь комплемента. Хемокины и отложение PR-3 и МПО в тканях приводят к привлечению аутореактивных Т-клеток и моноцитов, усиливая повреждение ткани [7].

Другой механизм воздействия аутоантигенов — высвобождение МПО и PR-3 из активированных нейтрофилов в очагах воспаления. Высвободившиеся антигены связываются с эндотелиальными клетками, что приводит к последующему образованию иммунных комплексов *in situ*. Нейтрофилы, взаимодействуя с поврежденным эндотелием, вызывают лейкоцитоклазию и затем гибнут, что приводит к образованию ВЛН, замыкая порочный круг.

Гранулематозное воспаление с эозинофилами в инфильтрате — один из основных патогномоничных признаков ЭГПА. С этой точки зрения IL-5, основной цитокин, активирующий эозинофилы, по-видимому, участвует в патогенезе данного заболевания. IL-5 продуцируется клетками Th2 и индуцирует дифференцировку и созревание эозинофилов человека. Кроме того, IL-5 ингибирует апоптоз эозинофилов человека. Недавно были открыты врожденные лимфоидные клетки, которые представляют собой тканеспецифичные клетки врожденного иммунитета, происходящие из общих лимфоидных предшественников (CLP). Они были разделены на три группы в зависимости от механизма действия и созревания [8]. В случае патогенеза ЭГПА наибольший интерес представляют врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2), так как они, помимо восстановления тканей после воспаления, гиперплазии бокаловидных клеток и стимуляции сокращения гладких мышц, продуцируют IL-5, способствующий образованию эозинофильного инфильтрата [9]. Активированные эозинофилы оказывают провоспалительное действие, высвобождая цитотоксические гранулярные белки и липидные медиаторы, тем самым вызывая повреждение тканей и воспаление. Цитотоксические гранулярные белки, высвобождаемые из эозинофилов, включают основной белок, катионный белок эозинофилов, пероксидазу эозинофилов и нейротоксин эозинофильного происхождения. Более того, эозинофилы в ЭГПА секретируют IL-25, который вызывает ответы Th2, тем самым способствуя еще большему повреждению [10]. Эотаксин-3, продуцируемый эпителиальными и эндотелиальными клетками, может вносить вклад в приток эозинофилов к тканям [11]. Есть свидетельство участия Th1-, а также Th17-клеток, секретирующих большое количество IL-17A в поздних фазах ЭГПА [12]. Более того, количество регуляторных Т-клеток уменьшается во время активной стадии заболевания. Пока неизвестно, локализуются ли эти клетки в пораженных тканях или действуют системно.

Есть несколько объяснений механизма повреждения эндотелия при ЭГПА. Активированные эозинофилы секретируют различные активные компоненты гранул с цитотоксическим действием, способные вызывать повреждение эндотелиальных клеток. Все они могут накапливаться на эндотелиальных поверхностях и оказывать мощное повреждающее действие прямо или косвенно через ингибирование способности клетки поддерживать тромбинза-

висимую активацию протенина С. Также было показано, что эозинофильный катионный белок может связываться с фактором Хагемана (фактор свертывания крови XII) *in vitro* и вызывать активацию внутреннего пути свертывания крови, что приводит к накоплению и активации эозинофилов. Было показано, что эозинофилы и продукты эозинофилов способствуют синтезу коллагена и пролиферации фибробластов, вследствие чего у пациента проявляется эозинофильный эзофагит [13].

Диагностика АНЦА-ассоциированных васкулитов основана на критериальном принципе, включающем клинические, лабораторные данные и результаты биопсийного исследования.

Гранулематоз с полиангиитом был впервые описан как форма узелкового полиартериита Клинтгером в 1931 г., однако в 1936 г. патолог Фридрих Вегенер описал три случая данного заболевания, определив его как отдельную форму васкулита [14, 15]. Лишь в 1954 г. Годман и Чург впервые ввели в английскую литературу термин ГПА, при котором развивается гранулематозное воспаление и деструктивное поражение нескольких типов сосудов (полиангиит) [16].

Известно, что за последние 30 лет количество зафиксированных случаев данного заболевания в европейских странах возросло в 4 раза. Распространенность ГПА в популяции по данным 2015 г. составляет 25–60 случаев на 1 млн человек, а заболеваемость — от 3 до 12 случаев на 1 млн человек.

ГПА одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, а также может развиваться в любом возрасте, однако наиболее часто — в возрасте от 30 до 50 лет. В России не проведено крупных эпидемиологических исследований и нет данных о распространенности ГПА [17].

Диагностику ГПА (ранее известного как гранулематоз Вегенера) проводят по критериям, принятым в 1990 г. Американским колледжем ревматологии (АКР) и уточненным в рекомендациях консенсусной комиссии Чаппел-Хилл [1]. Они включают:

- 1) воспаление слизистой оболочки носа или полости рта;
- 2) изменения легких при рентгенологическом исследовании, респираторные рентгенографические нарушения, соответствующие деструкции респираторной ткани (узелки, инфильтраты и полости в паренхиме легкого);
- 3) изменение анализа мочи (гематурия 5 эритроцитов и более в поле зрения или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи);
- 4) данные гистологического исследования.

Микроскопическое описание ГПА

Чаще всего ГПА характеризуется гранулематозным воспалением с некрозом, которое обычно затрагивает преимущественно верхние дыхательные пути, а также развитием некротического васкулита мелких сосудов. Именно наличие некротических гранул в дыхательных путях и продукция PR-3-АНЦА являются отличительными чертами ГПА [18].

Васкулит при ГПА обычно начинается с неспецифического воспалительного инфильтрата, который может прогрессировать до гранулематозного и некротического васкулита. Он чаще всего проявляется фибриноидным некрозом стенок мелких сосудов. Также васкулит нередко сопровождается гранулематозным воспалением внутри эндотелия. Часто отмечают тромбоз с последующей организацией.

При ГПА первыми повреждаются эндотелиальные клетки, что приводит к отеку, некрозу и их отслоению.

«Золотым стандартом» в диагностике данного заболевания является проведение гистологического исследования. Типичные находки при биопсии ГПА включают ишемический некроз со специфической «географической» картиной, с образованием немикробного нейтрофильного абсцесса (микроабсцессов) и полиморфной гранулемы, содержащей полиморфно-ядерные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, дендритные клетки, эозинофилы и гигантские многоядерные клетки. При васкулите чаще всего поражаются сосуды малого и среднего калибра, а также капилляры и венулы. По статистике некроз обнаруживается в биоптате у 35% больных, васкулит мелких сосудов — у 23%, эпителиоидно-клеточные гранулемы — у 43%, в то время как гигантские многоядерные клетки встречаются намного реже — лишь у 12% [19].

На сегодняшний день выделяют две формы ГПА — генерализованную и локализованную. Генерализованная форма, описанная еще Ф. Вегенером, микроскопически характеризуется триадой, состоящей из деструктивного васкулита, паузи-иммунного фокального некротического гломерулонефрита и некротического гранулематозного воспаления дыхательных путей. Локализованная (ограниченная) форма была выделена не так давно и характеризуется наличием поражений преимущественно в параорбитальной клетчатке и пазухах носа, а также в легких [20]. При этом АНЦА могут отсутствовать.

Внесосудистые поражения ГПА в основном характеризуются гранулемами, которые определяются как очаги преимущественно мононуклеарных воспалительных клеток (нейтрофилов, макрофагов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток), окруженные CD4+ Т-клетками, CD8+ Т-клетками и иногда эозинофилами CD20+ В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Т- и В-лимфоциты могут быть распределены диффузно или организованы в фолликулоподобные структуры. При этом при остром развитии ГПА может преобладать гнойное воспаление, имеющее вид микроабсцессов. Нередко гранулемы имеют большой размер и неправильную форму. Центральная зона некроза бесклеточная либо иногда содержит фрагменты полиморфно-ядерных лейкоцитов и единичных эпителиоидных клеток. Гранулемы встречаются в легких, бронхах (иногда приводя к стенозу трахеи или бронхов) или в верхних дыхательных путях. Для поражения слизистой оболочки обычно характерно наличие очагов некротического воспаления и изъязвлений с редкими многоядерными гигантскими гистиоцитарными клетками [19].

В биоптате любой ткани обращает внимание наличие очагов некроза, создающих географический рисунок препарата (рис. 1).

Гранулемы могут располагаться как в строме, так и вокруг сосудов мелкого калибра. В гранулемах выявляются лимфоциты, гистиоциты и гигантские многоядерные клетки. В воспалительно-клеточном инфильтрате имеются эозинофилы (рис. 2–4).

На основании данных критериев достоверный диагноз ГПА может быть поставлен с чувствительностью 88,2% и специфичностью 92% при одновременном наличии 2 из 4 критериев [21]. По последним данным, у подавляющего большинства пациентов с ГПА первоначальными симптомами заболевания являются оториноларингологические проявления [22, 23]. Нередки случаи локальных форм заболевания с поражением параорбитальной клетчат-



Рис. 1. Гранулематоз с полиангиитом.

Слизистая оболочка носа. Географический рисунок некроза. Выраженное воспаление. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 1. Granulomatosis with polyangiitis

Nasal mucosa. The geographic pattern of necrosis. Obvious. H&E. $\times 100$.

ки, придаточных пазух носа, мастоидит и др. У таких пациентов могут наблюдаться перфорация носовой перегородки, деструктивный синусит, подкладочный стеноз трахеи или псевдоопухоль орбиты с развитием одностороннего экзофтальма. Следует отметить, что в таких случаях гистологическое подтверждение диагноза является «золотым стандартом» диагностики этого заболевания.

Органные поражения ГПА

Самые ранние жалобы, с которыми пациенты обращаются в больницу, обычно связаны с проблемами верхних дыхательных путей (>90% пациентов), такими как боль в области пазух, гнойные выделения из носа, носовое кро-

воечение, язвы в носу и серозный средний отит [23]. Также в 50% случаев у больных ГПА отмечаются лихорадка, которая не купируется антибактериальными препаратами, и снижение аппетита вплоть до анорексии.

Могут отмечаться следующие отоларингологические поражения:

1) серозный средний отит, который развивается в связи с обструкцией евстахиевой трубы и поражением носоглотки;

2) хронический средний отит, обусловленный первичным поражением среднего уха и полости сосцевидного отростка;

3) нейросенсорная тугоухость, этиология которой до сих пор окончательно неизвестна, но считается, что она включает васкулит сосудов улитки и отложение иммунных комплексов в улитке, давление на слуховой нерв из-за гранулематозных поражений или токсическое действие медиаторов воспаления, которые образуются вследствие поражения среднего уха и, проникая через круглое окно, оказывают неблагоприятное влияние на vasa nervorum и сосуды улитки;

4) головокружение, предположительно вызванное отложением иммунных комплексов в вестибулярной части или связанное с поражением центральной нервной системы, вызванным полиневритом;

5) паралич лицевого нерва, который наблюдается в 8–10% случаев и обычно связан со средним отитом [16, 19].

Микроскопически в биоптатах височной кости в случаях полной глухоты, вызванной ГПА, можно увидеть, что грануляционная ткань барабанной перепонки и воспалительные вещества проникают во внутреннее ухо через круглое окно, также обычно отмечают слегка атрофированную сосудистую полосу при полностью сохранных клетках спирального ганглия.

Образцы биопсии из области головы и шеи часто бывают небольшого размера, поэтому для уточнения диагноза рекомендуется исследовать придаточные пазухи носа или собственно полость носа [24].

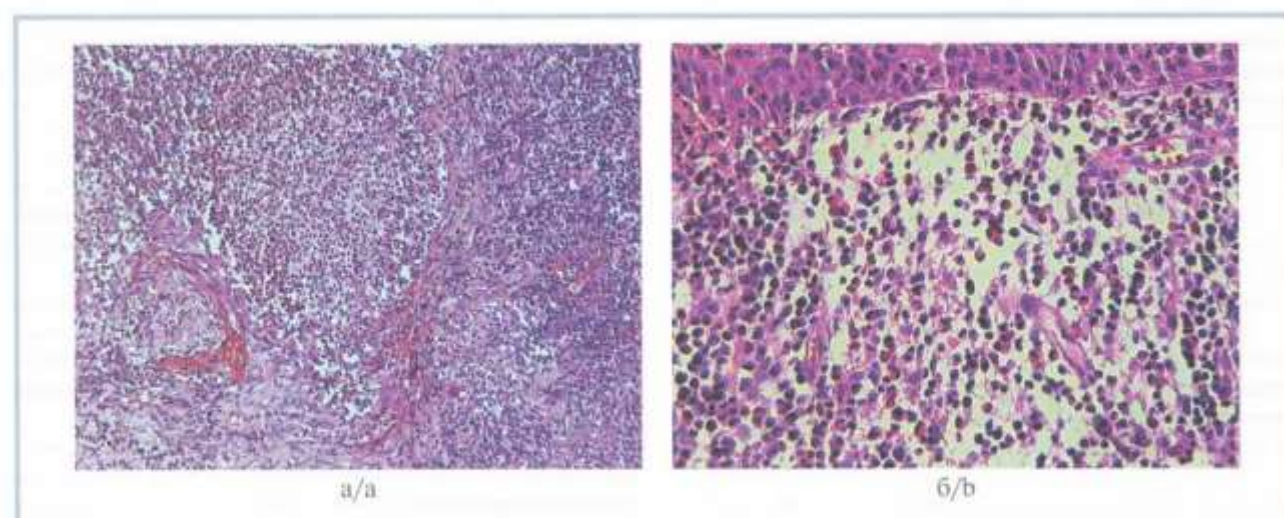


Рис. 2. Гранулематоз с полиангиитом.

Слизистая оболочка носа: а — лимфоцитарные гранулемы, кровоизлияния, $\times 100$; б — лимфоциты, гистициты и эозинофилы в инфильтрате, $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 2. Granulomatosis with polyangiitis

Nasal mucosa: a — lymphocytic granulomas; hemorrhages, $\times 100$; b — Lymphocytes, histiocytes, and eosinophils in the infiltrate. H&E. $\times 200$.

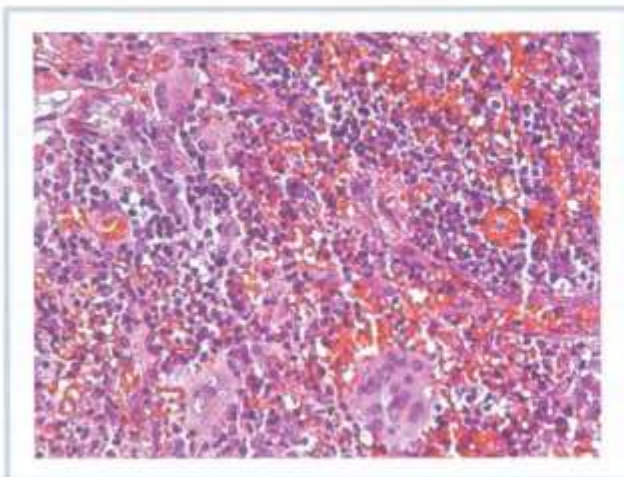


Рис. 3. Гранулематоз с полиангиитом.

Слизистая оболочка носа. Гигантские многоядерные клетки в инфильтрате. Кровонаполнения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 3. Granulomatosis with polyangiitis

Nasal mucosa. Multinucleated giant cells in the infiltrate. Hemorrhages. H&E. $\times 200$.

При ГПА, кроме поражения верхних дыхательных путей, характерным является поражение легких. Часто у пациентов с данным заболеванием отмечают кашель, кровохарканье, одышку и реже — плевритную боль в груди и обструкцию трахеи. Двух- или односторонние легочные инфильтраты присутствуют изначально почти у 50% больных и при прогрессировании ГПА развиваются у 85–90%. В 12% случаев встречается плевральный выпот. Нередко причиной смерти больных ГПА является диффузное легочное кровотечение.

Еще один характерный признак ГПА — поражение почек. В них развивается паузи-иммунный некротизирующий и экстракапиллярный гломерулонефрит с полулуниями, связанный с АНЦА-ассоциированным васкулитом. Для него характерно наличие фокального некроза стенки сосуда, при котором компоненты плазмы, включая факторы свертывания, высвобождаются в некротическую зону, где тромбогенные факторы, такие как тканевый, активируют каскад коагуляции с образованием фибрина. За счет этого в биоптате отмечается наличие фибриноидного некроза в клубочке и интерстициальных сосудах. При этом в отличие от быстропрогрессирующих форм гломерулонефрита, связанных с иммунными комплексами, при иммунофлюоресцентной микроскопии АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита иммуноглобулины в клубочках практически не определяются [25].

Кожа поражается при ГПА в 50% случаев. Кожные проявления включают пурпуру, псевдоэмпиеподобные язвы, подкожные узелки, пустулы, гипертрофию десен, небольшие язвы или панникулит. В биоптатах кожи таких больных отмечают некроз с обильным воспалительным инфильтратом, состоящим из плазматических клеток, лимфоцитов с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов. Обычно видны небольшие эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими клетками. В воспалительном инфильтрате можно увидеть поперечные срезы мелких сосудов с гранулоцитами в их стенках. Однако такая гистологическая картина может наблюдаться не только при ГПА и поэтому не должна являться основной для постановки данного диагноза [26, 27].

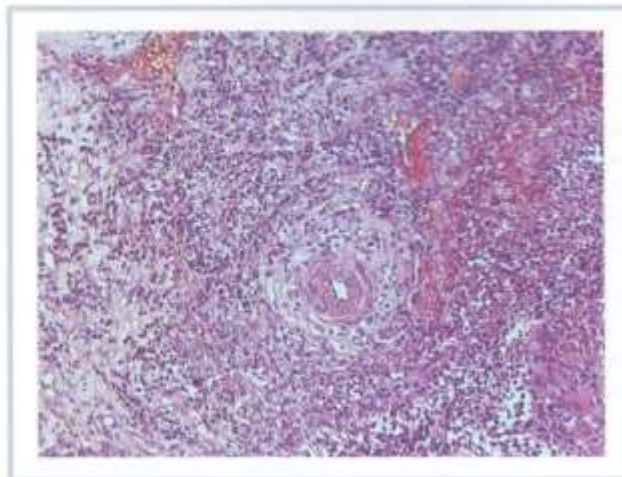


Рис. 4. Гранулематоз с полиангиитом.

Слизистая оболочка носа. Некроз стенок сосудов. Гранулематозное воспаление. Кровонаполнения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 4. Granulomatosis with polyangiitis

Nasal mucosa. Vascular wall necrosis. Granulomatous inflammation. Hemorrhages. H&E. $\times 200$.

Несмотря на то что дыхательная система, почки и кожа поражаются чаще всего, при ГПА может быть задействована любая другая система органов. Так, еще в 2007 г. была описана ограниченная форма заболевания с клиническим поражением только глаз. Данное исследование показало, что ГПА может затрагивать любые структуры зрительно-анализатора.

S. Petty и соавт. проанализировали биопсии орбиты у пациентов с ГПА. По мнению авторов, гистологическими проявлениями являются изменения параорбитальной клетчатки, а именно некроз, наличие липофагов и гигантских клеток, микроабсцессов и гранулематозного воспаления. При этом некротизирующий васкулит диагностируется редко [25]. Отмечаются типичные морфологические признаки в склере, которые включают гранулематозные очаги, полиморфно-клеточное воспаление (плазматические клетки, лимфоциты и нейтрофилы), некроз коллагена и васкулит. Нередко выраженное воспаление и склероз параорбитальной клетчатки являются причиной одностороннего экзофтальма, который может приводить к тяжелому поражению глаз с частичной потерей зрения или полной слепотой, особенно при поздней постановке диагноза [28].

Поражение желудочно-кишечного тракта обычно обнаруживается лишь при вскрытии. Такие повреждения чаще всего приводят к отеку подслизистой оболочки, язвам, кровотечениям, ишемии брыжейки, кишечной непроходимости и перфорации. Диагностика желудочно-кишечных осложнений во многом зависит от этих клинических проявлений.

C. Ragnoux и соавт. провели исследование 62 пациентов с системным некротическим васкулитом, поражающим желудочно-кишечный тракт, и выявили, что осложнения ГПА могут затрагивать все части кишечника. Таким образом, именно колоноскопия в сочетании с биопсией ткани может помочь определить природу заболевания [29, 30].

Наиболее редко ГПА затрагивает сердце. Тем не менее такие случаи были отмечены, и о них не стоит забывать. О поражении сердца сообщается достаточно редко.

В предыдущих исследованиях ГПА сердца был обнаружен у 8%, а поражение клапанов — у 21% (аортальный клапан — у 57,1%, митральный — у 14,3%), что проявлялось наличием интенсивной хронической некротической гранулемы, хронического интенсивного лимфоплазмозитарного воспаления, фиброза с гиалинозом и нейтрофильных микроабсцессов с вовлечением центрального фиброзного кольца [31]. В редких случаях ГПА вызывает коронарит, который может спровоцировать тяжелую кардиомиопатию. Коронарные васкулиты не имеют специфических клинических проявлений, однако нужно учитывать, что они могут привести к ишемии миокарда и острой сердечной недостаточности [32].

Синдром Чарга—Строссе, или эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, — это редкий системный некротический васкулит, поражающий сосуды малого и среднего калибра и характеризующийся развитием тяжелой астмы и эозинофилией крови и тканей.

ЭГПА был впервые описан J. Churg и L. Strauss в 1951 г. [31]. Они выявили пациентов с бронхиальной астмой, некротизирующим васкулитом, эозинофильным воспалением и внесосудистыми гранулемами. В настоящее время заболевание признано одной из форм васкулита, ассоциированного с АНЦА, и является самым редким среди системных васкулитов. Годовая заболеваемость и распространенность ЭГПА составляет от 0,9—2,4 до 10,7—17,8 случая на 1 млн в зависимости от географических регионов [1]. При этом было отмечено, что у людей европеоидной расы ЭГПА встречается в 2 раза чаще, чем у представителей других рас [32]. Средний возраст начала заболевания составляет от 38 до 54 лет, однако дебют может наблюдаться в широком возрастном диапазоне от 4 до 74 лет вне зависимости от пола пациентов.

Диагностические критерии ЭГПА включают:

- 1) бронхиальную астму;
- 2) эозинофилию;
- 3) моно- или полиневропатию;
- 4) рентгеновские признаки легочных инфильтратов;
- 5) патологию гайморовых пазух;
- 6) экстраваскулярную эозинофилию по данным биопсии.

Наличие 4 критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%.

Микроскопическое описание ЭГПА

Основными гистологическими проявлениями при ЭГПА являются внесосудистые гранулемы, васкулит сосудов малого и среднего калибра и эозинофильные инфильтраты.

Васкулит, связанный с ЭГПА, начинается с образования острого воспалительного инфильтрата с постепенным превращением в хронический, который может прогрессировать до гранулематозного и некротического васкулита. Васкулит при ЭГПА обычно проявляется фибриноидным некрозом, поражающим стенки сосудов малого и среднего калибра (капилляры, венулы, артериолы и артерии), иногда сопровождающимся гранулематозным воспалением внутри стенки сосуда. Часто присутствует тромбоз просвета с последующим фиброзом. Эндотелиальные клетки являются мишенью начального повреждения при васкулите ЭГПА, которое приводит к набуханию, некрозу и отслоению эндотелиальных клеток [19].

Некоторые исследователи отмечают, что фибриноидный некроз стенки сосуда не обязательно связан с грануле-

мой или эозинофильными инфильтратами [34]. В исследовании M. Ishibashi и соавт. показано, что гистологический спектр кожного васкулита мелких сосудов при ЭГПА варьирует от эозинофильного васкулита с отрицательным МПО-АНЦА до нейтрофильного васкулита с положительным МПО-АНЦА. Васкулит мышечных сосудов обнаруживался на разных стадиях воспаления: острая стадия (эозинофильный васкулит), гранулематозная стадия (гранулематозный васкулит) и стадия заживления [35].

По данным H. Kataoka и соавт., в биоптатах определяются типичный лейкоцитокластический васкулит и массивная эозинофильная инфильтрация (73 и 30% соответственно) [36]. Также нередко отмечается повышенная инфильтрация всей дермы эозинофилами, нейтрофилами и лимфоидной тканью. Выявляется очаговый фибриноидный некроз в ретикулярной дерме [37].

Интерстициальные и сосудистые гранулемы состоят из эозинофильной некротизированной ткани, окруженной гигантскими клетками и палисадными лимфоцитами. Гранулемы могут иметь форму абсцессов, окруженных гранулематозным воспалением.

Органые поражения при ЭГПА

Васкулит при ЭГПА может приводить к органоспецифичным повреждениям, включающим поражение дыхательной системы в виде эозинофильной астмы, пищеварительной системы (эозинофильный эзофагит и гастроэнтерит), мочевыводящей системы (эозинофильный тубулоинтерстициальный нефрит), сердечно-сосудистой системы. ЭГПА проявляется эозинофильным миокардитом, эндокардитом, перикардитом, коронаритом и, как следствие этого, застойной сердечной недостаточностью, аритмией и другими нарушениями сердечной деятельности.

При неспецифических поражениях кожи, как правило, гистопатологических признаков васкулита или гранулемы не выявляется. Внесосудистые гранулемы при таких поражениях обнаруживаются редко. Обычно специфические поражения кожи развиваются в области локтей и колен в виде папул с некрозом в центре и с дальнейшим образованием корки.

При микроскопическом исследовании характерной для ЭГПА папулы обнаруживаются очаги дегенерации коллагена с типичной для повреждения коллагена дегрануляцией эозинофилов, окруженных в свою очередь гистиоцитарным инфильтратом. ЭГПА может показывать большее эозинофильное изменение по сравнению с ГПА, но это не абсолютный критерий дифференциации и требует клинической корреляции.

Кожные поражения как клинические проявления ЭГПА включают пурпуру, которая встречается у 25% пациентов и часто обнаруживается на ногах, а также узелки, крапивницу, ливедо и язвы. В исследовании французских специалистов показано, что из 39,7% пациентов с кожными поражениями пурпура возникла у 22,5%, крапивница — у 9,9%, подкожные узелки — у 9,7%, livedo reticularis — у 3,9% и гангренозно-некротические поражения — у 3,7% [38].

В литературе отмечено, что 36% АНЦА-отрицательных пациентов с ЭГПА имеют почечную недостаточность. Стеноз мочеточника и эозинофильный тубулоинтерстициальный нефрит в этой группе повышает осведомленность о гломерулярных и внепочечных проявлениях, связан-

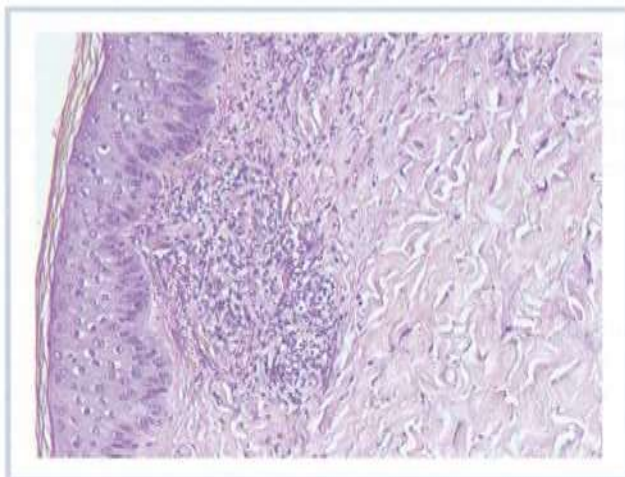


Рис. 5. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Кожа, Гранулематозный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 5. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Skin. Granulomatous vasculitis. H&E. $\times 100$.

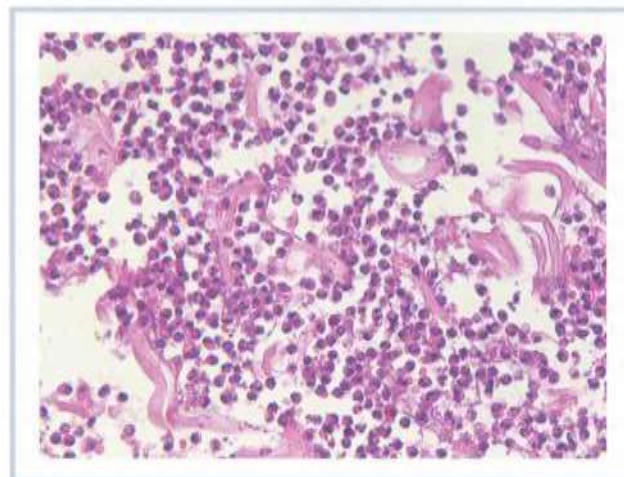


Рис. 6. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Кожа, Лимфолейкоцитарный инфильтрат с эозинофилами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 6. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Skin. Lymphocytic infiltrate with eosinophils. H&E. $\times 200$.

ных с ЭГПА [39]. Эозинофильная астма как основное проявление ЭГПА выявляется почти у всех пациентов.

Необходимо отметить, что плохой прогноз и причины смерти при ЭГПА, встречающейся в 27—47% случаев, связаны с поражением сердца [40]. Второй причиной смерти пациентов является поражение желудочно-кишечного тракта, при котором обнаруживаются признаки эозинофильной инфильтрации и васкулита мезентериальных сосудов, вызывающие ишемию и последующий некроз участка кишечника. У больных имеются множественные язвы, перфорация, кишечная непроходимость с документально подтвержденной эозинофилией и гранулемами, что может стать причиной внутреннего кровотечения и смерти пациента [41].

В 2020 г. D. Li и соавт. при анализе клинического случая предположили развитие тромбозов как осложнения ЭГПА [42]. В основе патогенеза могло быть наличие активации эозинофилов и высвобождения четырех гранулярных белков — основного белка, нейротоксина, катионного белка эозинофилов и пероксидазы эозинофилов — во внеклеточную жидкость, где они выполняют различные функции. Что наиболее важно, эти четыре белка могут вызывать гиперкоагуляцию [3]. Например, основной белок может ингибировать антикоагулянтную активность эндотелиальной мембраны за счет связывания с тромбомодулином, а катионный белок эозинофилов может стимулировать реакции, которые зависят от присутствия фактора XII. Гипотионизиновая кислота, основной продукт окисления эозинофильной пероксидазы, стимулирует экспрессию тканевого фактора, тем самым вызывая тромбоз. Таким образом, производные эозинофилов могут содействовать тромбогенности эндотелиальной выстилки, стимулировать активацию тромбоцитов и увеличивать синтез гемостатически активных белков плазмы, способствуя состоянию гиперкоагуляции. Кроме того, повреждение тканей эозинофилами также может вызывать тромбоз. С учетом вышеупомянутых компонентов массивная инфильтрация эозинофилов может привести к повреждению эндотелия и гиперкоагуляции. Вероятно, повышенный уровень эозинофилов играет важную роль в патогенезе тромбозов как осложнений ЭГПА [43].

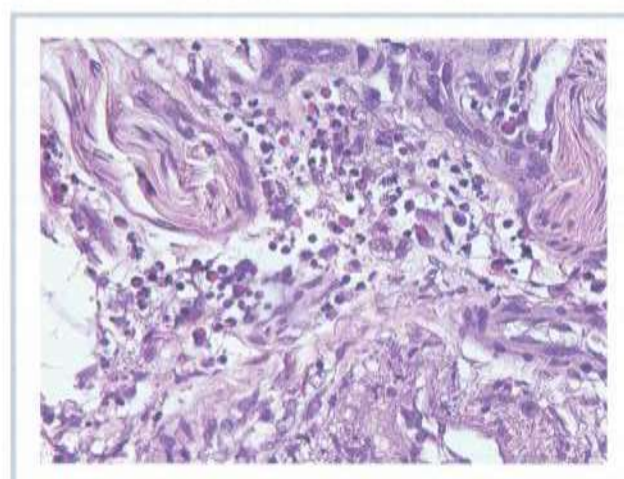


Рис. 7. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Кожа. Тканевая эозинофилия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 7. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Skin. Tissue eosinophilia. H&E. $\times 200$.

В каждом биоптате можно выявить лейкоцитокластический васкулит с различным количеством эозинофилов, а также гранулематозное воспаление (рис. 5—7).

Таким образом, АНЦА-ассоциированные васкулиты мелких и средних сосудов проявляются образованием смешанного острого и хронического воспалительного инфильтрата с тканевой эозинофилией, гигантскими многоядерными клетками, гранулематозным лейкоцитокластическим васкулитом. Поражение сосудов приводит к тромбозу и органоспецифичным повреждениям. Морфологическая диагностика заболеваний является «золотым стандартом» и включена в критерии ГПА и ЭГПА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *J Clin Exp Nephrol*. 2012;17(5):603-606. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0869-6>
- Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, Choi D, Lee H, Ahn D, Kim KH, Lee JH, Kim H, Hwang M, Jung SW, Lee C, Lee H, Sung H, Lee D, Hwang J, Kim S, Hwang I, Kim DY, Kim HJ, Cho G, Cho Y, Kim D, Choi M, Park J, Park J, Tizaoui K, Li H, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Gauckier Ph, Shin JI. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7319. <https://doi.org/10.3390/ijms21197319>
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, Kullman J, Lyons PA, Merke IPA, Savage COS, Specks U, Kain R. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):71. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
- Bradwell RP, Mead AR, Stokes GP. *Advanced atlas of autoantibody patterns*. Birmingham: The Binding Site; 1999.
- Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. ANCA-associated vasculitis: an update. *J Clin Med*. 2021;10(7):1446. <https://doi.org/10.3390/jcm10071446>
- Michailidou D, Mustelin T, Lood C. Role of neutrophils in systemic vasculitides. *Front Immunol*. 2020;11:619705. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.619705>
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):124-137. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>
- Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Res*. 2020;30(6):475-491. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0323-8>
- Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1253-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.011>
- Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg—Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013;68(3):261-273. <https://doi.org/10.1111/all.12088>
- Zwerina J, Bach C, Martorana D, Jatzwauk M, Hegasy G, Moosig F, Bremer J, Wiczorek St, Moschen A, Tilg H, Neumann Th, Spreewald BM, Schett G, Vaglio A. Eotaxin-3 in Churg—Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1823-1827. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq445>
- Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, Sokolowska B, Mastalerz L, Sanak M, Bazan-Socha S, Szczeklik A, Musiał J. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg—Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1887-1893. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes171>
- Pacholczak R, Bazan-Socha S, Iwaniec T, Zareba L, Kielczewski S, Walocha JA, Musiał J, Dropiński J. Endothelial dysfunction in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):417-424. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4253-5>
- Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. *Z Pathol*. 1931;42:455-480.
- Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Path Anat*. 1939;102:36-38.
- Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(2):61-69. <https://doi.org/10.5582/iridr.2016.01014>
- Клинические рекомендации. Гранулематоз Вегенера. М.: Союз педиатров России; 2017. https://dep_pediater.pnzgu.ru/files/dep_pediater.pnzgu.ru/granulematoz_vegenera.pdf
- Klinicheskie rekomendatsii. Granulematoz Vegenera. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ). https://dep_pediater.pnzgu.ru/files/dep_pediater.pnzgu.ru/granulematoz_vegenera.pdf
- Баранов А.А., Алексеева Е.И., ред. *Детская ревматология. Атлас*. 2-е изд. М.: ПедиатрЪ; 2015. Baranov AA, Alexeeva EI, eds. *Detskaya revmatologiya. Atlas*. 2nd ed. M.: Peditr; 2015. (In Russ).
- Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(2):91-101. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>
- Masiak A, Zdrojewski Z, Pęksa R, Smoleńska Z, Czuszyńska Z, Siemińska A, Kowalska B, Stankiewicz C, Rutkowski B, Bułto-Pi-ontecka B. The usefulness of histopathological examinations of non-renal biopsies in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatologia*. 2017;55(5):230-236. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.71638>
- Wojciechowska J, Kręciński T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(6):517-527. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1776>
- Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, Zambetti G, de Vincentiis M. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):151-159. <https://doi.org/10.1177/0394632015617063>
- Peters JE, Gupta V, Saeed IT, Offiah C, Jawad ASM. Severe localised granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) manifesting with extensive cranial nerve palsies and cranial diabetes insipidus: a case report and literature review. *BMC Neurol*. 2018;18:59. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1058-8>
- Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *CJASN Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680-1691. <https://doi.org/10.2215/CJN.02500317>
- Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology*. 1997;104(4):683-694. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30251-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30251-6)
- Kędzierska K, Sindrewicz K, Smektała T, Wiśniewska M, Masiuk M, Stanisławska E, Sporniak-Tutak K, Gołębiewska E, Ciechanowski K. Wegener's granulomatosis and pyoderma gangrenosum—rare causes of facial ulcerations. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70:210-218. <https://doi.org/10.5604/17322693.1197372>
- Pan SW, Wang C, Zhang X, Zhang L, Yan QQ, Zhao CJ, Chang C, Luan XD. A rare endoscopic appearance of granulomatosis with polyangiitis involving the intestine: a case report. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0885-9>
- Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides. *Medicine Baltimore*. 2005;84(2):115-128. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000158825.87055.0b>
- De Oliveira NC, David TE, Armstrong S, Ivanov J. Aortic and mitral valve replacement with reconstruction of the intervalvular fibrous body: an analysis of clinical outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(2):286-290. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.09.032>

30. Raghunathan V, Pelcovits A, Gutman D, Carino G. Cardiogenic shock from coronary vasculitis in granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2017;ber2017220233. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220233>
31. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27:277-301.
32. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2019;68(4):430-436. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.06.004>
33. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Гоборов Н.Д., Фомина О.П., Горячева С.А. Особенности диагностики и лечения синдрома Черджа—Стросса. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017;64:79-87. Voitsekhovskii VV, Pogrebnaya MV, Goborov ND, Fomina OP, Goryacheva SA. Peculiarities of diagnosis and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration=Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2017;64:79-87. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_59361a30e7f1e7.92279749
34. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol.* 2014;5:549. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00549>
35. Ishibashi M, Kawahara Y, Chen KR. Spectrum of cutaneous vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a case series. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(3):214-221. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000192>
36. Kataoka H, Tomita T, Kondo M, Mukai M. Presence of purpura is related to active inflammation in association with IL-5 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):449-454. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04672-8>
37. Zhou L, Cao F, Fan S, Chen P, Ding S, Liu G, Ouyang R. A case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated with a similar condition to IgG4 related lung disease. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0917-4>
38. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-281. <https://doi.org/10.1002/art.37721>
39. Pinckard JK. A case of granulomatosis with polyangiitis diagnosed at autopsy. *Acad Forensic Pathol.* 2017;7(2):288-298. <https://doi.org/10.23907/2017.026>
40. Sheikh H, Siddiqui M, Uddin S, Haq A, Yaqoob U. The clinicopathological profile of eosinophilic myocarditis. *Cureus.* 2018;10(12):e3677. <https://doi.org/10.7759/cureus.3677>
41. Franco DL, Ruff K, Mertz L, Lam-Himlin DM, Heigh R. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and diffuse gastrointestinal involvement. *Case Rep Gastroenterol.* 2014;8(3):329-336. <https://doi.org/10.1159/000369129>
42. Li D, Shi C, Ding Z, Li X. Budd-Chiari syndrome as a complication of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a young Chinese man: a case report. *J Int Med Res.* 2020;48(10):300060520964352. <https://doi.org/10.1177/0300060520964352>
43. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinov M, Ramirez GA, Bozzolo EP, Monti S, Bracaglia C, Marucci G, Bodria M, Sinico RA, Pieruzzi F, Moroni G, Pastore S, Emmi G, Esposito P, Catanoso M, Barbano G, Bonanni A, Vaglio A. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Italian J Ped.* 2017;43(1):46. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0364-x>

Поступила 01.11.2021

Received 01.11.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

Сравнительная патоморфологическая характеристика идиопатического легочного фиброза и фиброзного гиперчувствительного пневмонита

© М.В. САМСОНОВА^{1,2}, А.Л. ЧЕРНЯЕВ^{1,3,6}, И.В. ДВОРАКОВСКАЯ^{4,5}, Э.В. КУСРАЕВА⁶

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

³ФГНБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлена рентгеноморфологическая дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и фиброзного гиперчувствительного пневмонита (ФГП). Описаны этиология, патогенез, рентгенологические признаки и патологическая анатомия ИЛФ и ФГП. Для проведения дифференциальной диагностики были изучены рентгенологические и морфологические признаки 105 больных ИЛФ и 111 — ФГП. Средний возраст больных ИЛФ составил $65,0 \pm 8,9$ года, ФГП — $48,9 \pm 12,3$ года. Продолжительность заболевания при ИЛФ до момента постановки диагноза колебалась от 1 до 18 мес, при ФГП — от 35 до 79 сут. Были описаны дополнительные морфологические признаки ФГП: нежный коллагеновый фиброз, гладкомышечная метаплазия в межальвеолярных перегородках и участках фиброза, фибробластические фокусы преимущественно в стенках бронхиол, инфильтрация межальвеолярных перегородок плазматическими с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Составлена таблица дифференциальной диагностики по морфологическим признакам ИЛФ и ФГП.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, фиброзный гиперчувствительный пневмонит, морфологические признаки фиброза.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Самсонова М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Черняев А.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Двораковская И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0333-751X>

Кусраева Э.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1179-6070>

Автор, ответственный за переписку: Самсонова М.В. — e-mail: samary@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Самсонова М.В., Черняев А.Л., Двораковская И.В., Кусраева Э.В. Сравнительная патоморфологическая характеристика идиопатического легочного фиброза и фиброзного гиперчувствительного пневмонита. *Архив патологии*. 2022;84(1):59–66. <https://doi.org/10.17116/patol20228401159>

Comparative pathomorphological characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis

© M.V. SAMSONOVA^{1,2}, A.L. CHERNYAEV^{1,3,6}, I.V. DVORAKOVSKAYA^{4,5}, E.V. KUSRAEVA⁶

¹Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

³Acad. A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Pulmonology, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

⁵Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper presents an X-ray morphological differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and fibrotic hypersensitivity pneumonitis (FHP). It describes the etiology, pathogenesis, radiological signs, and pathoanatomy of IPF and FHP. For differential diagnosis, radiological and morphological signs were studied in 105 patients with IPF and in 111 patients with FHP. The mean ages of patients with IPF or FHP were 65.0 ± 8.9 and 48.9 ± 12.3 years, respectively. The history of IPF to the moment of its diag-

nosis ranged from 1 to 18 months, while that of FHP was 35 to 79 days. The authors describe the additional morphological signs of FHP: delicate collagen fibrosis; smooth muscle metaplasia in the interalveolar septa and fibrotic areas; fibroblastic foci mainly in the walls of bronchioles; plasma cell infiltration of interalveolar septa with a touch of neutrophils and eosinophils. A table has been compiled for differential diagnosis according to the morphological signs of IPF and FHP.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, fibrotic hypersensitivity pneumonitis, morphological signs of fibrosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Samsonova M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Chernyaev A.L. — <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Dvorakovskaya I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0333-751X>

Kusraeva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1179-6070>

Corresponding author: Samsonova M.V. — e-mail: samary@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Samsonova MV, Chernyaev AL, Dvorakovskaya IV, Kusraeva EV. Comparative morphopathological characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):59–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ptol20228401159>

Дифференциальная диагностика диффузных паренхиматозных заболеваний легких с развитием фиброза является актуальной и наиболее сложной проблемой в практике патологоанатомов. Эта задача зачастую представляет трудности даже для патологоанатомов-экспертов в диагностике заболеваний легких. Патологоанатомы общего профиля, как правило, не обладают глубокими знаниями о природе этих заболеваний, этиологических факторах, их вызывающих, патогенезе. В связи с этим интерпретация выявленных гистологических изменений сложна, а дифференциальная диагностика невозможна. Наиболее частой задачей является дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и фиброзного гиперчувствительного пневмонита (ФГП) [1–3].

Цель настоящей публикации — ознакомить читателей с современными взглядами на два этих заболевания, характеризующихся прогрессирующим характером фиброза легких, а также с диагностическими критериями, разработанными мультидисциплинарными рабочими группами.

Различные варианты фиброза легких в настоящее время представляют определенные трудности для клиницистов, рентгенологов и патологоанатомов [4]. Дифференциальная диагностика между ИЛФ (синонимы — фиброзирующий альвеолит, обычная интерстициальная пневмония) и ФГП (гиперсенситивный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит) остается актуальной и сложной проблемой для патологоанатомов, и ей посвящается настоящая статья. Диагнозы ИЛФ и ФГП могут быть поставлены только коллегиально при обязательном участии клинициста, рентгенолога и патологоанатома с обязательным учетом компьютерной томографии, исследованием бронхоальвеолярного лаважа, хирургической (видеоторакоскопической) биопсии легкого, трансбронхиальных биопсий и криобиопсий [1, 5].

Идиопатический легочный фиброз — хроническая прогрессирующая интерстициальная пневмония неизвестной этиологии. Заболевание развивается преимущественно у лиц старше 60 лет, ограничивается поражением только легких и соответствует гистопатологическим и рентгенологическим критериям обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Болезнь характеризуется развитием прогрессирующей одышки при физической нагрузке, кашлем, двусторонними крепитирующими хрипами, выявляемыми при аускультации, а также изменениями концевых фа-

ланг пальцев по типу «барабанных палочек» при отсутствии данных, подтверждающих мультисистемное поражение [1].

В 2018 г. был опубликован консенсус по диагностике ИЛФ, составленный Американским торакальным обществом (ATS), Европейским респираторным обществом (ERS), Японским респираторным обществом (JRS) и Латиноамериканским торакальным обществом (ALAT) [1]. В этом совместном документе приведены критерии постановки диагноза ИЛФ, при гистологическом исследовании — ОИП. Впервые после 2011 г. введены понятия «определенная ОИП», «вероятная ОИП» и «неопределенная ОИП». При отсутствии полного набора признаков определенной ОИП для постановки диагноза рекомендовано проведение междисциплинарной дискуссии. Использование рекомендаций, изложенных в консенсусе, помогает при правильной постановке клинико-рентгеноморфологического диагноза.

Этиология ИЛФ неизвестна, заболевание в настоящее время считается идиопатическим. Существуют рабочие гипотезы, позволяющие понять суть происходящих изменений. Вероятно, заболевание начинается с повреждения альвеолоцитов, при этом воспалительный сигнал приводит к трансформации и пролиферации фибробластов и миофибробластов в миксоидной строме и репарации с формированием фибробластических фокусов. Описаны эпителиально-мезенхимальная трансформация альвеолоцитов в миофибробласты, а также участие мезенхимальных стволовых клеток в этом процессе [6]. При созревании фибробластических фокусов происходит отложение коллагена, что в итоге приводит к фиброзу стенок альвеол и бронхиол. Это в свою очередь вызывает обструкцию терминальных бронхиол с кистозной перестройкой оставшихся периферических долек и формированию изменений по типу «сот» [7].

Для диагностики интерстициальных заболеваний легких с развитием фиброза рекомендовано проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Типичными рентгенологическими признаками ИЛФ, выявляемыми при КТВР, являются «сотовые» структуры, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, а также нежные ретикулярные изменения в сочетании с уплотнениями по типу «матового стекла». При наличии таких изменений, располагающихся преимущественно в базальных и субплевральных зонах, характеризующихся также мозаичностью (т.е. сочетанием измененных и со-

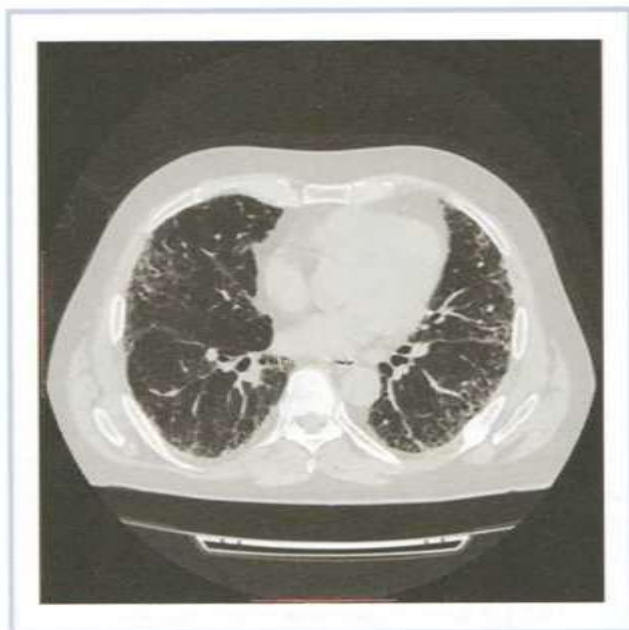


Рис. 1. КТВР. Обычная интерстициальная пневмония.
Фиброз в нижних долях легких с подплевральными «сота́ми», тракционными бронхоэктазами, ретикулярными изменениями.

Fig. 1. High-resolution computed tomography (HRCT). Usual interstitial pneumonia.

Lower lobe fibrosis with suprapleural honeycombs, traction bronchiectases, and reticular changes.

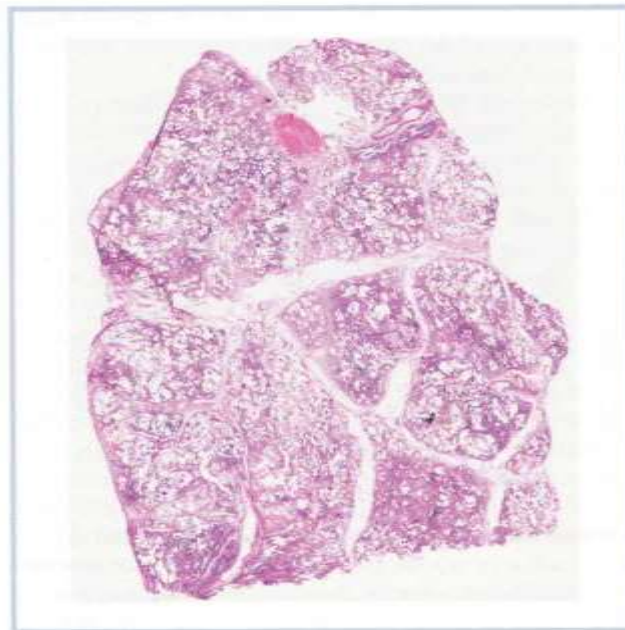


Рис. 2. Обычная интерстициальная пневмония.
Чередование участков фиброза и неизменной ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$.

Fig. 2. Usual interstitial pneumonia.
The alternating areas of fibrosis and intact lung tissue. H&E, $\times 25$.

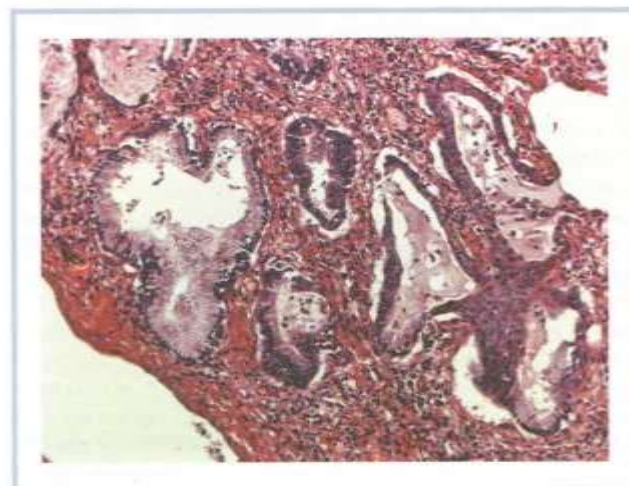


Рис. 3. Обычная интерстициальная пневмония.
Плоскоклеточная метаплазия эпителия «сот». Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 3. Usual interstitial pneumonia.
Squamous cell metaplasia in the honeycomb epithelium. H&E, $\times 200$.

хранных зон), диагноз ОИП считается убедительным — определенная ОИП. В таких ситуациях при условии характерной клинической картины заболевания диагностика ИЛФ не представляет существенных трудностей и в настоящее время не требует морфологической верификации [1] (рис. 1).

В консенсусе по диагностике ИЛФ описаны гистологические признаки, характерные для разных вариантов ОИП.

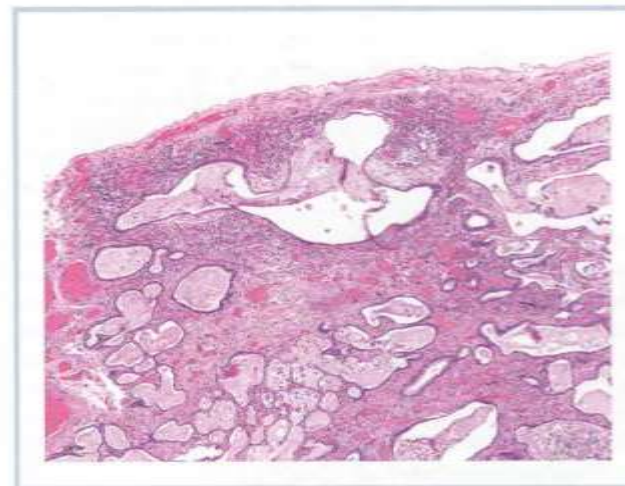


Рис. 4. Обычная интерстициальная пневмония.
Участок фиброза легкого с множественными «сота́ми», фибробластический фокус в стенке одной из «сот». Окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$.

Fig. 4. Usual interstitial pneumonia.
The pulmonary fibrotic area with multiple honeycombs; the fibroblastic focus in the wall of one of the honeycombs. H&E, $\times 25$.

Определенная ОИП — диффузный гетерогенный фиброз (рис. 2) с нарушением структуры легких преимущественно субплеврально и в базальных отделах (деструктивные рубцовые изменения и/или «сотовая» дегенерация (рис. 3); мозаичное фиброзное поражение с чередованием пораженных и сохраненных участков легочной паренхимы).

мы; наличие фибробластических фокусов, как правило, в стенках «сот» (рис. 4) и отсутствие признаков, характерных для альтернативного диагноза.

Вероятная ОИП — часть признаков, характерных для определенного варианта ОИП при отсутствии проявлений, типичных для альтернативного диагноза, или наличие только «сот».

Неопределенная ОИП — фиброз с нарушением или без нарушения архитектоники легких при наличии признаков, характерных для других вариантов идиопатических интерстициальных пневмоний, либо признаков ОИП, связанной с другими причинами (например, системными заболеваниями соединительной ткани); некоторые изменения, присущие определенной ОИП, при наличии признаков, свидетельствующих в пользу альтернативного диагноза.

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) (синонимы — гиперсенсибитивный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит) — заболевание, носящее воспалительный и/или фиброзный характер, при котором процесс затрагивает мелкие дыхательные пути и интерстиций, развивается под действием ингаляционных факторов в результате иммунного ответа у лиц с наличием предрасположенности. Болезнь может развиваться в разном возрасте, в том числе у детей.

Этиологические факторы могут быть как профессиональные, бытовые, так и внешней среды. К ним относят в основном белковые антигены, производные микроорганизмов, грибов, животных, птичьи антигены, а также полисахариды и низкомолекулярные небелковые химические вещества (например, изоцианаты) [8]. Характер течения заболевания зависит от экспозиции (концентрации, продолжительности действия, размера вдыхаемых частиц и их растворимости), но не коррелирует с ней напрямую. Заболевание может развиваться в ответ на действие одного или нескольких факторов, кроме того, сенсибилизация к одному фактору может приводить к гиперчувствительности ко многим другим факторам [9].

Ингаляционный антиген приводит к повреждению прежде всего эпителия бронхов с развитием иммунного клеточного (Т-хелперы 1-го типа (Th1)) и гуморального (антигенспецифические IgG-антитела) ответа. При этом воспалительная реакция характеризуется преимущественно лимфоцитарным и гранулематозным воспалением. Нейтрофильное воспаление играет роль в ранней фазе заболевания, а также при формировании фиброза, тогда как нарушение функции Т-регуляторных клеток может способствовать усилению иммунного ответа. Учитывая ингаляционный путь поступления антигена, изменения носят бронхиолоцентричный характер [2, 3].

Долгое время не проводилось международных консенсусов по диагностике ГП, в 2020 г. был опубликован совместный документ, разработанный ATS/JRS/ALAT [2], в 2021 г. — другой группой авторов — второй консенсус по диагностике и лечению ГП [3]. В этих документах, так же как в консенсусе по ИЛФ, были выделены типичный и вероятный ГП. В настоящее время в соответствии с консенсусами по диагностике ГП по варианту выявленных изменений, а также учитывая разный прогноз течения заболевания и подход к лечению, заболевание подразделяют на нефиброзный (НФГП) и фиброзный (ФГП) варианты. ФГП зачастую имеет как рентгенологическое, так и во многом гистологическое сходство с ОИП, развивающейся при ИЛФ. Это вариант будет рассмотрен ниже.

ФГП характеризуется сочетанием фиброза и признаков бронхиолярной обструкции. К рентгенологиче-



Рис. 5. КТВР. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

Участки фиброза во всех отделах легких, мозаичная воздушность, ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы.

Fig. 5. HRCT. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

Fibrotic areas in all parts of the lung; mosaic airiness; reticular changes and traction bronchiectases.

ским признакам ФГП, выявляемым при КТВР, относят нежные или грубоволокнистые ретикулярные изменения с нарушением легочной архитектоники, иногда с утолщением септ, возможно также их сочетание с наличием зон уплотнения по типу «матового стекла» и тракционных бронхоэктазов [10, 11]. «Сотовые» изменения обычно минимальны, однако могут быть весьма выражены при тяжелом течении ФГП. Фиброзные изменения наиболее выражены в средних или средненижних отделах легких или же во всех отделах легких с относительным преобладанием в базальных зонах, могут располагаться в центральных и субплевральных зонах [12]. Признаки бронхиолярной обструкции могут быть представлены центролобулярными узелками или мозаичной плотностью [13]. Как правило, признаки бронхиолярной обструкции характеризуются наличием паттерна трех плотностей (уплотнение по типу «матового стекла», повышенная воздушность и нормальная ткань). Этот паттерн также носит название «головка сыра» и выявляется на срезах КТВР, выполненных на вдохе. При проведении исследования на выдохе в этих зонах могут быть обнаружены «воздушные ловушки», свидетельствующие о выраженной бронхиолярной обструкции [11] (рис. 5).

Для типичной картины (определенного) ФГП необходимо наличие как минимум одного из рентгенологических признаков, свидетельствующих о фиброзе (иррегулярные линейные уплотнения или груборетикулярные изменения с нарушением архитектоники легких при наличии или отсутствии «сот» и тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов), а также как минимум одного из признаков бронхиолярной обструкции (нечеткие центролобулярные узелки и/или уплотнения по типу «матового стекла», мозаичная воздушность, воздушные ловушки или паттерн трех плотностей), распространенных диффузно [2].

Гистологические признаки ГП описаны в двух консенсусах по диагностике [2, 3]. Основные признаки в первом и втором консенсусах практически неотличимы друг от друга, однако во втором консенсусе были выделены большие

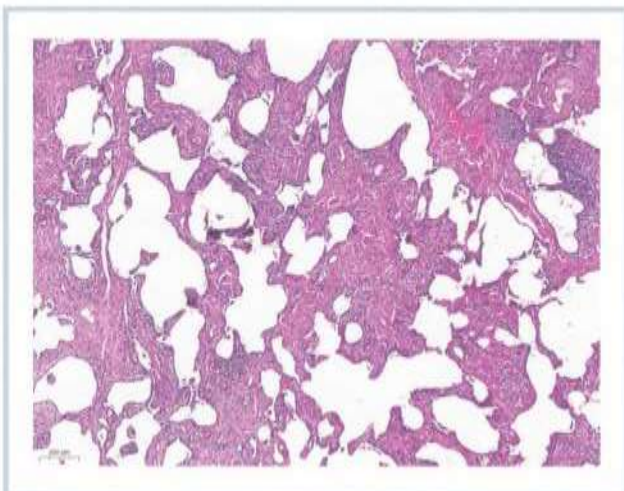


Рис. 6. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

Перибронхиоларный фиброз в сочетании с фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Fig. 6. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

Peribronchiolar fibrosis concurrent with fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. H&E, $\times 40$.

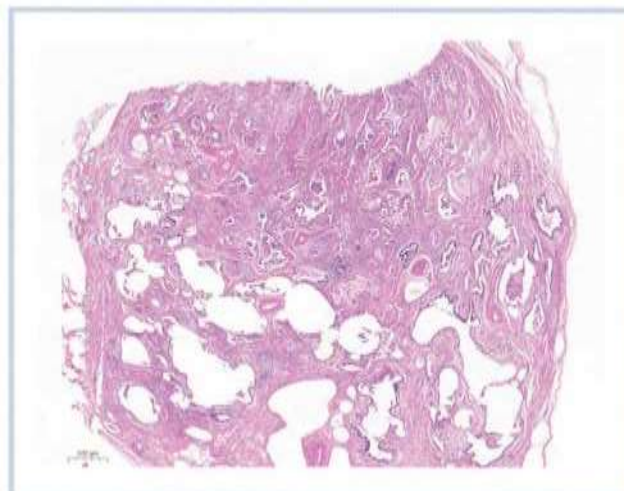


Рис. 7. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

Нежный фиброз с «микросотами», по периферии фиброза расширение респираторных бронхиол и альвеолярных ходов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$.

Fig. 7. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

Delicate fibrosis with microhoneycombs; the respiratory bronchioles and alveolar ducts are enlarged around the periphery of fibrosis H&E, $\times 25$.

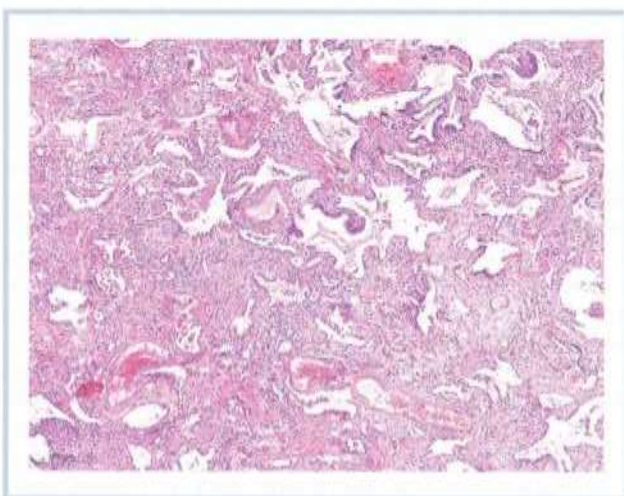


Рис. 8. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

Нарушение архитектоники ткани легкого, «кисетный» бронхиолит с фибробластическими фокусами в стенке терминальной бронхоолы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 8. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

The impaired lung tissue architectonics; pouch-like bronchiolitis with fibroblastic foci in the wall of the terminal bronchiole. H&E, $\times 100$.

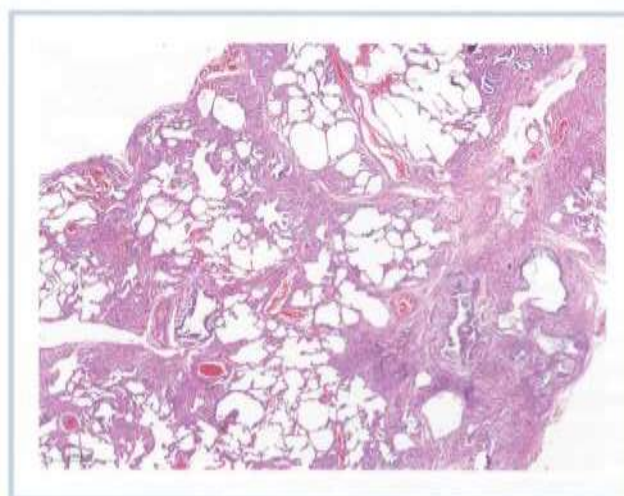


Рис. 9. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

Мостовидный перибронхиоларный фиброз, расширение части альвеолярных ходов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Fig. 9. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

Bridging peribronchiolar fibrosis; enlargement of some alveolar ducts. H&E, $\times 40$.

и малые признаки ФГП, поэтому мы попытались соединить оба консенсуса с выделением этих признаков.

Типичный вариант ФГП характеризуется наличием больших и малых признаков.

Большие признаки:

1. Хроническая интерстициальная пневмония с нарушением архитектоники. При этом могут присутствовать один или несколько паттернов: фиброзный вариант

неспецифической интерстициальной пневмонии (рис. 6); ОИП, возможно, с наличием «сот» (рис. 7); неклассифицируемый фиброз. Фиброз, как правило, представлен нежной соединительной тканью (рис. 8), что отличает его от фиброза при ИЛФ (см. рис. 4).

2. Бронхоцентрическое распределение фиброза, мостовидный фиброз (рис. 9) с наличием фибробластических фокусов в стенках терминальных бронхиол («кисетный» об-

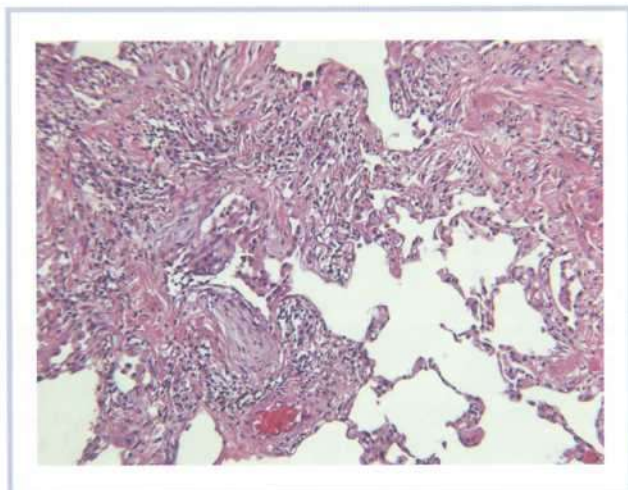


Рис. 10. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

«Кисетный» бронхиолит с фибробластическими фокусами в стенке терминальной бронхолюлы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 10. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

Pouch-like bronchiolitis with fibroblastic foci in the wall of terminal bronchioles. H&E, $\times 100$.

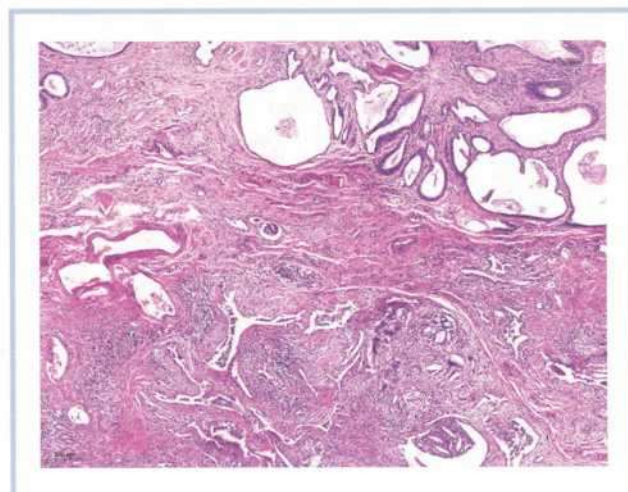


Рис. 12. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

Участок фиброза с «микросотами», «кисетный» бронхиолит, гранулемы с гигантскими многоядерными клетками с игольчатыми холестериновыми структурами в цитоплазме, эндогенная липидная пневмония (внизу среза справа). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Fig. 12. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

The fibrotic area with microhoneycombs; pouch-like bronchiolitis; granulomas with multinucleated giant cells with needle-like cholesterol clefts; endogenous lipid pneumonia (at the bottom of the right cut). H&E, $\times 40$.

литерирующий бронхиолит) (см. рис. 8, 10) и перибронхиоларной гладкомышечной метаплазией (рис. 11).

3. Плохо очерченные гранулемы (рис. 12), обнаруживаемые в фиброзе и/или наличие гигантских многоядерных клеток (см. рис. 11).

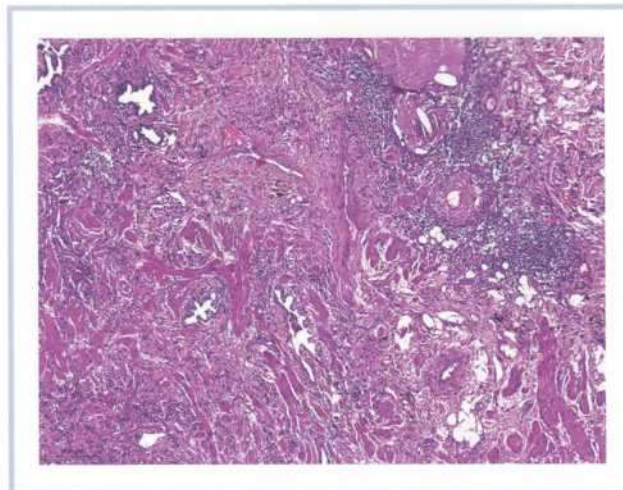


Рис. 11. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита.

Перибронхиоларная гладкомышечная метаплазия в зоне фиброза с лимфоидным инфильтратом, гигантские многоядерные клетки с игольчатыми холестериновыми структурами в цитоплазме, мускуляризация стенок артериол. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$.

Fig. 11. Fibrotic hypersensitive pneumonitis.

Peribronchiolar smooth muscle metaplasia in the fibrotic area with lymphoid infiltrate; multinucleated giant cells with needle-like cholesterol clefts in the cytoplasm; muscularization of the arteriolar walls. H&E, $\times 40$.

Малые признаки: очаговая клеточная интерстициальная пневмония, клеточный бронхиолит, организующаяся пневмония, наличие пенистых макрофагов, телец Шаумана, холестериновых телец.

Вероятный диагноз ФГП основан на наличии двух первых признаков при отсутствии признаков, характерных для альтернативного диагноза, хотя бы в одном участке биопсии.

Таким образом, в руководствах по диагностике ИЛФ и ГП достаточно четко определены гистологические признаки, характерные для этих заболеваний. Однако учитывая сложности в их дифференциальной диагностике, мы проанализировали собственный архив материала видеоторакоскопических биопсий от 105 больных ИЛФ и 111 — ФГП. Средний возраст больных ОИП составил $65,0 \pm 8,9$ года, ФГП — $48,9 \pm 12,3$ года. Продолжительность заболевания при ИЛФ до момента постановки диагноза колебалась от 1 до 18 мес, при ФГП — от 35 до 79 сут.

По результатам этого анализа мы определили гистологические признаки, которые позволяют проводить дифференциальную диагностику этих заболеваний (см. таблицу).

Обсуждение

Следует отметить, что при выборе тактики биопсии для диагностики фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких по-прежнему «золотым стандартом» считают хирургическую (открытую/видеоторакоскопическую биопсию) [14, 15]. Однако все более широкое распространение получает новый метод криобиопсии легкого [16]. Вероятнее всего, при широком внедрении этого метода в ближайшем будущем он может быть рекомендован

Патолого-анатомическая дифференциальная диагностика ОИП и ФГП

Pathological differential diagnosis of usual interstitial pneumonia and fibrotic hypersensitive pneumonitis

Признак	ОИП	ФГП
Фиброз	Мозаичный	Мозаичный
	Плотный, коллагенизированный	Нежный
Фибробластические фокусы	Есть, в стенках альвеол, бронхиол, «сот»	Есть, преимущественно в стенках бронхиол
Воспалительная инфильтрация	Очаговая, нерезко выраженная (лимфоциты)	Может быть диффузная, нерезко выраженная/умеренно выраженная/выраженная (лимфоциты, плазмоциты)
Инфильтрация стенок бронхиол	Нет	Часто (лимфоциты, плазмоциты, могут быть нейтрофилы, эозинофилы)
Облитерирующий бронхит	Редко	Обычно
«Сотовые» структуры	Есть	Есть
Гладкомышечная метаплазия	Может быть, нерезко выраженная	Обычно, часто выраженная
Тракционные бронхиолоэктазы	Могут быть	Могут быть
Гранулемы гистиоцитарные	Нет	Редко
Гигантские клетки в фиброзе/просвете	Нет	Обычно

для дифференциальной диагностики этих заболеваний. Результативность трансбронхиальных биопсий при этих болезнях не превышает 15–25% [17, 18].

При ФГП имеются разные варианты развития фиброза, что усложняет постановку правильного диагноза [19, 20]. Особенно это важно учитывать при исследовании малых биопсий.

Появление фибробластических фокусов в стенках терминальных бронхиол в настоящее время признается экспертами началом прогрессирования ФГП с плохим прогнозом и более быстрым развитием фиброза легких [21]. В отличие от ФГП при ИЛФ фибробластические фокусы появляются в месте перехода респираторной бронхиолы в альвеолярный ход, при прогрессировании процесса их находят в стенках «сот» [22]. В поздней стадии ФГП изменения в легких напоминают обычную интерстициальную пневмонию с центральнобулярным интерстициальным фиброзом [20, 23] и формированием «сотовых» структур, однако прогноз течения заболевания более благоприятный [19, 24–26].

J. Morisset et соавт. [4] проанализировали результативность диагностики при ФГП. При наличии истории (анамнеза) экспозиции, вызывающей это заболевание, КТ-признаков (мозаичного поражения легких, фиброза), а также гистологических изменений в виде хронического бронхоцентрического воспаления, рыхлых некротических гранул, гигантских клеток, бронхоцентрического фиброза и при отсутствии оснований для альтернативного диагноза правильная постановка диагноза ГП составила 97,5%. С другой стороны, при наличии истории экспозиции признака, вызывающего заболевание, КТ-признаков

в виде комбинации мозаичных изменений, «матового стекла» в сочетании с нормальной картиной легких, а также повышения доли лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже >50% правильность постановки диагноза составила только 80%. В то же время при отсутствии данных об экспозиции внешнего агента, но при наличии мозаичных изменений в легких в сочетании с участками фиброза и всех гистологических признаков, указывающих на ГП, в отсутствие альтернативных признаков правильная диагностика ГП составила лишь 40%.

Основным отличием фиброза при ОИП и ФГП является то, что при первом заболевании развитие фиброза происходит в месте перехода респираторных бронхиол в альвеолярные ходы [22], в то время как при ФГП повреждение возникает в стенках бронхиол с развитием фиброза в них и перибронхиально [2, 3, 27].

Заключение

Таким образом, приведенные патолого-анатомические критерии дифференциальной диагностики обычной интерстициальной пневмонии (идиопатического легочного фиброза) и фиброзного гиперсенситивного пневмонита в сочетании с клинической картиной заболеваний и компьютерно-томографическими признаками позволяют правильно сформулировать прижизненный диагноз у пациентов с тяжелой легочной патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):44–68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vassakova M, Bargagli E, Chung JH, Collins BF, Bendstrup E, Chami HA, Chua AT, Corte TJ, Dalphin JC, Danoff SK, Diaz-Mendoza J, Duggal A, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):36–69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>

3. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johanson KA, Selman M, Ryu JH, Wells AU, Tony Huang YC, Pereira CAC, Scholand MB, Villar A, Inase N, Evans RB, Mette SA, Frazer-Green L. Executive summary: diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(2):595-615. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.067>.
4. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, Wolters PJ, Collard HR, Walsh SLF, Ley B; HP Delphi Collaborators. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):1036-1044. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1986OC>
5. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Lai S, Mulyadi E, Torzillo PJ, Phillips MJ, Jo HE, Webster SE, Lin QT, Rhodes JE, Salamonsen M, Wrobel JP, Harris B, Don G, Wu PJC, Ng BJ, Oldmeadow C, Raghun G, Lau EMT; Cryobiopsy versus Open Lung biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung disease alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):171-181. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30342-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30342-X)
6. Коган ЕА, Тьонг ФВ, Демур СА. Механизм ремоделирования легочной ткани при прогрессировании идиопатического легочного фиброза. *Архив патологии*. 2010;72(4):32-36. Kogan EA, Tyong FV, Demura SA. The mechanism of lung tissue remodeling in the progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arkh Patol*. 2010;72(4):30-36. (In Russ.).
7. Popper H. *Pathology of lung disease. Morphology-pathogenesis-etiology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2017;177-178.
8. Mikumo H, Yanagihara T, Hamada N, Hashisako M, Ijichi K, Suzuki K, Harada E, Shikada Y, Oda Y, Nakanishi Y. An autopsy case of bird-related chronic hypersensitivity pneumonitis presenting with repeated acute exacerbation. *Respir Med Case Rep*. 2018;24:92-94. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.04.016>
9. Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260-271. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2018.03.002>
10. Chong BJ, Kanne JP, Chung JH. Headcheese sign. *J Thorac Imaging*. 2014;29(1):W13. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000067>
11. Wang LJ, Cai HR, Xiao YL, Wang Y, Cao MS. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: a population-based study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(11):1283-92. Erratum in: *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(3):378. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000256>
12. Dias OM, Baldi BG, Pennati F, Aliverti A, Chate RC, Sawamura M, Carvalho CRR, Albuquerque ALP. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(1):5-13. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1395282>
13. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, Abdullah R, Hare SS, Vancheswaran R, Desai SR, Maher TM, Wells AU, Devaraj A. Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900531. <https://doi.org/10.1183/13993003.00531-2019>
14. Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol*. 2012;25(suppl 1):S8-67. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.152>
15. Mooney JJ, Koth LL. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):371-372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1736LE>
16. Gangnanah O, Guo SL, Chiniah M, Li YS. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21(5):834-841. <https://doi.org/10.1111/resp.12770>
17. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит. В кн.: Илькович М.М., ред. *Диссеминированные заболевания легких*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011;83-111. Il'kovich MM, Novikova LN, Orlova GP. Ekzogennyy allergicheskiy al'veolit. In: Il'kovich M.M., ed. *Disseminirovannyye zabolevaniya legkikh*. M.: GEOTAR-Media; 2011;83-111. (In Russ.).
18. Путов Н.В., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты. Л.: Медицина; 1986. Putov NV, Il'kovich MM. Fibroziruyushchiye al'veolity. L.: Meditsina; 1986. (In Russ.).
19. Churg A, Muller NL, Flint J, Wright JL. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):201-208. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000184806.38037.3c>
20. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(5):440-454. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283043dfa>
21. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johanson KA, Assayag D, Lee J, Wolters PJ, Collard HR, Koth LL. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502-509. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.011>
22. Демур С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях. *Архив патологии*. 2014;76(6):28-36. <https://doi.org/10.17116/patol201476628-36> Demura SA, Kogan EA, Paukov VS. [The morphology and molecular bases of damage to the stem cell niche of respiratory acini in idiopathic interstitial pneumonias]. *Arkh Patol*. 2014;76(6):28-36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201476628-36>
23. Castonguay MC, Ryu JH, Yi ES, Tazelaar HD. Granulomas and giant cells in hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol*. 2015;46(4):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.12.017>
24. Katzenstein AA, Askin FB. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. *Major Probl Pathol*. 1982;13:1-430.
25. Franks TJ, Galvin JR. Hypersensitivity pneumonitis: essential radiologic and pathologic findings. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(1):187-198. <https://doi.org/10.1016/j.path.2010.03.005>
26. Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(2):171-177. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000137>
27. García de Alba C, Buendia-Roldán I, Salgado A, Becerril C, Ramírez R, González Y, Checa M, Navarro C, Ruiz V, Pardo A, Selman M. Fibrocytes contribute to inflammation and fibrosis in chronic hypersensitivity pneumonitis through paracrine effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(4):427-436. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1334OC>

Поступила 08.10.2021

Received 08.10.2021

Принята в печать 10.11.2021

Accepted 10.11.2021

К 100-летию профессора Валерия Евгеньевича Пигаревского

© Ю.А. МАЗИНГ

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

On the occasion of the 100th birth anniversary of Valery Evgenyevich Pigarevsky

© YU.A. MAZING

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia



27 сентября 2021 г. исполнилось 100 лет со дня рождения крупного советского и российского ученого патолога, проф. В.Е. Пигаревского.

Валерий Евгеньевич Пигаревский (1921–1999) — российский ученый, патологоанатом, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологической анатомии Института экспериментальной медицины (ИЭМ) Северо-Западного отделения РАМН, председатель специализированного совета по защите докторских диссертаций при ИЭМ АМН СССР, член правления и руководитель секции экспериментальной патологии Ленинградского научного общества патологоанатомов.

Валерий Евгеньевич родился в Петрограде в 1921 г. После окончания в 1947 г. 1-го Ленинградского медицинского института он был оставлен для научной подготовки под руководством академика АМН СССР В.Г. Гаршина в отделе патологической анатомии Института экспериментальной медицины АМН СССР. Выполненные им за время учебы в аспирантуре исследования явились ценным вкладом в учение В.Г. Гаршина о воспалительных разрастаниях эпителия и тканевой метаплазии. В 1950 г. В.Е. Пигаревский защитил кандидатскую диссертацию «Исследования

эпителия поджелудочной железы (к проблеме метаплазии эпителиев)», а в 1961 г. — докторскую диссертацию «Вопросы морфологии и патогенеза гриппа в свете экспериментальных исследований». Результаты этих разработок вошли в его монографию «Гистопатология и вопросы патогенеза гриппа» (1964).

С 1962 г. В.Е. Пигаревский работал заместителем директора ИЭМ АМН СССР по научной работе, заведовал лабораторией пирогенов и неспецифической резистентности. В течение 20 лет он занимался наукой в тесном контакте с крупнейшими учеными, трудившимися в ИЭМ, — акад. Н.Н. Аничковым, проф. М.В. Войно-Ясенецким, академиками А.А. Смородинцевым и П.Н. Веселкиным. С 1977 по 1988 г. руководил отделом патологической анатомии института. С 1981 по 1990 г. В.Е. Пигаревский был председателем специализированного совета по защите докторских диссертаций при НИИ экспериментальной медицины АМН СССР по специальности «патологическая анатомия», «эмбриология и гистология», членом правления и руководителем секции экспериментальной патологии Ленинградского научного общества патологоанатомов. Большая часть выполненных им исследований относится к области общей патологической анатомии, инфекционной патологии и клинической морфологии.

В.Е. Пигаревскому принадлежит видная роль в обосновании новых подходов к изучению морфологии вирусных инфекций, им раскрыта морфодинамика гриппозных пневмоний и токсического геморрагического отека легких при гриппе. Он внес ценный вклад в изучение роли фагоцитоза в противовирусном иммунитете и морфологии внутриклеточного паразитирования микробов в макрофагах. В этих исследованиях впервые получены морфологические доказательства разрушения возбудителей из группы орнитоза-лимфогранулемы-трахомы в нейтрофильных гранулоцитах.

Валерий Евгеньевич создал новое научное направление по изучению гранулоцитарных катионных белков, обладающих универсальной антимикробной активностью. Им сформулировано представление о секреторной активности нейтрофильных гранулоцитов и раскрыты ультраструктурные механизмы этого процесса, а также выдвинута гипотеза о формировании в очагах воспаления нефагоцитарной резистентности. Принципиально новым является открытие явления резорбтивной клеточной резистентности как особой формы антимикробной защиты организма. В.Е. Пигаревским описаны неизвестные ранее аномальные

лизосомные гранулы в нейтрофильных гранулоцитах, разработаны методы их выявления, оценено их диагностическое значение при воздействии на организм человека малых доз радиации.

В.Е. Пигаревским разработан и внедрен в клиническую практику лизосомально-катионный тест для прогнозирования течения и экспресс-оценки проводимой терапии заболеваний бронхолегочной системы, гнойных хирургических заболеваний, ожоговой болезни, пародонтоза. В его работах показана возможность применения этого теста для ранней диагностики наследственных и приобретенных дефектов бактерицидных систем гранулоцитов и выявления групп повышенного риска среди детей раннего возраста. В.Е. Пигаревским опубликованы и утверждены Минздравом методические рекомендации «Лизосомально-катионный тест» (М., 1979). Важно, что с течением времени лизосомально-катионный тест не утратил своего значения и продолжает активно использоваться в клинической практике.

Результаты многочисленных исследований легли в основу опубликованной В.Е. Пигаревским монографии «Зернистые лейкоциты и их свойства» (1978) и отредактированной им книги «Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов» (1988). Он автор более 200 научных работ

и множества патентов. В.Е. Пигаревским создана научная школа. Подготовленные им доктора и кандидаты наук в настоящее время работают в различных регионах России и странах СНГ. Необходимо подчеркнуть, что основную часть своих новых результатов В.Е. Пигаревский всегда публиковал в ведущем научном журнале «Архив патологии».

Важно отметить, что В.Е. Пигаревский на протяжении всей своей научной деятельности оставался истинным рыцарем науки. Микроскоп являлся для него не просто орудием производства, он относился к нему, как к самому близкому другу, и не мыслил без него своей жизни. Ученики Валерия Евгеньевича поражались его способности постоянно выдвигать новые идеи, которыми он щедро делился с окружающими. Организационные дела по сравнению с научными всегда отходили на второй план. В.Е. Пигаревский был мягким и очень добрым человеком. Он был прекрасным семьянином и прожил всю жизнь в одном браке со своим главным помощником и другом Ксенией Петровной Лукирской. К сожалению, им не хватило всего 1 года, чтобы отпраздновать золотую свадьбу. Добрая память сохранилась об этом человеке не только у коллег-ученых, но и у всех, кто общался и знал В.Е. Пигаревского.

ВСЁ



ДЛЯ ПАТО- МОРФОЛОГИИ*

- Прием и транспортировка материала
- Вырезка и маркировка
- Гистологическая проводка
- Заливка в парафин
- Микротомия
- Гистологическое окрашивание
- Иммуногистохимия
- Молекулярные методы
- Заключение под стекло
- Создание цифровой копии препарата
- Микроскопическое исследование
- Архивирование блоков и стекол
- Криотомия
- Цитология

Оборудование
для автоматизации
каждого этапа

Оригинальные реагенты
и расходные материалы

Программное обеспечение
для всех ключевых этапов

* Ассортимент предлагаемой продукции предназначен для использования на всех ключевых этапах патоморфологического исследования.

** Некоторые позиции доступны только для научных исследований. Подробности уточняйте в отделах продаж ООО «БиоЛайн».



ООО «БиоЛайн»,
Россия, 197022,
Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова,
д. 23, Лит. Е
тел.: +7 (812) 320 49 49
факс: +7 (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru
www.bioline.ru

Москва, тел.: +7 (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: +7 (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: +7 (343) 287 32 49
Н. Новгород, тел.: +7 (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: +7 (863) 268 99 32
Самара, тел.: +7 (846) 201 07 55
Казань, тел.: +7 (843) 570 66 88
Хабаровск, тел.: +7 (4212) 474 767

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:

8 800 333 00 49