

Н. Н. Чапаева, А. А. Демин, М. А. Трифонова, М. Г. Чуркина

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПТАТОВ КОЖНО-МЫШЕЧНОГО ЛОСКУТА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Проведено морфометрическое исследование 26 кожно-мышечных биоптатов больных с антифосфолипидным синдромом в аспекте сочетания воспалительных и невоспалительных изменений. Подсчет клеточных элементов производился на 1 мм². Основным морфологическим изменением в кожно-мышечных биоптатах было диффузное поражение сосудов по типу васкулопатии, сопровождающейся отеком сосудистой стенки, микротромбозом, альтеративными и пролиферативными изменениями эндотелиоцитов. Диффузный тромбоз ($9,70 \pm 0,18 / \text{мм}^2$) выявлен в 30,8 % случаев. В 73,1 % биоптатов обнаружена десквамация эндотелиоцитов ($5,67 \pm 1,49 / \text{мм}^2$), и в 100 % их компенсаторная пролиферация – как правило, воспалительные изменения сочетаются с васкулопатией при вторичном антифосфолипидном синдроме (на фоне системной красной волчанки). Наличие мононуклеарной инфильтрации стенок сосудов, дезорганизации соединительной ткани при первичном антифосфолипидном синдроме может служить прогностическим признаком последующего развития вторичного. Обнаруженные васкулопатии в клинически не измененной коже отражали ее генерализованный характер.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, кожно-мышечная биопсия, васкулопатия

Антифосфолипидный синдром (АФС) – клинко-лабораторный симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпродукции антифосфолипидных антител и характеризующийся развитием венозных и (или) артериальных тромбозов, акушерской патологии, а также различных неврологических, кожных, сердечно-сосудистых, гематологических и других проявлений. Основными формами АФС являются первичный АФС (ПАФС), развивающийся у больных без признаков какого-либо заболевания, вторичный АФС (ВАФС), возникающий на фоне аутоиммунных, неопластических процессов, лекарственно-индуцированных состояний, а также катастрофический и серонегативный АФС [1-3].

В настоящее время АФС рассматривается в качестве системной васкулопатии, на развитие которой оказывают влияние сложные взаимодействия эндотелиальных клеток, тромбоцитов и системы гемостаза [1, 2, 4]. Васкулопатия рассматривается как эквивалент “тромботической микроангиопатии” [5], предложенной для описания патологии сосудов, при которой отсутствует воспалительно-клеточная инфильтрация сосудистой стенки и периваскулярной зоны. Характерными гистологическими изменениями при васкулопатии считаются ангиоматоз, микротромбоз, дистрофия, некроз или десквамация эндотелиальных клеток, а также пролиферация клеточных элементов интимы [6]. Тем не менее, при характеристике сосудистых изменений при АФС возникает ряд трудно-

стей, обусловленных возможным наличием васкулита не только при вторичном, но и (реже) при первичном АФС. В работе [7] высказано мнение о том, что воспалительные изменения при АФС вторичны по отношению к тромботическим, однако существуют и противоположные точки зрения [1, 8].

Проблема взаимосвязи воспалительных и невоспалительных изменений при АФС является предметом дискуссий, так как затрагивает вопросы дифференциальной диагностики ряда заболеваний включая системные васкулиты и атеросклероз, а также вопросы выбора патогенетически обоснованной терапевтической тактики [1, 2, 7].

Доступным и информативным методом изучения морфологических особенностей АФС является кожно-мышечная биопсия, так как наблюдаемая в коже сосудистая патология свидетельствует о генерализованном характере васкулопатии при АФС, что подтверждено идентичностью изменений в сосудистом русле кожи и внутренних органов [9, 10].

Целью настоящего исследования является морфометрическое исследование биоптатов кожно-мышечного лоскута в аспекте сочетания воспалительных и невоспалительных изменений при АФС.

Материалы и методы

Проведено исследование 26 кожно-мышечных биоптатов, взятых у больных с АФС. Большинство, Средний возраст больных женщины (25 женщин, 1 мужчина) составил 45 ± 12 лет (от 22 до 70 лет). У 5

больных диагностирована первичная форма АФС, у 21 – вторичная форма (у 17 больных на фоне системной красной волчанки (СКВ), у 4 – на фоне смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Диагноз АФС верифицирован по критериям авторов работы [11], диагноз СКВ – по критериям Американской коллегии ревматологов [12], СЗСТ диагностировано по критериям авторов работы [13]. Кожно-мышечный лоскут брался из области предплечья или бедра, у 22 больных – из измененных участков кожи (сетчатое ливедо). В парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону, проводили подсчет структурных компонентов микроциркуляторного русла и клеточных элементов на 1 мм² с последующей статистической обработкой результатов в программе STAT GRAF.

Результаты и обсуждение

В большей части биоптатов кожно-мышечного лоскута эпидермис имел общее для участков тонкой кожи строение. В 38,5 % биоптатов фрагменты нормальной гистологической картины эпидермиса сочетались с участками гиперкератоза с наличием роговых пробок в устьях волосяных фолликулов (фолликулярный гиперкератоз). Также определялись атрофия эпидермиса и сглаженность рельефа эпидермально-дермального соединения. В 46,2 % случаев обнаружена гидропическая дистрофия клеток базального слоя эпидермиса, причем в одном биоптате больной СКВ она была настолько выраженной, что вела к образованию пузырьков между эпидермисом и дермой.

Численная плотность кровеносных сосудов составила $15,60 \pm 0,07/\text{мм}^2$. Во всех образцах встречалось генерализованное поражение элементов микроциркуляторного русла. В 42,3 % биоптатов выявлена мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов. Среди клеток инфильтрата определялись преимущественно плазмоциты и лимфоциты, в единичных инфильтратах присутствовали макрофаги. Выраженной инфильтрации в препаратах не отмечалось: наибольшее количество мононуклеарных элементов составило $5,46 \pm 0,43/\text{мм}^2$. Мононуклеарный характер сосудистых инфильтратов, вероятно, отражает участие реакции гиперчувствительности замедленного типа в генезе воспалительного поражения сосудов, а также первично- или вторично- (лекарственно-модифицированное) хроническое течение СКВ или СЗСТ при ВАФС.

Во всех биоптатах определялись периваскулярные инфильтраты вокруг сосочковых капилляров, а также артериол поверхностной и глубокой сети. Инфильтраты состояли преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов, крайне редко встречались макрофаги и тучные клетки, нейтро-

филы во всех образцах отсутствовали. Лимфоциты ($5,6 \pm 0,19/\text{мм}^2$) обнаружены в 92,3 % инфильтратов, плазмоциты ($4,5 \pm 0,08/\text{мм}^2$) – в 84,6 %. Лимфоплазмочитарная инфильтрация в выраженной степени (более 10 одного из клеточных элементов/мм²) встречалась в 23 % биоптатов. Отмечена тенденция клеточных элементов периваскулярного инфильтрата к формированию длинных ветвящихся клеточных тяжей (“палочковидных” инфильтратов), а также концентрических структур, включающих новообразованные коллагеновые волокна (“муфты” коллагена). Периваскулярная инфильтрация не является специфичным для АФС морфологическим признаком, так как наблюдается при множестве патологических процессов. Преимущественно лимфоплазмочитарный характер периваскулярных клеточных инфильтратов свидетельствует, вероятно, об иммунологических реакциях и хроническом антигенном “раздражении” васкулярных клеток, динамика функциональной активности которых синхронизирована с активацией периваскулярных клеток.

Наиболее ярким проявлением сосудистой патологии при АФС было невоспалительное поражение сосудов с тромбозом микроциркуляторного русла и эндотелиопатией [5]. Часто (73,1 %) определялся тромбоз мелких сосудов: капилляров ($0,80 \pm 0,05 - 13,78 \pm 1,13/\text{мм}^2$) – в 69,2 % биоптатов, артериол ($0,05 \pm 0,02 - 6,56 \pm 0,42/\text{мм}^2$) – в 50 % и венул ($0,63 \pm 0,06 - 3,98 \pm 0,22/\text{мм}^2$) – в 38,5 % биоптатов. По результатам морфометрии диффузный тромбоз ($9,70 \pm 0,18/\text{мм}^2$) выявлен в 30,8 % случаев. В целом индекс тромбозов микроциркуляторного русла (соотношение тромботически пораженных микрососудов к их общему числу) составил $0,18 \pm 0,02$.

В большей части биоптатов (73,1 %) обнаружена десквамация эндотелиоцитов в различной степени выраженности ($5,67 \pm 1,49/\text{мм}^2$), которую считают морфологическим эквивалентом эндотелиальной дисфункции [14] и альтерации, приводящей к гибели клеток эндотелия. Во всех биоптатах выявлена компенсаторная пролиферация эндотелиоцитов ($8,85 \pm 0,53/\text{мм}^2$), носившая выраженный характер в 42,3 % случаев. Отек, гиперплазия, гипертрофия и десквамация эндотелия нередко вызывали обструкцию просвета. Во всех случаях отмечались отек и плазматическое пропитывание базальной мембраны элементов микроциркуляторного русла.

Обнаружены структурные изменения компонентов соединительной ткани периваскулярной зоны: разволокнение и гомогенизация волокнистых структур (42,3 %), “муфты” коллагена (36,2 %), массивная дегрануляция тучных клеток (35,7 %). В 23,1 % биоптатов выявлены афибриноидные изменения соеди-

нительной ткани, которые достаточно часто встречались в стенках сосудов, приводя к их деструкции и формированию экстравазатов. Индекс микрососудов с признаками фибриноидной дегенерации составил 0,11. Среди факторов, способствующих фибриноидной дегенерации, ведущая роль отводится повышению сосудистой проницаемости, обеспечивающей инсудацию высокомолекулярных белков и гликопротеидов плазмы крови, с последующим изменением полисахаридного состава основного вещества соединительной ткани и деструкцией коллагеновых волокон. Поскольку при болезнях, обусловленных иммунными нарушениями, образование фибриноида связано с иммунокомплексным повреждением микроциркуляторного русла и соединительной ткани, он получил название “фибриноид иммунных комплексов” [15].

Фолликулярный гиперкератоз, вакуольная дистрофия базальных клеток эпидермиса, мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов, периваскулярные “муфты” коллагена, дезорганизация соединительной ткани – характерные структурные признаки СКВ – встречались во всех случаях ВАФС и сочетались с васкулопатией. Гистологические признаки СКВ также были представлены в двух биоптатах больных первичной формой АФС, у которых наблюдались волчаночноподобные проявления, что может служить основанием для включения данных больных в группу риска развития СКВ с тщательным мониторингом клинических и иммунологических показателей.

В мышечной ткани определялись атрофия миоцитов, очаговые изменения по типу миоцитолитизиса, остаточные признаки резорбции и организации (скопления мононуклеаров и фибробластов на коротких отрезках по ходу мышечных волокон). Стенки сосудов утолщены, их просветы нередко тромбированы ($1,97 \pm 0,05 / \text{мм}^2$), отмечались десквамация и пролиферация эндотелиоцитов.

Заключение

В исследованных биоптатах кожно-мышечного лоскута основным морфологическим изменением является диффузное поражение сосудов по типу васкулопатии, сопровождающееся отеком сосудистой стенки, микротромбозом, альтеративными и пролиферативными изменениями эндотелиоцитов. Эти изменения встречались во всех препаратах, в том числе в клинически неизмененной коже, что свидетельствует о системном характере сосудистой патологии.

Васкулопатия и “воспалительные” изменения закономерно сочетаются в кожно-мышечных биоптатах больных вторичной формой АФС. Обнаружение мононуклеарной инфильтрации стенок сосудов, дезорганизации соединительной ткани при ПАФС может

служить прогностическим маркером последующей трансформации ПАФС в ВАФС.

Прогностическое значение воспалительных изменений при ПАФС требует дальнейших исследований. Кроме того, необходима разработка морфометрических критериев степени выраженности васкулопатии, их сопоставление с “активностью” АФС.

PATHOMORPHOLOGIC STUDY OF MUSCULOCUTANEOUS TISSUE SAMPLINGS IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

N. N. Chapayeva, A. A. Demin, M. A. Triphonova, M. G. Churkina

A morphometric investigation of 26 musculoskeletal tissue samplings of patients with antiphospholipid syndrome (APS) from the aspect of combination of inflammatory and noninflammatory changes was made. Cellular elements were calculated per square millimetre. The leading morphological change in musculoskeletal tissue samplings was diffuse vascular alteration similar to vasculopathy accompanied by vascular wall swelling, microthrombosis, alterative and proliferative changes of endothelial cells. Diffuse thrombosis ($9,70 \pm 0,18 / \text{мм}^2$) was revealed in 30,8 % specimens. A desquamation of endothelial cells was found in 73,1 % specimens ($5,67 \pm 1,49 / \text{мм}^2$), a compensatory endothelial proliferation was shown in 100% tissue samplings. Inflammatory changes consistently combined with vasculopathy in secondary APS (SAPS) associated with systemic lupus erythematosus. Revealing of mononuclear cell infiltration in primary APS can serve as a prognostic sign of subsequent development of SAPS. Presence of vasculopathy in clinically normal skin reflected its generalized pattern.

Литература

1. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М. 2004. 440 с.
Nasonov E.L. Anti phospholipid syndrome. M. 2004. 440 p.
2. Чапаяева Н. Н., Ефремов А. В., Демин А. А., Непомнящих Г. И. Антифосфолипидный синдром. Новосибирск: СО РАМН. 2003. 262 с.
Chapayeva N.N., Efremov A.V., Demin A.A., Nepomnyashchikh G.I. Anti phospholipid syndrome. Novosibirsk: SB RAMS. 2003. 262 p.
3. Levine J. S., Branch D. W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome // *N. Eng. J. Med.* 2002. 346. 10. 752-763.
4. Hunt B. J., Khamashta M. A. Antiphospholipid antibodies and the endothelium // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2000. 2. 252-255.
5. McCarty G. A. Vascular pathology of the antiphospholipidsyndrome. Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome // Ed. By M.A Khamashta. London. 2006. 341-362.

6. Раденска-Лоповок С. Г., Насонова В. А. Васкулиты и васкулопатия – общие признаки и характерные особенности // Терапевт. архив. 1998. 11. 58-59.
Radenska-Lopovok S.G., Nasonova V.A. Vasculitis and vasculopathy – common features and specific characteristics // Terap. Arch. 1998. 11. 58-59.
7. Lie J. T. Vasculopathy of the antiphospholipid syndromes revisited: thrombosis is the culprit and vasculitis the consort // Lupus. 1996. 368. 71.
8. Alarcon-Segovia D, Drenkard C. Vasculitis and antiphospholipid syndrome // Rheumatol. 2000. 39. 922-923.
9. Алекберова З. С., Решетняк Т. М., Раденска-Лоповок С. Г. и др. Васкулопатия у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом // Терапевт. архив. 1995. 5. 41-44.
Alekberova Z.S., Reshetnyak T.M., Radenska-Lopovok S.G. etc. Vasculopathy in patients with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome // Terap. Arch. 1995. 5. 41-44.
10. Locht H., Lindstrom F. D., Herder A. Large vessel occlusion, cerebral infarction and thrombocytopenia in the “primary” antiphospholipid syndrome. Response to anticoagulation // Clin. Exp. Rheumatol. 1991. 9. 169-172.
11. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J. of Thromb. and Haemost. 2006. 4. 295-306.
12. Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 1982. 25. 1271-1277.
13. Sharp G. C., Irvin W. S., Tan E. M. et al. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA) // Am. J. Med. 1972. 52. 148-159.
14. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищевой. – СПб., 2003 – 184 с.
Endothelium dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacologic correction / Edited by N.N. Petrisheva. SPb. 2003. 184 p.
15. Цветкова Г. М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н.. Патоморфология болезней кожи. - М.: Медицина, 2003 – 496 с.
Tsvetkova G.M., Mordovsteva V.V., Vavilov A.M., Mordovstev V.N. Pathomorphology of skin diseases. M.: Medicine. 2003. 496 p.