

Наявність великої кількості сульфомуцину в секреті пухлинних клітин спостерігалася в невеликому числі випадків. При малій кількості строми ступінь фарбування пухлинних клітин альціановим синім Рн 1,0 у 95% не перевищував слабкий, при помірній кількості строми – переважали відсутність фарбування і її слабка вираженість. У випадках зі скірозним характером строми, переважав слабкий і помірний ступінь секреції пухлинними клітинами сульфомуцину.

При статистичній обробці з використанням нелінійного коефіцієнта кореляції Кендалла ми знайшли позитивну кореляцію між кількістю строми і ступенем секреції PAS-позитивного муцину (на рівні $p < 0,01$), кислого нессульфатованого муцину (на рівні $p = 0,03$) і відсутність кореляційного зв'язку зі ступенем секреції сульфомуцину ($p > 0,05$).

Була зіставлена кількість строми з наявністю або відсутністю виходу секрету з трансформованого епітелію в навколишню строму, що спостерігалася при порушенні полярного диференціювання в пухлинних клітинах. У пухлинах з малою кількістю строми тільки в 5,6% випадків відзначався вихід муцину, з помірною – вже в 15,2%, а при скірозному раку цей показник сягає 40% випадків. При статистичній обробці ми знайшли кореляційний зв'язок між наявністю виходу секрету в строму і кількістю останньої з високим рівнем вірогідності (на рівні $p < 0,01$).

Причому, у деяких випадках при наявності порушення полярного диференціювання злоякісного епітелію, ми спостерігали виражену десмопластичну реакцію у виді концентричного розростання колагену навколо пухлинних залоз (мал. 6).

ВИСНОВКИ. 1. Для кишкового типу раку шлунка не характерна наявність значної кількості стромального компонента (велика кількість строми була виявлена тільки в 5,7% випадків). 2. Клітинна інфільтрація в більшості випадків була помірною і вираженою, характерним також стало наростання ступеня вираженості її від центра до краю інвазії пухлини. 3. Не знайдено статистично значимого зв'язку між ступенем вираженості клітинної інфільтрації і секрецією муцину пухлинними клітинами, довжиною мікроциркуляторного русла (на рівні $p > 0,05$). 4. Знайдено позитивну кореляцію між кількістю строми і ступенем секреції PAS-позитивного муцину (на рівні $p < 0,01$), кислого нессульфатованого муцину (на рівні $p = 0,03$) і відсутність кореляцій-



Рис. 6. Концентричні пучки сполучної тканини навколо залоз з базальною секрецією. Г-Е, 100X.

ного зв'язку зі ступенем секреції сульфомуцину ($p > 0,05$). 5. Кількість строми в пухлині значною мірою залежить від напрямку викиду секрету з пухлинних клітин, порушення полярного диференціювання пухлини сприяє інтенсифікації десмопластичних процесів (на рівні $p < 0,01$).

Перспективи подальших досліджень. Дані, що отримані, будуть зіставлені з іншими морфологічними особливостями кишкового типу раку шлунка, що може бути використано для оцінки прогнозу і вибору методу лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, №1. – С. 155-167.
2. Шалімов С.О., Федоренко З.П., Гулак Л.О. і співавт. Рак в Україні, 2000-2001 // Бюлетень національного канцер-реєстру України – Київ. – 2002. – 73 с.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal types carcinoma // Acta Path. Microbiol. Scand. – 1965. – Vol. 64, № 1. – P. 2900-2904.
4. Mueller MM, Fusenig NE. Tumor-stroma interactions directing phenotype and progression of epithelial skin tumor cells // Differentiation. – 2002. – Vol. 70, № 9-10. – P. 486-497.

Поляков К.В.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВАСКУЛОПАТІЙ ПРИ ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Донецький державний медичний університет ім.М.Горького, Центральна міська клінічна лікарня №1, м. Донецьк

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВАСКУЛОПАТІЙ ПРИ ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ – В роботі наведено аналітичний огляд літератури і морфологічні дані 27 секційних випадків розвитку легеневої гіпертензії: 17 випадків вродженої первинної легеневої гіпертензії і 10 спостережень вторинних форм легеневої гіпертензії. Вік хворих коливався від 4 дб з дня народження до 8 років. Відзначено, що морфологічні зміни у стінках артерій легень при первинній та вторинній легеневої гіпертензії у препаратах із застосуванням традиційних методик забарвлення істотно не відрізняються. При всіх формах легеневої гіпертензії у стінках судин легень мала місце низка спільних перебудованих морфологічних проявів: гіпертрофія медії артерій м'язового та еластичного типу, ектазія отвору легеневої артерії еластичного типу та гіпертрофія правого шлуночка. Легенева мікровазулопатія характеризується вогнищевою капілярною проліферацією в інтерстиції легеневої тканини; за площею розповсюдження у легенях легенева мікровазулопатія має лобарний характер; її відмінною особливістю є формування гломерулоїдних двошарових ендотеліальних мікросудинних бруньок або вузликів,

що видаються до отвору вен, лімфатичних судин і повітряних просторів з обох боків стінки альвеол.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАСКУЛОПАТИЙ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ – В работе приведен аналитический обзор литературы и морфологические данные о 27 секционных случаях развития легочной гипертонии: 17 случаев врожденной первичной легочной гипертонии и 10 наблюдений вторичных форм легочной гипертонии. Возраст больных колебался от 4 суток со дня рождения до 8 лет. Отмечено, что морфологические изменения в стенке артерий легких при первичной и вторичной легочной гипертонии в препаратах с применением традиционных методик окраски существенно не отличаются. При всех формах легочной гипертонии в стенках сосудов легких имеет место ряд общих перестроенных морфологических проявлений: гипертрофия меди артерий мышечного и эластического типа, ектазия просвета легочных артерий эластического типа и гипертрофия правого желудочка. Легочная микровазулопатия характеризуется очаговой капиллярной пролиферацией в интерстиции легочной ткани; по площади распрос-

транерія в легких легочна мікровазкулопатія носить лобарний характер; її відмінною особливістю є формування гломерулоїдних двохшарових ендотеліальних мікрососудистих почок или узелков, которые выдаются в просвет вен, лимфатических сосудов и воздушных пространств по обе стороны стенки альвеол.

MORPHOLOGICAL ANALYTICAL OF VASCULOPATHY AT PULMONARY HYPERTENSION – The analytical review of the literature and morphological findings on 27 sectional cases of pulmonary hypertension development are represented in the work: 17 cases of congenital primary pulmonary hypertension and 10 observations of the secondary forms of pulmonary hypertension. The patients age ranged from 4 days from birthday to 8 years. It is marked, that morphological changes in a wall of pulmonary vessels at primary and secondary pulmonary hypertension in preparations with application of conventional techniques of coloring do not substantially differ. There are series of common remodeling morphological manifestations in pulmonary vessels walls in all the forms of pulmonary hypertension: muscular and elastic arteries medial hypertrophy, elastic arteries lumen dilation and right ventricle hypertrophy. Pulmonary microvasculopathy is characterized by local capillary proliferation in the lung tissue interstition; after the spread area pulmonary microvasculopathy has a lobar character; its feature is formation of glomeruloid bilayer endothelial microvascular buds or nodules, which protrude into the lumen of veins, lymphatic vessels and air spaces on the both sides of alveolar wall.

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, васкулопатія, морфологія.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, васкулопатии, морфология.

Key words: pulmonary arterial hypertension, vasculopathy, morphology.

Термін «легенева артеріальна гіпертензія» (ЛАГ) включає багато легеневих гіпертензивних хвороб різної етіології, але подібних за клінічними проявами і, в більшості випадків, подібною відповіддю на лікування [7]. Спочатку ЛАГ включала первинну легенева гіпертензію (ПЛГ) і легенева гіпертензію, пов'язану з ліво-правим шунтом, колагеново-судинними хворобами, портальною гіпертензією, інфікуванням ВІЛ, прийомом ліків або дієтичних продуктів і персистуючою фетальною циркуляцією [2]. На 3-му Всесвітньому Симпозіумі з гіпертензії легеневої артерії легенева венооклюзивна хвороба (ЛВОХ) і легенева капілярна гемангіоматоз (ЛКГ) були включені в ЛАГ через високу частку артеріопатії в цих умовах [5, 6], схожість чинників ризику з ЛАГ (ВІЛ, прийом ліків), сімейних випадків і недавно відкритої мутації морфометричного протеїну рецептора-2 кісток (МПРК2) у випадках легеневої венооклюзивної хвороби [8]. Була висунута гіпотеза, що ЛАГ, ЛВОХ і ЛКГ можуть представляти частину спектра однієї і тієї ж хвороби або інші реакції на подібні пошкодження. Документування поширеності різних типів судинних змін в різних підгрупах ЛАГ складає суть в розумінні того, як різні сегменти легеневого судинного дерева реагують на пошкодження. Для стандартизації представлення патоморфологічних даних і забезпечення клініцистів точним описом природи і ступеня судинних уражень в кожному конкретному спостереженні нами приведені нижче описові преобладаючі та співіснуючі патоморфологічні зміни.

Метою роботи є встановлення основних морфологічних змін у судинах легенів дітей раннього віку при різних формах легеневої гіпертензії, які дозволять оптимізувати морфологічний діагноз і будуть сприяти покращенню клінічної діагностики первинної пульмональної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалом дослідження послужили морфологічні дані 27 секційних випадків, з яких 8 випадків склали вроджені вади серця (дефект міжшлуночкової перетинки) та великих судин (коарктація аорти та гіпоплазія легеневи вен із атрезією їх вічок у стінці лівого передсердя), два випадки бронхолегеневої дисплазії та 17 випадків вродженої первинної легеневої гіпертензії. Вік хворих коливався від 4 днів до дня народження до 8 років. У роботі використаний матеріал Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства і банку даних відділу патоморфології Центральної науково-дослідної ла-

бораторії Донецького державного медичного університету ім. М.Горького.

Шматочки тканини, фіксовані в 10% розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін за стандартною методикою. Фіксація шматочків легенів в стані недостатнього розтягування, щоб уникнути зазубреності еластичної пластинки легеневи артерій м'язового типу, може викликати стан хибної гіпертрофії медії. Для цього необхідне адекватне розтягування легенів (принаймні, п'ять блоків з кожної частки). Гістологічне дослідження повинне показати, чи достатньо зразків кровоносних судин, природу і кількість ушкоджених судин, наявність, локалізацію і природу запальних клітин, так само, як будь-яке свідчення супровідної патології у повітряних шляхах або легеневої паренхіми.

На ротаційному мікромомі МПС-2 виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5±1 мкм, які потім забарвлювали гематоксилином та еозином, для оцінки судинної патології за Вергоффом, толуїдиновим синім при рН 2,6 і 5,3, ставили ШИК-реакцію з обробкою контрольних зрізів амілазою, визначення імуногістохімічних маркерів гладкої мускулатури і ендотелію (фактор VIII, CD 4, CD 34). Аналіз зображення здійснювався на універсальному мікроскопі Hund H 500 з телевізійною системою, з'єднаною з персональним комп'ютером 486 DX4 120. Статистична обробка отриманих даних здійснювалася за допомогою ліцензійного стандартного пакету "Statistica 6.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі супроводжуючих документів та даних описової частини протоколу розтину встановлено, що у всіх випадках, за винятком бронхолегеневої дисплазії, мали місце легенева артеріопатія, констриктивні пошкодження, комплексні ураження, гіпертрофія міокарда правого шлуночка різного ступеня. Нами відзначено, що при всіх формах легеневої гіпертензії в стінках судин легенів мав місце ряд спільних морфологічних проявів перебудови - це гіпертрофія медії артерій м'язового і еластичного типу, екстазія отвору легеневи артерій еластичного типу і гіпертрофія правого шлуночка. Ці форми перебудови легеневи судин мають обмежену діагностичну цінність, оскільки вони виявляються при всіх формах легеневої гіпертензії. Раніше нами відзначено, що осередкове потовщення інтими і медії легеневи артерій в окремих спостереженнях зустрічалися як ізольована неспецифічна знахідка на обмежених ділянках легень, яке не мало прямого зв'язку з наявністю або відсутністю легеневої гіпертензії. При всіх формах ЛАГ в пре- та інтраацинарних легеневи артеріях виявлялися також констриктивні і комплексні структурні пошкодження різного ступеня вираженості. Констриктивні пошкодження включають гіпертрофію медії, потовщення інтими та адвентиції [1]. Ймовірно, ці зміни розвиваються унаслідок порушення балансу між проліферацією і апоптозом клітин різних типів, з яких складаються стінки судин. Ці пошкодження мають дифузний характер і гемодинамічне значення є дуже важливим, оскільки при цих станах або втрачені судинорозширювальні властивості, або надмірна продукція вазоконстрикторів. Гіпертрофія медії обумовлена і гіпертрофією, і гіперплазією гладком'язових волокон, збільшенням об'єму еластичних волокон сполучної тканини в медії артерій м'язового типу і розповсюдженням гладком'язових клітин до інтраацинарних артерій. Гіпертрофія медії спричиняє і кількісні, і фенотипічні зміни м'язових волокон. Одночасно спостерігається атрофія медії, яка має місце в артеріях з помітним потовщенням інтими і дилатаційними пошкодженнями, що розвиваються.

Потовщення інтими виявлялося трьох типів: концентричне шарувате, ексцентричне або концентричне нешарувате. Концентричне шарувате потовщення інтими може різною мірою бути або клітинним, або фіброзним. Імуногістохімічно клітини інтими демонструють одночасно властивості фібробластів, міофібробластів і гладком'язових

клітин. Проте, ці морфологічні властивості не дозволяють зробити висновок про їх походження, оскільки недавні експериментальні роботи показали можливість ендотеліальних клітин і фібробластів надавати фенотип гладких м'язів [3]. Концентричне шарувате потовщення інтими є характерним проявом легеневої плексогенної артеріопатії. Ексцентричне і концентричне нешарувате потовщення інтими переважно складається з фібробластів і матриксу сполучної тканини. На звичайних гістологічних зрізах важко оцінити потовщення адвентиції через погано обкреслені межі. В більшості вивчених випадків ЛАГ адвентиція судин мікроскопічно була інтактною, але вона значно збільшена в об'ємі при легеневій гіпертензії у новонароджених за наявності персистуючої фетальної циркуляції.

Комплексні пошкодження включають плексиформні, дилатаційні зміни і артеріїт. Ці осередкові зміни важливі як маркери гостроти або швидкого прогресування легеневої гіпертензії. Плексиформне пошкодження – це осередкова проліферація ендотеліальних каналів, що складаються з міофібробластів, гладком'язових клітин і сполучнотканинного матриксу. Ці пошкодження виявляються, як правило в пре- і інтраацинарних легеневих артеріях і асоційовані з розширенням і осередковою деструкцією артеріальної стінки з розповсюдженням плексиформного ураження на периваскулярну сполучну тканину. Плексиформне пошкодження часто супроводжується фібриновими тромбами. Плексиформне пошкодження частіше локалізується в місці розгалуження артерій або на початку додаткової артерії дистальніше облітеруючого потовщення інтими в артерії відходження. Частота плексиформного пошкодження при ЛАГ в різних спостереженнях коливалася від 24,5% до 58,2% всього об'єму легеневих артерій. Плексиформні пошкодження виявляються частіше в артеріях із зовнішнім діаметром менше 100 мікрон. При світловій мікроскопії їх важко відрізнити від ситоподібного пошкодження реканалізованих тромбоемболів [4].

Дилатаційне пошкодження виявляється в тонкостінних веноподібних судинах (судини синусоїдного типу) звичайно розташованих дистальніше від плексиформного пошкодження. Це пошкодження може бути джерелом діапедезних легеневих кровотеч з подальшою організацією і фіброзом.

Артеріїт при ЛАГ рідко буває самостійним, частіше він асоційований з іншими комплексними пошкодженнями. В стінці артерій спостерігається сегментарний, рідше тотальний фібриноїдний некроз з периваскулярними запальними інфільтраціями різного ступеня вираженості.

Легенева мікроваскулопатія відносно рідкісний стан, що характеризується осередковою капілярною проліферацією в інтерстиції легеневої тканини. За площею розповсюдження в легенях легенева мікроваскулопатія звичайно має лобарний і осередковий характер. Цей стан схожий на інтерстиціальний фіброз із слабим посиленням легеневого малюнка та імітує венозний застій легенів. Проте, при ретельному вивченні виявляється дифузна проліферація мікросудин, що містять велику кількість еритроцитів. Ці мікросудини можуть формувати гломерулоїдні бруньки або вузлики, які можуть видаватися до отвору вен, і лімфатичних судин, і повітряних просторів [9]. Відмітною особливістю, яка найкращим чином виявляється при забарвленні за Вергоффом, є те, що ці мікросудини виявляються по обидві сторо-

ни стінки альвеол. Для встановлення діагнозу необхідно знайти в проліферуючій мікросудині, принаймні, два шари ендотеліальних клітин. Ендотеліальні клітини змінених капілярів з подовженими овальними ядрами, дифузним хроматином і нечіткою цитоплазмою. Мітози рідкісні, не дивлячись на очевидну проліферативну природу стану. Проліферуючі ендотеліоцити розповсюджуються у бронхосудинні вузлики, інфільтрують стінки артеріол, артерій, венул і вен, проникаючи в м'язову стінку, і облітерують отвори судини. Також мікроваскулярна проліферація не виявляється в пери- та інтраальвеолярних просторах, плеврі і лімфовузлах. Закупорка вен унаслідок проліферації капілярів і поширений фіброз інтими відрізняє цей стан від неангіогенної оклюзії вен.

ВИСНОВКИ 1. При всіх формах легеневої гіпертензії у стінках судин легень має місце низка спільних перебудовних морфологічних проявів: гіпертрофія медії артерій м'язового та еластичного типу, ектазія отвору легеневих артерій еластичного типу та гіпертрофія правого шлуночка; морфологічні зміни у стінці артерій легень при первинній та вторинній легеневій гіпертензії у препаратах із застосуванням традиційних методик забарвлення істотно не відрізняються. 2. Легенева мікроваскулопатія характеризується осередковою капілярною проліферацією в інтерстиції легеневої тканини; за площею розповсюдження у легенях легенева мікроваскулопатія носить лобарний характер; її відмітною особливістю є формування гломерулоїдних двошарових ендотеліальних мікросудинних бруньок або вузликів, що видаються до отвору вен, лімфатичних судин і повітряних просторів з обох боків стінки альвеол. 3. Артеріїт при легеневій артеріальній гіпертензії частіше асоційований з іншими комплексними пошкодженнями, характеризується сегментарним, рідше тотальним фібриноїдним некрозом з периваскулярними запальними інфільтраціями різного ступеня вираженості.

ЛІТЕРАТУРА

- Chazova, Loyd J.E., Zhdanov V.S. et al. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension // *Am. J. Pathol.* – 1995. – Vol. 146. – P. 389–397.
- Dorfmeier P., Humbert M., Sanchez O. et al. Significant occlusive lesions of pulmonary veins are common in patients with pulmonary hypertension associated to connective tissue diseases // *3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension (abstr.)*. – Venice, 2003.
- Fri M.G., Kale V.A., Stenmark K.R. Mature vascular endothelium can give rise to smooth muscle cells via endothelial-mesenchymal transdifferentiation: in vitro analysis // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90. – P. 1189–1196.
- Jamison B.M., Michel R.P. Different distribution of plexiform lesions in primary and secondary pulmonary hypertension // *Hum. Pathol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 987–993.
- Mandel J., Mark E.J., Hales C.A. Pulmonary veno-occlusive disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 1964–1973.
- Pietra G.G. The pathology of primary pulmonary hypertension. In: L.J. Rubin, S. Rich. *Primary Pulmonary Hypertension: Lung biology in health and disease*: Marcel Dekker, New York, NY, 1997. – Vol. 99. – P. 19–61.
- Rich S.E. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium–Primary pulmonary hypertension, 1998.
- Runo J.R., Vnencak-Jones C.L., Prince M. et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in BMPR2 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 889–894.
- Yi E.S., Kim H., Ahn H. et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 1577–1586.