

ПИОГЕННАЯ ГРАНУЛЕМА КАК МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКВИВАЛЕНТ ДИСРЕГЕНЕРАЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Гуськова О.Н., Скарязкина О.Н.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава РФ

Аннотация. Пиогенная гранулема представляет собой сосудистое образование, имеющее морфологическое строение, сходное с капиллярной гемангиомой и грануляционной тканью. Этиопатогенез образования до настоящего времени остается предметом дискуссий в связи с отсутствием единой научно обоснованной теории и выделением противоположных гипотез воспалительной и неопластической природы. **Цель исследования:** изучение морфологических особенностей ангиогенеза в пиогенной гранулеме. **Методы исследования:** проведено микроскопическое, бактериоскопическое и морфометрическое исследование 86 образцов пиогенной гранулемы. Оценены особенности морфологического строения и морфометрические параметры сосудистого и стромального компонентов, проведено изучение экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза и гемопоэтических клеток. **Результаты.** Пиогенная гранулема характеризуется выраженным полиморфизмом сосудистого компонента. Выявленные особенности капилляризации позволяют выделить три варианта гистологического строения, которые отражают морфогенетические изменения васкуляризации при созревании и персистенции грануляционной ткани. **Заключение.** Кровеносные сосуды пиогенной гранулемы имеют морфологические особенности, отличающие ее как от грануляционной ткани, так и от капиллярной гемангиомы, что свидетельствует в пользу дисрегенераторной теории ангиогенеза.

Ключевые слова: пиогенная гранулема, патогенез, дисрегенерация соединительной ткани

PYOGENIC GRANULOMA AS AN EQUIVALENT OF CONNECTIVE TISSUE DYSREGENERATION

Guskova O.N., Skaryakina O.N.

Tver State Medical University

Annotation. Pyogenic granuloma is a vascular lesion with morphological structure similar to capillary hemangioma and granulation tissue. The etiopathogenesis of the lesion remains a subject of debate to date due to the lack of a unified scientifically based theory and the identification of opposite hypotheses of inflammatory and neoplastic nature. **The purpose of the study:** to study the morphological features of angiogenesis in pyogenic granuloma. **Research methods:** microscopic, bacterioscopic and morphometric examination of 86 samples of pyogenic granuloma was carried out. The features of the morphological structure and morphometric parameters of the vascular and stromal components were evaluated, the expression of markers of proliferation, apoptosis and hematopoietic cells was studied. **Results.** Pyogenic granuloma is characterized by a pronounced polymorphism of the vascular component. The revealed features of capillarization allow us to distinguish three variants of histological structure, which reflect morphogenetic changes in vascularization during maturation and persistence of granulation tissue. **Conclusion.** The blood vessels of pyogenic granuloma have morphological features that distinguish it from both granulation tissue and capillary hemangioma, which indicates in favor of the dysregenerative theory of angiogenesis.

Keywords: pyogenic granuloma, pathogenesis, connective tissue dysregeneration.

Введение. Пиогенная гранулема (ПГ) представляет собой сосудистое образование, имеющее морфологическое строение, сходное с капиллярной гемангиомой и грануляционной тканью [1]. Не смотря на историческое название, данный процесс не имеет непосредственной связи ни с гнойным процессом, ни с гранулематозным воспалением. В связи с этим, в

современной медицинской литературе в качестве синонимом используются термины «телеангиэктатическая гранулема», «гемангиоматозная гранулема», «сосудистый эпulis». Этиопатогенез ангиоматоза в ткани пиогенной гранулемы до настоящего времени остается предметом дискуссий среди патологов в связи с отсутствием единой научно обоснованной теории. Появление ПГ после травмы, во время беременности (*granuloma gravidarum*) и при комбинированной терапии системными ретиноидами предполагает реактивную этиологию ангиопластического процесса [2]. С другой стороны, наличие генетических мутаций в подгруппах пиогенных гранулем, по-видимому, дает основание поддерживать неопластическую природу [3].

Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей ангиогенеза в пиогенной гранулеме.

Материал и методы исследования. Из архивного и текущего биопсийного материала патологоанатомического отделения клиники ТГМУ были отобраны 86 образцов пиогенной гранулемы. После верификации диагноза посредством обзорной микроскопии в световом микроскопе Nikon Eclipse E 200 (Япония), гистологические срезы подвергались иммуногистохимической реакции по стандартному протоколу с использованием первичных антител (Ki-67 клон MIB-1 (Dako), Дания; Vcl-2 клон 124 (Dako), Дания; CD-34 «Новокастра» Великобритания). Для визуализации использовали компоненты системы NovoLink Polymer Detection Sistem (500 test) фирмы «Novocastra» (Великобритания). Результаты реакции оценивали на большом увеличении полуколичественным методом. Для бактериоскопического исследования срезы 36 образцов ПГ параллельно красили по Цилю-Нильсену и по Папенгейму. Используя цифровую фотокамеру Lumenera Infinity 2, оптическое изображение переводили в цифровое для последующей морфометрии. Морфометрическое исследование выполняли с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений ВидеоТест-Морфология 5.2. В каждом препарате изучали 30 полей зрения микроскопа (об.40, ок.10): измеряли диаметр, количество, численную плотность сосудов и соотношение стромального и сосудистого компонентов с пересчетом на 1 мкм² площади. Статистическую обработку данных проводили с применением программы SPSS, версия 22,0. Для определения типа распределения количественных данных использовали критерий Шапиро-Уилка ($n < 50$). Для сравнения средних значений в независимых группах применяли критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ. Критический уровень статистической значимости принимался за 0,05 (p).

Результаты и их обсуждение. Макроскопически все исследованные образования имели вид узелка диаметром 0,2-3 см грибовидной или куполообразной формы, в большинстве случаев (81%) на широком основании.

При обзорной микроскопии в 62% наблюдений выявлено изъязвление покровного эпителия с реактивными изменениями в краях язвенного дефекта и явлениями акантоза с дубликатурой эпителиального пласта и формированием характерного «воротничка» (85%) по периферии образования. В субэпителиальных отделах отмечалось очаговое скопление полиморфных сосудистых полостей капиллярного типа, разделенных прослойками интерстиция различного морфологического строения и объема. Учитывая особенности структурного строения, изученные образцы ПГ были разделены на три группы: с преобладанием участков грануляционного типа (35%), с преобладанием участков напоминающих капиллярную гемангиому (45%) и с выраженным фиброматозом (20%).

Образования первой группы микроскопически характеризовались наличием многочисленных анастомозирующих капилляров и венул с наличием в некоторых образованиях очагового скопления сосудов артериального типа. В строме отмечался выраженный отек и диффузная смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация с преобладанием макрофагов и сегментоядерных лейкоцитов.

Образцы, составившие вторую группу, отличались наличием сформированной «сосудистой ножки» и дольчатым строением узла. Каждая долька состояла из скоплений

разнокалиберных извитых пролиферирующих капилляров, разделенных тонкими соединительнотканными перегородками с центрально расположенным сосудом крупного диаметра. В большинстве наблюдений были выявлены дефекты покровного эпителия в виде изъязвления или десквамации с выраженной подлежащей инфильтрацией интерстиция полинуклеарными лейкоцитами, лимфоцитами и плазмócитами с примесью эозинофилов и макрофагов.

Третья группа наблюдений характеризовалась наличием большого числа мелких сосудов с утолщенной гиализированной стенкой. В покровном эпителии присутствовали обширные участки атрофии. В фиброзированной строме отмечалась лимфоцитарная инфильтрация, выраженная неравномерно от слабой до умеренной.

Результаты морфометрического исследования выделенных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Морфометрические показатели сосудистого компонента пиогенной гранулемы

Выделенные группы Сосудистый компонент	Пиогенная гранулема		
	I (n=30)	II (n=39)	III (n=17)
Средний диаметр сосудов, мкм *	8±1,2	7,0 ± 1,6	14±3,2
Max диаметр сосудов, мкм	17±1,2	11,1 ± 1,6	18±3,2
Min диаметр сосудов, мкм	5,9±1,2	4,2 ± 1,6	5,6 ±3,2
Количество капилляров 2-5 мкм * % от общего числа сосудов	19,0±4,5 37%	21,0 ± 5,7 40%	32,0±4,5 94%
Количество капилляров 6-10 мкм* % от общего числа сосудов	21,0 ± 4,2 40%	22,0 ± 5,52 42%	1,0 ± 0,8 3%
Количество капилляров ≥10 мкм * % от общего числа сосудов	12±4,1 23%	10 ±3 ,67 18%	1,0 ± 1,2 3%
Численная плотность сосудов *	0,0024 ±0,000084	0,0033 ± 0,00023	0,0022 ±0,0001
Соотношение стромы и сосудов*	34,13 ±0,23	24,45 ± 0,29	39,12 ±0,27

Примечание: в табл. 1 использовали t -тест Стьюдента; *- различия значимы при $p < 0,05$.

Анализ полученных результатов морфометрического исследования выявил статистически значимые различия между группами, что дает основание выделять три варианта гистологического строения пиогенной гранулемы: грануляционный (ГПГ), ангиоматозный (АПГ) и фиброматозный (ФПГ). В ГПГ и АПГ, наряду с одинаково часто встречающимися (37-40%) мелкими и средними капиллярами, 18-23% сосудов имели диаметр более 16 мкм, в ФПГ преобладали капилляры диаметром 6-9 мкм (87%). По мере созревания грануляционной ткани в строении всех вариантов ПГ отмечено преобладание стромального компонента. Однако, в АПГ его выраженность в 1,8 раза меньше по сравнению с ГПГ и ФПГ ($p < 0,05$). Вместе с тем, значительный объем стромы в ГПГ был обусловлен выраженной воспалительной инфильтрацией и отеком. Общее число сосудов в единице площади было схожим в ГПГ и АПГ (51 и 53 соответственно) и значительно уменьшено в ФПГ (34). При этом большинство сосудов отличались резко утолщенной гиализированной стенкой и суженным запустевшим просветом.

Иммуногистохимически во всех наблюдениях в зоне ангиоматоза отмечалась выраженная экспрессия CD-34 в эндотелиоцитах и неравномерная реакция в клетках стромы, умеренно позитивная реакция с Vcl-2 в базальных слоях эпителия и эндотелии, гиперэкспрессия Ki-67 в ядрах эндотелиоцитов, в участках фиброматоза - неравномерная реакция во всех клеточных

элементах стромы. Полученные результаты свидетельствуют об активности биологических механизмов поддержки ангиогенеза.

В процессе созревания грануляционной ткани важное значение отводится протективным свойствам покровного эпителия, обеспечивающим контакт стромальных типов коллагена с коллагеном базальной мембраны, выполняя роль взаимных короткодистантных модуляторов дифференцировки клеток, а также процессов фибрилло- и ангиогенеза. Задержка репарации эпителиального пласта сопровождается преждевременным склерозом грануляционной ткани, который в свою очередь замедляет эпителизацию и приводит к дисрегуляции воспалительных сигнальных каскадов [4]. Повреждение эпителиального пласта облегчает внедрение в ткань бактериальной микрофлоры, что усиливает развитие в ней некротических и воспалительных изменений с появлением в поверхностных зонах обильных грануляций, способствуя персистенции грануляционной ткани. Бактериоскопическое исследование образцов ПГ выявило присутствие бактерий в 13 наблюдениях (50%). Параллельная позитивная реакция по обоим методикам на бактериальную микрофлору получена в пяти образцах (13,8%). Колонии бактерий в большом количестве были обнаружены в образованиях с целостным покровным эпителием, как на поверхности, так и в глублежащих отделах ПГ. В двух наблюдениях с изъязвлением эпителиального пласта отмечена позитивная реакция по Цилю-Нильсену и негативная – по Папенгейму. В шести образцах, с целым и поврежденным эпителием, были выявлены Папенгейм-позитивные супра- и интраэпителиальные небольшие скопления колоний без проникновения бактерий в васкуляризованную ткань.

Любые повреждения тканей и органов сопровождаются оксидативным стрессом, который на уровне клеточно-матриксных взаимодействий способствует формированию провоспалительного статуса. При этом параллельно запускаются различные молекулярные процессы, инициирующие развитие воспалительной реакции и клеточной пролиферации. Нарушения регулирования и координации регенераторных процессов сопровождают пространственно-временную дезорганизацию стромы, что препятствует формированию плотных контактов между эндотелиальными клетками и детерминирует структурно-функциональную гетерогенность сосудов [5]. Присутствие медиаторов воспаления препятствует межклеточному контакту эндотелиоцитов и, на фоне разобщения фаз регенерации и низкой апоптотической активности, обуславливает аномалии развития и полиморфность сосудистых полостей в ПГ, придающих ей схожесть с истинными непластическими образованиями.

Заключение. Снижение протективной способности покровного эпителия, неадекватная воспалительная реакция, сосудистая трансформация и фиброз являются важными взаимно модулирующими звеньями патогенеза пиогенной гранулемы. Выделенные гистологические варианты ПГ отражают последовательность морфогенетических изменений, соответствующих стадиям созревания грануляционной ткани. Полиморфность сосудистого компонента свидетельствует о нарушении дифференцировки клеточных элементов и позволяет рассматривать пиогенную гранулему в качестве морфологического эквивалента дисрегенерации соединительной ткани.

Литература/ References

1. Кемпф, В. Дерматопатология/ В. Кемпф. - Текст: непосредственный// М.: Медицинская литература. - 2015. - с. 258-261.
Kempf, V. Dermatopathology/ V. Kempf. - Text: direct// М.: Medical literature. - 2015. - pp. 258-261.
2. Poudel P, Chaurasia N, Marla V, Srii R. Pyogenic granuloma of the upper lip: A common lesion in an uncommon location. J Taibah Univ Med Sc 2019; 14 (1) : 95-98.
3. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors: Expert Consult: Online and Print 7th Edition by John R. Goldblum MD FCAP FASCP FACG (Author), Sharon W. Weiss MD (Author), Andrew L. Folpe MD // Elsevier - Philadelphia, PA – 1270. - ISBN: 978-0-323-61096-4

4. Гуськова, О.Н. Детекция маркеров ангиогенеза в ткани пиогенной гранулемы/ О.Н. Гуськова, О.Н. Скарякина//XV международная научно-практическая конференция «Современные концепции научных исследований», - М., 2015, часть 4, стр.28-30.
Guskova, O.N. Detection of angiogenesis markers in pyogenic granuloma tissue/ O.N. Guskova, O.N. Skaryakina//XV International Scientific and Practical Conference "Modern concepts of scientific research", Moscow, 2015, part 4, pp.28-30.
5. Козлов, В.И. Капилляроскопия в клинической практике/ В.И. Козлов. – Текст: непосредственный//М.: Практическая медицина. - 2015. - с. 232.
Kozlov, V.I. Capillaroscopy in clinical practice/ V.I. Kozlov. – Text: direct//M.: Practical medicine. - 2015. - p. 232.