

### Заключение

На основании вышеизложенных клинико-лабораторных, инструментальных, гистологических и иммуногистохимических данных с последующим микроскопическим исследованием гистологических препаратов и тканей пациентке был выставлен следующий диагноз: «Саркома Юинга».

Саркома Юинга, по данным ВОЗ, встречается в возрасте до 30 лет, с преимущественной локализацией в трубчатых костях [3]. В данном случае выявлена нетипичная ситуация: локализация опухоли в плоской кости черепа у пациентки в возрасте старше 30 лет.

Таким образом, распространенность данного заболевания в популяции может быть выше, чем принято считать. Необходимо также отметить, что саркома Юинга имеет многообразие клинических проявлений и ее дифференциальная диагностика от других видов костных сарком довольно трудна. Но тщательное патологоанатомическое исследование, при-

цельное гистологическое и иммуногистохимическое исследование пораженных органов и тканей позволило достоверно установить диагноз: «Саркома Юинга». В этой связи необходимость проведения гистологического с подтверждением ИГХ исследования приобретает особую актуальность. Из-за различных клинических «масок», а порой и их сочетания заболевания может не распознаваться в течение длительного времени, что требует пристального внимания к данной патологии практикующих врачей различных специальностей.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Diagnostic histopathology of tumor in 2 vol. / Christopher D. M. Fletcher [et al.]. — 4 th ed. — Saunders: Elsevier, 2013. — Vol. 2. — P. 1876–1878.
2. Folpe, A. L. Bone and soft tissue pathology / A. L. Folpe, C. Y. Inwards. — Saunders: Elsevier, 2015. — P. 296–298.
3. Weiss, S. W. Soft tissue tumors / S. W. Weiss, G. R. Goldmun. — 4 th ed. Saunders: Elsevier, 2011. — 600 p.
4. Опухолевые и опухолеподобные процессы у детей / Е. Д. Чертовой [и др.]; под ред. Е. Д. Черствого. — Минск: Асар, 2002. — С. 197–199.

Поступила 03.11.2017

УДК 616-008.9-056:611.018.2

## СОСУДИСТЫЙ ТИП СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО У 38-ЛЕТНЕЙ ЖЕНЩИНЫ

*Е. Г. Малаева<sup>1</sup>, Е. Э. Карпенко<sup>2</sup>, Е. В. Цитко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение здравоохранения  
«Гомельская городская клиническая больница № 1»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Государственное учреждение здравоохранения  
«Гомельская центральная городская поликлиника»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

Синдром Элерса-Данло сосудистого типа — редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, возникающее в результате мутации в гене проколлагена-III (COL3A1). Среди всех вариантов заболевания сосудистый тип составляет примерно от 5 до 10 % случаев. Диагноз устанавливается на основании клинических критериев и наличия мутации в гене COL3A1. Лечение синдрома Элерса-Данло симптоматическое, специфическое лечение отсутствует.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данло, ген COL3A1, коллаген, мутация, гипермобильный синдром.

## VASCULAR EHLERS-DANLOS SYNDROME IN A 38-YEAR-OLD WOMAN

*E. G. Malayeva<sup>1</sup>, E. E. Karpenko<sup>2</sup>, E. V. Tsitko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel City Clinical Hospital No.1, Gomel, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Gomel Central City Polyclinic, Gomel, Republic of Belarus

Vascular Ehlers-Danlos syndrome is a rare inherited autosomal dominant disorder of connective tissue caused by a mutation in the procollagen III gene (COL3A1 gene). Among all the types of the disease the vascular type involves ~5–10 % of cases. The diagnosis is based on clinical criteria and mutations in the COL3A1 gene. The treatment of Ehlers-Danlos syndrome is symptomatic, there is no specific treatment.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, COL3A1 gene, collagen, mutation, syndrome hypermobility.

### **Введение**

Синдром Элерса-Данло (СЭД) представляет гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани, характеризующихся гипермобильностью суставов, повышенной растяжимостью кожи, ранимостью тканей с преимущественным поражением кожи, связок, суставов, кровеносных сосудов, внутренних органов [1, 2].

Международная классификация СЭД (2017) включает 13 типов заболевания [2, 3]:

1. Классический.
2. Тип, подобный классическому.
3. Сердечно-клапанный.
4. Сосудистый.
5. Гипермобильный.
6. Артрохалазия.
7. Дерматоспараксис.
8. Кифосколиотический.
9. Синдром хрупкой роговицы.
10. Спондило-диспластический.
11. Мускуло-контрактурный.
12. Миопатический.
13. Периодонтальный.

Среди всех вариантов СЭД сосудистый тип IV составляет от 5 до 10 %. Средняя продолжительность жизни — 48–51 год [4, 5]. Она зависит от пола (меньше у мужчин) и от типа мутации [5].

Тип наследования сосудистого типа СЭД — аутосомно-доминантный, мутация генов COL3A1, COL1A1 (редко) обуславливает заболевание, что приводит к дефекту  $\alpha 1$ -цепи коллагена III,  $\alpha 1$ -цепи коллагена I.

### **Цель работы**

Дать описание клинического случая редкого наследственного заболевания — синдрома Элерса-Данло сосудистого типа у 38-летней женщины.

### **Материал и методы**

Пациентка Г., 1979 года рождения, находилась на стационарном лечении в отделении ревматологии государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 1». Поступила с жалобами на выраженную утомляемость и слабость во второй половине дня, рецидивирующие носовые кровотечения, появление недифференцированных кожных изменений различной локализации, преимущественно конечностей, рецидивирующих и быстро исчезающих спонтанно (пациентка предоставляла фотографии этих высыпаний в виде отека и гиперемии на камере мобильного телефона), артралгии. Все это беспокоит пациентку на протяжении многих лет и значительно снижают качество жизни и трудоспособность.

В анамнезе с рождения у пациентки наблюдались рецидивирующие носовые кро-

вотечения, что требовало длительных повторных госпитализаций. С момента полового созревания присоединились маточные кровотечения продолжительностью 20–25 дней в месяц. В 13 лет пациентке выставлен диагноз: «Синдром Элерса-Данло, сосудистый тип» на основании биопсии кожного лоскута. В 2017 году проведена медико-генетическая экспертиза ей и сыну с полной верификацией диагноза обоим.

В 2001 году пациентка родила сына путем кесарева сечения и последующей экстирпацией матки с трубами. Беременность протекала без осложнений. Постоянно находилась под наблюдением гинеколога, терапевта, гематолога, консультирована заведующим кафедрой гематологии и трансфузиологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (ныне — Белорусская медицинская академия последипломного образования). Пациентка получала симптоматическое лечение: препараты железа, витамин С. После родоразрешения введены свежемороженая плазма, концентрат тромбоцитов.

В 2017 году в ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» рассмотрены вопросы трудоспособности Г. Клинический диагноз на момент экспертизы: «Синдром Элерса-Данло, сосудистый тип, аутосомно-доминантный тип наследования. Синдром Рейно. Ретикулярный варикоз, С1, ХВН0. Первичный остеопенический синдром (Ткр — 1,3). Полиартралгии вторичного генеза. Остеохондроз, спондилоартроз шейного, поясничного отдела позвоночника. Вертеброгенная цервикалгия, люмбалгия, легкий болевой синдром. МАРС: аномально расположенные хорды левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 1-й ст., трикуспидального клапана 1-й ст. Редкая наджелудочковая экстрасистолия. Н0. Хронический вирусный гепатит С вне биохимической активности. Экстирпация матки (2001)». Комиссия признала, что нет оснований для определения группы инвалидности пациентке.

Объективно на момент нахождения пациентки на стационарном лечении в ревматологическом отделении ее состояние расценено как удовлетворительное. Пациентка нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски, кожные высыпания отсутствуют. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС — 72 уд/мин, АД — 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени — у края правой реберной дуги. Объем активных и пассивных движений в суставах полный. У пациентки наблюдается

неполный гипермобильный синдром: легкое переразгибание в локтевых суставах, увеличение объема движений в лучезапястных суставах (счет по шкале Бейтона — 3 балла). Мочеиспускание свободное, безболезненное, 4–5 раз в день. Стул оформленный, регулярный, без патологических примесей, 1 раз в день.

По данным проведенных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ кров (общий белок, мочеви́на, холестерин, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, натрий, калий, моче́вая кислота, СРБ, гемостазиограмма), активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, Д-димер, общий анализ мочи) изменения отсутствуют, все указанные анализы соответствуют нормальным значениям.

По данным УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения паренхимы печени, ангиомиолипома левой почки.

Заключение ФГДС: недостаточность кардии. Признаки хронического поверхностного гастрита, хронического дуоденита. Дуоденогастральный рефлюкс.

По результатам ЭКГ установлен синусовый ритм, ЧСС — 68 уд/мин, синдром укороченного интервала PQ.

Проведено рентгенологическое исследование тазобедренных, коленных суставов, кистей рук. Морфологических изменений не выявлено.

Проведено симптоматическое лечение, пациентка выписана с рекомендациями принимать курсами этамзилат под наблюдение терапевта и гематолога.

### **Результаты и обсуждение**

У взрослых людей основным тяжелым осложнением, обусловленным несостоятельностью коллагена, является разрыв кишечника. Другими жизнеугрожающими осложнениями и причинами смерти при сосудистом типе СЭД являются разрывы артерий крупного и среднего диаметра, а также разрывы других полых органов, в первую очередь беременной матки [2, 3, 4].

Для постановки диагноза необходимо наличие больших диагностических критериев. Малые критерии самостоятельного диагностического значения не имеют.

Большие критерии СЭД сосудистого типа (Нью-Йорк, 2017) [2]:

1. Семейный анамнез СЭД с документально подтвержденной мутацией гена COL3A1.
2. Разрыв артериальных сосудов в возрасте до 40 лет.
3. Спонтанные перфорации сигмовидной кишки при отсутствии дивертикулярной болезни или других заболеваний кишечника.
4. Разрыв матки во время третьего триместра беременности при отсутствии в анамнезе кесарева сечения.

5. Формирование каротидно-кавернозной фистулы при отсутствии травмы.

Малые критерии СЭД сосудистого типа (Нью-Йорк, 2017) [2]:

1. Появление синяков, не связанных с травмой, и/или в атипичных местах (например, щеке, спине).
2. Тонкая просвечивающая кожа с проступающим венозным рисунком.
3. Характерные черты лица: изменение размеров и формы лица (дисморфия). Лицо из-за недостатка подкожно-жирового слоя выглядит истощенным с выступающими скулами и впалыми щеками, глаза — запавшими или выпуклыми, часто с темной пигментацией и тонкими телеангиэктазиями на веках. Нос тонкий, как и губы, особенно верхняя, края которой часто не определяются. Могут быть слегка оттопыренными уши.
4. Спонтанный пневмоторакс.
5. Акрогерия — преждевременное старение кожи лица и рук.
6. Эквиноварусная деформация стопы (кошачья лапа).
7. Врожденная дислокация тазобедренных суставов.
8. Гипермобильность преимущественно мелких суставов (межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кисти).
9. Разрыв сухожилий и мышц.
10. Кератоконус — дегенеративное невоспалительное заболевание глаза, при котором роговица истончается и принимает коническую форму.
11. Ретракция (оседание) десен, их недоразвитие.
12. Раннее развитие варикозных вен (моложе 30 лет).

Лабораторная диагностика СЭД заключается в выделении фибробластов из биоптатов кожи с их последующим культивированием, количественной и качественной оценкой секретируемого ими коллагена III. Диагноз подтверждается по выявлению аномальной миграции  $\alpha 1(\text{III})$ -цепей проколлагена при электрофорезе белков в полиакриламидном геле [4]. Неинвазивные методы (компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная ангиография, дуплексное ультразвуковое исследование) у пациентов с подтвержденным диагнозом сосудистого варианта СЭД применяются для ранней диагностики артериальных осложнений.

Тенденция к кровоизлияниям при СЭД IV типа обусловлена слабостью сосудистой стенки, а не коагуляционными нарушениями. Хроническое повреждение сосудистой стенки может осложниться системным воспалительным ответом с повышением СРБ, что служит маркером активности заболевания. Это обосновы-

ваит целесообразность мониторинга уровня СРБ при СЭД IV типа.

Специфическое лечение СЭД сосудистого типа в настоящее время отсутствует. Кроме симптоматического лечения проводятся профилактические мероприятия и генетическое консультирование. Ведение пациентов предполагает междисциплинарный подход. Педиатры, генетики, терапевты, ортопеды, физиотерапевты, специалисты ЛФК, неврологи, кардиологи и другие специалисты подключаются на различных этапах жизни пациента и с учетом доминирующих на этот момент клинических симптомов. Пациентам и их семьям должна быть оказана психологическая помощь и поддержка. Следует избегать приема антиагрегантов, антикоагулянтов и препаратов, повышающих артериальное давление. Использование блокатора  $\beta$ 1-адренорецепторов целипролола, а также ингибитора ренин-ангиотензиновой системы лозартана снижает риск сосудистых осложнений при СЭД IV типа [4]. Гемостатическая терапия направлена на улучшение функционирования сосудистой стенки, возможно назначение аскорбиновой кислоты (аскорутин), этамзилата, антифибринолитиков. В случаях оказания экстренной помощи используется интенсивная гемостатическая терапия: трансфузии тромбоцитов, свежезамороженной плазмы, препаратов VII фактора, эритроцитной массы с заместительной целью.

Приведенный клинический случай является уникальным из-за несоответствия жалоб

пациента (на выраженную слабость, невозможность выполнять минимальную физическую работу во второй половине дня, появление рецидивирующей кожной сыпи, рецидивирующие кровотечения, полиартралгии) объективной, хотя и скудной симптоматике, нормальным результатам, полученным при лабораторных исследованиях, что вызывает трудности в определении тяжести заболевания, несмотря на неблагоприятный прогноз.

#### **Заключение**

Наличие семейного анамнеза СЭД, разрывов артерий или диссекции у лиц моложе 40 лет, необъяснимых перфораций сигмовидной кишки, спонтанных пневмотораксов и других симптомов из группы диагностических критериев СЭД является показанием для проведения молекулярно-генетического исследования для верификации диагноза СЭД.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. The international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes / L. Bloom [et al.] // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* — 2017 Mar. — Vol. 175, № 1. — P. 5–7.
2. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes / F. Malfait [et al.] // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* — 2017 Mar. — Vol. 175, № 1. — P. 8–26.
3. *Адашкевич, В. П.* Классический тип синдрома Элерс-Данло у 56-летнего пациента / В. П. Адашкевич, О. В. Морозова // *Вестник ВГМУ.* — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 107–113.
4. Сосудистый тип синдрома Элерс-Данло / М. В. Губанова, Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова // *Анналы неврологии.* — 2016. — Т. 10. — С. 45–51.
5. *Germain, D. P.* Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet / D. P. Germain // *J. Rare Dis.* — 2007. — Т. 2. — С. 32.

*Поступила 06.02.2018*

## **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

УДК 618.19-006.6-07

### **ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 КАК ПОКАЗАТЕЛЯ КАЧЕСТВА ФИКСАЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Ю. В. Крылов<sup>1</sup>, А. Ю. Крылов<sup>2</sup>, А. Н. Млявый<sup>1</sup>, В. В. Янченко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение здравоохранения

«Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,  
г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования

«Институт повышения квалификации и переподготовки кадров  
Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь»,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Учреждение образования

«Витебский государственный медицинский университет»,  
г. Витебск, Республика Беларусь

**Цель:** изучить возможность использования в качестве показателя некачественной фиксации при раке молочной железы особенности локализации маркера пролиферации Ki-67 в образцах опухоли с отсроченной фиксацией.

**Материал и методы.** Материалом исследования являлись 9 образцов опухолей с диагнозом рака молочной железы, удаленных во время операции, которые были разделены на 3 части. Один кусочек являлся контролем, в двух — фиксация была отсрочена на 6 и 12 часов. Проведено стандартное иммуногистохимическое исследование HER2, ER, PR и Ki-67 реактивами фирмы «ДАКО» (Дания).