

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-091:616-006.03:616-007-053.1:615.47

К.С. Кручинин¹, Ж.Р. Омарова^{1,3}, Ю.Ю. Соколов⁴, В.В. Филатов¹, В.П. Туманов¹, В.В. Мажуга¹, М.Б. Тураева², Е.Е. Бибикова⁴

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴ Кафедра детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Константин Сергеевич Кручинин, *kruchinin_k@bk.ru*

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ МАЛЬФОРМАЦИИ

Аннотация. Лимфатические мальформации, также известные как кистозные гигромы и лимфангиомы, это доброкачественные новообразования сосудистого происхождения, имеющие лимфатическую дифференцировку, возникающие в результате ошибок в развитии лимфатических сосудов. В данном обзоре литературы описаны процессы лимфангиогенеза и маркеры, ассоциированные с ними, а также ряд актуальных направлений в исследовании данной патологии. Более глубокое понимание патоморфологии лимфатических мальформаций поможет разработать наиболее эффективные методы лечения.

Ключевые слова: лимфатические мальформации, лимфангиома, иммуногистохимия.

K.S. Kruchinin¹, Z.R. Omarova^{1,3}, Y.Y. Sokolov⁴, V.V. Filatov¹, V.P. Tumanov¹, V.V. Mazhuga¹, M.B. Turaeva², E. E. Bibikova⁴

¹ N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

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

³ Children's State Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russia

⁴ S.Ya. Doletsky Department of Pediatric Surgery of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Konstantin Sergeevich Kruchinin, *kruchinin_k@bk.ru*

LYMPHATIC MALFORMATIONS

Abstract. Lymphatic malformations, also known as cystic hygromas and lymphangiomas, are benign neoplasms of vascular origin with lymphatic differentiation resulting from errors in lymphatic vessel development. This literature review describes the processes of lymphangiogenesis and the markers associated with them, as well as a number of current trends in the study of this pathology. A better understanding of the pathomorphology of lymphatic malformations will help to develop the most effective treatments.

Keywords: lymphatic malformations, lymphangioma, immunohistochemistry.

Лимфатические мальформации (ЛМ), также известные как кистозные гигромы и лимфангиомы, это доброкачественные новообразования сосудистого происхождения, имеющие лимфатическую дифференцировку, возникающие в результате ошибок в развитии лимфатических сосудов. Несмотря на доброкачественную природу и отсутствие упоминания в литературе признаков малигнизации, эти образования могут

угрожать жизни за счет частой локализации в области головы и шеи. Приблизительно 50% этих поражений диагностируются при рождении, а почти 90% - к двухлетнему возрасту. У большинства новорожденных, рожденных с ЛМ или у которых в конечном итоге, развивается ЛМ, имеют нормальные хромосомы и не имеют в семейном анамнезе сосудистых аномалий. [2]

Хотя патогенез ЛМ еще не изучен до конца,

в последнее время различны группы ученых исследуют биологию и развитие лимфатических сосудов из-за их важной роли в метастазировании опухолей и воспалительных заболеваниях. Гистологически лимфатические капилляры выстланы эндотелиальными клетками со светлой цитоплазмой. Тонкостенные лимфатические капиллярные сосуды не имеют хорошо развитой базальной мембраны или покрытия из гладкомышечных клеток. Плотные соединения между эндотелиальными клетками редки, что позволяет жидкости и клеткам входить и выходить из лимфатических капилляров. Якорные волокна эластического типа позволяют открывать капиллярные сосуды в периоды высокого интерстициального давления. В собирательных каналах развивается гладкомышечное покрытие и клапаноподобные структуры. Эти каналы не участвуют в притоке или оттоке лимфатической жидкости и клеток из интерстиция. Лимфатические сосуды могут быть заполнены аморфным белковым материалом и ассоциированы с лимфоидной тканью, хотя эти морфологические признаки весьма изменчивы и не являются специфическими для лимфатических сосудов. [4]

В последнее время были обнаружены специфические маркеры эндотелиальных клеток лимфатических сосудов и определен путь развития лимфатических сосудов, или лимфангиогенез. Просперо-родственный гомеобоксный транскрипционный фактор-1 (Pгох-1) считается главным регулятором развития лимфатических сосудов. Pгох-1 поляризованно экспрессируется в эндотелиальных клетках кардинальной вены, маркируя их для трансформации в лимфатический эндотелий. Эти клетки прорастают из кардинальной вены под действием сосудистого эндотелиального фактора роста C (VEGF-C), образуя первичный лимфатический мешок, который потом разветвляется на лимфатические капилляры. Было установлено, что VEGF-C и его рецептор VEGFR-3 являются ключевыми в ангиогенезе лимфатических и кровеносных сосудов. [6] LYVE-1, рецептор гиалуронана лимфатических сосудов-1, является маркером эндотелиальных клеток лимфатических сосудов и, как полагают, экспрессируется на ранних стадиях развития лимфатической системы. Он играет роль в определении эндотелиальных клеток кардинальной вены как лимфатически компетентных. Эфферентные лимфатические капилляры затем сходятся и превращаются в более крупные собирательные лимфатические сосуды. Эти собирательные сосуды выстланы гладкомышечными клетками и экспрессируют подоπλαин/M2A, сиалогликопротеин. Кроме того, образуются клапаны, направляющие поток лимфы в соби-

рательных сосудах.

Одним из актуальных направлений в исследовании ЛМ является выявление различий между различными их типами. Рентгенологически ЛМ классифицируются на один из двух типов: ЛМ с кистами более 2 см в диаметре - «макрокистозные», а с кистами меньше этого размера - «микрокистозные». Несколько групп исследователей отметили разницу в клиническом поведении между микрокистозными и макрокистозными поражениями. [7, 8] Микрокистозные поражения, как правило, труднее поддаются лечению и чаще рецидивируют. Они чаще всего возникают в области шеи и на слизистой оболочке полости рта, что делает их более сложными для лечения. Эти различия в клиническом поведении заставили некоторых авторов задаться вопросом, являются ли микрокистозные поражения, отличным образованием от макрокистозных поражений, хотя эти клинические различия не проявляются при гистологическом или иммуногистохимическом анализе хирургических образцов данных пациентов.

Микрокистозные и макрокистозные поражения гистологически неразличимы. Оба вида образований имеют многочисленные расширенные лимфатические каналы, иногда заполненные аморфным белковым веществом и окруженные лимфоидными агрегатами и адипоцитами. Эндотелиальные клетки, выстилающие каналы, выглядят нормальными, но более крупные сосуды окружены дезорганизованными гладкомышечными клетками и волокнистой соединительной тканью. Гетерогенность ткани очевидна как при микрокистозных, так и при макрокистозных ЛМ. Микрокистозная и макрокистозная ткани ЛМ одинаково окрашиваются подопланином, широко используемым маркером лимфатических эндотелиальных клеток. Такое сходство не подтверждает теорию о том, что микрокистозная ЛМ является дефектом капиллярных лимфатических сосудов, а макрокистозная ЛМ - дефектом собирающих лимфатических сосудов. Кроме того, маркер клеточной пролиферации Ki67 не был обнаружен ни в микрокистозном, ни в макрокистозном эндотелии лимфатических сосудов, что указывает на отсутствие пролиферативного процесса в этой ткани. Ряд исследователей установил, что крупные расширенные лимфатические сосуды не окрашивались последовательно антителом к подопланину, в то время как мелкие лимфатические сосуды и сосуды, связанные с лимфоидной тканью, окрашивались более последовательно. Эти авторы разделили окрашивание на три категории в зависимости от процента сосудов, окрашенных антителом D2-40. Не было выявлено корреляции между степенью

окрашивания и типом ткани ЛМ. Более низкая степень окрашивания лимфатических каналов большого калибра как D2-40, так и LYVE-1 была подтверждена Флорес-Варгасом и коллегами. [3] Возможно, эндотелиальные клетки крупных сосудов теряют экспрессию этого гликопротеина в процессе роста образования. Дезорганизованное гладкомышечное покрытие крупных лимфатических сосудов может также играть роль в содействии дифференциации эндотелиальной клетки лимфатического сосуда в венозную эндотелиальную клетку, которая больше не будет экспрессировать подоπλαин/D2-40. Кроме того, отсутствие постоянного окрашивания Prox-1 и LYVE-1 в ткани ЛМ может указывать на дедифференцировку лимфатических эндотелиальных клеток в эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, поскольку была выявлена необходимость Prox-1 для поддержания фенотипа лимфатических эндотелиальных клеток. [5]

Кастен и коллеги получили ткани от двух пациентов с лимфангиомой подмышечной впадины и исследовали ткани ЛМ на маркеры лимфангиогенеза. Они увидели колокализацию панэндотелиального маркера CD31 и LYVE-1 в эндотелиальной выстилке кист, а также в кровеносных сосудах малого калибра. В их ткани окрашивание LYVE-1 было слабым в лимфатических эндотелиальных клетках собирательных сосудов, а Prox 1 был обнаружен в ядрах эндотелиальных клеток, выстилающих лимфатические кисты. Подоплаин окрашивал конволюты лимфатических капилляров. Актин гладких мышц окружал лимфатические коллекторные сосуды, но располагался неравномерно, с большими промежутками между гладкомышечными клетками (ГМК). Также было обнаружено аналогичное окрашивание дезорганизованных ГМК рядом с крупными лимфатическими сосудами и сильное окрашивание подоплаином в более мелких сосудах.

Другим актуальным направлением исследования является установление патогенеза и характерных маркеров рецидивирующих ЛМ. По данным Sidle et al. сохранность эндотелия лимфатических сосудов осуществляется через MAPK-путь комбинацией VEGF-C и VEGFR-3. [9] Было подтверждено, что VEGF-C больше экспрессируется в рецидивирующих ЛМ, однако, уровень экспрессии VEGFR-3 оставался неизменным между не рецидивирующими и рецидивирующими лимфангиомами; также предполагается, что сигнализация VEGFR-3 не очень важна для выживания зрелых лимфатических сосудов. [1] Это позволяет предполагать, что дифференциальная экспрессия VEGF-C указывает на возможность существования альтернативного механизма, ответственного за патологические

изменения рецидивирующей лимфангиомы.

Ось VEGF-C/Nrp2 является еще одним путем, который участвует в развитии лимфатических сосудов, а Nrp2-дефицитные мыши демонстрируют незначительные аномалии в лимфатической системе. Экспрессия Nrps также была продемонстрирована в линиях раковых клеток и первичных опухолях, и истощение либо VEGF-C, либо Nrp2 в различных раковых клетках имеет одни и те же генетические изменения, [10] что говорит о синергетическом эффекте VEGF и Nrp2 в опухолевом росте. Основываясь на важной роли Nrp2 в клеточной адгезии и миграции, а также его важной роли в раковых опухолях, и высокой экспрессией VEGF-C/Nrp2 в рецидивирующей лимфангиоме, считается, что Nrp2 участвует в рецидивировании лимфангиомы. Сниженная экспрессия Nrp2 в рецидивирующих лимфангиомах позволяет предполагать, что они могут происходить от врожденных пороков развития лимфатических сосудов.

Высокая экспрессия VEGF-C/Nrp2 в рецидивирующей лимфангиоме позволяет предположить, что таргетная терапия VEGF-C/Nrp2 может служить потенциальной терапевтической стратегией для лечения рецидивирующей лимфангиомы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Dumont D.J., Jussila L., Taipale J., et al. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. // *Science*. -1998. – Vol. 282(5390) – P. 946–949.
2. Eunice Y. Chen, Sirkka Liisa Hostikka, Sepehr Ollaei, et al. Similar Histologic Features and Immunohistochemical Staining in Microcystic and Macrocystic Lymphatic Malformations. // *Lymphatic Research and Biology* -2009. - Vol. 7(2).
3. Florez-Vargas A, Vargas SO, Debelenko LV, et al. Comparative analysis of D2-40 and LYVE-1 immunostaining in lymphatic malformations. // *Lymphology*. – 2008. – Vol. 41 – P. 103–110.
4. Galambos C, Nodit L. Identification of lymphatic endothelium in pediatric vascular tumors and malformations. // *Pediatr Dev Pathol*. – 2005. – Vol. 8 – P. 181–189.
5. Johnson NC, Dillard ME, Baluk P, et al. Lymphatic endothelial cell identity is reversible and its maintenance requires Prox1 activity. // *Genes Dev*. – 2008. – Vol.22 – P. 3282–3291.
6. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. // *Nat Immunol* – 2004. – Vol. 5 – P. 74–80.

7. Kasten P, Schnoink G, Bergmann A, et al. Similarities and differences of human and experimental mouse lymphangiomas. // *Dev Dyn*. – 2007. – Vol. 236 – P. 2952–2961.

8. Perkins JA, Tempero RM, Hannibal MC, et al. Clinical outcomes in lymphocytopenic lymphatic malformation patients. // *Lymphat Res Biol*. – 2007. – Vol.5 – P. 169–174.

9. Sidle DM, Maddalozzo J, Meier JD, et

al. Altered pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor levels in lymphangioma pathogenesis and clinical recurrence. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2005. – Vol.131(11) – P. 990–995.

10. Stanton MJ, Dutta S, Zhang H, et al. Autophagy control by the VEGF-C/NRP-2 axis in cancer and its implication for treatment resistance. // *Cancer Res*. – 2013. – Vol.73(01) – P.160–171.

Информация об авторах

Кручинин Константин Сергеевич - врач-ординатор kruchinin_k@bk.ru, ORCID 0000-0002-4397-9402

Омарова Жанна Рубеновна – ассистент кафедры, ganu82@mail.ru, ORCID 0000-0001-9035-0511

Юрий Юрьевич Соколов — доктор медицинских наук, профессор, sokolov-surg@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3831-768X

Филатов Владимир Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, fila-vladimir@yandex.ru, ORCID - 0000-0003-1924-9562

Туманов Владимир Павлович - доктор медицинских наук, профессор, elena07tumanova@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0870-5633

Мажуга Виктор Викторович - врач-ординатор, Mazhuga.vv@yandex.ru, ORCID 0000-0002-8312-2673

Туреева Мунавар Бурхоновна - врач-патологоанатом, m.b.turaeva@mail.ru, ORCID 0000-0001-7594-0900

Бибикова Елизавета Евгеньевна – аспирант, muchacha15@yandex.ru, ORCID 0000-0002-1051-7690

Статья поступила в редакцию 28.02.2022;

одобрена после рецензирования 20.05.2022;

принята к публикации 10.06.2022.

Information about authors

Konstantin Sergeevich Kruchinin - resident pathologist, kruchinin_k@bk.ru ORCID, 0000-0002-4397-9402

Zhanna Rubenovna Omarova - assistant of the department, ganu82@mail.ru, ORCID 0000-0001-9035-0511

Yuri Yurievich Sokolov - doctor of Medical Sciences, professor, sokolov-surg@yandex.ru, ORCID 0000-0003-3831-768X

Vladimir Vasilyevich Filatov - doctor of Medical Sciences, professor, fila-vladimir@yandex.ru, ORCID - 0000-0003-1924-9562

Vladimir Pavlovich Tumanov - doctor of Medical Sciences, professor, elena07tumanova@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0870-5633

Victor Victorovich Mazhuga - resident pathologist, Mazhuga.vv@yandex.ru, ORCID 0000-0002-8312-2673

Munavar Burkhonovna Turaeva – pathologist, m.b.turaeva@mail.ru, ORCID 0000-0001-7594-0900

Elizaveta Evgeniyevna Bibikova - postgraduate student, muchacha15@yandex.ru, ORCID 0000-0002-1051-7690

The article was submitted on 28.02.2022;

approved after reviewing 20.05.2022;

accepted for publication 10.06.2022.