

15-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА СИНОВИТА: ОЦЕНКА И ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ

В. Кренн¹, Г. Перино², Ш. Рютхер³, В.Т. Кренн¹, М. Хубер⁴, Т. Хюгле⁵, А. Найм⁶, С. Мюллер¹, Ф. Боеттнер², Ф. Песслер⁷, У. Уалдштейн⁸, Й. Крейгсманн¹, Т. Хэупл⁹, С. Уиенерт¹⁰, М.Г. Крукемейер¹¹, С. Сесселманн¹², Р.М. Тихилов¹³, Л. Моравец¹⁴

¹ Центр гистологии, цитологии и молекулярной диагностики, Трир, Германия

² Отделение патологии и лабораторной медицины Клиники специальной хирургии Нью-Йорка, США

³ Клиника и поликлиника ортопедии Медицинского центра университета Гамбурга-Эппендорфа, Германия

⁴ Патолого-бактериологический институт, Больница им. Отто Вагнера, Вена, Австрия

⁵ Ортопедическая больница, Лозанна, Швейцария

⁶ Ревматологическое отделение Медицинского центра Нантского университета, Франция

⁷ TWINCORE, Центр исследования экспериментальной и клинической инфекции, Ганновер, Германия

⁸ Медицинский университет Вены, Университетское отделение ортопедической хирургии больницы общего профиля, Вена, Австрия

⁹ Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Клиника Шарите, Берлин, Германия

¹⁰ VMscore-Берлин, Германия

¹¹ Клиника Paracelsus, Оснабрюк, Германия

¹² Ортопедическая университетская клиника Эрлангена, Германия

¹³ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹⁴ Клиника им. Эрнста фон Бергманна, Академическая больница Университета Гумбольдта (Шарите), Берлин, Германия

Реферат

Предложенная авторами шкала позволяет оценивать воспалительные и иммунологические изменения при синовите, учитывая три компонента: ширину синовиального клеточного слоя, клеточную плотность стромы и выраженность воспалительной инфильтрации. Шкала включает четыре полуколичественных степени: нормальную (0), легкую, среднюю и выраженную. Суммарное количество баллов, варьирующихся от 0 до 9, рассчитывается путем сложения, что позволяет выделить синовит высокой и низкой степени выраженности. Значения шкалы синовита от 1 до ≤4 соответствуют синовиту низкой степени выраженности (артроз-ассоциированный синовит; посттравматический синовит; синовит, связанный с патологией менисков; гемохроматоз-ассоциированный синовит). При значениях шкалы от ≥5 до 9 выделяют синовит высокой степени выраженности (ревматоидный артрит, псориатический артрит, лайм-артрит, постинфекционный (реактивный) артрит и периферический артрит при болезни Бехтерева). Шкала позволяет на основании гистопатологической диагностики судить о дегенеративном или посттравматическом (синовит низкой степени выраженности) и воспалительно-ревматическом заболевании (синовит высокой степени выраженности) с чувствительностью 61,7% и специфичностью 96,1%. Благодаря интеграции шкалы синовита в алгоритм диагностики синовиальной патологии появилась комплексная классификация в дифференцированном контексте ортопедической диагностики.

Ключевые слова: синовит, гистопатологическая шкала синовита, ревматоидный артрит, артроз, полуколичественная оценка, иммуногистохимия.

DOI 10.21823/2311-2905-2017-23-2-39-48.

 Кренн В., Перино Г., Рютхер Ш., Кренн В.Т., Хубер М., Хюгле Т., Найм А., Мюллер С., Боеттнер Ф., Песслер Ф., Уалдштейн У., Крейгсманн Й., Хэупл Т., Уиенерт С., Крукемейер М.Г., Сесселманн С., Тихилов Р.М., Моравец Л. 15-летний опыт применения гистопатологической шкалы и диагностического алгоритма синовита: оценка и дальнейшее развитие. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):39-48. DOI 10.21823/2311-2905-2017-23-2-39-48.

Cite as: Krenn V., Perino G., Rütther W., Krenn V. T., Huber M., Hügle T., Najm A., Müller S., Boettner F., Pessler F., Waldstein W., Kriegsmann J., Häupl T., Wienert S., Krukemeyer M.G., Sesselmann S., Tikhilov R.M., Morawietz L. [Histopathological Scale and Synovitis Algorithm – 15 Years of Experience: Evaluation and Following Progress]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017;23(2):39-48. (in Russian). DOI 10.21823/2311-2905-2017-23-2-39-48.

 Кренн В. / V. Krenn. Trier, Germany, D-54296, Max-Planck-Str. 5; e-mail: v.Krenn@patho-trier.de

Рукопись поступила/Received: 02.02.2017. Принята в печать/Accepted for publication: 24.03.2017.

Histopathological Scale and Synovitis Algorithm – 15 Years of Experience: Evaluation and Following Progress

V. Krenn¹, G. Perino², W. R  ther³, V. T. Krenn¹, M. Huber⁴, T. H  gle⁵, A. Najm⁶, S. M  ller¹, F. Boettner², F. Pessler⁷, W. Waldstein⁸, J. Kriegsmann¹, T. H  upl⁹, S. Wienert¹⁰, M.G. Krukemeyer¹¹, S. Sesselmann¹², R.M. Tikhilov¹³, L. Morawietz¹⁴

¹ MVZ-Zentrum f  r Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier, Germany

² Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hospital for Special Surgery, New York, USA

³ Klinik und Poliklinik f  r Orthopädie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Germany

⁴ Pathologisch-bakteriologisches Institut, Otto Wagner Spital, Wien, Österreich

⁵ Hôpital Orthopédique, Lausanne, Switzerland

⁶ Rhumatologie, Centre hospital-universitaire de Nantes, France

⁷ TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH, Hannover, Germany

⁸ Medizinische Universität Wien, AKH-Wien, Universitätsklinik für Orthopädie, Wien, Österreich, Germany

⁹ Med. Klinik, Rheumatologie und Klinische Immunologie (Charité), Berlin, Germany

¹⁰ VMscope-Berlin, Germany

¹¹ Paracelsus-Kliniken Deutschland, Osnabrück, Germany

¹² Orthopädische Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Germany

¹³ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

¹⁴ Klinikum Ernst von Bergmann gemeinn  tzige GmbH Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität Berlin (Charité), Germany

Abstract

The diagnostic histopathology scales are mainly the multilevel evaluation systems. The same principle is lying in the basis of synovitis scale elaboration. This scale gradually and semi-quantitatively assesses the inflammatory and immunological changes in case of synovitis considering three synovial components: thickness of synovial cellular layer, cellular stroma density and severity of inflammatory infiltration. The scale comprises four semi-quantitative grades: normal 0, mild, moderate and severe. Scale points from 0 to 9 are summated. Such sum evaluation allows to identify high and low degree synovitis. Scale points from 1 to ≤ 4 correspond to low degree synovitis which determines and includes the following diagnosis: arthritis associated synovitis; synovitis associated with meniscus pathology; hemochromatosis associated synovitis. Scale points from ≥ 5 to 9 determine high degree synovitis including diagnosis like rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; Lyme arthritis; post infection (reactive) arthritis and peripheral arthritis in Bekhterev's disease. Thus, the synovitis scale allows to assess degenerative or posttraumatic (low degree synovitis) and inflammatory-rheumatoid pathology (high degree synovitis) based on histopathological diagnostics with sensitivity of 61,7% and specificity of 96,1%. The scale is characterized by a good diagnostics significance by ROC analysis (area under curve: 0,8–0,9). Two versions of synovitis scale was published: first in 2002, second reworked in 2006 and the latter includes the concept of subdivision into two groups of high and low degree synovitis. Thanking to both versions a national and international recognition of histological evaluation during 15 years was gained. To clarify diagnosis description using synovitis scale particularly in rheumatology various inflammatory antigens were suggested for immunohistochemical analysis (including Ki-67, CD68-, CD3-, CD15- и CD20). This immunohistochemical scale and subdivision into low and high degree synovitis provided a possibility to assess the risk of development and biological sensitivity of rheumatoid arthritis. Thus, an important histological input was made into primary rheumatology diagnostics which did not consider tissue changes. Due to formal integration of synovitis scale into the algorithm of synovial pathology diagnostics a comprehensive classification was developed specifically for differentiated orthopaedics diagnostics.

Keywords: synovitis, synovitis scale, rheumatology arthritis, semi-quantitative evaluation, immunohistochemistry, risk stratification.

DOI 10.21823/2311-2905-2017-23-2-39-48.

Translated from the German version of S. Bilyk.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: the authors have no support or funding to report.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным системным воспалительным заболеванием соединительной ткани с преимущественно симметричными проявлениями на периферических маленьких суставах верхних конечностей. Патогенетически в основе РА лежит хронический деструктивный синовит, который главным образом возникает из-за регуляции ответа В- и Т-лимфоцитов [17, 20].

В противоположность этому существует вторичный синовит при артрозе (идиопатическом остеоартрозе), возникающий на фоне первоначального повреждения хряща, в то время как при ревматоидном артрите синовит возникает первично, а повреждение хряща – вторично.

В соответствии с действующими международными АСР-критериями (2010) для диагностики и классификации биопсия синовиальной

оболочки не требуется [15, 19], поскольку они основаны на клинических, серо-иммунологических, ультразвуковых и рентгенологических признаках.

Гистопатологическая дифференциальная диагностика синовиальной патологии

В случае неуточненного РА или при клинически неясных артритах и артритоподобных заболеваниях биопсия синовиальной оболочки может иметь большое диагностическое значение. Следует отметить, что гистопатологическая дифференциальная диагностика синовита представляет собой комплексный алгоритм, который применим и для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний [2, 4, 8, 11, 16, 21, 22]. Эти воспалительные, невоспалительные, инфекционные, метаболические и неопластические диагнозы объединены в диагностический алгоритм патологии суставов (рис. 1) [8], в котором становится очевидной диагностическая значимость шкалы синовита.

Гистологические критерии шкалы синовита

Шкала синовита позволяет оценивать воспалительные и невоспалительные изменения тканей при синовите в зависимости от степени, рассчитанной в баллах [6, 7]. Эта шкала представляет собой полуколичественный способ оценки (аддитивную шкалу), который представлен тремя гистологическими составляющими синовита – толщиной клеточного слоя, стромой и воспалительной инфильтрацией, которые оцениваются градуированно и полуколичественно (отсутствие признаков, легкое, умеренное и выраженное изменение).

Только один критерий – толщина клеточного слоя – является количественным и оценивается путем непосредственного подсчета синовиальных покровных клеток. Все эти критерии были подробно проиллюстрированы в наших предыдущих публикациях [6, 7].

При сложении значений трех различных гистологических составляющих синовита,

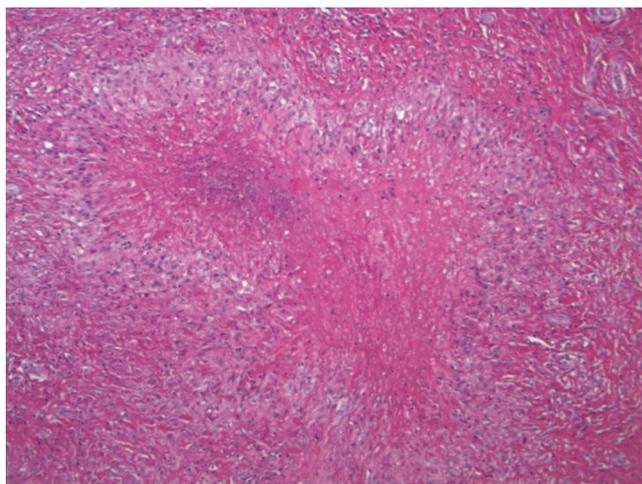


Рис. 1. Алгоритм синовиальной диагностики, модификация с выделением низко- (голубой фон) и высокоуровневого (оранжевый фон) синовита

Fig. 1. Synovitis diagnostics algorithm: modification including low degree (blue) and high degree (orange) synovitis

основанных на четырехступенчатой оценке, формируется диапазон значений, варьирующихся от 0 до 9 баллов.

Кроме того, существуют критерии, которые не связаны с полуколичественной оценкой: изъязвление клеточного слоя (3 балла), признаки интрасиновияльного ревматоидного некроза. Интрасиновияльный ревматоидный некроз представляет собой эквивалент ревматоидного артрита с максимальным количеством баллов – 9 [8] (рис. 2).



Шкала синовита: стратификация синовита низкой и высокой степени выраженности

В первой опубликованной версии шкалы синовита была предложена суммарная оценка баллов как результирующий итог [6]. Во второй расширенной версии шкалы синовита было введено разделение на низкоуровневый и высокоуровневый [7] (рис. 3).

Значения шкалы синовита от 1 до ≤ 4 соответствует синовиту низкой степени выраженности (рис. 3a), а при значениях шкалы ≥ 5 до 9 – высокой степени (рис. 3b) [7]. К низкоуровневому синовиту (см. рис. 1) относятся невоспалительные заболевания и артропатии (артроз-ассоциированный синовит, посттравматический синовит, синовит, связанный с патологией менисков и гемохроматозный синовит).

Рис. 2. Ревматоидная гранулема: ревматоидный некроз фиброзных тканей с центральным «географическим» некрозом.

Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 200$

Fig. 2. Rheumatoid granuloma: rheumatoid necrosis of fibrous tissue with central geographic necrosis (hematoxylin-eosin staining, mag. 200 \times)

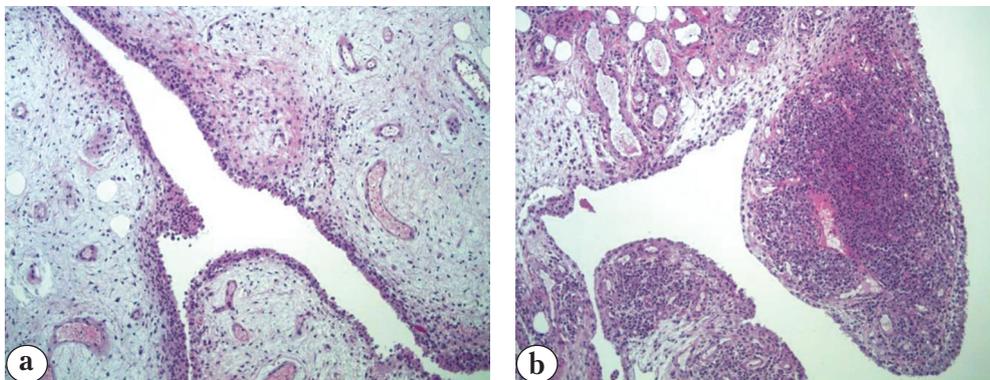


Рис. 3. Низко- и высокоуровневый синовит:

3 a – низкоуровневый синовит (3/9) при идиопатическом артрозе

В соответствии с оценкой по шкале синовита выявляется слабое увеличение ширины клеточного слоя (1), слабое увеличение клеточной плотности синовиальной стромы (1), так же слабая воспалительная лейкоцитарная (мононуклеарная) инфильтрация (1) (3/9 баллов);

3 b – высокоуровневый синовит (6/9) при ревматоидном артрите.

В соответствии с оценкой по шкале синовита выявляется умеренное увеличение ширины клеточного слоя (2), слабое увеличение клеточной плотности синовиальной стромы (1), выраженная лейкоцитарная, богатая плазматическими клетками воспалительная инфильтрация (3).

Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 200$

Fig. 3. Low and high degree synovitis: 3 a – low degree synovitis (3/9 points) in idiopathic arthritis. In accordance with synovitis scale a mild increase of cellular layer is observed (1), mild increase of cellular density in synovial stroma (1) as well as mild inflammatory leucocytal (mononuclear) infiltration (1); 3 b – high degree synovitis (6/9 points) in rheumatoid arthritis. In accordance with synovitis scale a moderate increase of cellular layer is observed (2), mild increase of cellular density in synovial stroma (1) as well as severe inflammatory infiltration (3).

Hematoxylin-eosin staining, mag. 200 \times

Гистологическая классификация синовита высокой степени включает следующие патологии: ревматоидный артрит, псориазический артрит, артрит Лайма, постинфекционный и реактивный артрит, периферический артрит при болезни Бехтерева. Шкала синовита не дифференцирует хронические и невоспалительные заболевания суставов (см. рис. 1). Таким образом, чувствительность и специфичность так же, как и согласованность заключений как у одного, так и у различных исследователей, достаточны [6, 7]. Это обеспечивает необходимую воспроизводимость гистологической синовиальной диагностики [7].

Таким образом, шкала синовита позволяет дифференцировать дегенеративные или посттравматические заболевания (синовит низкой степени выраженности) с воспалительными ревматоидными заболеваниями (синовит высокой степени выраженности) с чувствительностью 61,7% и специфичностью 96,1% [7]. Согласно ROC-анализу, диагностическая ценность – хорошая (площадь под кривой (ППК): 0,8–0,9) [14].

Шкала синовита и диагностическая избирательность

Диагностическая избирательность шкалы синовита и каждого из ее отдельных компонентов была исследована с помощью «кривой рабочей характеристики приемника» [14]. В данном методе площадь под ROC-кривой (ППК) соответствует диагностической значимости исследования (ППК: 0,50–0,75 – посредственная, 0,75–0,92 – хорошая, 0,92–0,97 – очень хорошая, 0,97–1,00 – отличная). Шкала синовита имеет

ППК от 0,8 до 0,9 при разных видах заболеваний: воспалительных (ревматоидный артрит) и дегенеративных (идиопатический артроз), значение ППК от 0,87 до 0,98 возможно при разграничивании дегенеративных изменений и нормальных тканей. Многокатегорийный ROC-анализ также показал, что 1) плотность стромы и ширина клеточного слоя намного более важны для диагностической значимости шкалы, чем инфильтрация; 2) использование всех компонентов шкалы в совокупности увеличивает диагностическую значимость в несколько раз [14].

Национальное и международное признание шкалы для гистопатологической диагностики синовита

Оценка шкалы синовита в PubMed согласно Cited by PubMed Central articles

Анализ статей в PubMed (Cited by PubMed Central articles от 11.01.2017) показал следующие данные цитирования обеих публикаций: 29 цитирований первой версии статьи (DOI: 10.1078/0344-0338-5710261) и 44 цитирования второй версии (DOI:10.1111/j.1365-2559.2006.02508). Таким образом, в общей сложности 73 цитирования в течение 15 лет (рис. 4а, б). Шкала синовита была использована в различных клинических и экспериментальных работах (рис. 4с). Во всех 73 работах присутствует прямая и статистически значимая корреляция шкалы синовита и различных клинических, визуализационных, гистологических, иммунохимических и функциональных показателей заболеваний суставов [12, 13, 21].

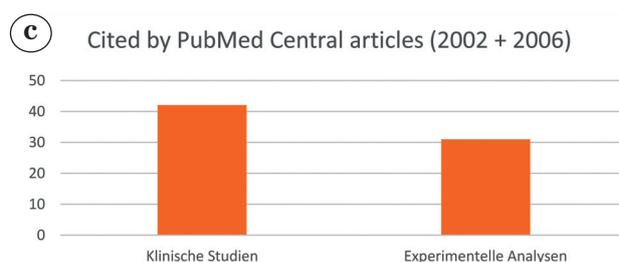
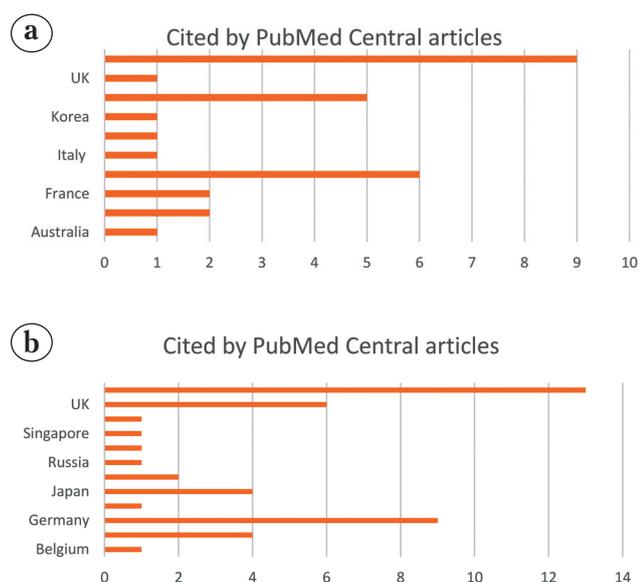


Рис. 4. Цитирование публикаций по шкале синовита в PubMed (Cited by PubMed Central articles от 19.01.2017) проиллюстрировано с распределением по странам для каждой публикации в 2002 (а) и 2006 гг. (б) и по типу исследования (с) для обеих публикаций

Fig. 4. Synovitis scale publications citation in PubMed (PubMed Central articles at 19.01.2017), sorted by country for each version of scale – 2002 (a) and 2006 (b) and by study type (c) for both versions

Гистопатологическая диагностика синовита в ревматологии

Хотя в последние годы были разработаны новые эффективные методики биопсии синовиальной оболочки [3] (рис. 5), гистопатологическая диагностика ревматоидного артрита не является частью первичного диагноза. Международная классификация [19] основана на клинических, серологических и визуализационных критериях и поэтому не является гистопатологической. За исключением дифференциальной диагностики ревматоидного артрита, гистопатологическая синовиальная диагностика имеет первичное значение для диагностики артрита крупных суставов. С точки зрения ревматолога, причиной выполнения синовиальной биопсии являются «ревматологически неясные артриты», в частности при патологии крупных суставов. При этом гистопатологическое исследование может вносить существенный диагностический вклад [4].

Гистопатологическая диагностика синовита в ортопедии и при эндопротезировании суставов

Для лечения терминальных стадий ревматоидного артрита и идиопатического артроза выполняется эндопротезирование суставов.

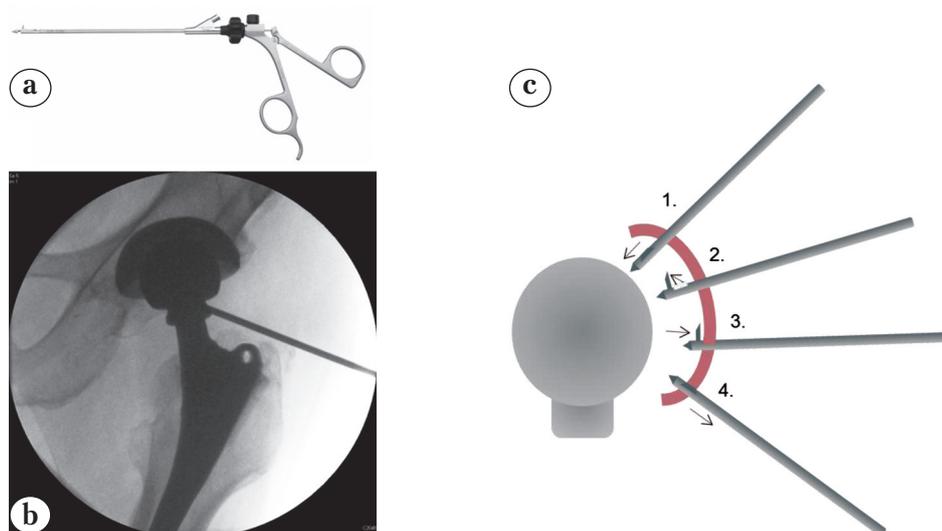


Рис. 5. Биопсия синовиальной оболочки:

а – инструмент (Retroforce, Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland) в открытом положении;
 б – флюороскопический снимок с внутрикапсулярным положением инструмента;
 в – схематичное изображение процедуры: 1) инструмент введен в капсулу; 2) щипцы (зажим) открыты; 3) троакар подается назад до ощущения сопротивления; 4) подтверждение контакта с мембраной, зажим закрывается и извлекается

Fig. 5.

а – opened instrument (Retroforce, Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland);
 б – Fluoroscopic image with intracapsular placement of instrument;
 в – procedure drawing: 1) instrument is introduced into the capsule; 2) opened forceps; 3) trocar is brought backwards until felt resistance; 4) confirmed contract with membrane, forceps are closed and removed

Синовэктомия выполняется как при ревматоидном артрите, в частности при его формах, не поддающихся медикаментозному лечению, так и при идиопатическом артрозе.

Гистопатологическая оценка образцов может быть представлена в виде алгоритма (см. рис. 1). Зачастую во время операции окончательный диагноз неизвестен, и задача синовиальной диагностики состоит в том, чтобы оценить воспалительную активность заболевания, т.к. на выживаемость эндопротеза влияет патология сустава, которая и привела к эндопротезированию [2].

Таким образом, значимость исследования образцов синовиальной оболочки состоит не только в оценке воспалительной активности посредством шкалы синовита, но и в исключении заболеваний, уменьшающих выживаемость эндопротеза: инфекционного синовита, пигментного винонодулярного синовита и кристалловой артропатии [2, 5, 9].

Основы дифференциальной диагностики: шкала синовита и алгоритм диагностики

Комплексная гистопатологическая диагностика заболевания суставов возможна в соответствии с расширенным алгоритмом диагностики синовита, представленным на рисунке 1 [8].

Основной диагностический компонент – это дихотомическое подразделение заболеваний суставов шкалы синовита на низкоуровневый и высокоуровневый. Данная шкала и алгоритм позволяют осуществлять комплексную патогенетическую диагностику синовиальной патологии. В случае моноартикулярного поражения больших суставов, в частности при патологии коленного сустава, кроме воспалительных ревматоидных заболеваний, существуют доброкачественные опухоли, опухолеподобные изменения и метаболические заболевания. Наиболее важные дифференциальные диагнозы включают: пигментный villonodularный синовит, интрасиновальную липому (рис. 6 а, б), синовиальную гемангиому, бактериальный синовит и кристалловые артропатии.

Перспективы

Молекулярная валидация шкалы синовита

Профиль экспрессии генов при дегенеративных и воспалительных заболеваниях. Стратификация при молекулярном анализе посредством шкалы синовита в нормальных тканях, при синовите низкой и высокой степени выраженности показывает статистически

значимое расхождение экспрессии генов при дегенеративных и воспалительно-ревматоидных заболеваниях суставов. Секретируемый фосфопротеин 1 был идентифицирован как высокрегулируемый ген при ревматоидном артрите (синовит высокой степени выраженности), который ассоциирован с активацией Т-лимфоцитов и явлениями апоптоза. Область, в которой данный маркер может быть использован при гистопатологической диагностике, еще не валидирована.

Дифференциация синовита в различных MALDI-методиках

Аналит ионизируется при MALDI-методе (matrix-assisted laser desorption / ionization) путем лазерного обстрела. Вследствие лазерного обстрела происходит взрывное испарение матрикса, и исследуемые молекулы кинетически фрагментируются, одновременно с чем происходит и ионизация аналита. Оставшиеся ионы разгоняются и регистрируются электрическим полем, следует отметить, что различают MALDI-профилирование и MALDI-визуализацию. Посредством MALDI-визуализации в синовиальных биоптатах можно выявлять калгранулин, дефензин и тимозин [10].

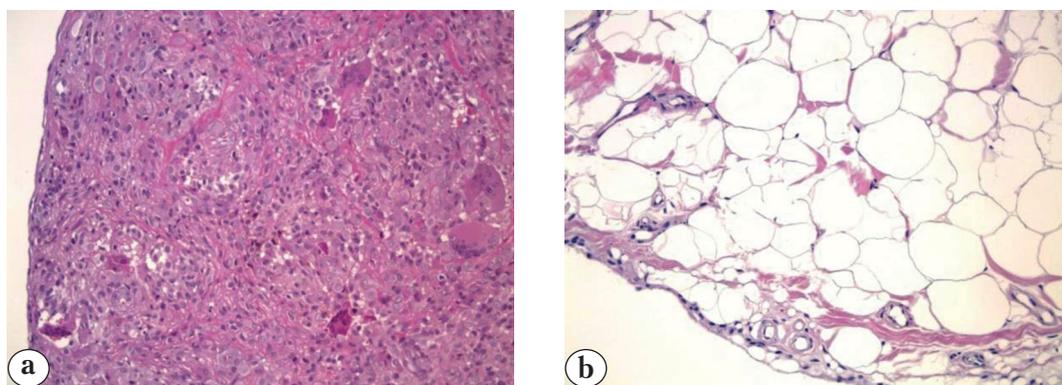


Рис. 6. Пигментный villonodularный синовит характеризуется тремя типами клеток – веретеновидными клетками, фибробластами, гигантскими многоядерными клетками и пенными клетками (макрофаги с вакуолизированной цитоплазмой) (6 а). Липоматозная синовиальная гиперплазия может быть диагностирована при выраженном артрозе. Интрасиновальная липома, исключаемая при дифференциальной диагностике, встречается у молодых пациентов без признаков артроза. Макроскопически определяется виноградоподобный полип, микроскопически визуализируется большое количество жировых клеток, очаги гемморрагии, прореживание слоя покровных клеток (6 б). Окраска гематоксилином-эозином, ув. ×200

Fig. 6. Basic differentiated diagnostics in rheumatology and orthopaedics in case of uni-articular pathology including chronic hemorrhagic villous synovitis (6 a) and intrasynovial lipoma (6 b). Chronic hemorrhagic villous synovitis and tenosynovial diffused giant cell tumor are characterized by three cell types – fusiform cells, fibroblasts, giant multinucleate cells and macrophagocytes with cytoplasm. 6 b – lipomatous synovial hyperplasia can be visualized in case of severe arthritis. Intrasynovial lipoma (excluded during differentiated diagnostics) is often reported in young patients with no arthritis signs. A grape-shaped polyp is detected macroscopically. Big number of fat cells, hemorrhage areas, thinning of cover cells layer are observed microscopically. Hematoxylin-eosin staining, mag. 200×

Хотя этот метод позволил впервые описать сложные и функционально значимые белки в патологических тканях (так называемая прометрия *in situ*), предполагается, что ревматоидный артрит идентифицируется посредством биомаркеров [10]. Это позволяет стратифицировать риски высокоуровневого синовита (риск прогрессирования и биологическую чувствительность).

Иммуногистохимическая шкала синовита

Поскольку при биологической терапии может быть зафиксировано снижение экспрессии CD68-, CD3-, CD15- и CD20 и высокая экспрессия у Ki67-, IL7R-, IL18rap-, CXCL11- и IL18- у нереспондентов на биологическую терапию [1], маркеры могут быть использованы в сочетании со шкалой синовита для подразделения синовита высокой степени и для оценки возможной воспалительной регрессии. Для иммуногистохимической валидации возможной синовиальной воспалительной регрессии, например при биологической терапии, рекомендовано определение различных CD-антигенов.

Программное обеспечение для машинного подсчета на микрофотографиях

Было разработано новое программное обеспечение с целью оценки синовиальной воспалительной реакции для CD15 [5], Ki67 и CD3 (CD15-Quantifier, Ki-67-Inflammations-Quantifier)* (рис. 7) и CD3-Quantifier, которые позволяют объективизировать подсчет клеток (синовиальную воспалительную регрессию), что фактически означает внедрение цифровых диагностических технологий в ортопедию.

Конфликт интересов: не заявлен.

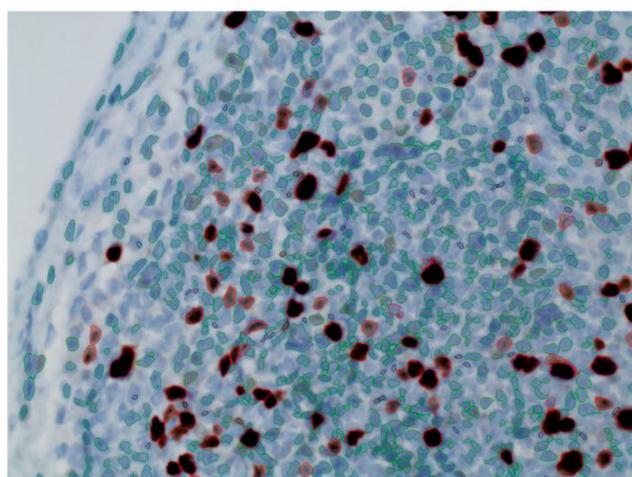
Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Авторы выражают благодарность С.С. Бильку за перевод статьи с немецкого языка.

Литература / References

1. Badot V., Galant C., Nzeusseu Toukap A., Theate I., Maudoux A.L., Van den Eynde B.J., Durez P., Houssiau F.A., Lauwerys B.R. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R57. DOI: 10.1186/ar2678.
2. Fink B., Berger I., Siegmüller C., Siegmüller C., Fassbender H.G., Meyer-Scholten C., Tillmann K., Rütter W. Recurring
3. Hügle T., Gashi G., Wiewiorski M., Müller-Gerbl M., Valderrabano V., Nowakowski A.M. Development of a New Device for Synovial Biopsies. *Surg Innov.* 2015;22(5): 496-499. DOI: 10.1177/1553350614549634.
4. Jakobs M., Morawietz L., Rothschenk H., Rothschenk H., Hopf T., Weiner S., Schausten H., Krukemeyer M.G.,

Ki67: 11,75% positive Zellen



106 positive Zellen; 902 Zellen; 02.02.2017 12:23:37; v1.12.5826.25772

Рис. 7. Синовит высокой степени выраженности, 8/9 баллов по шкале синовита.

Определение фактора пролиферации с помощью программного обеспечения Software (Ki67-Inflammations-Quantifier, VMscope-Berlin). Фактор пролиферации 11,75%. Возможно, высокая фракция пролиферации с высокой степенью локального синовиального разрушения, связана с прогрессированием заболевания. Визуализация в Ki67-Inflammations Quantifier-Modus: покровный слой синовиальных клеток и синовиальные ткани. Ki-67 отрицательные клетки выделены зеленым, Ki-67 позитивные клетки – красным

Fig. 7. High degree synovitis, 8/9 points on synovitis scale. Proliferation factor determined by software (Ki67-Inflammations-Quantifier, VMscope-Berlin). Proliferation factor 11.75%. Possible a high proliferation fraction with high degree of local synovial lesion is related to pathology progress. Visualization in Ki67-Inflammations Quantifier-Modus: cover synovial cells layer and synovial tissues. Ki-67 negative cells are stained in green, Ki-67 positive cells – in red

* Müller S. Histopathologische Klassifikation der Synovialis bei dysfunktioneller Endoprothese des oberen Sprunggelenks. Diss. Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin, Berlin, 2016. URN: urn:nbn:de:kobv:188-fudissthesis000000101571-6.

- Krenn V. [Synovitis score: value of histopathological diagnostics in unclear arthritis. Case reports from rheumatological pathological practice]. *Z Rheumatol.* 2007;66(8):706-712. (in German).
5. Kölbel B., Wienert S., Dimitriadis J., Kendoff D., Gehrke T., Huber M., Frommelt L., Tiemann A., Saeger K., Krenn V. [CD15 focus score for diagnostics of periprosthetic joint infections : Neutrophilic granulocytes quantification mode and the development of morphometric software (CD15 quantifier)]. *Z Rheumatol.* 2015;74(7):622-630. (in German). DOI: 10.1007/s00393-015-1571-8.
 6. Krenn V., Morawietz L., Häupl T., Neidel J., Petersen I., König A. Grading of chronic synovitis- a histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology. *Pathol Res Pract.* 2002;198(5):317-325.
 7. Krenn V., Morawietz L., Burmester G.R., Burmester G.R., Kinne R.W., Mueller-Ladner U., Muller B., Häupl T. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology.* 2006;49(4):358-364.
 8. Krenn V., Morawietz L., König A., Häupl T. Differential diagnosis of chronic synovitis]. *Pathologie.* 2006;27(6): 402-408. (in German).
 9. Krenn V., Morawietz L., Jakobs M., Kienapfel H., Ascherl R., Bause L., Kuhn H., Matziolis G., Skuttek M., Gehrke T. [Joint endoprosthesis pathology. Histopathological diagnostics and classification]. *Pathologie.* 2011;32(3): 210-219. (in German). DOI: 10.1007/s00292-011-1418-2.
 10. Kriegsmann J., Kriegsmann M., Casadonte R. MALDI TOF imaging mass spectrometry in clinical pathology: a valuable tool for cancer diagnostics (review). *Int J Oncol.* 2015;46(3):893-906. DOI: 10.3892/ijo.2014.2788.
 11. Morawietz L., Krenn V. [The spectrum of histomorphological findings related to joint endoprosthesis]. *Pathologie.* 2014;35(2):218-224. (in German). DOI: 10.1007/s00292-014-1976-1.
 12. Pessler F., Dai L., Diaz-Torne C., Gomez-Vaquero C., Paessler M.E., Zheng D.H., Einhorn E., Range U., Scanzello C., Schumacher H.R. The synovitis of «non-inflammatory» orthopaedic arthropathies: a quantitative histological and immunohistochemical analysis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1184-1187. DOI: 10.1136/ard.2008.087775.
 13. Pessler F., Ogdie A., Diaz-Torne C., Dai L., Yu X., Einhorn E., Gay S., Schumacher H.R. Subintimal Ki-67 as a synovial tissue biomarker for inflammatory arthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):162-167.
 14. Slansky E., Li J., Häupl T., Morawietz L., Krenn V., Pessler F. Quantitative determination of the diagnostic accuracy of the synovitis score and its components. *Histopathology.* 2010;57(3):436-443. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03641.x.
 15. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Bykerk V., Dougados M., Emery P., Kvien T.K., Navarro-Compán M.V., Oliver S., Schoels M., Scholte-Voshaar M., Stamm T., Stoffer M., Takeuchi T., Aletaha D., Andreu J.L., Aringer M., Bergman M., Betteridge N., Bijlsma H., Burkhardt H., Cardiel M., Combe B., Durez P., Fonseca J.E., Gibofsky A., Gomez-Reino J.J., Graninger W., Hannonen P., Haraoui B., Kouloumas M., Landewe R., Martin-Mola E., Nash P., Ostergaard M., Östör A., Richards P., Sokka-Isler T., Thorne C., Tzioufas A.G., van Vollenhoven R., de Wit M., van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 ;75(1):3-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
 16. Söder S., Aigner T. Osteoarthritis. [Etiology, typing, staging and histological grading]. *Pathologie.* 2011;32(3):183-192. DOI: 10.1007/s00292-011-1419-1. (in German).
 17. Sweeney S.E., Firestein G.S. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(3):372-378.
 18. Ungethüm U., Häupl T., Witt H., Koczan D., Krenn V., Huber H., von Helversen T.M., Drungowski M., Seyfert C., Zacher J., Pruss A., Neidel J., Lehrach H., Thiesen H.J., Ruiz P., Bläss S. Molecular signatures and new candidates to target the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Physiol Genomics.* 2010;42A(4):267-282. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00004.2010.
 19. van der Linden M.P., Knevel R., Huizinga T.W., van der Helm-van Mil A.H. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):37-42. DOI: 10.1002/art.30100.
 20. van de Sande M.G., Baeten D.L. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):599-606. DOI: 10.1093/rheumatology/kev330.
 21. Waldstein W., Perino G., Jawetz S.T., Gilbert S.L., Boettner F. Does intraarticular inflammation predict biomechanical cartilage properties? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(7):2177-2184. DOI: 10.1007/s11999-014-3583-0.
 22. Zustin J., Aigner T. [Osteoarthritis--histopathologic diagnosis: typing, grading, and staging]. *Orthopade.* 2009;38(6):491-500. (in German). DOI: 10.1007/s00132-008-1399-x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Крени В. – Центр гистологии, цитологии и молекулярной диагностики, Трир, Германия

Перино Г. – Отделение патологии и лабораторной медицины Клиники специальной хирургии Нью-Йорка, США

Рютхер Ш. – Клиника и поликлиника ортопедии Медицинского центра университета Гамбурга-Эппендорфа, Германия

Крени В.Т. – Центр гистологии, цитологии и молекулярной диагностики, Трир, Германия

Хубер М. – Патолого-бактериологический институт, Больница им. Отто Вагнера, Вена, Австри

Хюгле Т. – Ортопедическая больница, Лозанна, Швейцария

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V. Krenn – MVZ-Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier, Germany

G. Perino – Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hospital for Special Surgery, New York, USA

W. Rütther – Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Germany

V. T. Krenn – MVZ-Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier, Germany

M. Huber – Pathologisch-bakteriologisches Institut, Otto Wagner Spital, Wien, Österreich

T. Hügle – Hôpital Orthopédique, Lausanne, Switzerland

Найм А. – Ревматологическое отделение Медицинского центра Нантского университета, Франция

Мюллер С. – Центр гистологии, цитологии и молекулярной диагностики, Трир, Германия

Боеттнер Ф. – Отделение патологии и лабораторной медицины Клиники специальной хирургии Нью-Йорка, США

Песслер Ф. – TWINCORE, Центр исследования экспериментальной и клинической инфекции, Ганновер, Германия

Уалдштейн У. – Медицинский университет Вены, Университетское отделение ортопедической хирургии больницы общего профиля, Вена, Австрия

Крейгсманн Й. – Центр гистологии, цитологии и молекулярной диагностики, Трир, Германия

Хэупл Т. – Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Клиника Шарите, Берлин, Германия

Уиенерт С. – VMscope-Берлин, Германия

М.Г. Крукемейер – Клиника Paracelsus, Оснабрюк, Германия

Сесселманн С. – Ортопедическая университетская клиника Эрлангена, Германия

Тихилов Р.М. – ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Моравец Л. – Клиника им. Эрнста фон Бергманна, Академическая больница Университета Гумбольдта (Шарите), Берлин, Германия

A. Najm – Rhumatologie, Centre hospital-universitaire de Nantes, France

S. Müller – MVZ-Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier, Germany

F. Boettner – Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hospital for Special Surgery, New York, USA

F. Pessler – TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH, Hannover, Germany

W. Waldstein – Medizinische Universität Wien, AKH-Wien, Universitätsklinik für Orthopädie, Wien, Österreich

J. Kriegsmann – MVZ-Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier, Germany

T. Häupl – Med. Klinik, Rheumatologie und Klinische Immunologie (Charité), Berlin, Germany

S. Wienert – VMscope-Berlin, Germany

M.G. Krukemeyer – Paracelsus-Kliniken Deutschland, Osnabrück, Germany

S. Sesselmann – Orthopädische Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Germany

R. Tikhilov – Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

L. Morawietz – Klinikum Ernst von Bergmann gemeinnützige GmbH Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität Berlin (Charité), Berlin, Germany