

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ АСЕПТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗОВ СУСТАВОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ольга Михайловна РОЖНОВА¹, Валерий Михайлович ПРОХОРЕНКО^{1,2},
Михаил Анатольевич САДОВОЙ^{1,2}, Александр Геннадьевич САМОХИН¹,
Татьяна Августовна АГЕЕВА²

¹ ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

² ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Целью обзора является анализ данных о случаях асептической нестабильности эндопротезов суставов, сопровождающихся повышенной чувствительностью к металлическим компонентам имплантируемых конструкций. Неудовлетворительные результаты, наблюдаемые в ранние сроки после эндопротезирования тазобедренного сустава, более чем в 75 % случаев связаны с асептической нестабильностью компонентов эндопротеза. При этом структура сопутствующих ей патологических состояний остается до конца невыясненной, что обусловлено отсутствием в мировой практике единого системного подхода к оценке факторов развития асептической нестабильности. Существующие известные мировые регистры артропластики и эндопротезирования предоставляют весьма разрозненные данные, касающиеся сведений подобного рода, которые трудно поддаются совокупному системному анализу, а мировая литература демонстрирует отсутствие системного подхода к изучению проблемы повышенной чувствительности пациентов к различным металлам и их сплавам («металлическая гиперсенсibilизация»). При этом последняя является одним из ведущих факторов развития таких осложнений, как асептическое воспаление, инфекционные осложнения, нестабильность конструкций и утрата функциональности. В связи с этим необходимо внедрение унифицированного системного подхода к оценке структуры осложнений, учитывающего такой аспект, как сенсibilизация организма к химическому составу компонентов имплантата. Систематизация данных позволит осуществить поиск путей повышения биологической совместимости имплантатов и имплантируемых медицинских систем, основанных на оценке механизмов иммунной защиты в каждом индивидуальном случае, разработать соответствующие корректировки алгоритмов предоперационной подготовки пациентов, а также постоянно формировать дополнительные требования для отечественных производителей имплантатов и имплантируемых систем в части решения вопросов импортозамещения в данной индустриальной сфере.

Ключевые слова: металлическая аллергия, металлическая гиперсенсibilизация, асептическая нестабильность, эндопротезирование, регистр артропластики.

Нестабильность эндопротеза или его отдельных компонентов вследствие остеолитического (резорбции) костной ткани на границе с имплантатом, возникшего без участия инфекционных агентов, характеризуется как асептическая нестабильность [8]. Различают раннюю и позднюю асептическую нестабильность. Под ранней асептической нестабильностью эндопротеза понимают все случаи асептической нестабильности,

выявляемые в сроки до 5 лет после операции эндопротезирования, тогда как поздняя асептическая нестабильность – это все случаи асептической нестабильности, выявляемые в сроки свыше пяти лет после первичной операции эндопротезирования [8].

Неудовлетворительные результаты при эндопротезировании тазобедренного сустава, наблюдаемые в первые годы после операции, в 3 %

Рожнова О.М. – к.м.н., руководитель отдела инноваций и интеллектуальной собственности,
e-mail: ORognova@niito.ru

Прохоренко В.М. – д.м.н., проф., зам. директора по научно-лечебной работе, e-mail: VProhorenko@niito.ru

Садовой М.А. – д.м.н., проф., директор, e-mail: niito@niito.ru

Самохин А.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: ASamokhin@niito.ru

Агеева Т.А. – д.м.н., проф., профессор кафедры патологической анатомии, e-mail: pat_anat@mail.ru

случаев связаны с техническими погрешностями, в 7 % – с развитием инфекционного процесса, в 6 % – с вывихом имплантированного сустава за счет нарушенного мышечного баланса или нарушений режима и более чем в 75 % случаев – асептическим расшатыванием (нестабильностью) эндопротеза [8].

В первый год с момента имплантации требуется замена 0,7 % эндопротезов, в течение каждого следующего года количество ревизий увеличивается на 2,2 % ежегодно. Встречаемость этого осложнения спустя 5 лет после операции колеблется от 20,12 до 40 % [8]. Однако по данным, представленным 22 ведущими центрами ортопедии из 12 европейских стран (EUROHIP), риск развития асептической нестабильности практически не имеет тенденции к снижению. С каждым годом пациенты, подвергающиеся тотальному эндопротезированию тазобедренных и коленных суставов становятся моложе: средний возраст пациентов составляет чуть более 50 лет, ранее – в среднем 70 лет [16]. В связи с этим увеличивается потребность в долгосрочных, надежных конструкциях.

Разрушение околопротезных тканей, или так называемая «биологическая реакция», является результатом разных механизмов, в том числе физических и биологических [9, 12]. В основе биологической реакции, приводящей к остеолизису перимплантатной зоны, лежит активация рецепторного активатора ядерного фактора κ B (системы RANK/RANKL), на что указывает повышение концентрации RANK/RANKL и остеопротегерина в околопротезных тканях [14]. В результате такой активации происходит расширенная вербовка остеокластов и активация их деятельности в смежной с имплантатом зоне, что в свою очередь приводит к остеолизису в параимплантатной зоне и повышенной подвижности имплантата [10, 12]. При этом реакция на металлические компоненты имплантатов и эндопротезов может развиваться за счет двух основных факторов: протезы с металлическими компонентами, особенно в паре трения «металл – металл», при эксплуатации дают образование металлической крошки, также при изготовлении эндопротезов могут образовываться так называемые шаржированные зерна абразива, которые являются потенциальными активаторами иммунной системы и вызывают развитие гранулематозного воспаления. Второй немаловажный фактор – так называемая металлическая гиперреактивность, данные о которой широко дискутируются в научной литературе последних лет.

Ряд авторов предполагают, что адаптивные реакции иммунитета, особенно Т-хелперов 1 типа

(Th1), будут доминирующими в любых проявлениях металлической реактивности пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование. Эта гипотеза подтверждена путем экспериментального исследования реактивности лимфоцитов по отношению к металлическим ионам у пациентов, которым выполнено тотальное эндопротезирование [11]. Для оценки использовали пролиферативный тест и определение содержания цитокинов. В ходе эксперимента оценивали порог токсичности для лимфоцитов при добавлении ионов металлов (Al^{3+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mo^{5+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} , V^{3+}) в различных концентрациях. Первичные лимфоциты пациентов с хорошо функционирующими тотальнозамещенными тазобедренными суставами продемонстрировали высокий уровень реактивности к хрому в сравнении с лимфоцитами здоровых добровольцев, при этом 50 % субъектов продемонстрировали пролиферативный ответ лимфоцитов на хром, никель, кобальт и/или титан – данный результат был расценен авторами как положительная реакция на металлическую реактивность. Такие металлы, как кобальт, медь, марганец, ванадий, были токсичными при низких концентрациях (<0,5 мМ), тогда как другие (алюминий, хром, железо, молибден и никель) вызывали реактивный ответ лимфоцитов лишь при значительно более высоких концентрациях [11].

Активированные Th1- и Th2-лимфоциты синтезируют IFN- γ и IL-4, повышенная секреция которых у пациентов после эндопротезирования, скорее всего, связана с индуцированной металлами реактивностью и свидетельствует о системном провоспалительном ответе. Активация клеточных и провоспалительных систем не ограничивается начальной стадией реакции на имплантат и в целом приводит к изменению локального статуса и появлению зоны остеолизиса в околопротезных тканях [3]. Также до конца невыясненным остается вопрос о роли в перимплантатном воспалении врожденных иммунных реакций, так как ряд авторов отрицают вовлечение в этот процесс врожденного иммунитета, постулируя за основу лимфоцитарные реакции гиперчувствительности замедленного типа [11, 13].

Одним из актуальных на сегодняшний день направлений в биологии и медицине является поиск специализированных биосовместимых материалов [3]. Реакция на имплантаты и связанная с этим гиперчувствительность к металлам остаются относительно непредсказуемыми и плохо изученными явлениями [2, 13]. Положительные результаты кожного patch-теста на гиперчувствительность к металлу затрагивают примерно 10–15 % населения и, как правило, не коррелиру-

ют с реакцией на металл, развивающейся после имплантации эндопротезов и конструкций. По данным института Aescular (Германия), частота корреляции кожной чувствительности выглядит следующим образом: 10 % – общепопуляционные показатели, 25 % – пациенты с тотальным эндопротезированием суставов без признаков нестабильности эндопротезов, 60 % – пациенты с потерей стабильности эндопротеза сустава [14]. Кожный контакт и прием металлов в составе пищи являются в определенной степени сенсibilизаторами и могут служить причиной иммунных реакций, которые, как правило, проявляются в виде крапивницы, экземы кожи, покраснения и зуда [2]. Накопление металлов в тканях организма, будь то по причине электролитической коррозии или вследствие износа элементов узла трения, принято называть металлозом.

Следует также отметить, что известно о краткосрочных и долгосрочных исследованиях фармакодинамики и биодоступности циркулирующих металлических изделий в естественных условиях [1]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что металлы накапливаются преимущественно в первые месяцы и годы, главным образом в собственной соединительнотканых образованиях и лишь в малой степени – в костной ткани [9]. Тем не менее металлоз имеет тенденцию к прогрессированию и в более поздние сроки, что связано, очевидно, с большим истиранием поверхностей имплантатов. Это хорошо объясняет факт большего накопления с годами хрома, кобальта и молибдена и отсутствие тенденции к увеличению содержания в тканях титана и олова: первые, возможно, поступают из узла трения, а вторые – только за счет электролитической коррозии, которая не имеет тенденции к прогрессированию за счет образования оксидной пленки на поверхности титана [1, 9].

Все металлы в контакте с биологическими системами [15, 17] дают диссоциацию свободных ионов металлов. Часть металлов (их катионов), циркулируя в крови или находясь в иной биологической жидкости, связывается с клеточными мембранами интимы капилляров, нарушая проницаемость последних. Металлы образуют ковалентные связи с белками тканей, сыворотки, синовиальной жидкости и тем самым оказывают токсическое действие. Помимо грубого нарушения равновесия в коллоидных системах, грубой денатурации и осаждения белков, токсичность металла проявляется также в связывании активных центров ферментов или функциональных групп. Токсичность металлов, таким образом, есть проявление взаимодействия металла с био-

логическим субстратом. Сила преципитирующего действия металлов неодинакова. В то же время чувствительность белков также различается [4]. Нарушение проницаемости клеточных и внутриклеточных мембран ведет к дальнейшей диффузии металлов и нарушению работы белоксинтезирующего аппарата клетки, ядерного, митохондриального и т.д. Связывание металлов происходит путем замещения ионов водорода в различных соединениях: жирах, белках, аминокислотах, особенно подвержены сульфгидрильные группы в составе протеидов. Повреждение или инактивация сульфгидрильных групп ведет к серьезным расстройствам, так как они входят в активные центры многих ферментов [4]. При взаимодействии с металлами SH-группы образуют нерастворимые, слабодиссоциирующие меркаптиды, степень связывания при этом различается. Таким образом, металлы выступают не только как сенсibilизаторы сами по себе, но и в качестве гаптенных, активируя иммунную систему путем формирования комплексов с белками [13], индуцируя реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Металлами, известными как сенсibilизаторы, являются никель (наиболее часто), бериллий, кобальт и хром, в литературе встречаются также редкие указания на тантал, титан и ванадий [10].

Клинический подход к пациенту с подозрением на аллергию к металлическим имплантатам должен включать всестороннюю оценку анамнеза, клинические данные, кожные пробы и гистологию. Аллергию можно заподозрить до планового ортопедического вмешательства и у пациентов с осложнениями артропластики. При диагностике металлической аллергии необходимо исключить другие диагнозы, особенно инфекции и неправильное положение компонентов эндопротеза [6–8].

Аллергическая реакция на металлы проявляется в виде хронического периимплантита, появлению таких симптомов, как боль в области имплантации, выпот в полость сустава, разрыхление околопротезных тканей, некроз тканей на поверхности компонентов эндопротеза. При гистологическом исследовании у таких пациентов отмечают явления тканевого металлоза, признаки гранулематозного воспаления, лимфоцитарный и плазмоклеточный инфильтраты. Визуально обнаруживается псевдоопухоль, которая, как правило, при ревизионном вмешательстве не поддается удалению за счет больших размеров [2]. При опросе пациенты жалуются на боли в области сустава, по ходу бедренного нерва, нарушения движений в области сустава, появление шумов в области сустава при движении. В ряде случа-

ев встречаются кожные проявления над областью пораженного сустава в виде экземы, нейродермита, многоформной экссудативной эритемы, буллезного дерматита и даже генерализованного аллергического васкулита. Все кожные проявления у пациентов, как правило, сопровождаются кожным зудом, при этом кортикостероидная терапия не дает эффекта [2]. Регистрация данных о случаях асептической нестабильности не только полезна для обнаружения высоких показателей осложнений и/или отказа некоторых металлических конструкций и имплантатов, но может дать представление о потенциальных проблемных точках.

В структуре причин, приведших к ревизионному эндопротезированию, по данным статистического анализа данных ряда национальных артропластических регистров (Дании, Швеции и Норвегии), из 9596 ревизий с 1996 по 2005 г. асептическое расшатывание составило 34,8–50,4 %, вывихи – 23,4–33,5 %, глубокая инфекция – 15,0–15,8 %, другие причины – 8,0–17,5 % [14].

Стоит отметить, что структура существующих регистров неоднородна, что осложняет комплексную оценку отдельных параметров. Согласно данным австралийского регистра (Australia Hip and Knee Register), «гиперчувствительность к металлу» в качестве причины развития асептической нестабильности составляла примерно 0,9 % ревизионных операций плечевых суставов и 5,7 % – тазобедренного сустава [14]. По данным Шведского регистра (Swedish Hip Arthroplasty Register, SHAR) среди ведущих факторов риска развития параимплантного остеолитического процесса были обозначены бесцементное эндопротезирование, мужской пол, высокая физическая активность. Низкая корреляция наблюдалась с результатами анализа, проведенного в Калифорнийском университете (University of California at Los Angeles, UCLA), – с индексом массы тела, маркой имплантата и возрастом пациента. Также исследователи пришли к выводу, что у ряда пациентов с большой степенью остеолитического процесса (10 мм и более отсутствия контакта чашки и кости) отсутствовали клинические признаки нестабильности, и процесс протекал бессимптомно.

Единственная причина, по которой необходимо оценивать степень остеолитического процесса, – это оценка риска нестабильности ацетабулярного компонента эндопротеза. Чем больше остеолитический процесс вокруг ацетабулярного компонента и, соответственно, меньше контакт с костью, тем выше риск нестабильности этого компонента эндопротеза. При этом известно, что грушевидной формы остеолитический процесс с большим объемом, но небольшой площадью контактной поверхности с ацетабулярным компонентом был бы в таком случае менее

важным, чем небольшой объем, но с большим несоответствием контакта поверхности ацетабулярного компонента и кости [17]. Вместе с тем оценка остеолитического процесса до сих пор представляет собой предмет споров, поскольку, с одной стороны, выполнение двухпроекционной рентгенографии не дает адекватной оценки отсутствия контакта между костью и ацетабулярным компонентом эндопротеза, тогда как, с другой стороны, оценка степени остеолитического процесса при помощи томографического исследования, которое ряд исследователей считают методом выбора, подчас не позволяет определить границы поражения даже с помощью томографии высокого разрешения – в итоге до сих пор отсутствует достаточно информативный метод или методика определения степени остеолитического процесса [17]. Поэтому в текущих условиях произвести значимые изменения в сфере диагностики и учета структуры осложнений можно только путем унифицированного современного системного подхода к оценке структуры осложнений, в том числе и на территории Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Износ протезов при асептической нестабильности во многом связан с параимплантным остеолитическим процессом. Поскольку процесс, который протекает бессимптомно, может привести к утрате функциональности протеза, необходима комплексная оценка факторов, связанных с оценкой иммунного статуса пациентов и их реактивности по отношению к металлам, используемым в имплантируемых конструкциях. Вышесказанное диктует необходимость внесения изменений в существующие алгоритмы предоперационной подготовки пациентов, нуждающихся в артропластике крупных суставов, в виде создания дополнительного диагностического алгоритма, исходной базой данных для разработки которого могут послужить результаты, полученные при проспективном изучении большой выборки случаев асептической нестабильности и их анализа в разрезе совокупности клинических данных.

Проведенный нами литературный анализ показывает, что известные мировые регистры артропластики и эндопротезирования предоставляют весьма разрозненные данные, которые трудно поддаются совокупному системному анализу, а мировая литература демонстрирует отсутствие системного подхода к изучению проблемы повышенной чувствительности пациентов к различным металлам и их сплавам («металлическая гиперсенсibilизация»). При этом последняя является одним из ведущих факторов развития таких осложнений, как асептическое воспаление,

инфекционные осложнения, нестабильность конструкций и утрата функциональности. В связи с этим необходима разработка и внедрение системного подхода к оценке структуры осложнений на территории Российской Федерации, консолидированного по основным параметрам с ведущими мировыми регистрами и учитывающего такой аспект, как сенсibilизация организма к химическому составу компонентов имплантата.

Системный подход позволит осуществить поиск путей повышения биологической совместимости имплантатов и медицинских имплантируемых систем. Фокусировка на оценке персонализированных механизмов иммунной защиты позволит медикам разработать соответствующие дополнения в алгоритмы предоперационной подготовки пациентов и постоянно формировать дополнительные требования для производителей имплантатов и имплантируемых систем в части повышения биологической совместимости и снижения их сенсibilизирующего влияния на организм человека.

Комплексный подход к решению вопросов, связанных с устранением последствий конфликта на границе «биологическая ткань/имплантат», ведущего к потере стабильности и функциональности имплантируемых конструкций, является важным инструментом, который должен быть задействован при решении задач импортозамещения, утвержденных вступившим в силу с 3 января 2014 г. постановлением Правительства РФ № 1224 [5], а также позволит решить ряд экономических вопросов, связанных с затратами государства на проведение ревизионных оперативных вмешательств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егоров А.А., Дровосеков М.Н., Аронов А.М. и др. Сравнительная характеристика материалов, применяемых в стоматологической имплантации // Бюл. сиб. мед. 2014. 13. (6). 4–47.
2. Зуммер Б., Томас П. Аллергия на металлический имплантат в качестве дифференциального диагноза перипротезной инфекции сустава // Ceranews. 2014. (2). 12–15.
3. Ларионов П.М., Садовой М.А., Самохин А.Г. и др. Создание тканеинженерного эквивалента костной ткани и перспективы его использования в травматологии и ортопедии // Хирургия позвоночника. 2014. (3). 77–85.
4. Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. М.: Медицина, 1972. 183 с.

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2013 г. № 1224 г. Москва «Об установлении запрета и ограничений на допуск товаров, происходящих из иностранных государств, работ (услуг), выполняемых (оказываемых) иностранными лицами, для целей осуществления закупок товаров, работ (услуг) для нужд обороны страны и безопасности государства». 2013. <http://www.rg.ru/2013/12/26/zapret-site-dok.html>

6. Прохоренко В.М. Профилактика и лечение гоноартроза. Новосибирск, 2009.

7. Прохоренко В.М., Павлов В.В., Петрова Н.В. Профилактика, диагностика и лечение ранней инфекции области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2008. (2). 84–90.

8. Родионова С.С., Торгашин А.Н. Профилактика ранней асептической нестабильности эндопротезов крупных суставов. Клинический протокол. М., 2013.

9. Шерено К.М., Макаренко Т.Ф. Результаты спектрального определения металлов в тканях, граничащих с эндопротезом тазобедренного сустава системы Сиваша // Вестн. травматол. ортопедии. 2000. (4). 43–47.

10. Abu-Amer Y., Darwech I., Clohisy J.C. Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies // Arthritis Res. Ther. 2007. 9. (Suppl.1). S6.

11. Hallab N.J., Caicedo M., Finnegan A. et al. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty // J. Orthop. Surg. Res. 2008. 3. 6.

12. Hallab N., Merritt K., Jacobs J.J. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants // J. Bone Joint Surg. Am. 2001. 83-A. 428–436.

13. Harloff T., Hönle W., Holzwarth U. et al. Titanium allergy or not? «Impurity» of titanium implant materials // Health. 2010. 2. (4). 306–310.

14. Havelin L.I., Fenstad A.M., Salomonsson R. et al. The Nordic Arthroplasty Register Association A unique collaboration between 3 national hip arthroplasty registries with 280,201 THRs // Acta Orthop. 2009. 80. (4). 393–401.

15. Jiang Y., Jia T., Wooley P.H., Yang S.Y. Current research in the pathogenesis of aseptic implant loosening associated with particulate wear debris // Acta Orthop. Belg. 2013. 79. (1). 1–9.

16. Rubash E.H. Четыре самых тяжелых осложнения в эндопротезировании // Ceranews. 2014. (2). 6–9.

17. Sandgren B., Crafoord J., Olivecrona H. et al. Risk factors for periacetabular osteolysis and wear in asymptomatic patients with uncemented total hip arthroplasties // ScientificWorldJournal. 2014. 2014. ID 905818.

PATHOGENIC FACTORS OF ASEPTIC LOOSENING OF JOINT IMPLANTS (REVIEW)

**Ol'ga Mikhaylovna ROZHNOVA¹, Valeriy Mikhaylovich PROKHORENKO^{1,2},
Mikhail Anatol'evich SADOVOY^{1,2}, Aleksandr Gennad'evich SAMOKHIN¹,
Tat'yana Avgustovna AGEEVA²**

¹ *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 17*

The objective of the review is to analyze the data on occurrences of joint implants aseptic loosening accompanied with high sensibility to metal components of the implanted devices. Unsatisfactory results in early follow-up period after hip joint arthroplasty are linked with the aseptic loosening in 75 % cases. Thereat the structure of concomitant pathologic conditions is still not fully determined due to lack of the unified systemic approach to the evaluations of the aseptic loosening predictors. Currently known world arthroplasty registers perform very odd data on such topics which are hard to analyze in complex, and the world literature shows lack of systemic approach to the research of patient possible increased sensibility to different metals and their alloys (e.g. «metal hypersensibility») – and the last one is one of the major factors in the development of such complications as aseptic inflammation, infection, aseptic loosening and loss of the implant functionality. Thereby the introduction of unified systemic approach to the analysis of complications has been required. Such register also should incorporate the data on sensibilization to the chemical composition of the implant or its components. Availability of systemic unified data should allow researching new ways to improve biologic compatibility of the implants and implant systems based on the immune protection mechanisms evaluation in each individual case. It also should allow inventing required additions to the patient's pre-surgery preparations algorithms and formulating new requirements to the local vendors of the implants and implant systems to solve import-substitution problems in this industry

Key words: metal allergy, metal hypersensibility, aseptic loosening, joint replacements, arthroplasty register.

Rozhnova O.M. – candidate of medical sciences, head of the department for innovation and intellectual property, e-mail: ORognova@niito.ru

Prokhorenko V.M. – doctor of medical sciences, professor, deputy director on scientific-clinical work, e-mail: VProhorenko@niito.ru

Sadovoy M.A. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: niito@niito.ru

Samokhin A.G. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: ASamokhin@niito.ru

Ageeva T.A. – doctor of medical sciences, professor, professor of the chair for pathological anatomy, e-mail: pat_anat@mail.ru