

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Сборник научных трудов
Всероссийской конференции
с международным участием**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**

VIII научные чтения, посвященные 100-летию члена-корреспондента РАМН,
Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора

Олега Константиновича Хмельницкого

Под редакцией Р.В. Деева

12 февраля 2021

Санкт-Петербург

ББК52.51

УДК 616

Редакционная коллегия: Р.В. Деев, Н.М. Хмельницкая, И.Н. Чупров, В.А. Котов, Л.А. Бадина, О.В. Трофимова.

Сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике заболеваний человека». VIII научные чтения, посвященные 100-летию члена-корреспондента РАМН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Олега Константиновича Хмельницкого.

ISBN 978-5-907400-21-4

Сборник научных трудов включает тезисы докладов, посвященные актуальным вопросам патологической анатомии как научно-клинической дисциплины. Сборник содержит два раздела: история патологической анатомии и вопросы общей и частной патологической анатомии. Материалы посвящены вкладу отечественных врачей-патологоанатомов в развитие медицины, цитологической и патогистологической диагностике дистрофических, воспалительных, компенсаторно-приспособительных, опухолевых и др. заболеваний, а также организационным аспектам деятельности патологоанатомической службы. Значительная часть материалов связана с именем крупного отечественного патоморфолога - члена-корреспондента РАМН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора О.К. Хмельницкого.

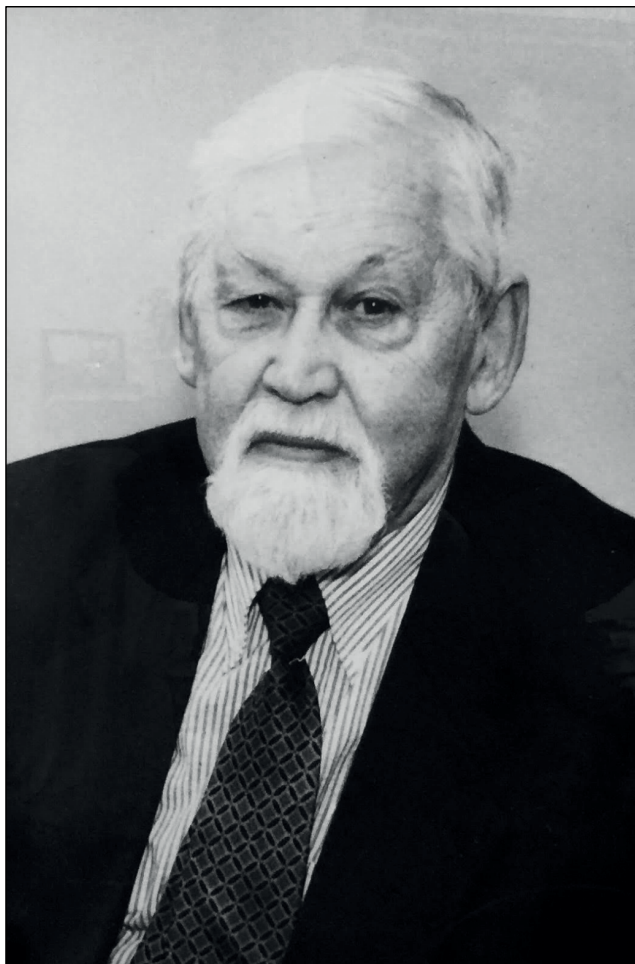
Пунктуация и орфография, оформление библиографических ссылок авторов в значительной степени сохранены.

ISBN 978-5-907400-21-4

ББК52.51

© Коллектив авторов, 2021

© ИП Коняхин А.В. (Book Jet), 2021



Олег Константинович Хмельницкий

(1920-2004)

ИСТОРИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

135 лет кафедре патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Деев Р.В., Хмельницкая Н.М.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на то, что история кафедры в составе СЗГМУ им. И.И. Мечникова составляет одно десятилетие, ее корни уходят в XIX век, когда кафедра распахнула свои двери одновременно с Университетом – в 1885 году, 135 лет назад. Согласно традициям, уровню развития естественных и врачебного искусства «патологию» как дисциплину преподавали и изучали практические врачи. С первых дней преподавание терапии и патологии, а также основ бактериологии организовал выдающийся русский врач и талантливый организатор Михаил Иванович Афанасьев – первый профессор патологической анатомии Университета.

За свою славную историю кафедра патологической анатомии впитала в себя школы двух учреждений – Клинического института Великой княгини Елены Павловны-СПб-МАПО и Петербургского психоневрологического института–2-й ЛМИ–Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. За долгие годы во главе кафедральных коллективов стояли корифеи отечественной патоморфологии, фактически сформировавшие ее как систему научных знаний и диагностических подходов: академики АН СССР, АМН СССР – Н.Н. Аничков, Л.М. Шабад, М.Ф. Глазунов, члены-корреспонденты АМН СССР и РАМН – В.Д. Цинзерлинг, О.К. Хмельницкий, Н.М. Аничков; видные профессора – Г.В. Шор, Ф.Я. Чистович, С.С. Вайль, Д.И. Головин.

За годы работы сотрудники кафедры внесли весомый вклад в организацию деятельности «патологоанатомической службы», разработку важных вопросов патологической анатомии и онкоморфологии. Профессора Г.В. Шор, Г.С. Кулеша стояли у истоков создания «Общества патологов» - будущего «Российского общества патологоанатомов» и его Санкт-Петербургского отделения. Профессор Ф.Ф. Сысоев первым, около 100 лет назад, организовал на кафедре работу студенческого научного общества.

В годы Великой Отечественной войны в полной мере испили чашу невзгод, но продолжали выполнять свой профессиональный врачебный и преподавательский долг. Профессор Ф.Я. Чистович читал лекции до последней возможности и погиб от истощения уже в эвакуации; руководители кафедры В.Д. Цинзерлинг в составе Красной армии являлся главным патологоанатомом Ленинградского фронта, М.К. Даль – возглавлял патологоанатомическую службу города.

Профессор О.К. Хмельницкий стал у истоков организации системного обучения врачей-патологоанатомов основам практической цитологии, как диагностического раздела патоморфологии.

В 2020 году научная общественность отметила 100-летие со дня рождения Олега Константиновича. Будет не лишним в контексте истории кафедры, с которой его связывали долгая профессиональная жизнь и 30 лет руководства, вспомнить основные этапы становления и направления деятельности О.К. Хмельницкого.

После окончания 1-ой общеобразовательной школы Октябрьского района г. Ленинграда (бывшей 2-ой Санкт-Петербургской гимназии) Олег Константинович поступил в 1-ый Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова. На третьем курсе обучения встреча с выдающимся отечественным патологом Владимиром Георгиевичем Гаршиным определила профессиональный выбор Олега Константиновича: он стал активно работать в студенческом кружке на кафедре патологической анатомии под руководством профессора, которого считал своим учителем. Первая его научная работа была посвящена миеломе с поражением костей.

Начало Великой отечественной войны 22 июня 1941 г. прервало мирную жизнь и обычный процесс обучения в институте. Наступили 900 тяжелых дней фашистской блокады Ленинграда, которые все до единого Олег Константинович провел в осажденном городе. Несмотря на тяжелые условия блокадного времени, потери родных и близких (отец умер в 1943 г), голод и холод занятия в институте продолжались. Силы людей иссекали. Обессиленному, находящему в состоянии алиментарной дистрофии студенту О.К. Хмельницкому, работавшему в клинике, помог замечательный врач-терапевт профессор М.Д. Тушинский, устроивший ослабевшего юношу в стационар, а затем и на работу ординатором терапевтического отделения госпиталя медицинской службы МПВО.

Весной 1942 г. после тяжелой первой блокадной зимы занятия в институте возобновились, и в ноябре 1942 г. того же года состоялся первый в истории города немногочисленный выпуск врачей, окончивших институт во время блокады. После окончания института Олег Константинович был призван в армию и направлен на краткосрочные курсы общевоинских врачей Ленинградского фронта. С учетом его специализации он, по рекомендации В.Г. Гаршина, был зачислен на курсы военных патологоанатомов, которые вели полковник медицинской службы М.К. Даль, являвшийся главным патологоанатомом эвакогоспиталей Ленинграда и заведовавший в эти годы кафедрой патологической анатомии ЛенГИДУВа, а также профессора В.Г. Гаршин, М.А. Захарьевская и В.Д. Цинзерлинг.

После окончания курсов пройдя специальную подготовку, О.К. Хмельницкий был направлен в госпиталь №1015, который располагался на базе нынешнего Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. Именно здесь Олег Константинович прошел мощную школу патологоанатома военного времени. Отсюда его несколько раз отзывали в действующую армию НА ФРОНТ, где он по заданию Центрального военно-санитарного управления, в составе специальных патологоанатомических бригад, проводил патологоанатомическое исследование огнестрельных ран в зоне боевых действий, за что получил благодарность от командования.

В 1943 г. по рекомендации В.Г. Гаршина и М.К. Даля принят в члены Ленинградского научного общества патологоанатомов, активно участвовал в его работе, будучи секретарем и заместителем председателя правления.

В конце 1944 г. Олег Константинович был откомандирован для повышения квалификации на кафедру патологической анатомии Военно-медицинской академии, возглавляемую академиком Н.Н. Аничковым. В этот период на кафедре работали профессора – М.Ф. Глазунов, А.Н. Чистович, Д.Д. Лохов, и здесь произошло окончательное становление О.К. Хмельницкого как патологоанатома и приобщение его к школе выдающегося ученого – академика Н.Н. Аничкова.

В июне 1946 г. Олег Константинович был демобилизован по болезни. По совету Н.Н. Аничкова его зачислили на должность младшего научного сотрудника Военно-медицинского музея, откуда в 1947 г. он перешел на работу в Научно-исследовательский институт скорой помощи, возглавляемый выдающимся отечественным хирургом И.И. Джанелидзе. Здесь Олег Константинович прошел путь от рядового патологоанатома до заведующего лабораторией патоморфологии. Под руководством А.Н. Чистовича он выполнил и защитил кандидатскую диссертацию на тему «О патологоанатомических изменениях, наблюдаемых при обширных термических ожогах», в которой Олег Константинович обобщил наблюдения патологии военного времени в осажденном Ленинграде.

Работая в учреждении, основным направлением которого была хирургия брюшной полости, Олег Константинович посвятил ряд своих работ патологической анатомии хирургической патологии. Его исследования о роли нарушения кровообращения и, как следствие этого, развитие функциональной отягощенности поджелудочной железы, были одобрены как патологами, так и хирургами, основные выдвинутые им положения опубликованы в Большой медицинской энциклопедии (1947).

20 февраля 1950 г. Олег Константинович по рекомендации А.Н. Чистовича зачислен на должность ассистента кафедры судебной медицины ЛенГИДУВа (зав. кафедрой – проф. А.П. Владимирский) для преподавания патологической анатомии. С этого момента вся жизнь,

деятельность и судьба О.К. Хмельницкого оказались нераздельно связанными с судьбой, ставшего для него родным ЛенГИДУВа трансформировавшегося в СПб медицинскую академию последипломного образования, где он проработал до последнего дня жизни 8 февраля 2004 г – 54 года. С 2011 г. СПб МАПО вошла в состав Северо-Западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, объединенная кафедра патологической анатомии которого в 2020 г. отмечает 135 лет со дня её основания в 1885 г.

Работая на кафедре судебной медицины, Олег Константинович погрузился в новую для него сферу деятельности – учебный процесс. Пришлось заново создавать коллекцию гистологических препаратов, учебные схемы и таблицы, читать лекции по основным разделам патологической анатомии, которые должен знать судебно-медицинский эксперт. Однако О.К. Хмельницкого продолжала интересовать патологическая анатомия, морфология заболеваний человека и их дифференциальная диагностика.

В сентябре 1952 г. по предложению заведующего кафедрой патологической анатомии профессора Петра Васильевича Сиповского О.К. Хмельницкий был избран на должность доцента кафедры патологической анатомии ЛенГИДУВа. С 1962 г. в связи с болезнью и смертью П.В. Сиповского Олег Константинович исполнял обязанности заведующего кафедрой. После защиты докторской диссертации «Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза висцерального кандидоза» в 1963 г. он был утверждён в должности заведующего кафедрой и проработал в этой должности 33 года, до 1996 г.

Существенное место в работах Олега Константиновича занимали исследования по инфекционной патологии. Совместно с сотрудниками кафедры О.К. Хмельницким были проведены фундаментальные исследования по патоморфологии микозов, создано целое направление в патоморфологии инфекционных болезней. В 1963 г. вышла первая в России монография, посвященная патоморфологии новой и весьма актуальной до сегодняшнего дня проблеме микозов - «Патоморфогенез висцерального кандидоза». В ней, впервые в отечественной литературе, выполнена систематизация многообразных кандидозных поражений органов и предложена их оригинальная классификация, выделены критерии морфологической диагностики кандидозной инфекции и её отличия от носительства грибов *Candida*, которые важно учитывать при диагностике любых инфекционных процессов. Особого внимания заслуживает, вышедшая в свет в 1973 г., монография О.К. Хмельницкого «Гистологическая диагностика поверхностных и глубоких микозов». Кафедра патологической анатомии ЛенГИДУВа-СПбМАПО стала центром углубленного изучения патоморфогенеза микозов в России. В восьми кандидатских и шести докторских диссертациях его учеников нашли отражение основные идеи, предложенные О.К. Хмельницким, детально разработаны принципы дифференциальной диагностики патогенных грибов в гистологических срезах ткани. Высказанное им положение о предынвазивных формах поражения слизистых оболочек условно-патогенными грибами, значительно расширило представление о патогенезе оппортунистических микозов, которые могут выступать в роли СПИД-ассоциированных инфекций. В конце 2003 г. О.К. Хмельницкий подготовил рукопись руководства для врачей «Патоморфология микозов человека» (совместно с Н.М. Хмельницкой). Руководство было издано в 2005 г., в нем обобщен многолетний опыт изучения патоморфологии микозов сотрудниками кафедры и Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина.

Другая значительная проблема, которая разрабатывалась О.К. Хмельницким – вопросы функциональной морфологии эндокринной системы в различных аспектах: экологическом, онтогенетическом, при сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении и стрессорно-адаптивных состояниях. Продолжая линию исследований патологии щитовидной железы, начатых еще П.В. Сиповским, О.К. Хмельницкий сформулировал положение, согласно которому изучение функциональной морфологии щитовидной железы рассматривалось как маркер экологического неблагополучия среды обитания. Многочисленные работы, изданные сотрудниками кафедры, в том числе диссертации бывших врачей слушателей из разных регионов России, приобретают и в настоящее время особую ценность в связи с радиационным загрязнением значительных территорий нашей страны. В двух монографиях обобщен большой

накопленный опыт: «Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы» (2002) и «Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии» (2003). Последняя монография, затрагивающая экологические и клинико-морфологические аспекты тиреологии, была посвящена 300-летию Санкт-Петербурга.

С середины 60-х годов XX века сотрудники кафедры под руководством Олега Константиновича интенсивно изучали функциональную морфологию и других органов эндокринной системы, используя различные модели экспериментального атеросклероза, латентной и манифестирующей форм атеросклероза человека при старении с использованием гистохимических и электронно-микроскопических методов. Результаты этих исследований обобщены в монографии в соавторстве с А.С. Ступиной «Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении» (1989). В 1990 г. эта работа была удостоена Почетного диплома премии им. И.В. Давыдовского.

Результаты изучения эндокринной системы при кислородном голодании опубликованы в совместной монографии с Г.А. Васильевым и Ю.А. Медведевым «Эндокринная система при кислородном голодании» (1973). Профессором Ю.А. Медведевым и сотрудниками кафедры было сформулировано представление о специфических особенностях эндокринного адаптационного синдрома при кислородном голодании. Широкий охват вопросов функциональной морфологии эндокринной системы при различных патологических состояниях позволил Олегу Константиновичу и его сотрудникам организовывать, а также участвовать в многочисленных конференциях, всесоюзных и международных форумах.

Еще одним научным направлением, которое увлекло Олега Константиновича и весь кафедральный коллектив, явилось изучение функциональной морфологии нейроэндокринной системы и органов иммуногенеза при становлении и развитии инфекционного процесса. Попыты проводились совместно с сотрудниками Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в лаборатории, руководимой В.Х. Хавинсоном. Выполнена большая серия работ по изучению морфологических изменений в органах при использовании иммуномодуляторов – полипептидов из вилочковой железы и костного мозга. Результаты исследований в значительной степени позволили раскрыть механизм действия иммуномодуляторов на иммунную систему, и были опубликованы в монографии «Морфология иммунокомпетентной системы в условиях воздействия иммуномодуляторов» (1992).

Занимаясь разработкой онкоморфологических проблем, Олег Константинович впервые в отечественной литературе описал злокачественный вариант гломусной опухоли (1957). В качестве эксперта ВОЗ О.К. Хмельницкий принимал участие в создании гистологической классификации опухолей эндокринной системы (1980). В монографии «Инкреторные гранулоцитомы (апудомы)» (1983) обобщен опыт работы в области онкоморфологии совместно с Д.И. Головиным, И.В. Двораковской, А.А. Черемных.

Необходимо упомянуть о работах О.К. Хмельницкого, посвященных методологии и философским проблемам медицины. Он опубликовал ряд статей по общественно-значимым проблемам медицины, две монографии, написанные совместно с А.И. Струковым и В.П. Петленко – «Детерминизм и теория причинности в патологии» (1978) и «Морфологический эквивалент функции (1983), получили широкое признание медицинской общественности и внесли весомый вклад в отечественное «учение о нозологии и диагнозе». Большой общественный резонанс имела выпущенная совместно с А.В. Смольяниковым и В.П. Петленко монография «Теоретические основы морфологического диагноза» (1995), где были раскрыты проблемы клинического мышления и формулировки диагноза, законы формальной логики и логической структуры патологоанатомического диагноза, а также прикладные вопросы его формулировки. Ценность монографии состоит в том, что она содержит конкретные примеры из практики, иллюстрирующие теоретические положения.

Не менее плодотворной была и педагогическая деятельность Олега Константиновича. За 33 года заведования он создал одну из лучших и крупнейших по численному составу преподавателей кафедр патологической анатомии в системе последипломного образования, значительно улучшив сам процесс преподавания.

Принципиальное значение имело создание О.К. Хмельницким в 1982 г. первого и долгое время единственного в России доцентского курса клинической цитологии. Появление курса клинической цитологии имело огромное значение в плане объединения цитологов и патологоанатомов, поскольку эти два вида единого морфологического метода исследования, по мнению Олега Константиновича, всегда должны сочетаться и проникать друг в друга, исходя из задач улучшения прижизненной дифференциальной диагностики, особенно в области онкологии. Олегу Константиновичу пришлось неоднократно выступать с трибуны и на страницах журналов, чтобы доказать необходимость усовершенствования врачей-цитологов на кафедре патологической анатомии, обладающей огромным опытом в подготовке патоморфологов широкого профиля, особенно онкоморфологов. Однако, несмотря на все усилия, затраченные О.К. Хмельницким на введение цитологического метода диагностики как субдисциплины в базовую дисциплину «патологическая анатомия», не увенчались успехом. Хотя многие патологоанатомы, прошедшие переподготовку по клинической лабораторной диагностике и с успехом, используют цитологический метод в патологоанатомических исследованиях при морфологической диагностике биопсийного, операционного и аутопсийного материала. Была выстроена система обучения, предусматривающая подготовку патологоанатомов как на циклах общего усовершенствования, так и на тематических циклах, посвященных различной тематике - по диагностике гинекологических заболеваний, патологии костей и суставов, по пункционным и эндоскопическим биопсиям и другим специальным вопросам, касающихся актуальных проблем морфологической диагностики заболеваний человека.

Кроме создания и расширения различных тематических циклов, Олег Константинович занимался разработкой новых методов оптимизации последипломного образования на научной основе. Речь идет о принципе алгоритмизации, который развивает мыслительный процесс у обучающихся врачей-слушателей. С идеей обновления принципов последипломного образования, О.К. Хмельницкий выступил в 1978 г. на Всесоюзной учебно-методической конференции по преподаванию, опубликовав серию статей по диагностике патологических процессов на основе гистологического исследования. Олег Константинович первым ввел алгоритмизацию в курс последипломного образования патологоанатомов и цитологов. На основе этого метода были разработаны учебные пособия, он излагался в руководствах, но самое главное, что метод алгоритмизации получил признание среди практических врачей.

Учитывая недостаточность подготовки отечественных патологоанатомов, особенно в области прижизненной морфологической диагностики, Олег Константинович в 1967 г. впервые выступил инициатором проведения выездных циклов. Первый выездной цикл кафедры был проведен в г. Уфе. Выездные циклы стали обычной формой обучения в системе последипломного образования. Выезды в другие города России, преподавание на местах значительно обогащали опыт кафедры, знакомили с потребностями работы патологоанатомов в регионах. В то же время это была проверка состоятельности кафедры, поскольку для преподавания приглашают исходя из потребности получения знаний, и у местных патологов всегда имеется выбор, кого пригласить для проведения цикла.

В настоящее время выездные циклы стали обычной формой обучения в системе последипломного образования, трудно перечислить все города, в которых побывали О.К. Хмельницкий и сотрудники кафедры за почти за 40 лет. В 2003 г. О.К. Хмельницкий организовал и провел в Нижнем Новгороде краткосрочный тематический цикл по тиреодологии для врачей разных специальностей: эндокринологов, хирургов, специалистов лучевой диагностики, патологоанатомов и цитологов, участвующих в диагностике и лечении заболеваний щитовидной. Это был его последний выездной цикл.

Следует упомянуть о том внимании, которое Олег Константинович уделял созданию учебно-методических изданий, им были опубликованы учебные и методические пособия, главы в учебниках и руководствах, лекции для врачей, посвященные патоморфологической диагностике различных заболеваний, которые до сих пор используются как практическими патологоанатомами.

Активная научная деятельность Олега Константиновича была, несомненно, обусловлена его блестящими организаторскими способностями. Он постоянно собирал вокруг себя коллектив единомышленников. При проведении научных исследований он умел создать творческую обстановку, всегда поддерживал инициативу, проявлял заинтересованность при обсуждении материала сотрудниками, помогал при оформлении рукописи. Его литературные способности, умение четко сформулировать мысль, придав определенной блеск научной работе, помогло многим диссертантам. Особенно внимательно Олег Константинович относился к чтению лекций. Очень подробно методике подготовки и технике чтения лекций он изложил в своей брошюре «Беседы о чтении лекций» (1998). В ней можно получить советы как экономить и распределять силы и время лектора, эффективно доносить до аудитории материал, как следует держать себя перед слушателями, как устанавливать контакт с ними, сохраняя их достоинство и не теряя своего.

Он вырастил плеяду прекрасных научных кадров и преподавателей, создав, по существу, целую школу. О.К. Хмельницким были подготовлены 24 доктора наук и 69 кандидатов наук. Многие из них заведуют кафедрами и руководят крупными лабораториями. Более 50 его учеников являются преподавателями кафедр медицинских институтов. Существенно, что большинство диссертантов – практически врачи-патоморфологи и клиницисты. Его подходы в изучении патологии щитовидной железы как маркера экологического неблагополучия остаются актуальными в настоящее время и продолжают в различных регионах России (Нижний Новгород, Уфа, Санкт-Петербург). Творческое развитие согласно новым технологическим возможностям позволяет реализовать и идеи, заложенные в изучение патологии микозов в научных направлениях лаборатории патоморфологии НИИ им. П.Н. Кашкина (М.А. Шевяков, Ю.Л. Авдеенко)

Нельзя не отметить деятельность О.К. Хмельницкого как врача-патологоанатома. Богатый опыт практической прозекторской работы, накопленный во время войны, работа в различных прозектурах города в послевоенное время сформировала его как высококвалифицированного опытного врача-прозектора. Его участие в клинко-анатомических конференциях всегда делало их интересными и поучительными, превращая в великолепную школу профессионализма, как для клиницистов, так и для патоморфологов, где проявлялся талант О.К. Хмельницкого – оратора и полемиста в сочетании с большой эрудицией. Около 10 лет (с 1965 г.) О.К. Хмельницкий, возглавлял прозекторскую службу Ленинграда, будучи на общественных началах главным патологоанатомом Ленгосздоровотдела. По его инициативе на кафедре патологической анатомии ЛенГИДУВа проводились конференции с городскими и областными врачами – патологоанатомами по диагностике сложных случаев биопсийного, операционного и аутопсийного материала. В заседаниях активное участие принимали ведущие в то время сотрудники кафедры ЛенГИДУВа – доцент Ю.А. Медведев, ассистенты Э.К. Бойко и А.А. Черемных. Ежегодные доклады на заседании Ленинградского научного общества патологоанатомов, в которых обобщался опыт ленинградских прозектур, особенности нозологических форм заболеваний в условиях мегаполиса, представляли большой интерес для практического здравоохранения.

В конце 80-х годов О.К. Хмельницкий выступил инициатором создания городского патологоанатомического бюро, организованного в 1989 г. и являвшегося на тот момент новой формой работы патологоанатомической службы.

С 1943 г. О.К. Хмельницкий состоял членом Ленинградского научного общества патологоанатомов и активно участвовал в его работе, будучи секретарем, заместителем председателя правления. Неоднократно Олег Константинович избирался председателем общества, находясь на этом посту при последнем избрании почти 13 лет, до июня 1994 г., когда решением общего собрания патологоанатомов общество было трансформировано в Санкт-Петербургскую ассоциацию патологоанатомов. Олег Константинович часто выступал с научными докладами на заседаниях общества и ассоциации, инициировал дискуссии по актуальным проблемам патологической анатомии, теории построения диагноза, философским проблемам медицины.

О.К. Хмельницкий являлся заместителем председателя Всесоюзного общества патологоанатомов, а в 1995 г. его избрали Президентом Российского общества патологоанатомов. Этот пост он занимал 9 лет, вплоть до своей кончины в 2004 году.

С 1965 г. Олег Константинович состоял членом редколлегии журнала «Архив патологии», редко пропуская заседания редколлегии, проходившие в Москве, формируя некоторые номера журнала, постоянно выступая на его страницах с дискуссионными статьями, публикациями оригинальных исследований, рецензиями, отчетами. Он был также членом редколлегии журнала «Новости клинической цитологии» и заместителем главного редактора журнала «Проблемы медицинской микологии».

Большой вклад внес О.К. Хмельницкий в восстановление истории СПбМАПО, приняв участие в написании книг «Императорский клинический институт Великой княгини Елены Павловны» (1999), «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования на рубеже XX-XXI веков» (2000), «Ленинградский институт усовершенствования врачей (1917-1994)» (2002), «Санкт-Петербургская академия последипломного образования» (2002). В 2000 г. Олег Константинович избран первым почетным доктором СПбМАПО с вручением диплома и докторской мантии.

В 1982 г. О.К. Хмельницкий был удостоен звания Заслуженного деятеля науки РСФСР, а в 1986 г. избран членом-корреспондентом РАМН.

Имя О.К. Хмельницкого хорошо известно за рубежом. Он являлся почетным членом общества им. Я. Пуркинне, почетным членом Товарищества польских патологов. В 1999 г. он избран членом Международной академии информатизации. Европейская академия естественных наук в Ганновере девиз, которой: «Detur digniori» - «Пусть достанется достойнейшему». На основании заключения попечительского совета и научного совещания сектора медицины 22 октября 2003 г. наградила Олега Константиновича Хмельницкого медалью Рудольфа Вирхова за особые заслуги и научные исследования в области развития патологии.

Олег Константинович, как истинный петербуржец, не замыкался в рамках своей профессии, которую любил горячо и самозабвенно. Другой его стихией, в которой он жил и которую любил столь же горячо, было искусство, музыка, пение оперный театр. Неоднократно на страницах газет и журналов О.К. Хмельницкий публиковал свои критические статьи с анализом оперных спектаклей, выступал по петербургскому телевидению с беседами о музыке. К своему 80-летию выпустил сборник статей «Очерки из жизни музыкального театра в Ленинграде – Петербурге» (2000). О. К. Хмельницкий нередко выступал с публичными лекциями об искусстве и литературе, в том числе в аудиториях Музея театрального и музыкального искусства, Малого зала СПб филармонии. Он был хорошо знаком с выдающимися отечественными деятелями искусства и литературы, среди них были знаменитые дирижеры, искусствоведы и музыканты, оперные певцы, артисты балета. Знакомство с кинорежиссером А.Н. Сокуровым в середине 90-х годов переросло в дружбу. Специально для Олега Константиновича он написал роль в фильме «Русский ковчег», как человека по-настоящему глубоко воспринимающего произведения искусства. Лекция О.К. Хмельницкого по танатологии, которую в стенах университета заснял А.Н. Сокуров, до сих пор привлекает интерес у врачей – слушателей, знакомит с историей кафедры, которой в этом году исполняется 135 лет со дня основания.

О.К. Хмельницкий скончался 8 февраля 2004 г. года на 84-м году жизни и был похоронен на Большеохтинском кладбище Санкт-Петербурга рядом со своими родителями.

С чувством глубокой благодарности вспоминают об Олеге Константиновиче Хмельницком его многочисленные ученики и последователи – российские патологоанатомы и цитологи, отмечая 100-лет со дня рождения его рождения.

Вот уже на протяжении многих десятков лет на кафедре ежегодно обучаются несколько сотен студентов лечебного, медико-профилактического и стоматологического факультетов, которые на 3 и 5 курсах постигают основы медицины – дисциплины «патологическая анатомия, клиническая патологическая анатомия», «патологическая анатомия головы и шеи»;

кафедра готовится к переходу преподавательского процесса на английский язык для студентов зарубежных стран, а также к обучению будущих врачей педиатров.

Последипломное образование включает ординатуру по специальности «патологическая анатомия», аспирантуру, а также большое число циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации, охватывающих как базовые основы специальности, так и частные разделы – цитологическую диагностику, патологию кожи, женской репродуктивной сферы, органов эндокринной системы, органов ЖКТ и ряд других. Этим разделом работы кафедры на протяжении многих лет успешно руководит профессор Н.М. Хмельницкая.

Качественному освоению студентами, ординаторами и врачами-курсантами циклов способствует практическая ориентированность преподавания, чему служит обучение на базах: в Центральном патологоанатомическом отделении клиники им. Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. Ю.Ю. Джанелидзе, отделении молекулярной и клинической морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Обучающиеся имеют возможность узнать и освоить широкий спектр диагностических методов прижизненной морфологической диагностики и секционную работу.

Важным элементом кафедральной идеологии является создание условий для пытливых студентов к эффективному вовлечению в профессию и специальность – от первых занятий и серьезной работы в студенческом научном кружке до поступления в ординатуру и аспирантуру, защит квалификационных работ, самостоятельного преподавания. Такая маршрутизация увлеченной молодежи способствует приходу в специальность мотивированных, талантливых, неравнодушных врачей, способных мыслить и работать на современном уровне. Именно такой подход и теплое, душевное отношение к будущим коллегам и молодым врачам были заложены в 60-80-е годы прошлого века профессором А.С. Горделадзе, чьи ученики до сих пор работают на кафедре и за пределами Университета и с теплотой вспоминают Alma mater именно благодаря работе таких, как она наставников.

Николай Мильевич Аничков возглавил кафедру патологической анатомии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института в 1984 году. В 1991 году в связи с возвращением городу исторического имени ВУЗ получил название Санкт-Петербургский государственный санитарно-гигиенический институт, а в 1994 году – Санкт-Петербургская государственная медицинская академия. Через год Академии было присвоено имя И.И. Мечникова. В 2011 году произошло слияние Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова и Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Н.М. Аничков заведовал объединенной кафедрой патологической анатомии вновь образованного Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова с 2012 по 2019 годы.

Научные исследования сотрудников кафедры под руководством Н.М. Аничкова были направлены на верификацию маркеров малигнизации и тканевой специфичности опухолей, изучение патогенеза метастазирования, усовершенствование морфологических классификаций опухолей, исследование нейро-эндокринных дифференоров в норме и при опухолевом росте. Изучалась также патологическая анатомия заболеваний с нарушениями обмена железа, некоторых инфекций, гастро-эзофагальной рефлюксной болезни, целиакии, глаукомы, гастритов и дуоденитов. Под руководством Н.М. Аничкова выполнено 8 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 24 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Вклад Н.М. Аничкова в развитие патологии и медицины получил достойную оценку. В 2002 году Николай Мильевич был избран членом-корреспондентом РАМН, стал Заслуженным деятелем науки Российской Федерации и был назначен главным патологоанатомом в Северо-Западном федеральном округе. В 2006 году он был избран вице-президентом Российского общества патологов (2006-2017). Кроме того, с 1989 по 1993 год Н.М. Аничков состоял членом Исполкома Европейского общества патологов, членом Российского и Британского отделений

Международной академии патологии (МАП, Вашингтон), а также президентом Российского отделения МАП (1996-2003), организованного по его инициативе в 1992 году.

В настоящее время научная работа и творчество на кафедре включают изучение широкого круга проблем, обеспечивая преемственность и непрерывность развития морфологических дисциплин – от фундаментальных к клиническим. В частности, осуществляются разработки в следующих областях: молекулярно-генетическая регуляция гистогенеза и регенерации тканей в норме и при патологии; молекулярно-генетические основы онкогенеза и их значение как в диагностике, так и лечении; патологическая анатомия воспалительных заболеваний кишечника; патологическая анатомия наследственных нервно-мышечных и инфекционных болезней.

Содружественный и прогрессивный труд единомышленников – профессорско-преподавательского состава, ординаторов, кружковцев служит не только сохранению лучших кафедральных традиций, глубине образования, но и способствует повышению качества всей лечебно-диагностической работы в системе практического здравоохранения нашей страны.

Мое путешествие по науке и жизни с О.К. Хмельницким: от гистологии щитовидной железы к микотической патологии

Быков В.Л.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В течение трех десятилетий моя личная и профессиональная жизнь была тесно связана с профессором Олегом Константиновичем Хмельницким, которому я многим обязан и о ком я буду хранить благодарную память до конца своих дней. Поскольку в течение этих лет регулярного научного и человеческого общения я многому научился и считаю себя одним из его многочисленных учеников и поэтому решил написать несколько строк в память об этом незаурядном человеке.

Я познакомился с Олегом Константиновичем через год после окончания 1 ЛМИ в 1973 г., когда меня, тогда м.н.с. ЦНИЛа, командировали в ГИДУВ для участия в подготовке Всесоюзной конференции «Морфология эндокринной системы при некоторых патологических состояниях», которая с большим успехом прошла в Ленинграде. Главная заслуга в этом принадлежала Олегу Константиновичу, который был ее организатором, душой и мозгом. Он выступал на всех заседаниях и принимал участие в прениях по докладам, постоянно заботился об участниках, демонстрируя высочайший уровень научных знаний, ясность суждений, принципиальность, человеческую теплоту и поддержку.

С первых минут знакомства Олег Константинович произвел на меня огромное впечатление своей научной и культурной эрудицией, блестящими организаторскими способностями, четкостью и ясностью мышления, удивительно демократической и дружелюбной манерой общения, при которой он незаметно стирал границу между мной — вчерашним студентом и им самим — известным ученым-профессором. Его очарование заключалось также в постоянном замечательном юморе, который был органической частью его богатой натуры — все, что он говорил, было остро, необычно, оригинально и очень метко. Некоторые его словечки, характеристики и оценки я хорошо помню до сих пор и не раз вспоминал их в своей жизни, убеждаясь в их справедливости.

Увлекательной общей темой для наших разговоров на многие годы стала гистология щитовидной железы, которая со студенческих лет была моей первой и горячей морфологической любовью. Я с удивлением узнал, что и Олег Константинович уже давно активно занимается щитовидной железой и руководит серией исследований, которые

проводят его ученики в различных регионах страны, изучая характеристики этого органа на секционном и операционном материале.

Я очень благодарен ему за моральную поддержку и тот интерес, что он проявлял к моей работе (в конечном итоге ставшей кандидатской диссертацией), в которой я использовал сравнительно новые тогда методы морфометрии, стереологии, гистохимии, цитофотометрии. Итогом наших дискуссий и подведения некоторых итогов стал совместный обзор о морфометрическом исследовании щитовидной железы, который был опубликован в «Архиве патологии» в 1975 г.

С тех пор мы виделись регулярно — Олег Константинович часто приглашал меня на свою кафедру в ГИДУВе, много раз я бывал у него дома (тогда он жил еще на Васильевском острове). Я с радостью рассказывал ему о результатах своих исследований и рабочих планах, всегда был рад выслушать его мнение, порой конструктивную критику, учесть его богатый опыт, которым он щедро делился. Он интересовался моей жизнью, давал советы. В трудные моменты огорчений и неудач я всегда мог рассчитывать на его участие, понимание и поддержку.

Особо надо сказать о том культурном влиянии, которое Олег Константинович оказывал на окружающих. Он глубоко интересовался искусством, особенно изобразительным, собирал коллекцию картин, хорошо знал театр, музыку, оперу. Был близко знаком со многими дирижерами, музыкантами, артистами, режиссерами. Он щедро делился своими впечатлениями и мыслями об искусстве, живописи, музыке, проявляя удивительную тонкость восприятия и художественную чуткость. Рассказывал о том, что интерес к искусству был привит ему в семье с раннего детства — говорил о своем отце, который когда-то был председателем Вагнеровского общества в Петрограде. Ругал меня за недостаточный интерес к опере и несколько раз брал меня с собой на спектакли в Малый оперный. Олег Константинович вызывал восхищение необычной полнотой, многогранностью и богатством своей натуры, совмещая в своей душе живой интерес ко всему прекрасному в жизни — науке, искусству, музыке, истории, природе, путешествиям, человеческому общению. Неоднократно и справедливо осуждал меня за мою однобокость — я тогда все время проводил в лаборатории и библиотеках.

К началу 1981 г., после почти 10 лет работы в качестве ассистента кафедры гистологии 1 ЛМИ, я в течение нескольких лет находился в сложной ситуации: несмотря на положительную оценку моей работы, заведующий кафедрой постоянно откладывал мое назначение на давно обещанную доцентскую должность, одновременно категорически отказывая во включении в план института моей частично выполненной докторской диссертации по гетероморфологии щитовидной железы. Олег Константинович хорошо знал о моей ситуации и мудро посоветовал мне прекратить дальнейшие бесплодные и бессмысленные ожидания и подыскать новое место работы, где мой труд будет лучше оценен. Я очень благодарен ему за этот правильный совет, а также за помощь в поиске потенциальных мест работы, где я смог бы довести до конца свою диссертационную работу. К сожалению, ни в одном из них никто не был заинтересован в таких исследованиях, и я уже полностью отчаялся в своих поисках.

Неожиданное предложение, изменившее всю мою последующую жизнь, поступило от Олега Константиновича: он рекомендовал меня на должность заведующего морфологической лабораторией в открывающемся тогда новом здании Научно-исследовательского отдела глубоких микозов (НИО ГМ) ГИДУВа. Я был в полном недоумении, поскольку единственный опыт, которым я располагал, касался экспериментальной гистологии, а тут требовался специалист в очень специальном разделе инфекционной патологии. Я уже был готов отказаться от этого предложения, но Олег Константинович убедил меня, что я смогу приобрести необходимые знания с его помощью и поддержкой — ведь известной областью его интересов была микотическая патология. Я полностью доверился Олегу Константиновичу и с головой окунулся в изучение патологической анатомии, микробиологии, иммунологии. Я постоянно учился, посещал занятия и лекции на кафедре ГИДУВа, консультировался у Олега Константиновича и его доцентов, изучал литературу. Одновременно мне удалось с нуля

организовать морфологическую лабораторию в НИО ГМ, где мы начали проводить диагностическую работу, а позже — экспериментальные исследования.

Новое поле моей деятельности, как и предсказывал Олег Константинович, оказалось очень увлекательным, оно было на стыке гистологии, патологии, микробиологии, иммунологии, различных клинических дисциплин. Я впервые ощутил значимость, важность, ответственность и эффективность морфологической диагностики. Среди прочих, мне довелось участвовать в диагностике микотических поражений головного мозга, посмертной диагностике СПИДа (первый случай смерти в нашей стране), впервые в СССР удалось выявить на биопсийном материале африканский гистоплазмоз. Эти материалы опубликованы в «Советской медицине» (1986) и «Архиве патологии» (1989, 1991). Удивительно интересной оказалась постановка экспериментов по моделированию микотических инфекций и изучению влияния различных факторов на конкретные этапы инфекционного процесса. Вскоре мы получили современный электронный микроскоп, криостаты и другое оборудование, а количество сотрудников в лаборатории выросло с 2 до 22. Изучая биоптаты, секционный и экспериментальный материал, я стал понимать значение защитных механизмов, барьерных структур и системных факторов в развитии микозов. С благословления Олега Константиновича и при его постоянной поддержке я запланировал, выполнил и в 1988 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Патоморфогенез кандидоза при эндокринных нарушениях».

Моя жизнь неожиданно снова изменилась в 1989 г., когда руководство ЛМИ пригласило меня занять должность заведующего кафедрой гистологии, где я ранее работал ассистентом. Вскоре я вернулся в 1 ЛМИ. К сожалению, мне не удалось, как сначала планировалось, одновременно продолжать работу в НИО ГМ, поэтому я целиком сосредоточился на кафедральной работе. Я все же сохранил связи с ГИДУВом, являясь членом диссертационного совета, которым руководил проф. О.К. Хмельницкий. Мы продолжали часто видеться с Олегом Константиновичем и за пределами института, говорить о науке и жизни. Он делился опытом заведывания кафедрой и помогал мне многими ценными советами.

Надо сказать, что одним из мотивов моего возвращения на кафедру гистологии было желание преобразовать учебный курс гистологии из сухого и сугубо теоретического в более живой и нацеленный на клинические задачи. В течение нескольких лет мне удалось модернизировать и переориентировать этот курс, сделав акцент на гистологии человека, задачах функциональной трактовки морфологических изменений, иллюстрируя их примерами использования гистологических исследований в клинической диагностике. Итогом этой работы было создание новых учебников по общей и частной гистологии человека, гистологии органов полости рта, а также нескольких гистологических атласов. Более глубокое понимание гистологии стало возможным лишь благодаря разнообразным знаниям и опыту в клинической и экспериментальной патологии, которые я приобрел по совету и под руководством Олега Константиновича Хмельницкого.

В начале 2000-х наши встречи стали реже, но мы регулярно общались по телефону, делясь новостями и научными планами. Последний раз мы договорились встретиться после его возвращения из поездки в Египет, но этой встрече не суждено было состояться.

Сейчас, вспоминая свои встречи с Олегом Константиновичем, я с удивлением и признательностью думаю о том, как много времени и внимания он уделил лично мне, как много передал энергии и душевной теплоты. Но я был лишь одним из очень многих людей, с которыми он бескорыстно делился своими знаниями, талантом, поддержкой, активностью и успехами. Олега Константиновича уважали и любили бесчисленные курсанты ГИДУВа, ему благодарны десятки его учеников, выполнивших кандидатские и докторские диссертации под его руководством, а также диссертанты, прошедшие через руководимый им совет — для каждого у него находились слова поддержки, совета и ободрения. Часто это были не просто слова, но и деятельная помощь, в которой он никому не отказывал. Его уважали, ценили и любили коллеги-морфологи, он дружил со всеми выдающимися отечественными патологами — профессорами и академиками, к нему внимательно прислушивались ректоры и директора институтов. Среди его друзей были многие знаменитые деятели искусств. Всех привлекала

широта его натуры, эрудиция, редкий талант человеческого общения и понимания ближнего. Такие люди, как Олег Константинович Хмельницкий, украшают и обогащают нашу жизнь, оставляют в ней глубокий след, стремление к росту и совершенствованию. Он до сих пор служит примером для нас и молодежи, которой мы с радостью и благодарностью рассказываем об этом замечательном человеке.

Николай Николаевич Аничков – к 135-летию со дня рождения

Зубрицкий А.Н.

Москва, Россия

03 ноября 2020 г. исполняется 135 лет со дня рождения крупному отечественному патологу, ученому и педагогу, академику АН и АМН СССР, лауреату Сталинской премии 1-й степени, генерал-лейтенанту медицинской службы, заслуженному деятелю науки, доктору медицинских наук, профессору Николаю Николаевичу Аничкову (рис.).

Н.Н. Аничков родился 03 ноября 1885 г. в Санкт-Петербурге в семье директора гимназии. Мать: Любовь Иосифовна Аничкова (урожденная Васильева) – дочь священнослужителя, отец: Николай Милюевич Аничков – действительный тайный советник, сенатор, товарищ министр народного просвещения. Женат. 1-я супруга – Наталия Мильтиадовна Мутафоло, дочь городского головы города Аккермана, 2-я – Вера Алексеевна Бартенева, костромская дворянка, инженер-химик. Дети: Милый – сын от первого брака, ставший видным военным хирургом, а внук Н.Н. Аничкова - Н.М. Аничков – заведующий, профессор кафедры патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (1984-2019), член-корреспондент РАН.



Рис. Николай Николаевич Аничков (03.11.1885–07.12.1964)

В 1903 г. Николай окончил 3-ю классическую гимназию, а в 1909 г. – Императорскую Военно-медицинскую академию (ВМА) с золотыми медалями. Во время учебы в ВМА у Николая проявилась склонность к научно-исследовательской деятельности. Будучи слушателем 2-го курса, увлекшись яркими лекциями профессора А.А. Максимова, он начал работать на кафедре гистологии, результатом чего явилось опубликование работы «О применении ацетона в гистологической технике». Окончательно его научное призвание определилось на 3-м курсе, когда он начал систематически работать на кафедре патологической анатомии под руководством профессора А.А. Максимова. В 1909 г. одна из студенческих работ «О гистогенезе папиллярных опухолей яичников» была удостоена Конференцией академии премии имени профессора Т.С. Иллинского.

В 1909–12 гг. Н.Н. Аничков являлся институтским врачом, что соответствует ныне должности адъюнкта или аспиранта. В каникулярное время обычно работал помощником

прозектора в Обуховской больнице. В 1912 г. состоялась защита диссертации на степень доктора медицины на тему «О воспалительных изменениях миокарда (к учению о миокардите)», за которую Обществом русских врачей ему была присуждена премия имени М.М. Руднева. В 1912–13 гг. он находился в заграничной научной командировке в Германии, где изучал экспериментальную патологию. Во время войны в 1914–17 гг. служил старшим врачом полевого военно-санитарного поезда. В первые годы Советской власти Н.Н. Аничков работал по совместительству врачом-прозектором в ВМА, больнице «Общины Святой Евгении» и лепрозории «Крутые Ручьи». В 1916–17 гг. – приват-доцент и прозектор кафедры патологической анатомии, в 1920–39 гг. – руководитель и профессор кафедры общей и экспериментальной патологии, в 1920–64 гг. – заведующий отделом патологической анатомии в Институте экспериментальной медицины и одновременно возглавлял кафедры патологической физиологии и патологической анатомии в ВМА в 1920–39 гг. и в 1939–46 гг. соответственно, патологической анатомии в Ленинградском медвузе – больнице имени И.И.Мечникова (ныне СЗГМУ имени И.И.Мечникова) в 1932–36 гг. и кафедры патологической анатомии 1 ЛГМИ имени академика И.П. Павлова (ныне ПСПбГМУ имени академика И.П.Павлова) в 1937–38 гг. С 1946 по 1952 гг. – президент АМН СССР.

Основными научными интересами Н.Н. Аничкова были вопросы военной патологии и медицины, различных видов гипоксии, изучение заболеваний сердечно-сосудистой системы, ретикуло-эндотелиальной системы и аутогенных инфекций, патогенеза атеросклероза, патологии обмена веществ, онкоморфологии и патоморфологии нервной системы при инфекциях.

Николай Николаевич впервые описал специализированные миогистиоцитарные клетки миокарда, в дальнейшем названные «клетками Аничкова», участвующие в построении ревматической гранулемы. Он открыл ведущее значение липидов, главным образом холестерина, в морфо- и патогенезе атеросклероза, которое признано в США и других странах одним из 10 важнейших открытий в медицине. Теория патогенеза атеросклероза, созданная Н.Н.Аничковым, как инфильтрационно-комбинационная теория, имела важнейшее значение для научной и практической медицины. Учёный впервые показал, что в основе атеросклеротических поражений артерий лежит инфильтрация холестерина в стенку сосуда. Он подробно проследил и изучил стадии развития, прогресса и регресса атеросклеротических бляшек. Атеросклероз был впервые представлен как системное заболевание, обусловленное различными, нередко сочетанными факторами риска: нарушениями липидного обмена, гипертензией и др. При этом было установлено, что у лиц старше 45 лет гипертензия – более сильный фактор риска, чем гиперхолестеринемия. Под руководством Николая Николаевича была разработана специальная методика исследования коронарных артерий сердца. Она дала возможность оценить меняющуюся степень сужения этих артерий бляшками и сопоставить места сужений с изменениями в миокарде: инфарктом, кардиосклерозом. Были предложены прогрессирующая и стационарная форма атеросклеротического кардиосклероза. Н.Н.Аничков и его ученики впервые изучили связь между нарушением кровоснабжения миокарда и возникновением аритмий. Таким образом, трудами Н.Н.Аничкова с его сотрудниками были заложены основы патогенеза наиболее важных заболеваний сердца и сосудов. Кроме того, Николай Николаевич являлся одним из основателей учений о ретикуло-эндотелиальной системе и аутогенных инфекциях.

Н.Н. Аничков – автор более 260 научных трудов, в том числе нескольких монографий, член редколлегий БМЭ и БСЭ, журналов «Архив патологии», «Природа», 9 зарубежных научных академий и Королевских научных обществ. Награжден 3 орденами Ленина, орденами Красного Знамени, Трудового Красного Знамени, Отечественной войны 1-й степени, Красной Звезды, золотой медалью И.И.Мечникова и 20 медалями СССР. Его девизами являлись «Верность Земле и преданиям» – золотыми буквами на лазоревой ленте родового герба Аничковых и без морфогенеза нет патогенеза. Н.Н.Аничкова отличали мудрость, уравновешенность, инициативность, чрезвычайная работоспособность, скромность, самодисциплина, педагогический талант, строгость, требовательность, демократичность, благожелательность. Он был человеком безупречных манер и хорошего тона. Его

сдержанность, порядочность и уважение к людям проявлялись как на службе, так и в быту. Николай Николаевич любил русскую литературу, музыку, историю, природу, домашних животных и садоводство.

Н.Н. Аничков скончался 07 декабря 1964 года в г. Санкт-Петербурге на 80-м году жизни от повторного инфаркта миокарда. Похоронен на Богословском кладбище г. Санкт-Петербурга. Его именем названа лаборатория атеросклероза в ФГБНУ «ИЭМ» и установлены 2 мемориальные доски: на одном из корпусов ФГБНУ «ИЭМ» и на Анатомическом корпусе ВМА имени С.М.Кирова МО РФ со следующими надписями соответственно: «Здесь с 1920 по 1964 год работал крупнейший патолог страны академик Николай Николаевич Аничков», и «В этом здании работал с 1909 по 1946 год академик Аничков Николай Николаевич – выдающийся советский патолог». В честь 100-летия теории патогенеза атеросклероза Н.Н.Аничкова в 2013 г. в ВМА им. С.М.Кирова была выпущена бронзовая медаль с изображением ученого. В память о крупном ученом Европейским обществом по изучению атеросклероза за выдающиеся исследования в области атеросклероза учреждена ежегодная престижная Аничковская премия с вручением бронзовой медали с изображением Н.Н.Аничкова и чека на 10000 евро.

Литература:

1. Агеев А.К. Жизнь и деятельность Н.Н.Аничкова – выдающегося советского патолога. Труды Ленинградского научного общества патологоанатомов. Л.; 1976. (17): 5–14.
2. Аничков Н.М. Первооткрыватель в патологии. К 125-летию со дня рождения академика Н.Н.Аничкова. Вестник РАН. 2010. (11): 1005–1012.
3. Аничков Николай Николаевич (03.11.1885–07.12.1964). В кн. Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник. Редактор-составитель А.Н.Зубрицкий. М.: Астрей-центр; 2015: 21–23.
4. Аничков Николай Николаевич (03.11.1885–07.12.1964). В кн. Зубрицкий А.Н. Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник. Издание второе, переработанное, исправленное и дополненное. М.: Астрей-центр; 2017: 31–33.
5. Вальдман А.А., Базанов В.А. Н.Н.Аничков. М.: Медицина; 1974.
5. Зубрицкий А.Н. Памятные даты патологоанатомов России 2015 года. Монография. Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. 2016. 15 (1). Доступен по: <http://www.sci.rostelecom67.ru/user/sgma/MMORPH/N-49-html/cont.htm>.
6. Зубрицкий А.Н. Памятные даты патологоанатомов России 2019. Монография. Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. 2019. 18 (3). Доступен по: <http://www.sci.rostelecom67.ru/user/sgma/MMORPH/N-63-html/cont.htm>.
7. Зубрицкий А.Н. Юбилейные и памятные даты патологоанатомов России за 4 года (2015, 2016, 2017 и 2018 годы). М.: Астрей-центр; 2018.
8. Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Николай Николаевич Аничков и современность (К 125-летию со дня рождения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. (1): 111–113.
9. К 120-летию со дня рождения академика АН и АМН СССР Н.Н.Аничкова. Архив патологии. 2005. 67 (5): 3–6.
10. Николай Николаевич Аничков. Архив патологии. 1960. 22 (11): 3–4.
11. Пигаревский П.В., Чирский В.С., Аничков Н.М. К 130-летию со дня рождения крупного патолога академика АН и АМН СССР Николая Николаевича Аничкова. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. (3): 150–158.
12. Саркисов Д.С., Пожариский К.М., Аничков Н.М. Н.Н.Аничков. М: Медицина; 1989.
13. Чистович А.Н. Академик Николай Николаевич Аничков. Архив патологии. 1955. 17 (4): 94–96.
14. Finking G, Hanke H, Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885–1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. Atherosclerosis. 1997. (135): 1–7.

15. Konstantinov I.E., Mejevoi N., Anichkov N.M. Nikolai N.Anichkov and his theory of atherosclerosis. Texas Heart Inst. J. 2006. 33 (4): 417–423.

16. Obituary. Nikolai Nikolaevich Anitschkow (1885–1964). J. Atheroscler. Res. 1966. (6): 198–200.

17. Stehbens W.E. Anitschkow and the cholesterol over-fed rabbit. Cardiovasc. Pathol. 1999. (8): 177–178.

Олег Константинович Хмельницкий – к 100-летию со дня рождения

Зубрицкий А.Н.

Москва, Россия

04 ноября 2020 года исполняется 100 лет со дня рождения видному российскому патологоанатому, ученому и педагогу, члену-корреспонденту АМН СССР, заслуженному деятелю науки РСФСР, доктору медицинских наук, профессору Олегу Константиновичу Хмельницкому (рис.).



Рис. Олег Константинович Хмельницкий (04.11.1920–08.02.2004)

О.К.Хмельницкий родился 04 ноября 1920 года в поселке Преображенское (ныне Толмачево) Лужского района Петроградской губернии. Мать: Анна Владимировна Хмельницкая (урожденная Симсон), отец: Константин Алексеевич Хмельницкий – инженер-строитель. В первом браке супруга: Мария Константиновна Хмельницкая (Полевицкая), разведен. Женат второй раз. Супруга: Наталия Михайловна Хмельницкая (Казакова) – патологоанатом, профессор кафедры патологической анатомии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Дети: Татьяна и Константин от 1-о брака; Олег от 2-о брака.

В 1942 г. Он окончил 1 ЛГМИ имени академика И.П.Павлова. При прохождении на 3-м курсе патологической анатомии проявил большой интерес к этому предмету и стал заниматься в научном кружке, который вел его первый учитель, выдающийся отечественный патолог, в дальнейшем действительный член АМН СССР профессор В.Г.Гаршин. Под его руководством выполнил свою первую научную работу о миеломе с метастазами в кости. В 1944 г. прошел цикл усовершенствования на кафедре патологической анатомии ВМА им. С.М. Кирова. В 1951 г. состоялась защита кандидатской диссертации на тему «О патологоанатомических изменениях кожи и внутренних органов при обширных термических поражениях тела» под руководством профессора А.Н. Чистовича, а в 1963 г. – защита

докторской на тему «Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза висцерального кандидоза».

Служба в армии: учеба на курсах общевоинских врачей Ленинградского фронта, далее – на курсах военных патологоанатомов; патологоанатом госпиталя №1015 на базе Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта АМН СССР; работа в специальных патологоанатомических бригадах по изучению патологической анатомии огнестрельной раны в зоне боевых действий; в течение 900 дней блокады трудился в осажденном городе; по распоряжению начальника госпиталя включался в бригаду хирургов; м.н.с. Военно-медицинского музея: от рядового патологоанатома до заведующего лабораторией патоморфологии НИИ скорой помощи в Санкт-Петербурге. В 1950–52 гг. – ассистент на кафедре судебной медицины ЛенГИДУВа. В 1952–62 гг. – доцент на кафедре патологической анатомии ЛенГИДУВа. В 1962–63 гг. – и.о. заведующего кафедрой, а в 1963–96 гг. – заведующий кафедрой. В 1996–2004 гг. – профессор кафедры патологической анатомии с курсом цитологии СПбМАПО и одновременно главный научный сотрудник патоморфологической лаборатории НИИ им. П.Н. Кашкина. Научными интересами О.К. Хмельницкого прежде всего были патоморфология микозов, эндокринной, иммунной и костно-суставной систем, диагностика гинекологических заболеваний, философские проблемы медицины и патоморфологические аспекты географической патологии.

В 1963 г. О.К. Хмельницкому присваивается ученое звание профессора. С 1965 по 1975 гг. – главный патологоанатом Ленгорздравотдела. В 1982 г. он удостоивается почетного звания заслуженного деятеля науки РСФСР, а в 1986 г. избирается в члены-корреспонденты в состав АМН СССР. В 1989 г. Олег Константинович является инициатором создания городского патологоанатомического бюро, им создана система подготовки патологоанатомов в России. В 1990 г. он удостоен премии Совета министров СССР I степени в составе научного коллектива за изучение структурных изменений, возникающих под влиянием биорегуляторов, что позволило раскрыть механизмы их корригирующего действия и обосновать применение пептидных биорегуляторов в медицине и ветеринарии, а также Почетного диплома и премии им. И.В. Давыдовского за книгу «Функциональная морфология эндокринной системы при старости и атеросклерозе», а в 2020 г. – Почетным дипломом СПбМАПО за книгу «Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы» и стал Почетным доктором наук СПбМАПО с вручением мантии. О.К.Хмельницкий являлся экспертом ВОЗ по гистологической классификации опухолей щитовидной железы. Под его руководством подготовлено 23 доктора и 70 кандидатов медицинских наук. Он награжден орденами Отечественной войны II степени и «Знак Почета», медалью «За Оборону Ленинграда», медалью Р.Вирхова «За особые заслуги и научные исследования в области развития патологии» и многими другими медалями, почетным знаком «Отличник здравоохранения СССР». О.К.Хмельницкий – автор 360 научных работ, в том числе 25 монографий и руководств, 20 учебных пособий, глав в руководствах, сборников лекций, 12 методических пособий. Олег Константинович был членом (1943) и Председателем Ленинградского научного общества патологоанатомов (1981–94), членом редакционной коллегии журналов «Архив патологии» (1965–2004) и «Новости клинической цитологии», Международной академии информатизации (1994), консультативного совета Европейского общества патологии, заместителем главного редактора журнала «Проблемы медицинской микологии», Почетным членом общества имени Я.Э.Пуркиньи и Товарищества польских патологов, заместителем председателя Всесоюзного общества патологоанатомов и Президентом РОП (1995–2004).

Олега Константиновича отличали последовательность, прозорливость и проницательность, а «Ни дня без строчки» – было его девизом. Большой интерес он проявлял к музыке, живописи, истории, художественной литературе.

О.К. Хмельницкий скончался 08 февраля 2004 года в Санкт-Петербурге в возрасте 83 лет. Похоронен на Большеохтинском кладбище Санкт-Петербурга. Его портрет находится в галерее профессоров ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава РФ по адресу: ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015.

Литература:

1. Беляков Н.А., Белянин В.Л. Жизненный и творческий путь Олега Константиновича Хмельницкого. Архив патологии. 2005. 67 (2): 3–6.
2. Доценко, В.Д., Беляков, Н.А., Будко, А.А. Знаменитые люди Санкт-Петербурга: медицинские работники, ветеринарные врачи, психологи, социологи, работники социальной сферы: биографический словарь. В 15 Т. Т.5. Под общ. ред. А.А. Редько. СПб: «Аврора-Дизайн»; 2007.
3. Зубрицкий А.Н. Биографическая анкета Олега Константиновича Хмельницкого. В сб. научн. тр. Всерос. конф. с международным участием, посвященной памяти чл.-корр. РАМН, з.д.н. РФ, проф. О.К.Хмельницкого. Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека. СПб., 2015: 91–93.
4. Зубрицкий А.Н. Памятные даты патологоанатомов России 2015 года. Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. 2016. 15 (1). Доступен по: <http://www.sci.rostelecom67.ru/user/sgma/MMORPH/N-49-html/cont.htm>
5. Зубрицкий А.Н. Юбилейные и памятные даты патологоанатомов России за 4 года (2015, 2016, 2017 и 2018 годы). М.: Астрейя-центр; 2018.
6. Хмельницкий Олег Константинович (04.11.1920–08.02.2004). В кн. Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник. Редактор-составитель А.Н.Зубрицкий. М.: Астрейя-центр; 2015: 182–185.
7. Хмельницкий Олег Константинович (04.11.1920–08.02.2004). В кн. Зубрицкий А.Н. Кто есть кто в патологической анатомии в России. Биографический справочник. Издание второе, переработанное, исправленное и дополненное. М.: Астрейя-центр; 2017: 412–414.
8. Zubritsky A.N. The questionnaire portraits of five Russian pathologists. Virchows Archiv. 2017. 471. PS-20-004 (Suppl. 1): S245–S246.

Вклад О.К. Хмельницкого в развитие отечественной клинической цитологии

Котов В.А.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Профессор, член-корр. РАМН Олег Константинович Хмельницкий известен как выдающийся теоретик и практик патологической анатомии, организатор медицины, профессиональный знаток искусства. Менее известен вклад О.К. Хмельницкого в развитие отечественной клинической цитологии. О.К. Хмельницкий первый в России организовал курс цитологии на кафедре патологической анатомии Ленинградского ГИДУВа в 1982 году. О.К. Хмельницкий считал, что цитологический и гистологический методы морфологического исследования являются родственными, равноценными и взаимодополняющими. Характеризую эти методы, в частности, и диагностику в целом, О.К. Хмельницкий всегда подчеркивал, что каждый метод имеет свои возможности и ограничения. До сих пор некоторые патологоанатомы и клиницисты с недоверием относятся к цитологическому методу исследования, а организаторы медицины считают, что цитологическая диагностика должна входить в специальность «клиническая лабораторная диагностика». Опыт развитых стран показывает, что цитологическим методом исследования должны владеть патологоанатомы и цитологическая диагностика является специализацией внутри специальности «патологическая анатомия». Курс клинической цитологии на базе кафедры патологической анатомии ЛенГИДУВа, СПбМАПО, СЗГМУ им. И.И. Мечникова существует уже 38 лет и за это время тысячи врачей-цитологов, патологоанатомов и клиницистов различных специальностей прошли на нем обучение как на базе кафедры, так и во время многочисленных выездных циклов. В настоящее время, как и при жизни О.К. Хмельницкого, курс цитологии СЗГМУ

им. И.И. Мечникова является единственным в России курсом на кафедре патологической анатомии. О.К. Хмельницкий большое и пристальное внимание уделял кадровым вопросам курса цитологии. О.К. Хмельницкий пригласил руководить курсом к.м.н Татьяна Петровну Ермолову, опытного врача-патологоанатома, которая в своей практической и научной работе в Ленинградском НИИ фтизиопульмонологии использовала цитологический метод. В дальнейшем преподавателями курса стали известный специалист в онкоцитологии сотрудник НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова к.б.н. Валентина Александровна Липова и ученик Олега Константиновича автор этих строк. О.К. Хмельницкий был руководителем ряда кандидатских и докторских диссертаций, в которых наряду с гистологическим использовался и цитологический метод. Олег Константинович является автором руководств: «Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки» (2000 г.) и «Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы» (2002 г.) (награждена Почетным дипломом СПб МАПО), в которых подробно рассматривается взаимосвязь цитологического и гистологического методов диагностики. О.К.Хмельницкий обращал внимание, что их комплексное использование улучшает качество морфологической диагностики. В диагностике заболеваний матки цитологический метод используется как для профилактики рака шейки матки, так и для диагностики различных видов патологии: воспалительных, предопухолевых и опухолевых процессов. В диагностике заболеваний щитовидной железы цитологический метод должен, по мнению О.К. Хмельницкого, использоваться на дооперационном этапе (тонкоигольная аспирационная биопсия), интраоперационно (мазки-отпечатки) и после операции (мазки-отпечатки с операционного материала).

О.К. Хмельницкий был Почетным членом Ассоциации клинических цитологов России и членом редакционной коллегии журнала «Новости клинической цитологии России». Будучи членом редколлегии журнала «Архив патологии» О.К. Хмельницкий приветствовал появления на страницах этого журнала статей по цитологической диагностике. О.К. Хмельницкий долгие годы был председателем правления Научного общества патологоанатомов Ленинграда и Ленинградской области и всегда поощрял доклады на цитологические темы. О.К. Хмельницкий большое внимание уделял вопросам организации работы по практической цитологической диагностике на кафедре патологической анатомии. В составе патологоанатомического отделения ЛенГИДУВа, а затем и СПб МАПО, была лаборатория цитологии, в которой работала многие годы опытный врач-цитолог Вера Михайловна Казанцева, защитившая кандидатскую диссертацию на цитологическую тему, а затем была приглашена врач-цитолог из Городского онкологического диспансера Тамара Ивановна Хромова. О.К. Хмельницкий был инициатором создания Городского патологоанатомического бюро (1989 г.), в котором была организована цитологическая лаборатория. Следует подчеркнуть важный момент, что Олег Константинович Хмельницкий как выдающаяся Личность всегда опережал время. Его предвидение и убеждение, что цитологический метод станет равноценным методом морфологической диагностики в настоящее время с учетом современных методов получения материала (например, интраэндоскопическая тонкоигольная пункция под контролем ультразвукового исследования) и обработки материала (жидкостная цитология, клеточные блоки, иммуноцитохимическое исследование, молекулярная генетика) становится реальностью.

К истории создания 1 издания международной классификации опухолей яичников

Маркочев А.Б., Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н.

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. академика А.М. Гранова Минздрава России

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Всемирная организация здравоохранения разрабатывает гистологические классификации опухолей человека с 1956 г. В 1958 г. ВОЗ организовала 23 международных справочных центра по изучению опухолей легких, молочной железы, мягких тканей, полости рта и глотки, костей, слюнных желез, щитовидной железы и др. органов. В эту работу было вовлечено 200 патологоанатомов из 50 стран. Гистологические классификации были необходимы для создания единой терминологии, понятной для онкологов, хирургов, радиологов, патологоанатомов и статистиков всех стран.

Генеральный директор ВОЗ в 1963 г. обратился в МЗ СССР с просьбой организовать международный центр по разработке 1 гистологической классификации опухолей яичников и назначить руководителем центра М.Ф. Глазунова – выдающегося советского патологоанатома, профессора ВМА (1938), главного патологоанатома Красной Армии (1941-1944 гг.), члена-корреспондента АМН СССР (1946), академика АМН СССР (1960), автора всемирно известной монографии «Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза)», вышедшей в Ленинграде в двух изданиях (1954, 1961). Из-за болезни М.Ф. Глазунов отказался возглавить международный центр, но ВОЗ не приняла его отказа и только после письменного заявления, отказ был принят. После этого руководителем центра был назначен д.м.н., профессор С.Ф. Серов.

Международный справочный центр ВОЗ по разработке 1 гистологической классификации опухолей яичников был организован в 1963 г. при патоморфологической лаборатории НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Ленинград). В него вошли руководители сотрудничающих центров: д.м.н., профессор С.Ф. Серов (СССР), с.н.с., к.м.н. О.Ф.Чепик (СССР), G. Gricouroff (Франция), L.A. Przybora, (Польша), Н. Hamperl (Германия), F.A. Langley (Англия), A. Luisi (Бразилия), R.E. Scully (США), G. Teilum (Дания), H. Torloni (ВОЗ) и A.J. Tuyns (ВОЗ).

Участники центра изучили 511 опухолей и соответствующие им клинические данные, обменивались мнениями, гистологическими блоками и препаратами в течение четырех лет. Обсуждение отобранных опухолей, гистологических описаний и диагнозов проводилось на двух совещаниях. Одно из них состоялось осенью 1967 г. в Ленинграде (рис.).

Участники совещания были размещены в гостинице Англетер. G. Gricouroff (Институт Кюри, Париж) и L.A. Przybora (Муниципальная акушерско-гинекологическая больница, Познань) владели русским языком. Другим участникам, не знавшим русского языка, помогли два переводчика, в последующем выдающиеся ученые Санкт-Петербурга: Ю.П. Астахов (1940-2020), д.м.н., профессор кафедры офтальмологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный офтальмолог Ленинграда и М.С. Плужников (1938-2007), зав. кафедрой оториноларингологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Заслуженный деятель науки РФ, Президент Международной академии оториноларингологии, переводившие патологоанатомические термины с «голоса».



Рис. Участники совещания: первый ряд слева направо: с.н.с. Л.И. Костина, д.м.н., профессор С.Ф. Серов (СССР), R.E. Scully, Массачусетская больница, Бостон (США), A.Luisi, Институт рака, Сан-Паулу (Бразилия); второй ряд слева направо: К. (делопроизводитель), L.A. Przybora, муниципальная акушерско-гинекологическая больница, Познань (Польша), G. Gricouroff, Институт Кюри, Париж (Франция), F.A. Langley, госпиталь св. Марии, Манчестерский университет, Манчестер (Англия), H. Hamperl, Боннский университет, (ФРГ), G. Teilum, Университетский институт патологической анатомии, Копенгаген (Дания), м.н.с. О.Ф. Чепик, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинград (СССР). Фото из архива д.м.н., профессора А.Б. Маркочева

Сначала был подготовлен предварительный текст классификации и цветные микрофотографии. Материалы (клинические данные и гистологические препараты) были распространены в 6 сотрудничающих международных центров. Предварительная классификация была проанализирована второй группой рецензентов, назначенной ВОЗ, в которую вошли: S.C. Besuschio (отделение патологии национальная академия медицины, Буэнос-Айрес, Аргентина), H. Bettinger (отделение патологии, Королевская больница для женщин, Мельбурн, Австралия), C. Gompel (отделение патологии, Институт Жюль Борде, Брюссель, Бельгия), J.E. Morison (лаборатория Белфастской городской больницы, Белфаст, Северная Ирландия), A. Palacin Forgue (отделение гистологии и патологии, медицинский факультет Барселонский университет, Испания), W. Sternberg (отделение патологии, Туланская университетская медицинская школа, Новый Орлеан, США).

В 1973 г. был принят и опубликован окончательный вариант классификации. Текст был изложен на 52 страницах, перечислено около 43 вариантов опухолей и 16 опухолеподобных процессов яичника и приведено 132 цветных иллюстрации. Главные авторы: д.м.н., профессор С.Ф. Серов (руководитель Международного справочного центра ВОЗ по гистологической классификации опухолей яичников, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинград, СССР), R.E. Sculli (патологоанатом Массачусетской больницы общего профиля, Гарвардская медицинская школа, Бостон, США), L.G. Sobin (патологоанатом, отделение рака ВОЗ, Женева, Швейцария). Текст был переведен на 4 языка: русский, английский, французский и испанский.

Работа над 1 изданием продолжалась с 1963-1973 гг. и отразила соответствующий уровень знаний об опухолях яичников. Международный совет патологоанатомических обществ разослал бесплатно копии классификации с соответствующими комплектами слайдов

национальным обществам всего мира. В СССР классификация появилась в 1977 г. и в течение многих лет помогала в работе преподавателям, научным сотрудникам и патологоанатомам.

Второе, третье «Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. – Lyon: IARC Press, 2003 и четвертое «WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARC: Lyon, 2014 на русский язык не переводились.

Классификации ВОЗ опухолей переиздаются примерно через каждые десять лет. Каждое новое издание отражает этап представлений об опухолях органов женской репродуктивной системы на пути развивающегося знания и являются результатом непрерывающейся работы, начатой нашими соотечественниками, которым мы выражаем глубокую благодарность и признательность.

К 100-летию со дня рождения О.К. Хмельницкого

Непомятая Е.М.

«НМИЦ онкология» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

*«Традиция – это не поклонение праху,
а совершенствование нового».*

Г. Малер

4 ноября 2020 года исполнилось бы 100 лет со дня рождения замечательного человека, ученого, философа, литератора, историка, любителя и знатока музыки, члена корр. РАМН, д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ Олега Константиновича Хмельницкого.

Наверное, можно было бы перечислять еще многие определения, характеризующие образ этого человека.

Первые научные чтения, посвященные памяти Олега Константиновича состоялись в 2005 году и проводились один раз в два года. Учитывая юбилейную дату, чтения 2019 года были перенесены на 2020 год. С момента организаций первых чтений, посвященных памяти О.К. Хмельницкого, прошло 15 лет. За этот период было проведено 7 научных чтений: «Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека». На всех этих конференциях мне довелось побывать. Всегда это был обмен мнениями, новыми знаниями, общение с друзьями и коллегами, с интересными людьми.

Встречи дарили тепло, исходящее от бессменного организатора конференций Наталии Михайловны Хмельницкой. С большим тактом, добротой, необыкновенной любовью ко всем участникам относилась Наталья Михайловна. Каждый приезд на конференцию давал стимул к работе и освоению новых непознанных областей в нашей многогранной, многотрудной профессии – патологической анатомии (клинической патологии) – это определение любил О.К. Хмельницкий и указывал на его значимость. Отчеты о конференциях были опубликованы на страницах журнала «Архив патологий».

Образ Олега Константиновича – это образ, который не может уйти из памяти. Все мы, курсанты, которым довелось общаться с Олегом Константиновичем, навсегда сохраним в памяти его лекции, читаемые на высоком профессиональном уровне, и тот искрометный юмор, которым они были пронизаны. Каждая его лекция представляла собой своеобразное действо, спектакль, рассказ, которая сопровождалась показом слайдов, составлением алгоритмов патологического процесса. Это был диалог между лектором и слушателями. В лекцию вкрапливались интересные случаи, рассказы, цитаты из любимых Олегом Константиновичем стихов, прозы и прочее и прочее... Его лекции обогащали, заставляли думать, читать, овладевать новыми знаниями.

Общение с Олегом Константиновичем давало возможность приобщения к другим областям культуры – к литературе, музыке, кинематографии. Личность Олега

Константиновича была настолько многогранной, что даже сегодня мы все равно не в полной мере ощущаем ее масштабность.

Олег Константинович раскрывался в неформальной обстановке, когда можно было говорить о книгах, спектаклях, концертах, фильмах.

В сегодняшних реалиях молодое поколение патологоанатомов, к сожалению, лишено таких учителей. И, наверное, наш долг, насколько это возможно, дать им почувствовать красоту и значимость этого человека. Вот поэтому и нужны такие мемориальные конференции, которые позволяют прикоснуться к замечательной личности и ощутить ее тепло.

Уже многих из соратников, друзей и учеников Олега Константиновича нет, и этот факт тем более подчеркивает необходимость передать воспоминания о нем.

Память – это тот «объект», который надо холить и лелеять. Как любил повторять Олег Константинович: «Без прошлого нет настоящего, а без настоящего нет будущего».

Искусствовед Паола Волкова приводит следующее определение памяти:

«Бег времени неумолим. Он все стирает, но нельзя стереть все. Тогда мы будем беспамятны. И если все будет стерто, нас просто не будет. Человек есть память. Памятей очень много: историческая, космическая, вселенская. И все они нужны, и все важны. Память прошлого семьи и память прошлой жизни. Есть генетическая память, есть память места, где вы родились, есть память мира, в котором вы живете, есть память ваших родителей, есть память вашей жизни. Все памяти важны. И если стереть хотя бы одну из них, вы становитесь неполноценны. Искусство – это и есть запечатленная Гением память человечества».

У Анны Ахматовой есть удивительные строки: «Но как нам быть с тем ужасом, который был бегом времени когда-то наречен?» Творчество А. Ахматовой Олег Константинович очень любил и ценил. Он читал лекции в музее «А.А. Ахматова. Серебряный век», созданном и возглавляемом В.А. Биличенко. Это уникальный музей. И в этом еще одна ипостась О.К. Хмельницкого.

Кафедра патологической анатомии Ленинградского ГИДУВА, которую более пятидесяти лет возглавлял О.К. Хмельницкий, особым образом связана с Ростовской школой патологоанатомов. И.А. Чалисов начинал свою трудовую деятельность в г. Ростове-на-Дону. Доцент А.А.Черемных окончил Ростовский государственный медицинский институт и по распределению работал в г. Пскове. Знакомство с М.Ф. Глазуновым определило дальнейший научный путь Анатолия Аркадьевича. Ростовские патологоанатомы с благодарностью отмечали практические занятия и лекции, которые он вел. Он был творчески одарен, обладал не только высоким профессионализмом, но и глубокими знаниями в области литературы, музыки, живописи. Работы Черемных А.А. в области онкоморфологии не утратили своей актуальности до сегодняшнего дня.

Профессор И.И. Дорохов много лет работал в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а с 1961 по 1988 г. возглавлял кафедру патологической анатомии Ростовского государственного медицинского института. Когда И.И. Дорохов вспоминал о сотрудничестве с коллегами из Ленинграда, он тепло отзывался об Олеге Константиновиче.

Ростовские патологоанатомы и цитологии повышали квалификацию в «храме науки» кафедры патологической анатомии Ленинградского ГИДУВА.

Были еще и выездные циклы, в том числе и в Ростове-на-Дону, один из которых проходил на базе Ростовского областного патологоанатомического бюро. Цикл был организован д.м.н. А.Э. Мационисом, возглавлявшим в тот период Областное патологоанатомическое бюро.

В последние годы творческие интересы А.Э. Мациониса совпадали с работами, которые проводили на кафедре патологической анатомии под руководством Н.М. Хмельницкой.

Традиционно, после конференций, мы посещали кладбище, где могли поклониться праху О.К. Хмельницкого, принести цветы, еще раз предаться воспоминаниям. Были среди нас и молодые патологоанатомы. Как это важно для них!

Научные исследования за прошедшие 16 лет со дня ухода Олега Константиновича шагнули далеко вперед. Стало возможным диагностировать новые нозологические формы. Появились возможности исследования генов; молекулярно-генетические исследования входят в повседневную практику и помогают лечить больных; разрабатываются таргетные препараты. Все эти новые методы были бы невозможны без фундаментальных исследований, заложенных в работах О.К. Хмельницкого.

К сожалению, в требованиях к научным публикациям предлагается цитировать авторов за последние 5 лет. А как хочется сослаться на работы О.К. Хмельницкого, посвященные актуальным вопросам патологической анатомии!!! И мне представляется, что это было бы правильно. Не надо забывать, что все новое стоит на «чужих-то плечах».

Олег Константинович дружил с замечательными творческими людьми, и недаром в фильме режиссера А.Н. Сокурова «Русский ковчег» он играет ученого.

А вот что пишет об Олеге Константиновиче А.Н. Сокуров в своей книге «Острова в океане» (С - П., Амфора, 2011).

«... А это фотографии моих съемочных групп – есть в России такая традиция – в последний съемочный день собираться и фотографироваться. Многих уже нет в живых... Не знаю, правильно ли это – ловить взгляды тех, кто уже ушел...»

В шапочке магистра - Олег Хмельницкий, врач, академик медицины, мы с ним были очень дружны. Он умер два года назад. Думаю, просто от старости. Он по-настоящему глубоко воспринимал произведения искусства и наши фильмы любил. Я написал специально для него роль в «Русском ковчеге», он с радостью согласился сниматься. Очень его не хватает. Кстати, он был главой Петербургского общества любителей Вагнера. Врачи – уникальные меломаны».

И, заключает А.Н. Сокуров: «На каждом этапе жизни рядом как-то вовремя появлялись чистые, сокровенные люди...»

О значении музыки в жизни О.К. Хмельницкого рассказывает фильм, снятый в 80-е годы на Ленинградском телевидении «Музыка в моей жизни».

В день 80-летия О.К. Хмельницкого состоялась презентация его книги «Полвека в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования» и просмотр фильма режиссера А.Н. Сокурова «О.К. Хмельницкий. Введение в патологическую анатомию», из серии «Выдающиеся ученые Санкт-Петербурга».

К 90-летию со дня рождения О.К. Хмельницкого была издана книга под эгидой Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Российского общества патологоанатомов, Санкт-Петербургской ассоциации патологоанатомов под названием «От первой до последней строки...», г. Санкт-Петербург, 2010.

В этой книге – последние стихи и философские высказывания О.К. Хмельницкого, его творческий путь, воспоминания ученых, коллег, друзей, учеников.

О.К. Хмельницкий был необыкновенно талантливым, творческим человеком. Проф. В.В. Налимов так определил творчество: «Всем явлениям присущ творческий процесс, который может быть описан единой моделью на всех уровнях Вселенной, начиная от космического уровня и кончая уровнем человеческой деятельности». Наверное, к образу О.К. Хмельницкого подходит определение Паолы Волковой: «Цена *nostos* - жизнь». Что такое *nostos*? – Одновременно все самое высокое. Тоска и возвращение. Состояние творчества, без которого нет творения. Ностальгическая тоска по творческой свободе, по гармонии себя с собой и Богом, по возвращению к истокам и свершению. И цена за это все - высшая. Цена *nostos* – жизнь».

Несомненно, что Олег Константинович относится к элитарным личностям, вносящим добро, знания, искусство. «Элита обогащает человека и человечество созидательной здоровой мыслью, попыткой понять мироустройство; приблизиться к пониманию, как и зачем затеял человек; не приспособленной к обстоятельствам моралью; высокой нравственностью; гуманизмом, талантом; трудом и умом». Ю. Рост.

ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ И ЧАСТНОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ *BRCA1*: взгляд патолога на проблему.

Авдалья А.М., Боярских У.А., Филиппенко М.Л.

ГБУДЗМ, ГКБ №40, Москва, Россия

НИИМББ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

Введение. В настоящее время профилактической медицине и онкологии в частности уделяют все большее внимание. В данном аспекте очень «привлекательной» выглядит мутация в гене *BRCA* при раке молочной железы и яичников. По сути, пристальное внимание к данному направлению обусловлено не просто анализу по принципу «наличие у близких родственников рака», но в большей степени генетическим возможностям некоего контроля заболеваемости целым рядом ЗНО. Однако по мере накопления знаний в этой области, появляется все больше нерешенных вопросов. Казалось бы, при наличии мутаций закономерным исходом становится появление карциномы. Но генетическая ассоциация развития карциномы при таком событии не более 35%. С функционально-структурной точки зрения этот ген очень активный и длинный, а его функция очень широка и тесно взаимосвязана с целым рядом других генетических событий. И вот как раз в этом аспекте совершенно неясно, в каких условиях именно его функция будет реализована и за счет чего, а если функция этого белка неоднозначна с точки зрения реализации, то какие факторы могут быть катализаторами или наоборот супрессорами реализации функции белка? А даже если таковые события развиваются, то каким образом он может быть связан с каскадной прогрессией опухоли или он тоже в свою очередь станет активатором реализации следующих ступеней агрессивности опухоли. Белки *BRCA* необходимы для восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (HR). Полная потеря функций *BRCA1/2* приводит к нарушению репарации ДНК на основе HR и, как следствие, к масштабной геномной нестабильности. Относительно изученным фактом является факт, что *BRCA1* функционирует как опухолевый супрессор с остановкой клеточного цикла для ремоделирования хроматина (как *BRCA1*, так и *BRCA2*). Но речь идет о диком типе *BRCA*. Дисфункция *BRCA1* может вызвать спонтанные нарушения структуры ДНК и, тем самым, спровоцировать «смерть на Check-Point». Однако возможен переход клетки контрольной точки и с поврежденным *BRCA1* в условиях ошибки в других событиях: повреждений *p53*, *Bcl2* в частности. Известными объектами для развития *BRCA*-ассоциированных опухолей являются опухоли молочной железы и яичников. В них, кроме ассоциации с генами-супрессорами и активаторами апоптоза в контрольных точках в последнее время обсуждается взаимосвязь сочетания мутации *p53* и негативности *ER* в *BRCA1*-связанных опухолях, поэтому действие *BRCA1*-опухолевого супрессора, помимо того, не связано исключительно с *p53*- или *ER*-зависимыми функциями.

Таким образом, все генетические события на пути канцерогенеза, связанные с *BRCA* ассоциированы с целым рядом функциональностей, реализация которых возможна только при ряде других факторов. С этой точки зрения однозначно привлекательным моделированием может быть иммуногистохимическое исследование экспрессии белков как конечный результат функциональных особенностей опухолевых клеток. Определение экспрессии белка *BRCA1* с помощью ИГХ теоретически выявит опухоли с потерей функции *BRCA1*, но его применение для тестирования *BRCA1* еще предстоит выяснить.

Материалы и методы исследования. Проанализировали 70 случаев серьезных карцином низкой (33 случая) и высокой (37 случаев) степени злокачественности с мутацией в гене *BRCA1*. Контролем были 9 случаев без мутации. Кроме того, в исследовании были включены 10 случаев пограничных цистаденом с неизвестным *BRCA1*-статусом (обоих типов поровну). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Определение степени злокачественности проводили по существующим рекомендациям классификации ВОЗ 4 пересмотра. Мутацию в

гене *BRCA* определяли методом NGS. Контролем были 9 случаев без мутации. Из 70 случаев мутация экзона 11 была выявлена в 14,3%. Выше экзона 11 – в 48,9%, а ниже – в 36,7%. ИГХ-исследование проводили на иммуногистохимере Ventana XT по стандартной методике. В исследовании использовали антитела к *BRCA1*, *GLK2* и *MS110*. Реакцию оценивали по методике, предложенной M. Hjortkjaer. Оба антитела принципиально отличаются друг от друга по локализации эпитопа в клетке: *GLK2* соответствует С-концевым аминокислотам 1839-1863 *BRCA* человека. Окрашивает 94% карцином яичников с мутацией в экзоне 11. Однако окрашивание отсутствует в 100% опухолей с мутациями, отличными от экзона 11. Локализация – цитоплазма, ядро. Эпитоп же *MS110* находится внутри N-конца 304 аминокислоты *BRCA1*. Исходя из определения локализации белка в ядре, крайне важным является определение типа ИГХ-реакции в определении функционального статуса *BRCA1* гена. Для оценки пролиферации опухоли использовали оценку индекса Ki-67. Кроме того, оценивали состояние системы апоптоза по уровню экспрессии p53 (ядерная экспрессия в %) и Bcl-2 (цитоплазматическая экспрессия в полуколичественном выражении +/+/+/+). Так же проводили оценку гормонального статуса опухоли относительно экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. Статистические данные анализировали в пакете программы Statistica 6.0.

Результаты. Мутация в гене *BRCA1* была обнаружена в 70 случаях. Все пациенты были носителями *germline*-мутации *BRCA1*. *Slave*-специфические мутации *BRCA1* были следующими: 5382insC, 300T/G, 4153delA, 2080delA, 3819del5 и 3875del4, которые составили 47,4% от общего числа. Из 70 случаев мутация в зоне экзона 11 была выявлена в 14,3%. В зонах выше 11 экзона – в 48,9%, а ниже – в 36,7%. В пограничных цистаденомах мутация встречалась в 30% (только в случаях атипической микропапиллярной). Метилирование гена различной степени встречали в 68% случаев.

Ядерную экспрессию *GLK2* (зона с-терминального конца гена) находили практически в 75% пограничных опухолей, что могло говорить об отсутствии нарушения функционального типа в мутированном гене, которые могли бы привести к максимальной реализации злокачественного потенциала мутации. В то же время практически в трети случаев карцином было выпадение ядерной экспрессии белка в клетках опухоли, что говорило о более высоком потенциале возможности реализации функций мутированного гена с точки зрения опухолевой прогрессии.

С другой стороны, в N-концевой терминали гена в 100% пограничных опухолей находили отсутствие экспрессии белка в ядре. И наоборот, практически в 60% случаев карцином выявляли ядерную экспрессию *MS110*, что говорило о высокой степени реализации потенциала опухоли и с противоположного конца гена.

Статус гена *BRCA1* частично был взаимосвязан с степенью злокачественности опухоли: при опухолях с мутацией случаев с степенью злокачественности высокой и низкой было практически поровну. В то же время, в случае отсутствия мутации чаще встречались опухоли с низкой степенью злокачественности ($r=0,39$, $p=0,021$). Кроме того, была получена прямая сильная коррелятивная взаимосвязь ПИ с мутацией гена и, в случаях с наличием мутации, индекс Ki-67 был значимо выше ($r=0,46$, $p=0,019$). Так же уровень экспрессии p53 был выше и чаще позитивен при наличии мутации гена, а Bcl2-позитивных опухолей было больше при отсутствии мутации гена.

При исследовании индекса пролиферативной активности были получены закономерные зависимости от типа опухоли и степени злокачественности в виде роста ПИ в цепочке от пограничной цистаденомы, карциномы G1 до карциномы высокой степени злокачественности ($r=0,37$). Такая же, но более сильная закономерность была обнаружена в уровне экспрессии p53 ($r=0,56$). Практически в 96% случаев пограничных цистаденом была выявлена экспрессия Bcl2. Однако в карциномах практически в 90% опухолей экспрессии Bcl2 не обнаруживали. Рецепторный статус был практически в 90% случаев позитивен при всех типах опухолей.

Интересно было рассмотреть факт уровня метилирования гена *BRCA1* во взаимосвязи с индексом пролиферации, системой апоптоза и рецепторным статусом опухоли. Поскольку процесс метилирования в промоторной зоне гена, как правило, приводит к подавлению

соответствующего гена и выпадению его эффекторной функции было логично выявлено, что уровень ПИ был ниже в условиях высокой степени метилирования, а уровень экспрессии p53 так же значимо снижался относительно низкому уровню метилирования гена. Хотя позитивный рецепторный статус был ниже в образованиях с высоким уровнем метилирования.

Таким образом, наши наблюдения показывают, что потеря функции мутированных карцином яичника является сильным фактором клонального отбора опухолевых клеток, имеющих реализацию в виде высокой степени злокачественности, высокой пролиферативной активности и нарушений в системе активации/супрессии апоптоза. В целом полученные результаты имеют большое значение как для понимания механизмов канцерогенеза BRCA-дефицитных клеток, так и для определения подгрупп карцином с мутациями для выбора стратегии лечения.

Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности пациентов со склеротическим лишеном и красным плоским лишаем вульвы

Агафонникова А.А.¹, Козлова Д.В.¹, Сыдилов А.А.², Насыров Р.А.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия,

² Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

Актуальность исследования. За последние годы был отмечен рост частоты встречаемости склероатрофического лишена (САЛ) и красного плоского лишая (КПЛ) с манифестацией именно на коже аногенитальной области. По данным различных авторов заболеваемость САЛ составляет 14 случаев на 100 тыс. человек в год с пятикратным преобладанием среди женского населения. В дебюте САЛ и КПЛ клинически и гистологически схожи, а в ряде случаев могут напоминать и другие зудящие дерматозы, что сильно затрудняет дифференциальную диагностику между этими заболеваниями. Среди осложнений САЛ выделяют фимоз у мужчин и стеноз вульвы у женщин. Этиопатогенез САЛ на сегодняшний день является предметом дискуссии, однако, предполагают, что аутоиммунные процессы составляют основу патогенеза заболевания. Было установлено, что у 67% больных склероатрофическим лишеном низкие титры аутоантител против экстрацеллюлярного матриксного белка (ЕСМ-1) и коллагена XVII. Белок ЕСМ-1 принимает участие в процессах клеточной пролиферации путем привлечения факторов роста, неоваскуляризации тканей, а также – в агрегации базальной мембраны и интерстициальных коллагеновых волокон. Местные раздражающие и травмирующие факторы способны инициировать патологический процесс при САЛ. У больных САЛ выявлено нарушение функции фибробластов, приводящее к увеличению синтеза коллагена. Заболевания САЛ и КПЛ являются хроническими воспалительными и облигатными предраковыми дерматозами с тенденцией к трансформации в плоскоклеточный рак кожи (ПКРК). Клинические признаки трансформации данных заболеваний в ПКРК не описаны, а морфологический анализ случаев позволяет поставить окончательный диагноз только в развитой стадии заболевания. Не изучена роль различных вирусов в патогенезе развития заболеваний и трансформации последних в ПКРК.

Цель исследования. Изучить клинико-морфологическую характеристику склероатрофического лишена и красного плоского лишая вульвы с использованием иммуногистохимического метода для выявления ранних проявлений трансформации в плоскоклеточный рак. Увеличить частоту своевременного выявления малигнизации очагов поражения путем определения специфических антигенов.

Материалы и методы. Исследовательскую базу составили 15 пациенток в возрасте от 9 до 55 лет с длительно существующими высыпаниями, сопровождающимися сухостью и зудом, на коже и слизистых внутренних и наружных половых органов. На основании клинической картины и гистологического исследования пациенты были разделены на 2 группы. Первую исследовательскую группу составили 6 человек с синевато-буроватыми атрофическими бляшками размером до 2–3 см в аногенитальной области, тогда как во вторую группу вошли 9 больных с гиперемированными пятнами и спонтанно возникающими петехиями, и язвами (n=2/9), а также с атрофией кожи и депигментацией (n=7/9) в аногенитальной области. При выполнении работы использовались клинические, гистологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические, лабораторные и статистические методы исследования. Гистологические срезы изучались в окрасках гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, орсеином. Для проведения иммуногистохимического исследования были использованы специфические маркеры САЛ и ПКПК (CD4+, CD8+, CD57+, CD45RO, ESM-1, SART3, цитокератин 16, цитокератин AE1/AE3, факторы ангиогенеза).

Результаты. У пациентов первой группы морфологические изменения в коже соответствовали заболеванию КПЛ. Положительная реакция с антителами к CD8+, CD4+ и CD45RO были выявлены в 3 случаях из 6, злокачественная трансформация не определялась. Во второй группе морфологические изменения в коже соответствовали САЛ. Маркеры CD8+, CD57+ и ESM1 были выявлены в 7 случаях из 9. Злокачественная трансформация была обнаружена у 1 пациента только при иммуногистохимическом исследовании: определялась положительная экспрессия SART3.

Выводы. Склероатрофический лишай гистологически и иммуногистохимически характеризуется воспалительными и фиброзными изменениями. При САЛ выявляются антитела к CD8+, CD57+ и ESM1, при КПЛ – к CD8+, CD4+ и CD45RO. Клинически невозможно верифицировать ПКПК на фоне САЛ в начальной стадии, лишь иммуногистохимическое исследование способно подтвердить малинизацию очага поражения. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов кожи позволяют своевременно установить диагноз, стадию заболевания, признаки злокачественного перерождения ткани, назначить адекватное лечение и определить прогноз.

Сравнительный анализ систем жидкостной цитологии ThinPrep (Hologic, Inc., США) и SurePath (BD, США)

Андреева А.А.

СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника № 107»,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: рак шейки матки (РШМ) на протяжении многих лет занимает высокую позицию по частоте среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы, таким образом, оставаясь наиболее частой онкогинекологической патологией. РШМ является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Жидкостная цитология (ЖЦ) - альтернатива традиционному мазку, подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щеткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала, ЖЦ сейчас считается стандартом гинекологического исследования.

Цель анализа: сравнительный анализ диагностической ценности систем жидкостной цитологии в выявлении cervical intraepithelial neoplasia (CIN) и рака шейки матки (РШМ).

Материалы и методы: В обзоре использованы данные зарубежных и отечественных статей, представленных в журнале Pubmed по данной теме и опубликованных за последние 15 лет.

Результаты: в настоящее время только SurePath и ThinPrep одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), так как они чаще всего используются в МЖЦ. SurePath и ThinPrep имеют разную чувствительность в виду различий в принципе метода: SurePath – процесс обогащения клеток, основанный на градиенте плотности, полуавтоматический метод, образцы фиксируют в CytoRich Red (основанной на этаноле среде, также лизирующей кровь). ThinPrep - основанный на фильтрации метод концентрации клеток, образцы консервируют в растворе CytoLyt (фиксатор на основе метанола, обладающей одновременно гемолитическим и муколитическим действием). Различия методов : метод подготовки ThinPrep является простым и наименее трудоемким; консервирующая жидкость SurePath эффективнее уменьшает количество крови, воспалительных элементов, продуктов некроза и других загрязняющих веществ, по сравнению с мембранной фильтрацией ThinPrep; в SurePath многоэтапная обработка и осаждение клеток под влиянием силы тяжести приводят к удлинению клеток, появлению клеток в различных плоскостях фокуса и к большей объемности препарата, в то время как при подготовке методом ThinPrep, стабильно дающем более тонкие однослойные препараты с меньшим напластованием друг на друга.

Выводы: важность использования жидкостных технологий несомненна, так как они являются надежными, легко выполнимыми и имеют преимущества, в ряде случаев, нивелирующие недостатки традиционного метода. Сегодня метод жидкостной цитологии признан наиболее информативным способом получения биологического материала и рекомендован в качестве «золотого стандарта» диагностики интраэпителиальных неоплазий со слизистой цервикального канала и влажной части шейки матки и выдачи результата в соответствии с классификацией Bethesda. В результате анализа данных о диагностической ценности систем SurePath и ThinPrep можно сделать выводы о высокой эффективности, чувствительности и ряде преимуществ и недостатков. Использование системы SurePath (BD, США) – при единой чувствительности относительно ThinPrep (Hologic, Inc., США), наиболее специфична: 66,9% против 61,6%, и считается менее дорогим. Технология SurePath минимизирует количество неадекватных препаратов и обнаруживает значительно больше интраэпителиальных поражений плоского эпителия, в том числе высокой степени, в сочетании с автоматизированной системой анализа FocalPoint повышает уровень выявления заболеваний и лабораторную продуктивность, таким образом, увеличивая преимущества скрининговой программы для сохранения здоровья.

Патологоанатомические аспекты мерцательной аритмии

Барсуков В.С.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»,
Орел, Россия

Мерцательная аритмия (МА) представляет собой весьма частое нарушение сократительной функции предсердий, которое сопровождается собой различные поражения миокарда, вызванные атеросклерозом коронарных артерий, артериальной гипертонией, клапанными пороками и другими более редкими причинами. МА характеризуется значительными нарушениями внутрисердечной гемодинамики и способствует прогрессированию сердечной недостаточности. МА нередко осложняется тромбозом ушек предсердий с последующей тромбозомболией легочных артерий, а также артерий большого круга кровообращения, что особенно опасно в отношении возможного развития

ишемического инсульта. Если клинические симптомы и электрографические признаки МА хорошо известны, то ее патоморфологические эквиваленты изучены мало. В результате в патологоанатомическом диагнозе МА фигурирует обычно с неоднозначной формулировкой «по клиническим данным».

Цель настоящего исследования заключалась в описании патоморфологического субстрата МА. Для этого были изучены аутопсийные материалы от 268 мужчин и 304 женщин. МА имела у 59 мужчин (22,0%) и 91 женщины (29,9%). Возраст умерших колебался от 16 до 96 лет. Преобладал тахисистолический вариант постоянной формы МА: 69% у мужчин и 85% у женщин.

Кроме определения общей массы сердца (ОМС) проводили раздельное взвешивание ее частей (РВЧС) по методике W. Müller (1983) в модификации А.М. Лифшица (1979). Гистологически исследовали желудочки сердца и особенно детально – левое и правое предсердия. Цифровые данные обрабатывали методами рутинной статистики.

Возрастное распределение умерших с МА и без нее приведено в таблице 1. Прежде всего, из нее видно, что подавляющее число умерших с МА приходится на пожилой и старческий возраст, при этом почти половина мужчин с МА умирает в возрасте 60-69 лет, в то время как большинство женщин доживает до 80-90 лет. При сопоставлении возрастных пиков внутрибольничной смертности при наличии МА и без таковой видно, что у женщин они полностью совпадают (80-96 лет), в то время как у мужчин без МА пик приходится на 70-79 лет, а при наличии МА – на 1 декаду раньше (60-69 лет). Это свидетельствует о том, что мужчины хуже переносят МА и для них она имеет большую танатогенетическую значимость.

Таблица 1
Возрастное распределение умерших с МА.

		16- 39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80-96 лет	Всего
Муж	МА+	0	1 1,7%	3 5,1%	29 49,2%	14 23,7%	12 20,3%	59
	МА-	18 8,6%	22 10,5%	30 14,4%	49 23,4%	55 26,3%	35 16,7%	209
Жен	МА+	0	0	3 3,3%	13 14,3%	34 37,4%	41 45,1%	91
	МА-	10 4,7%	10 4,7%	19 8,9%	50 23,5%	53 24,9%	71 33,3%	213

Из таблицы 2 видно, что частота МА прогрессивно нарастает по мере увеличения ОМС, что указывает на роль гипертрофии миокарда в развитии МА. В то же время частота МА у мужчин при одной и той же ОМС почти всегда ниже, чем у женщин. Очевидно, это обусловлено тем, что ОМС у мужчин в силу их физиологических особенностей при прочих равных условиях всегда выше, чем у женщин, что делает миокард у мужчин менее чувствительным к развитию МА.

Таблица 2
Частота МА при разной ОМС.

	До 250	251-300	301-350	351-400	401-450	451-500	501-550	551-650	651 и более
Муж	0/9 0,0%	2/23 8,7%	4/41 9,8%	6/46 13,0%	7/44 15,9%	8/30 26,7%	7/28 25,0%	16/32 50,0%	9/15 60,0%
Жен	0/22 0,0%	7/34 20,6%	14/58 24,1%	19/63 30,2%	17/52 32,7%	10/31 32,3%	10/19 52,6%	7/14 50,0%	7/11 63,6%

Следует отметить, что степень гипертрофии сердца при пароксизмальной МА ниже, чем при постоянной ее форме, о чем косвенно свидетельствуют различия в ОМС (табл. 3). Это дает основание предполагать, что патогенетически развитию постоянной МА всегда предшествует пароксизмальная МА и ее появление должно служить сигналом для принятия мер по снижению нагрузки на сердце.

Таблица 3
ОМС при пароксизмальной и постоянной формах МА.

Мужчины		Женщины	
Постоянная МА	Пароксизмальная МА	Постоянная МА	Пароксизмальная МА
534±19 гр; Me = 545 гр	447±19 гр; Me = 450 гр W=375,5; p=0,008	460±13гр; Me = 435 гр	388±14 гр; Me = 380 гр W=830,5; p=0,045

Примечание: здесь и далее приведены значения средних арифметических и их ошибок ($M \pm m$).

W – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни для оценки достоверности различий медиан (Me).

РВЧС было проведено у 98 мужчин (у 35 с МА) и у 90 женщин (у 42 с МА). Результаты приведены в таблицах 4-а и 4-б.

Таблица 4а

Результаты РВЧС у мужчин с мерцательной аритмией (МА+) и без нее (МА-).

	ЧМС	ЛЖ	ПЖ	МЖП	Масса предсерд	Предсерд/ЧМС (%)	Жир	Жир/ОМС (%)
МА+	416±41	175±17	85±12	62±7	92±10	22,3±1,4	120±16	22,4±1,9
n=15	Ме=367,5	Ме=157,5	Ме=65	Ме=55	Ме=82,5	Ме=20,65	Ме=102	Ме=21,7
МА-	343±13	159±9	66±3	58±3	61±3	18,2±0,6	72±6	16,6±1,1
n=83	Ме=320	Ме=142,5	Ме=63,5	Ме=55	Ме=55	Ме=18,2	Ме=60	Ме=15,85
W	Различия не достоверны				W=197,5 P=0,002	W=238,5 P=0,012	W=198,0 P=0,002	W=241,5 P=0,014

Таблица 4б

Результаты РВЧС у женщин с мерцательной аритмией (МА+) и без нее (МА-).

	ЧМС	ЛЖ	ПЖ	МЖП	Масса предсерд	Предсерд/ЧМС *%)	Жир	Жир/ОМС (%)
МА+	359±24	150±12	72±6	52±4	83±5	23,5±1,2	122±7	25,8±1,3
n=24	Ме=355	Ме=155	Ме=65	Ме=50	Ме=75	Ме=24,3	Ме=125	Ме=25,6
МА-	310±11	139±7	61±3	48±3	60±3	19,6±0,7	85±5	21,6±1,0
n=66	Ме=300	Ме=130	Ме=60	Ме=45	Ме=60	Ме=19,6	Ме=87,5	Ме=21,9
W	Различия не достоверны				W=216,0 p<0,001	W=314,0 p=0,006	W=240,0 p=0,002	W=353,5 p=0,026

Примечание: ЧМС – чистая макс сердца, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка.

Из таблиц следует, что при МА средние величины всех гравиметрических показателей всегда выше, чем у умерших без МА, но достоверные различия имеются только между абсолютными и относительными массами предсердий и эпикардального жира. Это свидетельствует о том, что гипертрофия предсердий, а также выраженное ожирение сердца (как видно из таблиц, несколько более выраженное у женщин) являются наиболее важными макроскопическими характеристиками МА.

Анализ причин развития МА показывает, что основное значение в ее развитии имеет хроническая ишемическая болезнь сердца (диффузный атеросклеротический кардиосклероз или постинфарктный кардиосклероз) в сочетании с артериальной гипертонией. Застарелые пороки митрального и аортального клапанов ревматического и атеросклеротического генеза

также имеют место, но значительно реже. Данные заболевания сопровождаются гипертрофией желудочков сердца, которая со временем обуславливает их диастолическую дисфункцию с последующей перегрузкой и гипертрофии предсердий.

Заболевания, характеризующиеся экзогенной или эндогенной интоксикацией (вирусно-бактериальные пневмонии, перитониты, хронический алкоголизм, циррозы печени, хроническая почечная недостаточность, злокачественные опухоли), также могут сопровождаться МА, но обычно в виде ее пароксизмов и лишь при наличии перечисленных заболеваний сердца. Сама по себе острая или хроническая интоксикация этиологического значения для МА, по-видимому, не имеет.

Сердце при МА имеет довольно характерную картину: отмечается избыток эпикардиальной жировой ткани, форма сердца приближается к шаровидной, нередко с расширением вправо; вследствие увеличения остаточного объема крови все камеры сердца переполнены рыхлыми красными свертками, предсердия дилатированы, в их ушках могут иметься тромбы. Данная макроскопическая картина особенно характерна для постоянной формы МА, которая является преобладающей.

При гистологическом исследовании предсердий отмечаются неравномерная гипертрофия части кардиомиоцитов (КМЦ), наличие многочисленных атрофически измененных КМЦ, их волнистая деформация, очажки миолиза, склероз и жировая инфильтрация стромы. В результате склероза и липоматоза стромы миокарда происходит его дисконтакция с образованием небольших изолированных групп и даже одиночных КМЦ, что, безусловно, нарушает проводимость нервного импульса по миокарду предсердий и способствует функциональной автономии мышечных клеток. Данная микрокопическая картина однотипна для обоих предсердий и свидетельствует об их декомпенсации при МА.

Необходимо отметить, что подобные микрокопические изменения предсердий у лиц пожилого и старческого возраста могут наблюдаться и при отсутствии МА. Однако в таких случаях ОМС, абсолютная и относительная масса предсердий и эпикардиального жира, как правило, невелика. Учитывая это, генез МА следует рассматривать как результат сочетания повышенной функциональной нагрузки на предсердия с их возрастными инволютивными изменениями. При этом длительная повышенная нагрузка приводит к декомпенсации предсердий с диссоциацией их сократительной активности.

Описанные гравиметрические, макроскопические и микрокопические характеристики сердца, и в особенности его предсердий, следует вносить в патологоанатомический диагноз в качестве патоморфологического субстрата мерцательной аритмии.

Литература:

1. Лифшиц А.М. Патологоанатомическая оценка массы сердца по данным раздельного взвешивания его частей (Классификация и критерии гипертрофии и ожирения сердца). М.: МЗ СССР (метод. рекомендации). 1979.

Особенности клеточной инфильтрации слизистой оболочки шейки матки в диагностике хронического цервицита

Бобровских А.М., Бобровских М.П.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Россия

Цервициты – одна из наиболее актуальных в настоящее время проблем в гинекологии, занимающая 60-70% от воспалительных заболеваний органов малого таза. Редко бывают изолированными, часто сочетаются с развитием вагинитов и вульвитов. Предпосылками к развитию хронического цервицита являются нарушения анатомо-физиологических защитных

механизмов в результате травм шейки матки и последующего проникновения бактериальных и вирусных инфекционных агентов, а так же состояние иммунной системы, при котором формируется вторичный иммунодефицит. Отдельное значение в генезе хронического цервицита имеют аутоиммунные механизмы. На фоне хронического цервицита развиваются диспластические изменения шейки матки, вплоть до возникновения онкологических заболеваний. В ряде случаев, в клеточной инфильтрации при цервиците могут возникать особенности, подобные тем, что отмечены в ряде работ при хронических воспалительных реакциях с длительной антигенной стимуляцией – появление лимфоидных клеток, содержащих агрегированные иммуноглобулины в форме телец Русселя. В изученной нами литературе по цервицитам встречаются единичные работы, в которых упоминается данный клеточный феномен, что делает данное исследование актуальным.

Цель исследования: изучение особенностей клеточной инфильтрации в строме слизистой оболочки кусочков шейки матки при обычном течении процесса воспалительного процесса и при наличии признаков инфекции.

Материалы и методы: в качестве объектов исследования изучались фрагменты гинекологического биопсийного материала, поступившего в лабораторию клинических исследований Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра г. Воронежа (АУЗ ВО "ВОККДЦ"). Срезы окрашивались гематоксилин-эозином с последующей микроскопией. Общее количество изученных биопсий составило 20 случаев.

Результаты. Гистологическая картина хронического цервицита вариабельная. Характерным является инфильтрация подэпителиальной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками, полнокровие сосудов. В подэпителиальной соединительной ткани иногда наблюдалось формирование лимфоидных фолликулов. В ряде случаев в результате хронического воспалительного процесса поверхность эндоцервикса имела вид мелких сосочковых образований с нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения клеток покровного эпителия. Так же при изучении части биопсий нами выявлены определенные особенности клеточной инфильтрации шейки матки при цервиците. В составе клеточного инфильтрата стромы среди клеток лимфоплазматического ряда появляются различные морфологические формы лимфоидных клеток, в цитоплазме которых формируются агрегированные иммуноглобулины в форме телец Русселя, «пламенеющие» плазмозиты, клетки Мотта, окрашивающиеся эозином в розовый цвет при окраске гематоксилин-эозином. Тельца Русселя имели вид глобул, в качестве единичных находок встречались тельца Русселя ромбовидной формы. В отдельных случаях зафиксирована разновидность лимфоидных клеток с тельцами Русселя, окрашенных в голубой цвет. Эти клеточные формы располагаются в строме под эпителиоцитами равномерно, достаточно редко, как в виде единичных клеток, так и в виде мелких групп. Появление указанных форм лимфоидных клеток в изученном нами материале часто сочеталось с выраженной дистрофией покровного эпителия, появлением очагов дисплазии I (CIN I). Отмечалось наличие микробной флоры в эпителиальном пласте, а среди свободных клеточных элементов стромы слизистой - очагово и диффузно расположенные нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты.

Выводы. Полученные результаты расширяют представление об особенностях клеточной инфильтрации слизистой оболочки шейки матки при хроническом цервиците, что необходимо учитывать при интерпретации биопсий шейки матки для улучшения качества диагноза. Появление клеточных форм, содержащих агрегированные иммуноглобулины в форме телец Русселя, «пламенеющих» клеток и клеток Мотта при хронических цервицитах указывает на наличие аномалии в работе местного иммунитета, прогрессирующий иммунодефицит с хронизацией заболевания и значительное увеличение риска малигнизации в последующем.

Патоморфологические изменения головного мозга у умерших от сепсиса

Бодарева Н.В, Забродская Ю.М., Саввина И.А.

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. На протяжении многих лет диагноз и концепция сепсиса претерпевала изменения и продолжает меняться. Однозначно ответить, что такое сепсис – сложно. Как неотъемлемую часть сепсиса видят и септическую энцефалопатию. В настоящее на уровне экспериментальных работ доказана роль ЦНС и структур ствола головного мозга в формировании ответа организма больного при запуске системного воспаления и сепсиса. Неразделимы взаимодействия нервных и гуморальных механизмов в ЦНС, что лежит в основе формирования иммунного ответа организма в ответ на бактериальную инфекцию. Это выражается в отграничении очага воспаления, генерализация инфекции, развитие сепсиса с полиорганной недостаточностью. Следует отметить, что при поражении головного мозга развиваются вторичные иммунодефицитные состояния, проявляющиеся в виде общей иммунодепрессии, появления аутоантител к антигенам мозга. В комплексе, это способствует развитию гнойно септических осложнений и замедляет восстановительные процессы в головном мозге, ухудшая течение основного заболевания.

Материалы и методы. При ретроспективном клинико-морфологическом исследовании аутопсийного материала, нами изучена группа пациентов мужчин – 23, женщин 15. Возраст пациентов варьировал от 26 до 81 года (средний возраст - 41 ± 3 года). Выбраны для исследования 2 нозологические формы – инфаркт головного мозга (24 случая) и аневризматическая болезнь (12 случаев). При клинико-морфологическом анализе сформированы 3 группы: 1 – септицемия (17 случаев), 2 - бактериальный шок (8 случаев), 3 – септикопиемия (6 случаев). Этим больным выполнялись открытые операции КППЧ – в 3 случаях, установление вентрикулярных дренажей и ВПШ – 3 случая, внутрисосудистые 5 случаев (эмболизация аневризм). Все эндоваскулярные вмешательства сочетались с установлением вентрикулярных дренажей - 3 случая, или с последующей КПЧТ.

Результаты. При изучении клинических и аутопсийных данных отмечалось время развития сепсиса на 1-2 сутки у 7 больных, на 3-4 сутки – у 14 больных. В сопутствующей патологии преобладали сердечно-сосудистые и метаболические (сахарный диабет) заболевания. По клиническим данным на 2-е сутки после второй операции в связи с развитием дыхательной недостаточности 7 пациентам наложена трахеостома, на 3е сутки после второй операции – 4 пациентам, на четвертые сутки – 2 больным выполнена интубация трахеи. При бактериологическом исследовании, выполненном при жизни и посмертно, присутствовала микстинфекция, лидировали *Staph. aureus* (89%), *Klebsiella pneumoniae* (78%). Септическая энцефалопатия («сепсис-ассоциированная», «сепсис – индуцированная») – это транзиторная и обратимая дисфункция головного мозга, развивающаяся у пациента в случае наличия очага инфекции в качестве источника сепсиса вне центральной нервной системы. Этот термин используется клиницистами. Она имеет свою специфическую клиническую картину энцефалита, менингоэнцефалита, а в далеко зашедших случаях и септического состояния. Такая форма энцефалопатии характеризуется клиническими симптомами диффузного поражения мозга со слабо выраженными очаговыми признаками (состояние спутанности сознания, возбуждением, менингеальными симптомами, судорогами, комой). В спинномозговой жидкости у таких пациентов обнаруживается увеличение содержания белка и нейтрофильный плеоцитоз. Особую роль в клиническое проявлении занимают отдельные структуры головного мозга такие как, преоптические ядра при этом развивается отек легких, при поражении заднего отдела гипоталамуса – пневмонии, эрозии желудка, при поражении гиппокампа и миндалевидных

тел отмечается угнетение иммуногенеза. При морфологическом исследовании с фиксацией материала 10% формалином, с использованием традиционной проводки и окраски гематоксилин и эозином, отмечались признаки гнойного вентрикулонцефалита, лейкоцитоз с деструктивным тромбоваскулитом, поражением микрососудов в веществе головного мозга. Обращало на себя внимание, резко выраженное набухание вещества головного мозга с формированием микрокистозных участков, резко выраженная микроглиальная реакция с пролиферацией и макрофагальной трансформацией в зернистые шары, резорбцией мозгового детрита. Также отмечались ишемические и геморрагические повреждения головного мозга. При ишемическом повреждении наибольшие изменения имелись в гиппокампе, базальных ганглиях, коре лобной доли, зубчатых извилинах, оливах продолговатого мозга, миндалевидном теле, гипоталамусе. В них преобладал нейрональный апоптоз. Полученные критерии разделены на 2 группы: неспецифических проявлений септической энцефалопатии (общая иммунодепрессия, появление аутоантител к антигенам мозга, ишемия, аноксия, воспаления) и специфических – гнойносептические осложнения, менингоэнцефалиты, вентрикулиты, тромбофлебиты, геморрагические проявления в головном мозге.

Заключение: Хотелось отметить, что большинство, перенесших сепсис и выживших, в дальнейшем не могут полностью восстановиться и вернуться к полноценной работе. У таких пациентов проявляются изменения в поведении с дефицитов неврологического статуса, делириозные состояния, частичная утрата стволовых рефлексов.

Роль генов *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *KRAS* в развитии эндометриоза яичников и эндометриоидной карциномы яичника

Борискин Н.В., Церцейл В.В., Деев Р.В.

ООО «ЮНИМ», Москва, Россия,

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Эндометриоз яичников (ЭЯ) является насущной медицинской проблемой не только в отношении женского бесплодия. Эпидемиологические, морфологические и молекулярно-генетические данные свидетельствуют о наличии связи ЭЯ и эндометриоидной карциномы яичника (ЭКЯ). За последние 10 лет накопились данные, отражающие молекулярные события в патоморфогенезе ЭЯ и ЭКЯ. В эпителии эндометриоидных гетеротопий обнаружены мутации и эпигенетические изменения, характерные для ЭКЯ. Мы провели обзор роли генов *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3CA* и *KRAS* в контексте развития ЭЯ и ЭКЯ.

Методы. Проведен поиск обзорных и оригинальных научных статей, по ключевым словам, «endometriosis, ovarian cancer, *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *KRAS*» в поисковой системе «PubMed» за последние 10 лет.

Результаты. В ряде исследований геномов эпителия и стромы эутопического и гетеротопичного эндометрия человека методом полноэкзомного и таргетного секвенирования было показано, что наиболее частые мутации в очагах ЭЯ обнаружены в эпителиальных клетках в генах *KRAS* (38%), *PIK3CA* (29%), а также, в меньшей степени, в *ARID1A*. Причем в стромальных клетках широко представлены эпигенетические изменения, приводящие к перестройкам гормонального сигналинга, и, в частности, к прогестиновой резистентности. При полноэкзомном секвенировании эутопического эпителия желез нормального эндометрия у женщин без сочетанных опухолей женской половой системы обнаружены тысячи несинонимичных мутаций, в том числе в рассматриваемых нами генах, с преобладанием в *KRAS* и *PIK3CA*. В экспериментальных исследованиях показано, что у *ARID1A*, *PTEN*-

даблнокаутных мышей развивается ЭКЯ, а у *ARID1A*, *PIK3CA*-даблнокаутных мышей - карцинома яичника со светлоклеточной морфологией. Причем у мышей нокаутных только по *ARID1A* карциномы яичника не развиваются. В крупном обзорном исследовании, проанализировавшем более 400 научных статей, был описан факт и предложены вероятные патогенетические механизмы фиброгенеза в очагах эндометриоза, ассоциированные с рядом генов, в том числе с рассматриваемыми нами.

Обсуждение. Известно, что рассматриваемая группа генов является характерной мутантной группой в ЭКЯ. Рассмотренные выше данные о генетических перестройках в очагах ЭЯ и эутопического эндометрия, говорят о возможной этапности канцерогенеза ЭКЯ через ЭЯ. Причем мутации в *ARID1A* в большинстве случаев вероятно являются драйверными для ЭКЯ, возникая преимущественно на поздних этапах канцерогенеза, на фоне мутированных *KRAS*, *PIK3CA*, *PTEN*. Интересен также факт связи ряда генетических перестроек в гетеротопичном эндометриальном эпителии и фиброгенеза. Эта связь демонстрирует возможные генетические причины известной ассоциации эндометрита, морфологическим компонентом которого является перигландулярный фиброз, и эндометриоза, а также фиброза и канцерогенеза.

Выводы: За последние 10 лет появились новые данные о генетических и эпигенетических перестройках в ЭЯ и ЭКЯ, которые демонстрируют все более очевидную связь между ЭЯ и ЭКЯ, и этапность канцерогенеза от нормального эутопического эндометрия к ЭКЯ через ЭЯ в процессе накопления мутаций. Уточнена роль генов *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *KRAS* в патогенезе ЭЯ и ЭКЯ. Тем не менее некоторые данные о роли этих генов остаются противоречивыми.

Литература:

1. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer / Anglesio M.S. [et al.] // The New England Journal of Medicine. - 2017. - Vol. 376 -P.1835-1848;
2. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer / Bulun S.E., Wan Y., Matei D. // Endocrinology. -2019. - Vol. 160 - P.626-638;
3. Cancer driver mutations in endometriosis: Variations on the major theme of fibrogenesis / Guo S.W. // Reproductive Medicine and Biology. - 2018. - Vol. 17 – P.369-397;
4. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes / Li X. [et al.] // Human Molecular Genetics. - 2014. - Vol. 23 - P. 6008-6021;
5. Independent development of endometrial epithelium and stroma within the same endometriosis / Noë M. [et al.] // The Journal of Pathology. - 2018. - Vol. 245 - P. 265-269;
6. Smith I. N. Structural mutation analysis of PTEN and its genotype-phenotype correlations in endometriosis and cancer / Smith I.N., Briggs J.M. // Proteins. - 2016. - Vol. 84 - P. 1625-1643;
7. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium / Suda K. [et al.] // Cell Reports. - 2018. - Vol. 24 - P. 1777-1789;
8. ARID1A loss in Cancer: Towards a mechanistic understanding / Radhika Mathur // Pharmacology & Therapeutics. - 2018. - Vol. 190 – P. 15-23.

Имунофенотипические особенности воспалительного инфильтрата при клеточном, гуморальном и смешанном отторжении трансплантированного сердца

Вевркин А.А., Славинский А.А.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»,
Краснодар, Россия

Отторжение трансплантированного сердца развивается у всех реципиентов и существенно ограничивает качество их жизни. Согласно рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и лёгких (ISHLT), отторжение традиционно делят на клеточную и антитело-опосредованную (гуморальную) формы. В 2010 году к классическим видам прибавили смешанное клеточно-гуморальное отторжение. Эта разновидность встречается у одного реципиента из 60, что можно объяснить не только сложным патогенезом, но и существующим подходом к диагностике отторжения. Стандартный протокол иммуногистохимической диагностики отторжения трансплантата начинается с определения экспрессии в миокарде антигенов Т-лимфоцитов (CD3) и макрофагов (CD68). Если реакция положительная, пациенту ставят диагноз клеточного отторжения, а поиск признаков антитело-опосредованного отторжения (маркер В-лимфоцитов CD20 и компонент компонента C4d) прекращают.

Многочисленные исследования выявляли в эндомикардиальных биоптатах сочетание признаков слабого клеточного (1R) и антитело-опосредованного отторжения. Более высокие степени клеточного процесса (2R и 3R) в сочетании с гуморальным отторжением в одном биоптате – явление гораздо более редкое. Это связано с тем, что патоморфологическая картина антитело-опосредованного отторжения полностью скрывает клеточную форму. От точности патоморфологической диагностики отторжения зависит качество иммуносупрессивной терапии. Особое значение это имеет в случае смешанного клеточно-гуморального процесса: необходимо применять комбинацию препаратов для лечения как клеточного, так и антитело-опосредованного отторжения. Интерпретация результатов эндомикардиальной биопсии традиционно основывается на субъективной визуальной оценке гистологических и иммуногистохимических микропрепаратов. При этом используются только качественные критерии диагностики. Разработка количественных признаков отторжения на основе компьютерной морфометрии позволит увеличить точность эндомикардиальной биопсийной диагностики.

Цель исследования: количественная иммунофенотипическая характеристика элементов воспалительного инфильтрата при различных формах отторжения с применением компьютерного имидж-анализа тканевых структур в эндомикардиальных биоптатах.

Материалы и методы: материал для исследования – 226 эндомикардиальных биоптатов от 56 пациентов (39 мужчин и 17 женщин, возраст от 29 до 61 года), которым в 2017-2019 гг. выполнили пересадку сердца в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1» г. Краснодара. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином для установления характера и степени тяжести отторжения в соответствии с рекомендациями ISHLT. Проводили иммуногистохимические реакции с антителами к кластерам дифференцировки CD3, CD20 и CD68 стрептавидин-биотиновым методом. Компьютерную морфометрию (имидж-анализ) выполняли с помощью программы ImageJ (National Institution of Health, США). Критерием оценки выраженности реакции был разработанный нами коэффициент площади окрашивания (КПО) – отношение площади цветного продукта реакции к общей площади среза, выраженный в процентах. Статистическую обработку результатов производили с помощью программы MedCalc Statistical Software (Бельгия). Проверку вариационных рядов на характер распределения выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Во всех выборках наблюдалось нормальное распределение, поэтому количественные результаты представлены в виде выборочного среднего и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для проверки достоверности различия двух выборок

использовали критерий Крамера-Уэлча. Нулевую гипотезу отвергали при значении порога доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: степень отторжения 0R определена у 20 пациентов (клеточная инфильтрация отсутствует или представлена единичными, как правило, случайными элементами, признаков повреждения кардиомиоцитов нет). Лёгкое клеточное отторжение (1R) выявлено у 18 реципиентов (единичные локусы повреждения мышечных клеток, связанные с одним очагом лимфомакрофагальной инфильтрации). У семи пациентов отмечена картина клеточного отторжения 2R (множественные локусы эндомикардиального повреждения в ассоциации с очагами лимфомакрофагальной инфильтрации). В материале четверых реципиентов обнаружены признаки клеточного отторжения 3R степени (диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, присутствие нейтрофильных гранулоцитов, очаги кровоизлияний). Картина антитело-опосредованного отторжения, которая характеризовалась выраженным отеком, васкулитом и интравасальным скоплением макрофагов, выявлена также у четверых человек. Наконец, у троих реципиентов описано смешанное клеточно-гуморальное отторжение (наличие васкулита и межклеточного отёка наряду с очаговой воспалительной инфильтрацией и некрозом кардиомиоцитов). Кластер дифференцировки CD3 – один из компонентов главного рецепторного комплекса Т-лимфоцита. Для него характерна мембранная локализация. Коэффициент площади окрашивания CD3-позитивных Т-лимфоцитов при нулевой степени клеточного отторжения (0R) составил $0,99 \pm 0,02\%$. При слабом отторжении (1R) он повышается в 2,1 раза ($p < 0,05$), при умеренном (2R) – в 3,5 раза ($p < 0,05$), при тяжелом (3R) – в 5,5 раза ($p < 0,05$). Для антитело-опосредованного отторжения этот показатель выше показателя при 0R в 4,8 раза ($p < 0,05$), а для смешанного клеточно-гуморального отторжения – в 4,7 раза ($p < 0,05$). Один из главных компонентов корециторного комплекса В-лимфоцита – белок CD20, который также располагается на поверхности клетки. Экспрессия маркера CD20 при нулевой степени отторжения составила $0,19 \pm 0,01\%$. При легком клеточном отторжении она увеличилась в 2,7 раза ($p < 0,05$), при умеренном – в 3,4 раза ($p < 0,05$), а при тяжелом – в 4,4 раза ($p < 0,05$). При антитело-опосредованном отторжении КПО CD20-позитивных лимфоцитов возрастает в 9,5 раза по сравнению с отсутствием отторжения ($p < 0,05$), а при смешанном отторжении эта величина больше аналогичного параметра при 0R в 8,1 раза ($p < 0,05$). Кластер CD68 представляет собой трансмембранный белок макросиалин, который служит для взаимодействия макрофага с другими клетками и закоривания в тканях. Экспрессия макросиалина CD68 при 0R составила $0,34 \pm 0,01\%$, при 1R она увеличивалась в 2,7 раза ($p < 0,05$), при 2R – в 3,97 раза ($p < 0,05$). При тяжёлом клеточном отторжении этот показатель больше аналогичного при 0R в 9,6 раза ($p < 0,05$). КПО инфильтрата, образованного CD68+ клетками, при антитело-опосредованном отторжении не имел статистически значимых отличий от такового при 2R. Наконец, при смешанном отторжении экспрессия CD68 превосходила значение 0R в 5,7 раза ($p < 0,05$). По данным иммуногистохимического исследования и компьютерной морфометрии, лимфоциты и макрофаги присутствуют в воспалительном инфильтрате в сердечной мышце при любой форме и степени тяжести реакции отторжения. Установлено, что ведущим элементом клеточной кооперации инфильтрата во всех случаях выступает Т-лимфоцит. Он играет ключевую роль в развитии реакции гиперчувствительности IV типа, которая лежит в основе отторжения сердечного трансплантата. При тяжелом клеточном отторжении (3R) отмечена наибольшая доля CD3-позитивных лимфоцитов в воспалительном инфильтрате. CD20-позитивные В-лимфоциты составляли большинство в клеточных кооперациях при антитело-опосредованном отторжении. Данная разновидность отторжения реализуется как гиперчувствительность, опосредованная цитотоксическими антителами (II тип по Джеллу и Кумбсу), за продукцию которых как раз и отвечают В-лимфоциты. В то же время гуморальный компонент присутствует и при «классическом» клеточном отторжении, чем объясняется наличие В-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате при клеточном отторжении 0R-3R. Экспрессия кластера дифференцировки макрофагов CD68 закономерно увеличивается при нарастании тяжести клеточного отторжения и достигает максимума при 3R. Несколько ниже она при

антитело-опосредованном отторжении. Помимо классической роли в воспалительной реакции, ряд исследований связывает макрофаги с развитием реакции гиперчувствительности, чем и объясняется повышение экспрессии CD68 при утяжелении клеточного отторжения. Смешанное клеточно-гуморальное отторжение характеризовалось одновременно высокими значениями КПО Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD20+) и макрофагов (CD68+). Однако эти показатели были ниже значений тяжёлого клеточного или антитело-опосредованного отторжения. Из этого можно сделать предположение, что сочетание двух форм иммунного ответа не обладает синергетическим действием. Однозначно в пользу смешанного отторжения могут свидетельствовать сопоставимые друг с другом значения экспрессии Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Выводы: таким образом, преобладающим элементом клеточных коопераций при всех формах отторжения выступает Т-лимфоцит, однако максимальная экспрессия CD3 отмечена при тяжёлом клеточном отторжении. Наибольшая экспрессия В-лимфоцитов характеризует антитело-опосредованное и смешанное отторжение. Макрофаги выявлены при любом отторжении, максимальное их число в инфильтрате сопровождает клеточный процесс. Смешанное клеточно-гуморальное отторжение представляет собой комбинацию умеренно выраженного клеточного и неяркого антитело-опосредованного отторжения, что характеризуется равной экспрессией маркеров как Т-, так и В-лимфоцитов. Выявленные количественные критерии различных форм отторжения трансплантированного сердца необходимы для повышения точности эндомикардиальной биопсийной диагностики.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-415-230003\19.

О сроке развития нейролептической кардиомиопатии: морфометрическое обоснование

Волков В.П.

ООО «Тверской центр судебных экспертиз», Тверь, Россия

Введение: нейролептическая кардиомиопатия (НКМП) развивается вследствие почечного кардиотоксического действия антипсихотических (нейролептических) препаратов (АП) и является одним из наиболее опасных осложнений антипсихотической терапии (АПТ) [В.П. Волков, 2009; N.A. Buckley, P. Sanders, 2000; D.M. Coulter, A. Bate, R. H. V. Meyboom et al., 2001]. В своем развитии НКМП проходит три клинические стадии: 1) латентную, клинически полностью компенсированную; 2) развернутую, когда четко выявляются нарушения сердечной деятельности, но без выраженных признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) и 3) терминальную, при которой на первый план выходит симптоматика ХСН [В.П. Волков, 2012, 2013]. Манифестация НКМП происходит обычно после длительного лечения АП [M.A. Tanner, W. Culling, 2003; V. Makhoul, I. Hochberg, S. Rispler et al., 2008; D. De Berardis, N. Serroni, D. Campanella et al., 2012]. Например, согласно систематическому обзору литературы, проведенному M. Alawami с соавт. (2014), после начала приема клозапина, этого самого кардиотоксичного АП, симптомы заболевания появляются в среднем через 14,4 месяца. В то же время V. Makhoul с коллегами (2008) описывали пациента даже с семилетним сроком использования клозапина. Однако в целом сроки начала заболевания до сих пор более или менее точно не определены. Вместе с тем подобные сведения имеют немалое практическое значение, поскольку позволяют своевременно оценить риск развития ятрогенной патологии, провести раннюю диагностику и провести соответствующие лечебные мероприятия. В связи со сказанным значительный научный и практический интерес представляет изучение данного вопроса с использованием морфометрического метода исследования сердца на разных уровнях его организации

(органном, тканевом, клеточном), отвечающего современным требованиям доказательной медицины [Д.А. Клюшин, Ю.И. Петунин, 2008]. Названный метод позволяет объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, поскольку конечные значения исследуемых параметров являются количественными и достаточно простыми для статистического анализа [Г.Г. Автандилов, 1990, 2002].

Материал и методы. Для характеристики кардиальных изменений при НКМП на макроскопическом уровне проведена органометрия сердца у 80 умерших больных шизофренией (60 мужчин и 20 женщин; возраст от 16 до 77 лет), страдавших при жизни НКМП, верифицированной на аутопсии. В целом, без разделения по стадиям болезни, этот материал составил группу I. У 30 умерших больных заболевание находилось в латентной стадии (группа II), у 21 больных – в развернутой (группа III) и у 29 – в терминальной (группа IV). У 58 умерших больных шизофренией (38 мужчин и 20 женщин) с помощью морфометрического метода изучены изменения миокарда (тканевый и клеточный уровни организации сердца), развивающиеся при НКМП. Распределение материала по трем стадиям заболевания (группы II– IV) таково: 24, 13 и 21 соответственно. Кроме того, проанализированы протоколы аутопсий 70 больных шизофренией (41 мужчина и 29 женщин), умерших в возрасте от 22 до 77 лет. Окончательный соматический диагноз каждого погибшего был подтвержден при вскрытии. Критериями исключения являлись выраженные признаки метаболического синдрома (повышенная масса тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет), хроническая легочная патология с гипертензией в малом круге кровообращения, кахексия.

В течение жизни больные получали различные АП в количествах, соответствующих терапевтическому стандарту, нередко в сочетании друг с другом. Продолжительность АП колебалась от шести месяцев до 30 лет и более. В зависимости от продолжительности АП материал разделен на четыре группы (V–VIII): V – до 10 лет (20 погибших); VI – от 11 до 20 лет (25); VII – от 21 до 30 лет (19); VIII – свыше 30 лет (шесть). Макроскопически (органный уровень) сердце исследовано с помощью оригинального авторского метода [В.П. Волков, 2014, 2016]. При этом измерялись следующие параметры: масса сердца (m), линейные размеры, периметр отверстий венозных клапанов, толщина стенки желудочков. Затем рассчитывались наружный объем сердца без предсердий (V) и рассчитывали два относительных параметра (оба в процентах): 1) K_o – коэффициент объема, показывающий долю из V, приходящуюся на объем полостей желудочков; и 2) K_L – коэффициент левого желудочка, который характеризует величину объема левого желудочка по отношению к общему объему обоих желудочков. Кроме того, были рассчитаны два других параметра, которые используют гравиметрическую характеристику сердца (m): масс-объемное соотношение (МОС) и индекс плотности миокарда (ИПМ). Рост МОС свидетельствует о гипертрофии миокарда, а уменьшение – о расширении полостей желудочков сердца. ИПМ четко показывает выраженную корреляцию с такими объективными параметрами микроструктуры сердечной мышцы, как стромально-паренхиматозное отношение (СПО) и частота интерстициального отека (ЧИО) [В.П. Волков, 2014, 2016], которые количественно описывают состояние ее внеклеточного матрикса. Микроморфометрия миокарда проведена по предложенному для этой цели собственному алгоритму [В.П. Волков, 2016]. Парафиновые срезы образцов миокарда из различных отделов левого желудочка окрашивали гематоксилином и эозином. Соответствующие объекты изучались в 10 различных полях микроскопа с необходимыми увеличениями с помощью окулярного микрометра, также использовался метод точечного счета [Г.Г. Автандилов, 1990, 2002; А.А. Гуцол, Б.Ю. Кондратьев, 1988]. Рассчитаны такие параметры, как зона перикапиллярной диффузии (ЗПД), индекс Керногана (ИК), СПО, ЧИО. На основании карно- и цитометрии кардиомиоцитов (КМЦ) определены удельные объемы гипертрофированных атрофированных и – методом поляризационной микроскопии – дистрофических КМЦ (соответственно аббревиатуры УОГК, УОАК и УОДК). Вышеназванные параметры описывают состояние трех структурных компонентов миокарда: микроциркуляторного русла (ЗПД и ИК), внеклеточного матрикса (СПО и ЧИО) и паренхимы (УОГК, УОАК и УОДК).

Полученные количественные результаты, обработанные статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95% и более ($p \leq 0,05$), представлены в таблицах 1 и 2.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов органомерического исследования сердца (табл. 1), проведенного в направлении цели работы, показал, что различия между группами I и V статистически значимы у подавляющего большинства показателей. В то же время нет никаких различий параметров в группе I по сравнению с таковыми в последующих группах наблюдений. При сравнении органомерических показателей, характеризующих состояние сердца на разных стадиях развития НКМП и наблюдающихся при различных сроках приема АП, установлено, что статистически значимые различия названных показателей на всех стадиях заболевания (группы II–IV) наблюдаются практически только с таковыми при относительно небольшой длительности АПТ – до десяти лет (группа V). При этом патологические сдвиги в строении сердца, характерные для латентной клинической стадии НКМП (группа II), соответствуют таковым в группе VI. Развернутая стадия заболевания (группа III) с присущими ей органомерическими кардиальными признаками максимально точно соотносится с группой VII, а терминальная (группа IV) укладывается в картину изменений, выявляемых в группах VIII. Связь исследуемых показателей в их абсолютном значении во всех рассмотренных парах групп по шкале Чеддока прямая и функциональная ($p=1,000$).

Таблица 1.

Макроскопические изменения сердца при НКМП и при АПТ.

Показатели Группы	m	V	К _о	К _л	МОС	ИПМ
I	359±10 5	165,4±6,8 5	42,1±1,1 5,8	40,3±0,6	2,17±0,04 5	6,20±0,14 5
II	355±9 5	162,8±5,2 5	41,4±1,0 5,7,8	40,2±0,7	2,18±0,03 5	6,06±0,06 5,7,8
III	358±12 5	165,9±6,7 5	42,6±1,7 5	40,3±0,8	2,16±0,05 5	6,24±0,08 5,6,8
IV	361±10 5	167,5±5,4 5	43,2±1,5 5,6	40,6±0,7	2,15±0,03 5	6,36±0,05 5,7
V	317±7 1–4	141,4±5,4 1–4	34,5±0,6 1–4	39,7±0,6	2,24±0,04 1–4	4,57±0,08 1–4
VI	355±8	163,5±5,8	41,4±0,4 4	40,2±0,5	2,17±0,04	6,06±0,07 3
VII	359±8	166,7±6,3	42,6±0,5 2	40,4±0,4	2,15±0,04	6,29±0,04 2,4
VIII	364±5	168,7±6,3	43,8±0,6 1,2	40,8±0,4	2,16±0,03	6,38±0,06 2,3

Примечание: 1–8 – статистически значимые различия между группами.

Таким образом, органомерические изменения сердца, наблюдающиеся при его ремоделировании в процессе морфогенеза НКМП и после десяти лет АПТ, практически идентичны. Это свидетельствует, что десятилетний период приема АП можно рассматривать как некий порог, при достижении которого комплекс количественных макроскопических изменений сердца переходит в новое качество – развитие НКМП.

Аналогичная взаимосвязь наблюдается на тканевом и клеточном уровнях организации сердца (табл. 2).

Таблица 2.

Микроскопические изменения миокарда при НКМП и при АПТ.

Показатели Группы	Микроциркуляторное русло		Внеклеточный матрикс		Кардиомиоциты		
	ЗПД	ИК	СПО	ЧИО	УОГК	УОАК	УОДК
I	246,5±70,8 5	1,62±0,18 5	58,8±5,3 5,8	60,7±5,1 5–8	25,8±4,9 5,6	35,2±5,3 5,6	25,3±4,7 5,6
II	189,3±51,8 5,8	1,54±0,21	39,2±6,2 5,7,8	36,4±6,1 2,7,8	37,3±6,1 5,7,8	23,6±5,4 5,7,8	12,8±4,2 5,7,8
III	282,5±82,2 5,6	1,61±0,18 5	70,7±5,7 5,6	75,8±5,8 5,6	20,1±6,6 6	36,6±6,1 5,6	27,7±5,1 5,6
IV	289,0±79,1 5,6	1,70±0,17 5	73,7±4,7 5,6	78,8±4,6 5,6	16,5±6,4 6	46,9±5,4 5,6	37,4±4,6 5,6
V	128,5±24,0 1–4	1,32±0,11 1,3,4	10,3±5,8 1–4	9,8±5,6 1–4	16,9±7,2 1,2	8,4±5,3 1–4	5,7±4,4 1–4
VI	179,7±46,7 3,4	1,51±0,19	41,8±8,6 3,4	37,7±8,2 1,3,4	37,0±8,5 1,3,4	23,9±7,4 1,3,4	13,6±6,0 1,3,4
VII	263,2±73,1	1,64±0,15	63,4±9,3 2	72,3±8,9 1,2	19,6±7,9 2	39,7±9,8 2	28,5±9,0 2
VIII	316,4±83,7 2	1,72±0,21	80,0±10,1 1,2	83,4±9,4 1,2	17,0±9,5 2	45,1±12,6 2	35,2±12,1 2

Примечание: 1–8 – статистически значимые различия между группами.

При последовательном сравнении изменений микроструктуры сердечной мышцы при НКМП (группа I) с изменениями в разные периоды АПТ (группы V–VIII) установлено, что различия между группами I и V статистически значимы по всем показателям. Отмеченные различия между группами I и VI относятся к четырем из семи показателей, характеризующих главным образом состояние КМЦ. Однако в группе I нет различий по подавляющему большинству параметров по сравнению с показателями в последующих группах наблюдений (VII–VIII). Иначе говоря, морфометрические изменения сердечной мышцы, наблюдаемые в ходе морфогенеза НКМП и после 20 лет АПТ, в целом одинаковы. Однако определенные черты, свойственные НКМП, в частности дисциркуляторные нарушения и развитие миофиброза, миокард приобретает уже после десяти лет приема АП. В последующем десятилетии благодаря адаптивным процессам насосная функция сердца существенно не нарушается – НКМП находится в латентной (доклинической) стадии. Лишь после двадцатилетнего периода АПТ изменения миокарда заходят так далеко, что развивается миокардиальная дисфункция, и заболевание переходит сначала в развернутую стадию, а затем и в терминальную, сопровождающуюся прогрессированием застойной ХСН. Аналогичный вывод вытекает из анализа данных, проведенного с учетом стадийного течения НКМП. Например, изменения подавляющего большинства показателей в группах II и V

статистически значимо различаются. Это значит, что при продолжительности АПТ менее 10 лет НКМП не развивается. В то же время эти различия незначительны между II и VI группами, причем корреляционная связь между показателями в обеих группах по шкале Чеддока прямая и весьма высокая ($r=0,964$). Все это свидетельствует о появлении заболевания в латентной стадии в период от 10 до 20 лет приема АП. Статистически значимых различий между группами III и IV, с одной стороны, и группами VII и VIII, с другой, нет, а корреляционная связь в обеих парах сравниваемых групп прямая и функциональная ($r=1,000$). Другими словами, при манифестном течении НКМП (развернутая и терминальная стадии заболевания) длительность АПТ составляет 20 лет и более.

Заключение: таким образом, органомертрический подход к исследованию сердца в разные периоды АПТ показал, что риск развития такого тяжелого ятрогенного осложнения, обусловленного побочным кардиотоксическим действием АП, как НКМП, резко возрастает после десяти лет приема этих лекарственных средств. Сравнительное морфометрическое исследование миокарда при НКМП в целом и на различных стадиях заболевания, с одной стороны, и в разные периоды АПТ, с другой, также показало, что развитие НКМП начинается постепенно после десяти лет психотропного лечения. Заболевание в этот период находится в латентной стадии. Клинические проявления НКМП возникают значительно позже (после 20 лет приема АП) благодаря компенсаторно-приспособительным процессам, происходящим в этот период в миокарде. Результаты исследования имеют большое практическое значение. В частности, выявленный достаточно длительный (десятилетний) период, предшествующий началу клинических проявлений НКМП, позволяет своевременно диагностировать эту исподволь развивающуюся ятрогенную кардиальную патологию и вовремя начать соответствующие лечебно-профилактические мероприятия. Главное – всегда помнить о возможности и высокой вероятности возникновения НКМП у пациентов, длительное время принимающих АП. Разумеется, обозначенные временные границы сменяющих друг друга клинических стадий НКМП, установленные с помощью морфологических сопоставлений, обозначены весьма условно и в самых общих чертах. У каждого конкретного пациента развитие НКМП строго индивидуально. Однако представленная схема дает все же определенное, пусть и ориентировочное, представление о времени возникновения и последующей динамике такого серьезного осложнения АПТ, как НКМП. Это, несомненно, важно для клинического ведения контингента психически больных, длительное время получающих различные АП, а также для профилактики, ранней диагностики и своевременной коррекции указанной ятрогенной патологии. Другими словами, полученные результаты проведенных исследований имеют прямой выход в клиническую практику.

Патоморфогенез некоторых заболеваний и состояний с ишемическим компонентом и клинико-морфологический анализ геноиндуцированного ангиогенеза, примененного для их коррекции

Деев Р.В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Исследование патоморфогенеза заболеваний в целом и их отдельных проявлений, а также совершенствование на основании полученных данных диагностических мероприятий и создание патогенетической терапии является важной задачей патологической анатомии как научно-клинической дисциплины (паспорт научной специальности 14.03.02). Известно, что важным звеном патогенеза широкого ряда заболеваний и состояний является повреждение сосудистого тканевого компартмента. В частности, атеросклероз экстраорганных артерий среднего калибра запускает каскад ишемического повреждения, например, мышечной ткани нижних конечностей с развитием т.н. хронической ишемии нижних конечностей, наиболее характерным клиническим проявлением которого является перемежающаяся хромота. Патоморфологически она характеризуется постепенной гибелью мышечных волокон, нарастающим фиброзом мышц, активацией местных макрофагов и клеток, несущих рецепторы к VEGF и вырабатывающих сам ангиогенный фактор [1, 2]. Однако, адаптационных и регенераторных возможности микрососудистого русла и поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани оказывается недостаточно для предотвращения прогрессирующей атрофии «мягких тканей» нижних конечностей.

Повреждение стенки мелких артерий при длительном анамнезе сахарного диабета с развитием диабетической макро- и микроангиопатии, сочетанной с повреждением периферических нервов, формируют предпосылки не только к реализации трофического и ишемического механизма гибели структурных компонентов мышечной ткани конечностей, но и к некрозу покровов – кожи и подкожно-жировой клетчатки. Следует отметить, что в условиях сохраняющейся или перманентной гипергликемии и энергетическом дефиците формирования грануляционной ткани, сопряженной с ангиогенезом в необходимом для завершённой регенерации (субституции) не происходит; формируются морфологические изменения, характеризуемые с клинической точки зрения как синдром диабетической стопы, а в некоторых случаях в процесс вовлекается костная ткань с развитием диабетической остеоартропатии. Патологоанатомические проявления повреждения тканей конечностей включают отек и разрушение матрикса эндо- и перимизия, дермы. Выявлены фрагментация коллагеновых волокон, гибель клеточных элементов соединительной ткани и мышечных волокон. При помощи электронного микроскопа показано, что наиболее выраженные изменения развиваются в сосудах микроциркуляторного русла. Они заключаются в значительном утолщении базальной мембраны, гиперплазии эндотелия, сужении просвета вплоть до его полной окклюзии. В связи с вовлечением в процесс *vasa nervorum* отмечаются необратимые изменения в структуре икроножного нерва, выражающиеся в массивной мозаичной демиелинизации, диффузном снижении количества осевых цилиндров, а также дистрофических изменениях и гибели леммоцитов. В костной ткани вследствие нарушения микроциркуляции определяются очаги остеонекроза, истончение кортикального слоя и нарушение процессов репаративного остеогенеза [3, 4].

Экспериментальным (и клиническим) эквивалентом этого явления можно считать т.н. лучевые язвы, формирующиеся в результате воздействия на покровы ионизирующего излучения в т.ч. с лечебными целями. Важным элементом патоморфогенеза хронизации лучевых язв является волнообразное во времени повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла окружающей язву кожи, краев и дна лучевой язвы. Прогрессирующая первичная и вторичная гибель тканевых элементов в зоне облучения

приводит к тому, регенерация многослойного плоского эпителия остается редуцированной, а его пролиферативные способности и миграция по некротической поверхности дна язвы – несостоятельной [5].

Еще одним состоянием, при котором недостаточная регенерация кровеносного русла вносит существенный вклад в стойкое формирование патологических изменений является репаративная регенерация костной ткани в условиях т.н. «остеогенной недостаточности» (В.Г. Гололобов, 1997, 2011) [6, 7]. Известно, что остеогенные клетки-предшественники нуждаются в повышенном парциальном давлении кислорода в области активного морфогенетического процесса [6, 7]. Компроментация сосудистого русла, связанная либо с высокоэнергетическими повреждениями, либо с локальными топографо-анатомическими особенностями поврежденного элемента скелета, а также индивидуальными особенностями пациента или примененной тактикой лечения приводит к замедленной консолидации или к превалированию в составе мультитканевого регенерата десмальных волокнистых структур с низким потенциалом ремоделирования и замещения костной тканью.

Гипотеза о том, что привлечение в область активного регенерационного процесса кровеносных сосудов будет способствовать восстановительному воссозданию мышечной, костной и других тканей была многократно проверена на практике. Разработаны и внедрены способы сберегательной хирургической обработки раны, направленной на сохранение тканевых источников регенерационного ангиогенеза [8]; методы туннелизации для стимулирования развития грануляционной ткани как при ишемических заболеваниях с поражением скелетной и сердечной мускулатуры, так и костей; продолжают поиски различных вариантов клеточной и тканевой трансплантации для прекращения воздействия повреждающего фактора ишемии и активации местных и общих источников регенерации. Однако, клиническая практика показала, что предложенные методики обладают рядом существенных недостатков, лимитирующими из которых являются низкие эффективность и воспроизводимость, а также сложность реализации.

Следует подчеркнуть, что ангиогенез, который в своей основе является прежде всего пролиферацией определенной популяцией эндотелиоцитов в постнатальном развитии явление не частое. Эндотелиоциты относятся к растущим клеточным популяциям, чья пролиферация активируется при целом ряде физиологических и патологических процессов сопряженных с воздействием гипоксии. При гипоксическом повреждении тканей в качестве адаптационной реакции происходит экспрессия гипоксией индуцируемого фактора (HIF1), являющегося транскрипционным активатором синтеза мощного митогена для эндотелия – сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Исследование пренатального (эмбрионального) гистогенеза различных структур, включая мышечную и костную ткани, а также регенерационного гистогенеза показали, что молекулярная регуляторная ось VEGF-VEGFR реализуется на ранних этапах восстановительных процессов, в т.ч. при консолидации переломов [9]. Важно отметить, что «рецепторное поле» для этого фактора распределено не только по мембране эндотелиоцитов, но и остеогенных клеток и, по некоторым данным, мышечных волокон [3], что позволяет считать VEGF фактором роста плеотропного действия.

Технологически доставка VEGF для коррекции морфогенетических процессов в поврежденных тканях может быть осуществлена либо внесением в ткани клеток-продуцентов этого фактора, либо рекомбинантного протеина, либо генетической конструкции, кодирующей VEGF. Последний вариант позволяет реализовать целый ряд преимуществ, среди которых необходимо выделить отсутствие онкогенного и иммуногенного потенциала, транзиторность функционирования генной конструкции, а значит – подбирать необходимую длительность работы привносимой генной конструкции для достижения клинического эффекта [10, 11].

В качестве активного вещества создаваемого лекарственного препарата были предложены «однокассетная» плазмиды, несущая ген VEGF165 с цитомегаловирусным промотером и плазмиды, включающие помимо VEGF165 другие терапевтические гены – SDF1 (Stromal cell-derived factor), FGF (Fibroblast growth factor) [12-16]. Создание фармацевтической субстанции и лекарственного средства, а также проведение системных доклинических и

клинических исследований было проведено с исходной генной конструкцией (vegф-ибмед) [12-14].

В экспериментах *in vitro*, *in vivo* на хорион-аллантаисных мембранах и экспериментальных животных установлено, что разработанная плазмидная генетическая конструкция и ее варианты способны путем случайного эндоцитоза проникать в клетки и запускать программу временного биосинтеза сосудистого эндотелиального фактора роста [17-22]. При оценке таких параметров как концентрация синтезированного фактора (VEGF) модельными клетками линии НЕК293Т после плазмидной трансфекции установлено увеличение его содержания в 20-30 раз ($p=0,0001$); показано статистически значимая интенсификация по сравнению с контролем формирования сосудистоподобных структур клетки HUVEC в матрикеле [21]. *In vivo* установлена тенденция к развитию сосудов в ишемизированной скелетной мышце и области ее регенерации; получены статистически значимые различия уровня кровотока, оцененного методом лазерной доплеровской флоуметрии начиная с 7 по 35 сутки [17-20]. У животных с дефектами покровов (кожа, подкожно-жировая клетчатка) была показана высокая интенсивность восстановления соединительной ткани и эпителия после местного введения плазмидной конструкции, обеспечивающей повышенную концентрацию фактора роста сосудов как на фоне гипергликемии, так и без нее [23, 24]. Важно, что даже в случаях длительно незаживающих лучевых язв, по своему клиническому течению похожих на диабетические, введение препарата обеспечивало интенсивную регенерацию и статистически значимое уменьшение площади раневой (язвенной поверхности) [5].

Безопасность и эффективность разработанного молекулярного инструмента для индукции гистогенетических процессов в эндотелии, скелетной мускулатуре, коже и костной ткани показаны в ряде необходимых тестов. Полученные данные позволили иницировать ряд исследований с вовлечением пациентов. Протоколы клинических исследований формировались в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации (Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств» ФЗ-61, 12.04.2010; постановление Правительства Российской Федерации №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий», 27.12.2012).

Целью клинической части исследования стала оценка безопасности и эффективности применения (местное инъекционное введение) плазмидной конструкции, несущей ген *VEGF165* у пациентов с заболеваниями и состояниями, важным звеном патогенеза которых является ишемия: хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) атеросклеротического генеза; нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы (СДС) в т.ч. с развитием язвенных дефектов покровов; состояниями дефицита костной ткани.

Клинико-морфологическому анализу были подвергнуты результаты реализации протоколов клинических исследований 1-2а и 2б-3 фаз. В исследование были включены пациенты с болезнью атеросклерозом нижних конечностей с клиническими проявлениями в виде перемежающейся хромоты (II–III ст. по А.В. Покровскому-Фонтейну), которым выполнение эндоваскулярного или реконструктивного хирургического вмешательства было невозможно. Пациенты в составе консервативной терапии получали генотерапевтический препарат «Неоваскулген», который в качестве активного вещества содержит лиофилизированную плазмиду, кодирующую человеческий ген *VEGF165* в дозе 1,2 мг. Препарат вводился двукратно с интервалом 14 сут., местно, внутримышечно. В исследование было включено 100 пациентов (75 – в клиническую группу и 25 – в контрольную). Результаты оценивали через 6 месяцев путем контроля длины безболевого ходьбы (ДБХ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), транскутано определяемого напряжения кислорода (ТКНК), линейной скорости кровотока (ЛСК) в пораженном сегменте. Для определения макроморфологии сосудистого русла конечности выполняли ангиографию. Кроме этого, рассчитывали интегральный результат лечения по шкале «успех»/«неуспех», качество жизни по опроснику SF-36. Установлено, что за время наблюдения ДБХ увеличилась на 110%, что статистически значимо отличалось от контроля ($P = 0,0001$). По остальным критериям эффективности в клинической группе получены следующие данные: ЛПИ – прирост 11,11%

($P = 0,0001$); ТКНК – прирост 11,38% ($P = 0,0001$); ЛСК – прирост 55,12% ($P = 0,0001$). Ангиографически определялось усиление контрастирования микроциркуляторного русла за счет новообразованных коллатеральных сосудов по сравнению с исходной картиной. Результаты анализа опросника SF-36 показали, что пациенты отмечают улучшение физического компонента здоровья ($P=0,0001$); выявлена тенденция к улучшению психологического компонента здоровья ($P=0,241$). При интегральной оценке результатов лечения показано, что частота успешных исходов за период 6 месяцев в клинической группе (94,0%) была значимо больше, чем в контрольной – 37,5% ($P = 0,0001$) [25].

При увеличении выборки пациентов выявлено, что обнаруженные результаты не нивелируются, достигнутые результаты сохраняют свою достоверность. Так, при анализе динамики заболевания у 150 пациентов установлено, что ДБХ у них увеличилась на 177%, с исходного уровня $100,3\pm 6,9$ до $277,1\pm 16,2$ м ($p=0,0001$), в группе контроля ($n=60$) показатель не изменился за полгода. ЛПИ и ЛСК увеличились на 24% ($p=0,0001$); в группе контроля наблюдали снижение этих показателей. Наибольшими респондерами оказались пациенты с III стадией заболевания: ДБХ у них увеличилась на 683% ($p=0,0001$). Кроме этого, была подтверждена безопасность генной конструкции [26, 27]. Важным результатом стал тот факт, что значительная доля пациентов через 0,5 года и год перешли в группы более легкого течения заболевания, характеризующиеся лучшим прогнозом

Прижизненное биопсийное исследование мышечной ткани из пораженного атеросклерозом сегмента конечности с применением иммуногистохимических методов, проведенное через полгода от начала лечения позволило констатировать, что различные пациенты демонстрируют различный тканевый ответ на генную терапию. Так, при сохранном состоянии мышечной ткани введение препарата «Неоваскулген» стимулирует увеличение средней площади поперечного сечения мышечных волокон без значительного ангиогенного эффекта. В случае исходно низкой плотности капилляров генная терапия приводит к улучшению кровоснабжения, что способствует регенерации мышц путем пролиферации миосателлитов и увеличения площади поперечного сечения мышечных волокон, а также резорбции избытка соединительной ткани; отмечена корреляция клинических и морфологических данных [28, 29].

Отсроченные и отдаленные исследования были проведены через 1, 2, 3 и 5 лет [30-36]. Показано, что по контролируемым аспектам безопасности различий между группой пациентов, получавших лечение и группой контроля нет. Так, за 5 лет различия в частоте фатальных сердечно-сосудистых событий (средний возраст включенных пациентов – $63,3\pm 9,4$) были статистически не значимы ($p=0,85$); различия по частоте развития злокачественных новообразований не выявлены ($p=0,38$). Сохранность конечностей составила 95%; в группе контроля – 67% [36].

Гениндуцированная ангиогенная терапия у пациентов с синдромом диабетической стопы, в патоморфогенезе ишемического повреждения тканей нижних конечностей которых помимо атеросклеротического процесса была зарегистрирована длительная гипергликемия (сахарный диабет). Результаты лечения этих пациентов с учетом вовлечения в патологический процесс мелких артерий и сосудов микроциркуляторного русла были ожидаемо хуже. При контроле пациентов в течение года установлено, что через 6 месяцев статистическая значимость при внутри- и межгрупповом (контроль без генной терапии) был достигнут для дистанции безболевого ходьбы (прирост до $72,9\pm 9,2$ м; $p=0,032$), ТКНК (прирост 32,4%; $p=0,028$), ЛСК (прирост 65,3%; $p=0,047$). Индукция ангиогенеза также позволила статистически значимо уменьшить проявления диабетической нейропатии по данным Мичиганского опросника ($p=0,009$) и шкалы NSS ($p=0,044$). Кроме этого установлен лучший показатель сохранности конечности ($p=0,049$) и меньшее число летальных осложнений через 1 год наблюдения [37]. При анализе морфологических и клеточных результатов лечения 35 пациентов с нейроишемической формой СДС и хроническими язвами покровов установлено, что применение препарата «Неоваскулген» в составе комплексного лечения позволило добиться заживления ран у 65,7% больных с хроническими язвенными дефектами, сохранность целевой конечности составила 84%. Проведение терапевтического ангиогенеза в

составе комбинированной терапии обеспечило сокращение средней площади язвенных дефектов кожи с 3,6 [1,0; 7,05] см² до 0,0 [0,0; 2,0] см² (p=0,001), что сопровождалось увеличением показателя ТКНК на 15% – с 35,0 [29,5; 40,5] до 40,5 [36,0; 46,5] (p=0,005) и ЛПИ на 16% – с 0,96 [0,82; 1,08] до 1,11 [0,85; 1,24] (p=0,062). Констатировано снижение выраженности признаков диабетической нейропатии – показатели шкал «нейропатический дисфункциональный счет» «нейропатический симптоматический счет» снизились соответственно с 6,5 [5,75; 8,0] до 6,0 [5,25; 7,0] (p=0,004) и с 9,0 [8,0; 13,5] до 8,0 [7,0; 12,7] (p=0,001) [38]. Для повышения эффективности комплексного лечения таких пациентов предложено сочетать генную терапию с эндоваскулярным или хирургическим лечением [39].

Протокол клинического исследования для оценки безопасности и эффективности привнесения в зону репаративного остеогенеза у пациентов (n=20) с дефицитом костной ткани челюстно-лицевой области включал оценку клинических, рентгенологических и патоморфологических данных. В исследование были включены пациенты в возрасте 18–60 лет с врожденными и приобретенными дефектами костей челюстно-лицевой области, сформированными вследствие удаления зубов, травм, операций по удалению доброкачественных новообразований и кист, а также с атрофией альвеолярных гребней челюстей. Всем пациентам была проведена костная пластика с использованием гранул октакальциевого фосфата, который в контексте генной терапии выполнял функцию носителя для плазмидной генной конструкции VEGF165 и агента, оптимизирующего трансфекцию клеток воспринимающего тканевого ложа [22]. Показано, что через 6 месяцев в зоне дефицита костной ткани сформирована минерализованная ткань достаточная по своим характеристикам для реализации последующих этапов хирургического лечения. Выполненное прижизненное патогистологическое исследование установило, что область костной регенерации в основном заполнено новообразованной костной тканью с тенденцией к ранней перестройке в пластинчатую. Гранулы материала-носителя при этом инкрустированы в костный регенерат без видимой границы. Полученные результаты позволяют констатировать оптимизирующее влияние генной активации материала носителя на процесс регенерационного гистогенеза, что позволяет развивать это направление костной пластики для решения более сложных клинических задач челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии.

Таким образом, группа социально значимых заболеваний, связанных с глобальными проблемами человечества – атеросклерозом и сахарным диабетом в основе своего патоморфогенеза имеют гипоксическое повреждение структур конечностей и дефицит гуморальных и клеточных ресурсов для протекания ангиогенеза и, как следствие – регенерационного гистогенеза. Остеогенная недостаточность, сопровождающая заживление «костной раны» в некоторых случаях так же связана с угнетением роста и развития кровеносных сосудов. Вышеуказанные обстоятельства позволяют считать недостаточность ангиогенеза основным элементом патоморфогенеза тканевых повреждений и дефицита регенерации при этом. Привнесение экзогенного фактора, в виде гена *VEGF165* обеспечивающего временную (транзиторную) экспрессию и локальное повышение концентрации проангиогенного фактора обеспечивает как прогрессивную реакцию эндотелия, так и за счет плеотропного действия индуцирует процессы внутриклеточной и клеточной регенерации. Клинически у различных групп пациентов этот результат проявляется регрессом клинической симптоматики, а также лабораторными и инструментальными признаками коррекции заболеваний.

Литература:

1. Тепляков С.А. Особенности морфо–функциональных изменений мышц при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2011. – 29 с.
2. Деев Р.В., Мжаванадзе Н.Д., Мавликеев М.О., Малахов А.А., Калинин Р.Е., Одинцова И.А., Матвеев С.А. Патогистологические изменения скелетных мышц при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Вестник национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2015; 10(2): 18-21.

3. Деев Р.В., Плакса И.Л., Чекмарева И.А., Галстян Г.Р., Сучков И.А., Матвеев С.А. Патогистологические изменения тканей стопы у пациентов с терминальными формами диабетической ангио- и нейропатии. Вестник национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2016; 11(2): 69-75.
4. Насыбуллина Д.Д., Тимурханов И.М., Плакса И.Л., Чекмарева И.А., Мжаванадзе Н.Д., Деев Р.В., Крылов А.А. Патологическая гистология «стопы Шарко». «Наука молодых» (Eruditio Juvenium) 2016; 2: 14-26.
5. Еремин П.С., Деев Р.В., Бозо И.Я., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Еремин И.И., Анисимова С.А., Насонова Т.А., Гильмутдинова И.Р., Мороз Б.Б. Заживление тканей в области тяжелого местного лучевого поражения кожи при генноопосредованной индукции ангиогенеза препаратом "Неоваскулген". Журнал анатомии и гистопатологии 2020; 9(2): 26-34.
6. Гололобов В.Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов. СПб, «Петербург-XX век», 1997.
7. Гололобов В.Г. Репаративная регенерация после огнестрельного перелома. В кн.: Руководство по гистологии. 2011; 1: 289-299.
8. Брюсов П.Г., Шаповалов В.М., Артемьев А.А., Дулаев А.К., Гололобов В.Г. Боевые повреждения конечностей. М.: ГЭОТАР, 1996.
9. Деев Р.В., Плакса И.Л., Мавликеев М.О., Бозо И.Я., Абызова М.С. Ранние стадии регенерационного гистогенеза в периостальной части костной мозоли у человека. Морфология 2018; 153(2): 63-69.
10. Деев Р.В., Григорян А.С., Потапов И.В., Киселев С.Л., Исаев А.А. Мировой опыт и тенденции генотерапии ишемических заболеваний. Ангиология и сосудистая хирургия 2011; 17(2): 145-154.
11. Киселев С.Л., Деев Р.В. Генная терапия онкологических и сосудистых заболеваний. В кн.: Избранные главы фундаментальной и трансляционной медицины. Казань, 2014: 380-397.
12. Иткес А.В., Киселев С.Л. Генно-инженерная конструкция vegf-ибмед (vegf-ibmed). Патент РФ RU2297848C2. 11.05.2005.
13. Исаев А.А., Киселев С.Л., Деев Р.В., Бозо И.Я., Филоненко Е.С. Биоконструкт для обеспечения восстановительных процессов после повреждения у млекопитающих, способ его получения (варианты) и применения. Патент РФ RU2519326C2. 10.06.2014.
14. Киселев С.Л., Деев Р.В., Воробьев И.И., Орлова Н.А., Исаев А.А. Способ получения фармацевтической композиции для индукции развития кровеносных сосудов в тканях, фармацевтическая композиция, полученная этим способом, и способ лечения ишемии тканей и(или) органов человека. Патент РФ RU 2542385C2. 20.02.2015.
15. Ризванов А.А., Богов А.А., Масгутов Р.Ф., Богов А.А., Салафудинов И.И., Исаев А.А., Деев Р.В., Бозо И.Я., Плакса И.Л. Кодон-оптимизированная рекомбинантная плазмида, способ стимуляции регенерации периферического нерва, способ лечения поврежденного нерва человека. Патент РФ RU2558294C1. 27.05.2015.
16. Ризванов А.А., Соловьева В.В., Салафудинов И.И., Исаев А.А., Деев Р.В., Бозо И.Я. Кодон-оптимизированные последовательности и фармацевтическая композиция для восстановления кровеносных сосудов. Патент РФ RU2557385C1. 20.07.2015.
17. Юдин М.А., Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д., Краковский М.А., Быков В.Н., Мавликеев М.О., Исаев А.А., Калинин Р.Е., Деев Р.В. Оценка системного распределения и ангиогенного эффекта рl-VEGF165 в модели ишемии конечностей. Патология кровообращения и кардиохирургия 2015; 19(4-2): 33-42.
18. Максаев Д.А., Сураев Д.Э., Крылов А.А., Мжаванадзе Н.Д., Калинин Р.Е., Деев Р.В. Генная терапия в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы (клинико-экспериментальное исследование). В кн.: Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии: материалы всероссийской конференции молодых специалистов. Рязань: ОПП УИТ-ТиОП, 2017: 81-85.
19. Бозо И.Я., Титова А.А., Журавлева М.Н., Билялов А.И., Мавликеев М.О., Яковлев И.А., Еремин И.И., Пулин А.А., Комлев В.С., Деев Р.В. Оценка биосовместимости и эффективности

- доставки плазмидной ДНК ген-активированными гидрогелями *in vitro*. Гены и клетки, 2019; 14(2): 40-46.
20. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мавликеев М.О., Билялов А.И., Титова А.А., Индейкин Ф.А., Бабкова А.Р., Пресняков Е.В., Ясиновский М.И., Трофимов В.О., Баранов О.В., Одинцова И.А., Комлев В.С., Исаев А.А. Регенерационный гистогенез в области дефекта скелетной мышцы при местном введении ген-активированного гидрогеля на основе гиалуроновой кислоты в эксперименте. Гены и клетки 2020; 15(2): 66-72.
21. Solovyeva V.V., Chulpanova D.S., Tazetdinova L.G., Salafutdinov I.I., Bozo I.Y., Isaev A.A., Deev R.V., Rizvanov A.A. In Vitro Angiogenic Properties of Plasmid DNA Encoding *SDF-1a* and *VEGF165* Genes. *App. Biochem. Biotech.* 2020; 190: 773-788.
22. Bozo I.Y., Drobyshev A.Yu., Redko N.A., Komlev V.S., Isaev A.A., Deev R.V. Bringing a gene-activated bone substitute into clinical practice: from bench to bedside. *Frontiers in Bioeng. Biotech.* 2021; 9: 599300. doi 10.3389/fbioe.2021.599300.
23. Билялов А.И., Абызова М.С., Титова А.А., Мавликеев М.О., Крылов А.А., Бозо И.Я., Деев Р.В. Комбинированное применение плазмидного препарата pCMV-VEGFA и аутодермопластики для стимуляции заживления кожных дефектов в эксперименте. Гены и клетки 2018; 13(1): 90-94.
24. Шестакова В.Г., Банин В.В., Деев Р.В., Баженов Д.В. Влияние плазмиды pCMV-VEGF165 на репарацию полнослойной раны кожи в эксперименте. Гены и клетки 2019; 14(4): 25-28.
25. Швальб П.Г., Гавриленко А.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Воронов Д.А., Староверов И.Н., Грязнов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Нерсисян Е.Г., Киселев С.Л., Исаев А.А., Деев Р.В. Эффективность и безопасность применения препарата «Неоваскулген» в комплексной терапии пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (IIb-III фаза клинических испытаний). Гены и клетки 2011; 6(3): 76-83.
26. Deev R.V., Bozo I.Y., Mzhavanadze, Voronov D.A., Gavrilenko A.V., Chervyakov Y.V., Staroverov I.N., Kalinin R.E., Shvalb P.G., Isaev A.A. pCMV-vegfl65 Intramuscular Gene Transfer is an Effective Method of Treatment for Patients With Chronic Lower Limb Ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015; 20(5): 473-482.
27. Deev R., Plaksa I., Bozo I., Isaev A. Results of an International Postmarketing Surveillance Study of pl-VEGF165 Safety and Efficacy in 210 Patients with Peripheral Arterial Disease. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2017; 17(3): 235-242.
28. Мавликеев М.О., Плотников М.В., Максимов А.В., Гафиятуллина Г.Р., Муртазин А.И., Терегулов Ю.Э., Шамсутдинова И.И., Гумерова А.А., Ризванов А.А. Киясов А.П. Патогистологическая оценка состояния скелетной мышцы после прямой генной терапии VEGF165 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Гены и клетки 2014; 9(3): 105-111.
29. Мавликеев М.О., Плотников М.В., Максимов А.В., Муртазин А.И., Гафиятуллина Г.Р., Титова А.А., Абызова М.С., Сахапов Д.И., Гумерова А.А., Деев Р.В., Киясов А.П. Поиск морфологических критериев оценки результатов генно-клеточной терапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Материалы 3 Национального конгресса по регенеративной медицине. Гены и клетки 2017; 12(3): 151.
30. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Грязнов С.В., Мжаванадзе Н.Д., Киселев С.Л., Исаев А.А., Швальб П.Г., Староверов И.Н., Нерсисян Е.Г. Результаты применения генотерапевтического препарата «неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений. *Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2011; 6(4): 20-25.
31. Деев Р.В., Бозо И.Я., Мжаванадзе Н.Д., Нерсисян Е.Г., Чухраля О.В., Швальб П.Г., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Калинин Р.Е., Воронов Д.А., Гавриленко А.В., Исаев А.А. Эффективность применения гена *vegfl65* в комплексном лечении пациентов с хронической ишемией нижних конечностей 2а–3 стадии. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2014; 20(2): 38-48.

32. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсисян Е.Г., Власенко О.Н., Исаев А.А., Деев Р.В. Возможности генной терапии при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. Хирургия 2014; 4: 40-45.
33. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д., Поздеев Д.В., Далгатов Г.Д., Исаев А.А. Отдаленные результаты применения рl-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2015; 5: 43-49.
34. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., Бозо И.Я., Исаев А.А., Деев Р.В. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. Ангиология и сосудистая хирургия 2016; 22(4): 38-44.
35. Деев Р.В., Плакса И.Л., Бозо И.Я., Мжаванадзе Н.Д., Сучков И.А., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Калинин Р.Е., Исаев А.А., Матвеев С.А. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с заболеваниями периферических артерий после генной терапии. Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2018; 13(3): 61-66.
36. Deev R., Plaksa I., Bozo I., Mzhavanadze N., Suchkov I., Chervyakov Y., Staroverov I., Kalinin R., Isaev A. Results of 5-year follow-up study in patients with peripheral artery disease treated with PL-VEGF165 for intermittent claudication. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2018; 12(9): 237-246.
37. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Деев Р.В., Мжаванадзе Н.Д., Крылов А.А. Генная индукция ангиогенеза у неоперабельных пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом. Ангиология и сосудистая хирургия 2018; 24(20): 33-40.
38. Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Бакунов В.Т., Кривихин В.Т., Матвеев С.А., Исаев А.А., Деев Р.В. Пилотное исследование безопасности и эффективности ангиогенной терапии при синдроме диабетической стопы. Сахарный диабет 2019; 22(6): 559-567.
39. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Деев Р.В., Мжаванадзе Н.Д., Крылов А.А., Пшенников А.С. Возможности комбинированного подхода к лечению пациентов с критической ишемией нижних конечностей при фоновом сахарном диабете. Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2018; 13(2): 12-17.

Танатологический профиль при новой коронавирусной инфекции

Деев Р.В., Винничук С.А., Студеникина Е.Д., Асауленко З.П.*, Рузов Я.С., Апалько С.В.*, Саморукова И.З., Шидловская Е.И., Бекетова Е.А., Абдрахманов А.В., Аванесян А.В., Огорельшева А.И., Хабибуллин И.Р., Бозо И.Я.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия,

*СПб ГБУЗ 40 ГБ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. COVID-19 – продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2). По пока еще неокончательным данным, тяжелые и критические формы заболевания по данным различных авторов развиваются в 14-20% случаев [1-4], что, вероятно зависит от половозрастных особенностей, коморбидного статуса и индивидуальных особенностей иммунологической реактивности организма. Сведения о летальности остаются дискусионными (0,4-29% [5-7]); очевидно, что на их достоверность помимо особенностей взаимодействия микро- и макроорганизма влияют особенности маршрутизации пациентов, а также применяемые в различных лечебных учреждениях схемы лечения. По данным М.Г.

Рыбаковой и соавт. (2020), полученных на основании изучения медицинской документации (истории болезней, протоколы патологоанатомических вскрытий и др.) и морфологического материала, в 43% случаев COVID-19 являлась единственной первоначальной причиной смерти, причем в 57% наблюдений имела существенное значение в танатогенезе [8]. Представляется важным установить типы терминальных состояний, приведших к летальному исходу в случае развития тяжелых форм заболевания.

Цель исследования. Изучить на объединенной выборке секционных наблюдений танатологический профиль тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Материалами послужили данные 111 аутопсий с лабораторно подтвержденным вирусом SARS-CoV-2 (ПЦП): истории болезни, протоколы патологоанатомических вскрытий. Анализу были подвергнуты данные, внесенные в документацию непосредственно врачами, проводившими аутопсии.

Результаты. Обнаружено, что около половины всех случаев были связаны с относительно поздней госпитализацией – более 10 дней от начала заболевания. 72% пациентов в первые сутки после госпитализации были помещены в отделения реанимации и интенсивной терапии; 35% - сразу получили лечение с использованием ИВЛ, а еще 30% переведены на ИВЛ в течение первой недели. Летальный исход в течение первых суток развился в 35% случаев, в ближайшую к госпитализации неделю – еще в 30%.

Установлено, что в качестве непосредственных причин смерти в 44% указана дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – в 31%, острая сердечная недостаточность – в 21%, интоксикация и отек с дислокацией головного мозга – по 2%, тромбоэмболия легочной артерии – 1%. Таким образом, легочный тип терминального состояния доминировал в танатогенезе у умерших (76%), сердечный был характерен для 21% случаев; мозговой и смешанный – по 1%.

В качестве осложнений были зарегистрированы: развитие ОРДС – 62%, развитие ДВС-синдрома – в 43%, синдром системного воспалительного ответа – 23%, сепсис (по клиническим данным) – 12%.

Остается неразрешенным вопрос о связи степени вовлечения легочной ткани и уровня цитокинов в крови с безусловно неблагоприятным прогнозом [6, 7]. Так, при компьютерно-томографическом исследовании было установлено, что в оцененной выборке умерших (n=102) уровень поражения КТ-1 прижизненно был определен у 13,5%, КТ-2 – у 20,5%, КТ-3 – у 32%, КТ4 – у 34%. Статистический анализ уровня цитокинов (IL-6, TNF, СРБ) (n=20, однократно, прижизненно) и степени поражения легких и также тип терминального состояния не выявил статистически значимых закономерностей.

Выводы. Таким образом, легочный тип терминального состояния является преобладающим у пациентов умерших в связи с COVID-19.

Оценка связи различных звеньев патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции и способов лечения с неблагоприятным прогнозом нуждается в продолжении исследований, в т.ч. на большей анализируемой выборке.

Литература:

1. Siordia J.A. Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104357.
2. Li R., Pei S., Chen B. et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (COVID-19). 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20023127>.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239–42.
4. Müller O., Neuhann F., Razum O. Epidemiologie und Kontrollmaßnahmen bei COVID-19. *Dtsch. Med. Wochenschr* 2020; 145: 670–674.
5. Mortality in the most affected countries. <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.

6. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 2020; 12(2): 27-38.
7. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А. и др. Клиническая характеристика пациентов COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. Клиническая практика, 2020; 11(2): 6-20.
8. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. Архив патологии, 2020; 82(5): 5-15.

Метаплазия. Современная постановка вопроса

Деев Р.В., Индейкин Ф.А., Мавликеев М.О.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Omnis cellula e cellula ejusdem naturae
Bard, 1885, 1890

Проблема пластичности тканей дефинитивного организма беспокоит исследователей – гистологов и диагностов-патологоанатомов, не менее 150 лет, фактически с момента укоренения в научном лексиконе термина «метаплазия» (гистологическая замена, 1858) (Р. Вирхов, 1858; 1871). И если первых этот вопрос интересует с позиции необходимости создания рациональных и объективных классификаций тканей, а также понимания пределов детерминации (Н.Г. Хлопин, В.П. Михайлов), то для практиков – врачей-патологоанатомов, вопрос о взаимопревращениях тканей имеет прикладное диагностическое значение. В разные годы проблеме метаплазии уделяли внимание корифеи патологической анатомии – А.И. Абрикосов, В.Г. Гаршин, И.В. Давыдовский, Д.И. Головин и др. Несмотря на это, к началу XXI века не только не сформировалось общепринятого представления об этом процессе, но и отчасти оно утратило свой первоначальный смысл. В повседневной практике и на страницах научной печати чаще всего метаплазией называют любую замену типичных с точки зрения топографической гистологии или микроскопической анатомии клеток (ткани) одного вида на другие.

Разрешающая способность микроскопа позволила в ходе позапрошлого и прошлого веков выделить из этого явления преобразования, которые происходят в дифференцированных клетках, проявляются изменениями структуры, но, как теперь ясно, без вовлечения последовательностей генома, отвечающих за кодирование транскрипционных факторов, белков дифференцировки и специализации, т.е., собственно, без изменения уровня дифференцированности. Так, для обозначения «пассивных» изменений структуры клеток в результате воздействия механических факторов были предложены термины «гистологическая аккомодация» (П. Ганземанн, 1893), «псевдометаплазия» (О. Любарш, 1907), «формальная аккомодация» (Г. Шриdde, 1907), «алломорфия» (И. Орт, 1910).

«Прозоплазия» - проявление клетками (тканями) свойств, характерных для более дифференцированных структур, например ороговение неороговевающего в норме многослойного эпителия (Г. Шриdde, 1907).

«Гетероплазия» - появление несвойственных ткани дифференцированных структур в результате миграции клеток, имеющих широкие дифференцировочные (эмбриональные – в оригинале) потенции (Г. Шриdde, 1907). Экспериментальным и клиническим подтверждением этого феномена служат примеры гетеротопического остеогенеза в гистогенетической основе

которого лежит остеогенная дифференцировка т.н. «стволовых стромальных клеток» (А.Я. Фриденштейн, 1963, 1973, 1980), являющихся рассредоточенным камбием для скелетных тканей фактически во всем организме. Исходя из этого, а также из хорошо изученной динамики энхондрального остеогенеза (пренатального и регенерационного) вызывает удивление, что до сих пор ряд авторов приводит этот пример в качестве иллюстрации истинной метаплазии в системе тканей внутренней среды.

«Гетеротопия» - пространственное замещение одной ткани другой (И. Орт, 1910).

«Дисплазия» - регрессивное нарушение дифференцировки, проявляющееся структурным упрощением клеток или приобретением ими фенотипа более ранних стадий дифференцировки (Б. Фишер-Везельс, 1927). Причем последние могут быть объединены под термином «непрямая метаплазия», развивающаяся в результате регенерации с патологическим исходом (И.В. Давыдовский, 1961). В основе дисплазии лежит гибель дифференцированных клеток и неполная дифференцировка стволовых клеток.

В.П. Михайлов (1973) задался рядом вопросов, которые не могли быть разрешены имеющимися на тот период возможностями гистологических, гистохимических, электронно-микроскопических методов. В частности, помимо базовой неопределенности «существует ли явление (прямой) метаплазии в реальности», - каковы границы клеточной (тканевой) детерминации в эмбриогенезе и в постнатальном периоде? Каковы молекулярные механизмы метаплазии? Применим ли термин «метаплазия» к клетке? И если на вопрос о взаимопереходе фенотипа клеток в ходе онтогенеза ответ был получен еще в первой половине прошлого века (даже у амфибий этот процесс ограничен стадией гастрюляции, Гексли, да Бер, 1936), то вопрос о молекулярной природе прямой передифференцировки (трансдифференцировки) длительное время не имел содержательного решения.

Естественным продолжением уточнения концепции метаплазии стало и формирование современных представлений о возможных первопричинах «замены» тканей, обнаруживаемой при микроскопии. В качестве возможных механизмов обсуждается т.н. трансдифференцировка клеток, происходящая под индукционным воздействием различных факторов микроокружения, дифференцировка циркулирующих в крови клеток после их выхода в те или иные тканевые ниши, экспансия клеток из зон, граничащих с зоной метаплазии, и активация, экспансия и дифференцировка т. н. «остаточных эмбриональных клеток».

Достижения молекулярной биологии и генетики XXI века позволили существенно расширить набор методических инструментов морфолога-исследователя и экспериментатора. Прямое перепрограммирование (прямая метаплазия) *in vitro* было осуществлено Г. Вайнтраубом (1986, 1987) при помощи индукции экспрессии гена *MyoD* в фибробластах с последующим развитием в клетках признаков рабдомиогенной дифференцировки. В настоящее время получены воспроизводимые результаты по перепрограммированию фибробластов в кардиомиоциты и *in vivo*.

Одним из лауреатов Нобелевской премии 2012 года стал С. Яманака, за «for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent» - иными словами, за открытие способа перепрограммирования одних дифференцированных (дефинитивных) клеток в другие (через возвращение к стадии плюрипотентности) при помощи методов генного трансфера в искусственных, лабораторных условиях; фактически этой методикой автор реализовал механизм т.н. непрямой метаплазии. Были установлены белки-регуляторы ранних этапов эмбрионального развития, запускающие необратимый в естественных условиях процесс клеточной (тканевой) детерминации и дифференцировки. Таким образом, с некоторыми оговорками, можно считать утвердительным ответом на вопрос и о молекулярных механизмах этого явления, и о его возможности в целом.

Однако, искусственная метаплазия отнюдь не является доказательством ее возможности в тканях живого организма в т.ч. при разворачивании патологических процессов. Часто при анализе экспериментальных и клинических данных патоморфологами упускаются различные малоизученные к сегодняшнему дню явления, в частности, - *fusion*-феномен, связанный со слиянием клеток различных видов, что создает сложности в трактовке результатов исследований, выполненных даже с применением современных

высокоразрешающих способов иммуновизуализации. Вместе с тем, выявление продуктов генов раннего эмбриогенеза, соответствующих факторам перепрограммирования *C. Яманаки* (*Oct4, Sox2, Klf4, c-myc*) в некоторых злокачественных опухолях оставляет широкое поле для исследований метаплазии, в частности, при канцерогенезе.

С учетом вышеизложенного, нуждаются в серьезной ревизии такие устоявшиеся профессиональные речевые обороты как «плоскоклеточная метаплазия», «кишечная метаплазия» и др., сформированные поверхностные представления о т.н. «эпителио-мезенхимальных переходах» в дефинитивных тканях. Следует учитывать, что нередко, явления, наблюдаемые на светооптическом уровне, вовсе не являются таковыми с позиций молекулярно-генетических, а значит и общебиологических (С.Э. Русакова и соавт, 2018; Ф.А. Индейкин и др., 2019). Первые попытки анализа современных молекулярно-генетических трактовок метаплазии выполнены (М.В. Мнихович и др., 2018), однако признать их исчерпывающими не представляется возможным.

Перспективы применения фрактального анализа для определения патологических изменений артериального русла головного мозга

Довгялло Ю.В., Вельма К.М., Горбачева Е.А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
Донецк, ДНР

Патология сердечно-сосудистой системы занимает одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости и смертности населения во всем мире. Значительный удельный вес среди сосудистой патологии имеют инсульты, частота которых в последние годы неуклонно растет [1, 2]. Все это нацеливает на поиск новых методов ранней диагностики патологии артериального русла головного мозга, в том числе на доклинической стадии.

Одним из перспективных методов оценки состояния артериального русла, в том числе – головного мозга, может стать фрактальный анализ, который позволяет количественно, а значит – объективно оценить сосудистую геометрию [3,4,5]. Современные цифровые методы визуализации артериального русла позволяют получить довольно точное представление о ходе, длине и диаметре даже самых мелких ветвей, однако отсутствие количественного эталона нормы фрактального индекса не позволяет на данный момент в полной мере использовать диагностические возможности практической медицины для установления патологических изменений в структуре и распределении артерий [6]. Суть метода фрактального анализа артериального русла состоит в определении сложности его организации, меры заполнения пространства исследуемым объектом, в данном случае, элементами артериального русла.

Цель работы. Определить количественный эталон нормы фрактального индекса для разных долей верхнелатеральной поверхности больших полушарий головного мозга.

Материалом для данного исследования послужили препараты головного мозга 30 людей обоего пола в возрасте 33-65 лет, погибших от причин, не связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Определение фрактального индекса производилось при помощи методики box counting [7].

Результаты. На первом этапе работы были определены параметры описательной статистики показателей фрактального индекса конвексительной поверхности лобной, теменной, затылочной и височной долей больших полушарий. Для статистической обработки использовались параметрические критерии, поскольку распределение частот величин изучаемого показателя соответствовало нормальному закону. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи лицензионной компьютерной программы MedStat. Установлено, что среднее значение фрактального индекса верхнелатеральной

поверхности лобной доли больших полушарий оказалось равным $1,775 \pm 0,0228$, верхнелатеральной поверхности теменной доли – $1,722 \pm 0,0213$, затылочной доли – $1,869 \pm 0,0118$, среднее значение фрактального индекса височной доли оказалось равным $1,732 \pm 0,0056$. При этом размах значений показателя фрактального индекса лобной доли составил 0,46 единиц, теменной доли – 0,41 единицы, затылочной доли – 0,27 единиц, височной доли – 0,19 единиц. Однако определенный интерес представлял вопрос наличия или отсутствия достоверных отличий между показателями фрактального индекса верхнелатеральной поверхности лобной, теменной, затылочной и височной долей. Для определения наличия или отсутствия достоверных отличий использовался параметрический критерий Стьюдента. Оказалось, что значения изучаемого показателя достоверно не отличаются на верхнелатеральной поверхности лобной и теменной долей ($p=0,156$, где p – коэффициент достоверности отличий Стьюдента, здесь и далее по тексту), лобной и височной долей ($p=0,743$), теменной и височной долей ($p=0,069$). Однако значения фрактального индекса оказались достоверно больше на верхнелатеральной поверхности затылочной доли, чем на такой же поверхности лобной, теменной и височной долей ($p < 0,05$).

Обсуждение. Фрактальный индекс – количественный показатель, а значит, артериальное русло и его геометрия на верхнелатеральной поверхности больших полушарий могут быть оценены не только визуально, но и при помощи статистических характеристик. Данный факт позволяет еще на доклинической стадии определить отклонения от нормальной структуры артерий мозга, а значит, значительно уменьшить количество острых нарушений мозгового кровообращения и снизить смертность от осложнений этого опасного состояния. Достоверно большее значение фрактального индекса поверхностного артериального русла затылочной доли от других долей может быть связано с несколькими факторами: различные источники кровоснабжения конвексимальной поверхности различных долей, функциональные отличия различных участков коры головного мозга, закономерности эмбрионального развития артерий, образующих поверхностное русло больших полушарий. Согласно литературным данным, артериальное русло головного мозга относится к магистральному типу, однако, деление русла на магистральный, промежуточный и рассыпной тип во многом происходит лишь на основании его визуальной оценки. Использование фрактального индекса для анализа артерий и принципов их распределения позволит довольно точно охарактеризовать пространственную геометрию русла и отнести его к одному из типов на основании количественных данных.

Заключение. Фрактальный анализ – развивающийся метод, использование которого ограничено отсутствием эталона нормы для функционально-различных органов или их частей. Поэтому создание такого эталона нормы представляется актуальной задачей современной медицины. Кроме того, автоматическое определение фрактального индекса при минимальном участии врача-диагноста позволит значительно усовершенствовать определение существующих отклонений со стороны артериального русла, а значит выявить существующую патологию еще на доклиническом этапе.

Литература:

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. - М., 2019. – 170 с.
2. Мировая статистика здравоохранения, 2017 г.: мониторинг показателей здоровья в отношении Целей устойчивого развития [World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018.
3. Рогуля В. О. Фрактальная геометрия в анатомии / В. О. Рогуля, С. О. Шальнев // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини" (4-5 жовтня 2018 року). – Полтава: Астрія, 2018. – С.156-162
4. Di Ieva A. Fractal analysis of microvascular networks in malignant brain tumors. Clin. Neuropathol. 2012; 31(5): 342–351. doi:10.5414/np300485

5. Gutierrez Aceves GA, Celis López MA, Alonso Vanegas M, et al. Fractal anatomy of the hippocampal formation. Surg. Radiol. Anat. 2018; 40(11):1209–1215. doi:10.1007/s00276-018-2077-2.
6. Tălu S. Fractal analysis of normal retinal vascular network. Oftalmologia. 2011; 55(4): 11–16.
7. Smitha KA, Gupta AK, Jayasree RS. Fractal analysis: fractal dimension and lacunarity from MR images for differentiating the grades of glioma. Phys. Med. Biol. 2015; 60(17): 6937–6947. doi:10.1088/0031-9155/60/17/6937.

**Экспрессия гистона H2A.Z как критерий сохранения стволовых свойств
атипичными клетками цервикальной неоплазии, ассоциированной
с ВПЧ 16 генотипа**

Ершов В.А.

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»,
Санкт-Петербург, Россия

Рак шейки матки (РШМ) занимает третье место в мировой и российской структурах онкогинекологической заболеваемости. Пик возрастных показателей смертности РШМ выявляется на 10-15 лет ранее, чем при других раковых образованиях, что делает существенным число потенциальных лет жизни, теряемых при данном заболевании. Основным этиологическим фактором РШМ считают эпителиотропный ДНК-вирус – вирус папилломы человека (ВПЧ), хотя в редких случаях определяют иной – ВПЧ-негативный путь канцерогенеза. Существующая концепция вирусного канцерогенеза для ДНК-вирусов, рассматривающая в качестве причины всех генетических изменений инфицированной клетки интеграцию вирусной ДНК в клеточную ДНК, не нашла однозначного подтверждения. Выявление эписомной (неинтегрированной) формы ДНК ВПЧ 16 генотипа в клетках РШМ позволило предположить существование иного пути малигнизации эпителия шейки матки с более сложным биомолекулярным механизмом. Попытка свести патогенное действие ВПЧ к нарушению его жизненного цикла, приводящему к гиперпродукции ранних вирусных белков-онкогенов, не объясняет генез избирательности поражения ВПЧ эпителия шейки матки, приводящей в одних случаях к гиперпластическим изменениям, в других – к злокачественной трансформации. Требуется дальнейшего изучения роль в генезе цервикальной неоплазии поражаемых ВПЧ резервных (РК) и базальных (БК) клеток, которые являются стволовыми клетками (СК) взрослого организма, в частности, эпителия шейки матки. Олигопотентные РК служат источником развития железистого и плоского эпителия, унипотентные БК необходимы для формирования плоского эпителия. Как СК взрослого организма они способны к пролиферации, самоподдержанию, асимметричному митозу, производству большого количества дифференцированного функционального потомства, сохранению в тканевых нишах. В ходе асимметричного митоза СК, маркером которого для культивируемых клеток служит экспрессия гистона H2A.Z, происходит неравномерное распределение детерминант клеточной судьбы в двух дочерних клетках, что определяет их различную судьбу. В ходе “неслучайной” сегрегации при асимметричном делении возникает асимметрия между разделением наборов “бессмертных” и “смертных” хромосом, содержащих “молодой” набор ДНК. Вследствие этих различий одна дочерняя клетка сохраняет свойства родительской стволовой клетки, в частности, существующие ранее гистоны, и занимая ее место, переходит в фазу покоя – фазу G0, ожидая митогенного сигнала. После его получения она способна к запуску клеточного цикла с целью самовоспроизведения. Другая клетка, обогащенная недавно синтезируемыми гистонами, теряет свойства родительской стволовой клетки и, покидая нишу стволовых клеток, начинает процесс дифференцировки, в ходе которого, изменяя свою форму,

размеры, свойства межклеточной адгезии, перемещается к поверхности стратифицированного (плоского) эпителия, где спустя 28-30 дней разрушается в результате апоптоза. При симметричном митозе СК делится на две генетически идентичные клетки, которые становятся клетками-предшественниками (“progenitor cells”), размножающимися только симметричным митозом. Контрольными точками для выбора варианта деления СК стратифицированного эпителия служат 2 внешних сигнала управления этим процессом. Первым из них является продукция гена *asymmetric cell division* (ACD), ответственного за асимметричное деление клеток путем контроля изменений локализации белка ядерного митотического аппарата – *nuclear mitotic apparatus protein* (NuMA1), эффектора ориентации шпинделя. Вторым фактором служит регулятор транскрипции стратификации – ген *p63*. Сам механизм выбора варианта митоза до сих пор не изучен. СК имеют специализированное микроокружение, так называемую нишу, образованную несколькими типами взаимодействующих между собой клеток, а также внеклеточным матриксом. По мнению ряда авторов, ниша РК или “размыта” по всему цервикальному каналу или находится в области плоскоклеточного-железистого перехода шейки матки. Для БК нишу формируют базальная мембрана и подлежащие элементы стромы. После выхода из ниши СК теряют способность к асимметричному делению, теломеразную активность, тем самым, утрачивая свою “стволовость”, сохраняющуюся только при локализации в пределах собственных ниш.

Целью исследования являлось изучение экспрессии гистона H2A.Z, NuMA1 и p63 при ВПЧ16 позитивных цервикальных неоплазиях.

Проведен анализ результатов гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований 62 больных эктопиями и цервикальными неоплазиями 24-63 лет, находившихся на лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологической диспансер» с декабря 2017 по июль 2018 года. У 14 женщин верифицировали эктопию, у 8 – ЦИН I, у 2 – ЦИН II, у 16 – тяжелую дисплазию (ЦИН III), у 2 – *Ca in situ* (ЦИН III степени). Из 20 исследований инвазивного плоскоклеточного РШМ в 2-х случаях верифицировали опухоль степени злокачественности G1, в 18 – G2. У 40 женщин определили ВПЧ 16 генотипа, у 22 – комбинацию ВПЧ 16 с ВПЧ других генотипов филогенетической группы $\alpha 9$. Для иммуногистохимических исследований использовали моноклональные кроличьи антитела [EPR6172] к гистону H2A.Z, 124793 (abcam, США), моноклональные кроличьи антитела NuMA1 LS-B7380, Lot#44529 (LifeSpanBioSciencesInc, США), моноклональные мышинные антитела к p63 (7JUL) REF PA0103, LOT60851 (Leica Bond, США). Во всех случаях эктопии в резервных и базальных клетках, находящихся в интерфазе или в фазе G0, экспрессию H2A.Z, NuMA1 и p63 не обнаружили. Отсутствие гистона H2A.Z, в БК и РК характеризовало выбор СК эпителия шейки матки при эктопии симметричного варианта деления. Отрицательную реакцию на антитела к NuMA1 и p63 можно расценить как критерий завершения выбора БК и РК шейки матки своего варианта деления, с помощью которого и была осуществлена регенерация эпителия. Во всех исследованиях ЦИН I в интерфазе или в фазе G0 атипичных клеток экспрессию H2A.Z, NuMA1 и p63 не обнаружили, что может служить свидетельством выбора БК и РК эпителия шейки матки при данном варианте патологической регенерации симметричного пути деления, характерного для гиперпластического процесса. В 2-х (25 %) случаях выявили продукцию p63 в $3,77 \pm 0,68$ % РК участка резервноклеточной гиперплазии, что может служить свидетельством незавершенности выбора этими клетками способа своего деления. Во всех исследованиях ЦИН II в интерфазе или в фазе G0 атипичных клеток экспрессии H2A.Z, NuMA1 и p63 не обнаружили, что характеризует выбор атипичными клетками эпителия шейки матки при данном варианте патологической регенерации симметричного пути деления, характерного для гиперпластического процесса. Из всех исследований тяжелой дисплазии плоского эпителия (ЦИН III) шейки матки в 2-х (12,5 %) случаях в интерфазе $8,77 \pm 0,62$ % атипичных клеток определили экспрессию H2A.Z, что характеризовало использование атипичными клетками эпителия шейки матки асимметричного митоза и подтверждало наличие у них свойств стволовости. Продукция белков NuMA1 и p63 в диспластическом участке плоского эпителия в этих случаях не обнаружили. В остальных 14 (87,5 %) исследований H2A.Z отсутствовал, что характеризовало

применение атипичными клетками симметричного пути деления и позволяет рассматривать данное нарушение дифференцировки плоского эпителия шейки матки как гиперпластический процесс. Из этих наблюдений сочетанную экспрессию NuMA1 и p63 определили в 2-х (12,5 %) случаях в 33,3±5,87 % РК в участках их гиперплазии, что характеризует сохранение этими РК способности к выбору своего варианта деления. Во всех исследованиях Ca in situ (ЦИН III) в интерфазе или G0 фазе клеточного цикла в 10,48±1,12 % клеток опухолевого участка обнаружили экспрессию гистона H2A.Z, в 8,78±0,87 % из них – экспрессию NuMA1 при отрицательной реакции в них на антитела к белку p63. Экспрессия гистона H2A.Z в опухолевых клетках, по-видимому, послужила и причиной дефектов в митотической прогрессии, характеризующейся ростом митотического индекса и количеством патологических митозов. Всего из 18 исследований ЦИН III степени экспрессию гистона H2A.Z отметили в 4 (22,22 %) случаях в 9,63±0,86 % атипичных клеток. Во всех наблюдениях плоскоклеточного РШМ G1 определили отсутствие экспрессии гистона H2A.Z, NuMA1 и p63, что позволяет предположить механизм опухолевой прогрессии с помощью симметричного митоза клеток-предшественников с утратой признаков стволовости. Из всех исследований инвазивного РШМ G2 в 10 (55,56 %) случаях в 25,54±6,33 % опухолевых клеток отметили экспрессию гистона H2A.Z. Из них в 8-и (44,44 %) наблюдениях в 28,25±2,67 % клеток рака обнаружили и продукцию p63, в 6-и (33,33 %) случаях в 33,33±2,88 % клеток рака выявили белок NuMA1. В 1-м (5,56 %) исследовании в клетках одного и того же опухолевого участка наблюдали экспрессию p63 и NuMA1 в 5,95±0,98 % низкодифференцированных клеток, напоминающих по форме и морфометрическим параметрам базальные клетки многослойного плоского эпителия. Полученные результаты свидетельствуют о способности клеток инвазивного плоскоклеточного рака степени злокачественности G2 к ассиметричному и симметричному вариантам деления. Наличие экспрессии гистона H2A.Z в этих опухолевых клетках позволяет расценить их как раковые стволовые клетки, способные к самовоспроизводству, необходимому для поддержания опухоли.

Таким образом, в результате анализа проведенных исследований можно отметить, что механизм развития ЦИН связан с выбором стволовыми клетками способа своего деления. При использовании стволовыми и их дочерними атипичными клетками только симметричного митоза, характеризующегося отсутствием экспрессии гистона H2A.Z, изменения эпителия при эктопии, ЦИН I, ЦИН II и 87,5 % тяжелой дисплазии (ЦИН III), ассоциированных с ВПЧ ВКР 16, протекали как гиперпластический процесс. В 12,5 % тяжелой дисплазии и во всех Ca in situ, ассоциированных с ВПЧ ВКР 16, атипичные клетки кроме симметричного использовали и ассиметричный вариант деления, что подтверждалось экспрессией в них гистона H2A.Z. Во всех исследованиях инвазивного плоскоклеточного РШМ G1 и 44,44 % случаев рака G2, ассоциированных с ВПЧ ВКР 16, опухолевые клетки использовали симметричный митоз. В 55,56 % случаев РШМ G2 его прогрессирование осуществлялась с использованием обоих способов деления, что является одним из критериев раковых стволовых клеток.

Структурные изменения скелетных мышц у больных с длительным нарушением сознания

Забродская Ю.М., Размологова О.Ю., Скитева Е.Н., Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А.

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Поиск резервов снижения летальности, полноценной реабилитации и улучшения качества жизни пациентов, переживших критическое состояние, объясняет повышенный интерес к этой проблеме врачей разных специальностей. В свое время вдохновившись учением Н. Selye об общем адаптационном синдроме на кафедре патологической анатомии Ленинградского ГИДУВа, возглавляемой профессором О.К. Хмельницким, началась разработка аспектов танатогенеза и патологической анатомии общего адаптационного синдрома. Большой вклад в этом направлении сделан профессором Ю.А. Медведевым, который продолжил данное направление, работая уже в РНХИ им. профессором А.Л. Поленова. Были введены такие понятия, как «вегетативный дистресс синдром», «эндокринный дистресс синдром» и пр. Материалы разработок и обобщений, осуществленных в лаборатории патологической анатомии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова в 1978 – 2001 годах были изложены в монографии Ю.А. Медведева «Танатологический анализ в патологоанатомической практике». Продолжением этих работ явилось изучение клинико-морфологических системных проявлений, пато- и морфогенеза изменений мышц у пациентов, находящихся в длительном бессознательном состоянии. Мышечная слабость представляет самостоятельно выделенный синдром, тесно связанный с терминами "полинейропатия критических состояний" и "миопатия критических состояний". На клинических примерах показано, что у нейрореанимационных больных мышечная слабость не является следствием истинной полинейропатии критических состояний, а только возможным последующим состоянием, развитие которого может рассматриваться как адаптационная реакция организма. У получающих интенсивную терапию больных, в том числе с грубыми стойкими нарушениями функций центральной нервной системы, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму или внутричерепное кровоизлияние, наблюдается приобретенная неспецифическая сопутствующая диагнозу мышечная слабость. Последние десятилетия, благодаря совершенствованию методов интенсивной терапии, все больше пациентов с тяжелым поражением головного мозга переходит из состояния комы в различные категории нарушений сознания и двигательных функций. Успехи нейрореанимации в данном направлении стимулируют поиск путей прогнозирования реабилитационного потенциала у данной категории пациентов. Наряду с биохимическими изменениями и возможными маркерами критических состояний, исследования показывают, что у части пациентов с этой патологией наблюдается также поражение мышц в виде нарушения цитоархитектоники и некроза мышечных волокон, присутствует дистальная аксональная дегенерация моторных и сенсорных волокон. Нарастающая потеря мышечной массы с развитием атрофии и контрактур является значительным отягощающим фактором.

Целью нашего исследования было дать характеристику патоморфологических изменений в скелетных мышцах у лиц, находящихся в длительном бессознательном состоянии.

Материал и методы: 56 биопсий скелетных мышц у 16 реанимационных больных с различной патологией с длительным нарушением сознания, перенесшие критическое состояние. Исследуемую группу составили пациенты с опухолями головного мозга - 6, после разрыва аневризмы мозговой артерии - 5, с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы - 4, с постгипоксическим поражением мозга – 1. Забор мышечной ткани осуществлялся врачом-хирургом в условиях «малой хирургической операции» под местной анестезией 1%

раствором новокаина. Всем пациентам был поставлен диагноз полинейромиопатия критических состояний на основании клинических и/или электрофизиологических данных. Источником биоптатов являлись дельтовидные и передние большеберцовые мышцы. Кусочки ткани для микроскопического исследования включали в себя кожу, подкожно-жировую клетчатку, мышцу, общим объемом в среднем $0,5 \times 0,5 \times 1,0$ см. Изготавливались парафиновые блоки по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, фуксином и пикриновой кислотой по методу Ван Гизона. В дальнейшем проводилась оценка следующих микроскопических изменений в поперечнополосатой мышце: наличия и выраженности атрофии, дистрофии, миофиброза, воспаления, а также реакция сателлитных клеток, участвующих в регенерации миоцитов. Для удобства обработки полученных данных была разработана балльная оценка перечисленных выше изменений.

Результаты. В исследованной группе больных дистрофические изменения имели наиболее высокую степень выраженности. Тяжелое повреждение миоцитов встречались в 73% наблюдений, из них очаговый миолиз – в 26 случаях (46%) и некроз – в 15 (26,7%), при этом миолиз и некроз имели преимущественно диффузный мелкоочаговый характер. Атрофические изменения в той или иной степени обнаружены во всех 56 биоптатах. В 30 случаях (73%) наблюдались начальные атрофические изменения (гипотрофия) единичных миоцитов, реакция сателлитных клеток. В 12 биоптатах (21,4%) атрофия миоцитов, атрофия в сочетании со склеротическими изменениями в 3 (5,3%). Характерно, что гипо- и атрофия миоцитов в 14 наблюдениях (25%) сочетались с крайней степенью дистрофических изменений и некрозом. Миофиброз наблюдался в подавляющем числе случаев – 53 (90%). Единичные и множественные мелкие очаги миофиброза встретились в 38 случаях (67,8%), в 15 (26,7%) наблюдались единичные крупные очаги склероза в местах замещения миоцитов соединительной тканью. В 7 (12,5%) случаях наличие склероза сочеталось с очаговым миолизом и некрозом мышечной ткани. Изменения сателлитных клеток, отвечающих за восстановление и поддержание скелетной мускулатуры, выявляло снижение регенераторных реакций мышечных волокон. В 26 случаях (48%) наблюдались небольшое снижение количества сателлитных клеток и в 17 (28%) – их миграция. В 6 биоптатах (10,7%) отмечалось резкое уменьшение количества клеток, сопровождающееся некрозом мышечной ткани. В 8 биоптатах (14%) при наличии умеренно выраженных признаков атрофии и дистрофии реакция сателлитных клеток отсутствовала. Гистологические изменения в мышцах исследованной группы больных далеко не всегда были одинаковы, мозаичный характер таких изменений встречался в 60% случаев. Настоящее гистологическое исследование показало постоянство следующих морфологических изменений скелетных мышц при длительном бессознательном состоянии: тяжелая дистрофия (дегенерация) мышечных волокон в виде распространенного мелкоочагового миолиза вплоть до некротических изменений; атрофические изменения миоцитов разной степени выраженности; замещение погибших миоцитов и очагов миолиза соединительной тканью с развитием мелкоочагового и крупноочагового миофиброза; слабая реакция сателлитных клеток с тенденцией к уменьшению их количества при отсутствии морфологических признаков воспаления. Кроме того, данные изменения имеют распространенный и мозаичный характер, менее выраженный на стороне пареза.

Обсуждение. Изучение патогенеза повреждения и атрофии мышц, их возможного потенциала к восстановлению необходимы для использования полученных данных при реабилитации после тяжелого повреждения центральной нервной системы и длительном бессознательном состоянии. Важным компонентом патогенеза повреждения скелетных мышц при критических состояниях является апоптоз. Внутренний путь индукции апоптоза обусловлен повреждением внутриклеточных структур, прежде всего митохондрий и ДНК. Особое внимание уделяются белкам семейства IAP и p53. Активация p53 ведет к подавлению транскрипции генов антиапоптогенных белков (bcl2, NFκB) и активации p53-зависимой транскрипции генов проапоптогенных белков BAX и FAS). В последние годы активно изучается вопрос о потенциале циркулирующих микроРНК как биомаркеров атрофирующихся мышц, а также обсуждаются эффекты и лежащие в основе механизмы микроРНК-машинных белков, микроРНК и lncRNA при атрофии скелетных мышц. Большое

внимание уделяют клеточному сигналингу, митохондриальной дисфункции и провоспалительным факторам в патогенезе атрофии скелетных мышц. Рассматривают возможность остановки деградации белка скелетных мышц и мышечную атрофию, стимуляцию анаболических процессов. Биомолекулярные исследования указывают на влияние эпигенетических факторов, возможность использования технологии целенаправленного редактирования генома и др.

Заключение. Для больных, находящихся в длительном бессознательном состоянии характерны структурные изменения скелетных мышц, которые носят односторонний неспецифический прогрессирующий дегенеративно-атрофический характер с развитием необратимых склеротических изменений (контрактур) скелетных мышц. Данные изменения отражают системный характер патологического состояния (страдания), которое привело к полиорганному поражению, в том числе скелетных мышц. Понимание данных процессов поможет разработать стратегию профилактических и реабилитационных мероприятий, у пациентов с повреждением центральной нервной системы, сопровождающимся мышечной слабостью и атрофией скелетной мускулатуры пациентов с тяжелым повреждением головного мозга. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/2019.

Этиопатогенетическая верификация структурной эпилепсии при патоморфологическом исследовании

Забродская Ю.М., Ситовская Д.А., Соколова Т.В., Доброгорская Л.Н., Скитева Е.Н.

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Поиск причин возникновения эпилепсии, изучение эпилептогенеза и внедрение в практику новых эффективных методов её коррекции являются одними из важнейших задач современной неврологии. До сих пор нет патогенетического лечения эпилепсии, используется только симптоматическая терапия, и нет возможности предотвратить развитие данной патологии. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ), или лекарственно устойчивая, рефрактерная, эпилепсия составляет примерно 40% от всех случаев заболевания эпилепсией. Наиболее частый ее тип – очаговая височная эпилепсия (примерно 80% случаев). В условиях отсутствия действенного медикаментозного лечения единственно эффективным, но в тоже время и наиболее радикальным, является хирургическое вмешательство, при котором изолируется и удаляется поражённый участок мозга и может помочь избавиться от эпилептических приступов. При этом положительный результат регистрируется только у 50-70% пациентов, у 20% больных хирургическое лечение приносит лишь незначительное улучшение, и в 10% случаев отмечается полное отсутствие эффекта от операции. Кроме того, только 20% людей с ФРЭ имеют показания для нейрохирургического лечения, у остальных же пациентов заболевание приобретает прогрессирующий характер, приводящий к когнитивным дефектам, глубокой инвалидности и социальной дезадаптации (Neligan A. et al., 2012). Данные дооперационной нейровизуализации и гистологическая картина биоптатов, полученных во время операций из зоны эпилептической активности височных долей, очень разнообразны: нарушения кортикального развития (дизэмбриогенетические нарушения строения коры головного мозга), так называемый склероз гиппокампа (СГ), опухоли головного мозга, сосудистые мальформации, ишемические, посттравматические, постинфекционные и различные послеоперационные изменения. Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) наиболее часто ассоциируются с фармакорезистентной структурной эпилепсией, в том числе МР-негативной или бывшей криптогенной. ФКД являются разновидностью нарушения

развития коры головного мозга в результате аномальной пролиферации нейронов и глии, вследствие нарушения нейрональной миграции и патологии постмиграционного развития. Они характеризуется триадой гистологических признаков: нарушением формирования слоёв коры больших полушарий (дисламацией) (I тип), наличием дисморфных нейронов и баллонных клеток (II тип). ФКД III типа представляют собой сочетание нарушения кортикальной ламинации с другими локальными патологическими изменениями в головном мозге. Наиболее частый вариант – сочетание кортикальной дисплазии со СГ. (Blümcke I., 2013). Склероз гиппокампа является часто встречаемым морфологическим субстратом при височной эпилепсии и характеризуется нарушениями клеточного строения гиппокампа – гибелью нейронов и глиозом (Wieser H.-G., 2004). Однако при эпилепсии разного происхождения значительные структурные изменения описывают не только в сером, но и в белом веществе головного мозга. Демиелинизация, ангиопатия, микрокистозная трансформация белого вещества, а также клеточный глиоз, которые обычно описывают в эпилептических очагах, были выделены О.Н. Гайковой (2001) в синдром "эпилептической лейкоэнцефалопатии" (ЭЛЭП). Современный подход к изучению этиопатогенеза различных заболеваний включает исследование генетической основы и продуктов их работы, частью которой является протеомика. Полиморфность проявлений эпилепсии, трансформация одних видов эпилепсий в другие, а также существование фармакорезистентных форм, определяют сложность диагностики и влекут за собой неправильную тактику лечения [сообщение комиссии ILAE, 2004] Подобная ситуация убедительно демонстрирует необходимость поиска новых методологических подходов для патогенетической базы, необходимой для разработки новых медикаментозных методов лечения, поскольку в настоящее время при рефрактерной эпилепсии основным является хирургический метод.

Цель исследования. Изучить изменения височной доли с помощью методов, используемых в патоморфологии в зоне электрофизиологической активности (эпилептических очагов) у больных, оперированных по поводу ФРЭ. Определить возможность использования тканевых образцов эпилептических очагов для исследования протеомики фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ).

Материалы и методы. Исследован биопсийный материал фрагментов височной доли и гиппокампа, полученный интраоперационно от 16 пациентов с локально обусловленной ФРЭ в возрасте от 21 до 54 лет (средний возраст 25 лет), оперированных в РНХИ им. профессора А.Л. Поленова по поводу очаговой ФРЭ. Из них 9 женщин и 7 мужчин. Время от начала заболевания до оперативного вмешательства составляло от 1 года до 25 лет, в среднем – 11,4 лет. У 2 отмечалось тяжелое течение с эпизодами эпилептического статуса. Все операции были проведены под электрофизиологическим контролем для точного определения зоны эпилептической активности. Удаленные фрагменты височной доли и гиппокампа фиксировали в 10% забуференном формалине, обезвоживали спиртами возрастающей концентрации стандартным способом и заливали в парафин. Изучались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, толуидиновым синим по методу Ниссля, по Шпильмейеру на миелин, а также результаты иммуногистохимических (ИГХ) реакций. ИГХ методом определяли глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), виментин (Vimentin), нейрофиламенты (NF), caspase-3 – антитела фирмы Dako (Дания), система визуализации EnVision.

Результаты и обсуждение. При гистологическом исследовании фрагментов височной доли и гиппокампа в зоне эпилептической активности был выявлен комплекс разнообразных изменений, отражающий сложные патогенетические взаимодействия, развивающиеся при формировании эпилептического очага. Структурное поражение мозга захватывало как серое, так и белое вещество. Обнаруженные изменения относились к нарушениям развития коры головного мозга и к процессам вторичного характера. Были выявлены фокальная кортикальная дисплазия в 87,5% (14) случаев; в 100% – гетеротопия нейронов в белое вещество; реактивно-деструктивные изменения нейронов – 100%; эпилептическая лейкоэнцефалопатия (демиелинизация, микрокисты, склероз и дистония сосудов, глиоз) – 100%, атрофия коры – 12,5%, «склероз» гиппокампа – 20% (2 из 10 исследованных). При

иммуногистохимическом исследовании диморфные нейроны экспрессировали нейрофиламенты, в отличие от обычных нейронов коры. Накопление нейрофиламентов в дисморфных нейронах – нарушение метаболизма и белкового состава клетки. В измененных участках экспрессия белка S100 выявлялись во всех структурах головного мозга, в коре подчеркивая форму тела нейронов, кроме того интенсивность окраски ярко выражена в цитоплазме нейронов белого вещества с глиозом. GFAP-положительная реакция отмечалась в фиброзных астроцитах коры, выявляя неравномерное распределение этих клеток с участками интенсивного скопления и участками их отсутствия. Обращало на себя наиболее выраженная реакция GFAP в астроцитах субкортикальной зоны. Обнаруживались Vim-положительные клетки с умеренной степенью интенсивности окрашивания в коре и слабо положительная реакция клеток в белом веществе головного мозга в очагах глиоза. Установленное изменение экспрессии белков S100, Vim, GFAP глиоцитов свидетельствует об активации глиальных элементов в эпилептических очагах при локально обусловленной фармакорезистентной эпилепсии, которая может являться результатом повреждения ткани в очаге эпилептической активности. Во всех случаях у больных с эпилепсией выявлена экспрессия caspase-3 в глиоцитах и нейронах с преимущественной локализацией в коре височной доли. Изучение механизмов, которые приводят к развитию эпилепсии, является областью активных исследований. Именно неоднородность структурных поражений и наличие существенных различий в функциональном и молекулярно-биологическом состоянии клеток могут играть ключевую роль не только в патогенезе эпилепсии, но и в формировании нечувствительности к медикаментозной терапии, а также в определении прогноза заболевания. Прогрессирование болезни от «эпилептического нейрона» к «эпилептическому мозгу», нарастание психических и когнитивных нарушений остаются до сих пор неразрешимой проблемой эпилептологии. Приведенные выше данные указывают на разнородность и сложность этио-патогенетических взаимодействий, которые находят отражение в морфогенезе структурных изменений, верифицированных в зоне эпилептической активности (эпилептическом очаге) при формировании устойчивой эпилептической системы. Глио-нейрональный апоптоз может влиять на прогрессирование заболевания, создавая условия для развития эпилептического статуса и когнитивных расстройств. Современный подход к изучению этиопатогенеза различных заболеваний включает исследование генетической основы и продуктов их работы. На патоморфологическом материале с помощью современных методов (например, иммуногистохимия), возможно оценить разные уровни развития болезни.

Заключение. При патоморфологическом исследовании биоптатов височной доли и гиппокампа в зоне эпилептических очагов при фармакорезистентной эпилепсии выявлено сочетание различных патологических процессов как диспластического характера, так и вторичного дегенеративно-дистрофического (лейкоэнцефалопатия, реактивно-деструктивные изменения нейронов), сопровождающееся развитием заместительного глиоза и атрофии, в том числе и гиппокампальной формации. С помощью патоморфологических методов стало возможным оценить патоморфологическую гетерогенность эпилептических очагов, сложность этио-патогенетических взаимодействий, полиморфность проявлений эпилепсии, а также индивидуальный характер формирования эпилептической системы, что требует дальнейшего интегрального подхода для понимания пато- и морфогенеза становления эпилептической системы. Изменения экспрессии генов нейроспецифических белков в эпилептическом очаге могут являться выходом на генетические повреждения при эпилепсии, что позволит найти новые пути эпилептогенеза и разработки новых подходов в лечении эпилепсии.

Постгеномные исследования в персонализированной медицине: роль патолога

Иванцов А.О.^{1,2}, Насыров Р.А.²

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

2. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Открытие структуры ДНК в 1953 году стала поворотным моментом в развитии биологии, за результаты этого исследования Фрэнсису Крику, Джеймсу Уотсону и Морису Уилкинсу в 1962 году была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. Позже были открыты гены, которые в норме оказывают активирующее влияние на процессы деления клеток или препятствуют их гибели, а в опухолях активируются, в следствие чего опухолевая клетка приобретает способность к неконтролируемому размножению. Кроме того, в настоящее время известно о роли антионкогенов, которые в норме подавляют процесс деления клеток или способствуют их гибели, а в опухоли сдерживающий эффект подобных генов отсутствует, тем самым, провоцируется рост опухолевых масс. Эти события определили направление фундаментальных исследований в современной онкологии. В 1990 году был создан международный научно-исследовательский «Проект человеческого геном», главной целью которого было определение нуклеотидной последовательности ДНК и идентификации генов человеческого генома. Успешное завершение проекта состоялось в 2003 году. После окончательной расшифровки генома наступила постгеномная эра. В настоящее время наиболее часто для молекулярного тестирования используются универсальные технологии полимеразной цепной реакции и секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing). Полученные сведения о структуре и регуляции генов в сочетании с информационными технологиями позволили создать принципиально новые подходы к диагностике и лечению злокачественных опухолей человека. Наблюдается переход от фундаментальных молекулярных исследований к комплексным проектам с использованием «омиксных» технологий. Изучение исследуемого молекулярного фактора происходит на последовательности уровней геном-эпигеном-транскриптом-протеом-метаболом-феном. Феном – совокупность фенотипов организма. В современных онкологических исследованиях с участием генетика, биоинформатика, онколога, патологоанатом занимается определённое место для изучения фенотипических черт патологического процесса. Например, EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор на мембране клетки, который активируется при связывании с эпидермальным фактором роста (EGF). Взаимодействие эпидермального фактора роста с рецептором запускает внутри клеток последовательность биохимических реакций, приводящих к делению и росту опухоли, а также к усилению процессов инвазии (прорастания в окружающие ткани), патологического ангиогенеза (образования новых сосудов в опухоли) и метастазирования. Рецептор EGFR кодируется геном *EGFR*. В случае мутации гена EGFR изменяется структура рецептора, и он перестаёт нуждаться во взаимодействии с ростовым фактором EGF для активации. Вследствие этого в клетках с мутацией стимулирующие деление сигналы передаются непрерывно, что способствует росту опухоли. Ключевой фенотипической чертой опухоли лёгкого, в которых обнаруживают активирующие мутации гена *EGFR*, является гистологический тип новообразования - аденокарцинома. В практической онкологии, установление диагноза «аденокарцинома лёгкого» влечёт определённый набор диагностических молекулярных тестов, а в случае установления мутации гена *EGFR* следует назначение высокоэффективных ингибиторов тирозинкиназ. Тем самым достигается индивидуализированный подход в лечении онкологических больных. Другой пример, ген *BRC1* играет ключевую роль в поддержании целостности генома, в процессах репарации ДНК. Наследственные мутации в этом гене приводят к синтезу укороченного белка, который не может правильно выполнять свои функции. Известно, что уже после нескольких циклов неоадьювантной платинасодержащей

химиотерапии BRCA1-ассоциированного рака яичника происходит замещение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток BRCA1-профицитными клонами. Это наблюдение объясняет низкую частоту полных морфологических регрессов и высокий риск рецидива заболевания при карциномах яичника. Феномен быстрой селекции клеток с сохранной функцией гена *BRCA1* был подтверждён в исследовании несколькими молекулярно-генетическими методами (ПЦР в реальном времени, цифровая капельная ПЦР). Кроме того, дополнительно статус *BRCA1* в опухолевых клетках карциномы яичника был определён с помощью патоморфологического метода - флюоресцентной гибридизации *in situ* и с использованием специфических зондов к мутированному гену *BRCA1*. Тем самым, морфологический метод оценки статуса *BRCA1* являлся подтверждением факта селекции опухоли в исследовании и исключал ошибочность достигнутых генетических результатов.

Таким образом, постгеномные технологии в онкологии позволяют изучать механизмы канцерогенеза, что приводит к совершенствованию диагностических алгоритмов, созданию новых подходов терапии опухолей человека, в которых стратегия лечения строится на сведениях об индивидуальных генетических особенностях опухолевых клеток. Для проведения комплексных исследований в онкологии создаются научные коллективы, в которых решения некоторых поставленных задач находятся в пределах компетенции патологоанатома.

Современные методы в клиничко-морфологической диагностике острого деструктивного панкреатита

Имаева А.К.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Уфа, Россия

В группе острой хирургической патологии органов брюшной полости острый панкреатит является одним из самых частых заболеваний [1, 3]. Грозные осложнения острого панкреатита в виде панкреатогенного шока, аррозивных кровотечений из ложа поджелудочной железы, флегмоны, сепсис являются причиной смерти больных, по данным разных авторов от 20 до 90%. Современная диагностика включает лабораторные, инструментальные, морфологические и молекулярные методы [2, 4]. Предупреждение смертельных осложнений представляется очень актуальной проблемой.

Был проведен клиничко-морфологический анализ клинических, лабораторных данных из медицинских карт 283 больных панкреонекрозом. Изучению подверглись кусочки тканей, удаленных во время оперативных вмешательств у части больных. Проводилось морфометрическое, микробиологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани поджелудочной железы при остром панкреатите. Кроме того, у части больных производился забор крови на молекулярно-генетическое исследование с целью выявления генетической предрасположенности к развитию тяжелых форм острого панкреатита. Анализ медицинских карт показал, что наиболее частой причиной развития заболевания явилось наличие желчекаменной болезни, злоупотребление алкоголем, наличие тяжелых фоновых сосудистых и эндокринных заболеваний, травмы поджелудочной железы. С случае механического препятствия попадания желчи в двенадцатиперстную кишку, попадание ее в панкреатический проток активирует панкреатический сок. Данный факт приводит к разрушению протоковой системы поджелудочной железы и развитию некроза её паренхимы. В результате алкогольной интоксикации происходит резкое нарушение жирового обмена, развивается первичная гиперлипидемия, которая играет важную роль в патогенезе острого панкреатита. При этом нарушается транскапиллярный обмен, и алкоголь оказывает токсическое действие на стенку кровеносных сосудов. В первые сутки от начала заболевания,

в общем анализе крови у этих больных были обнаружены более высокие показатели эритроцитов и гемоглобина, что может свидетельствовать о сгущении крови. При развитии кровотечения показатели красной крови значительно снижались. Присоединение вторичной инфекции характеризовалось значительным лейкоцитозом, повышением СОЭ, выявлялась гипопротейемия, высокие показатели билирубина и азотистых шлаков. В результатах ультразвукового и компьютерного томографического исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства при развитии деструктивных форм острого панкреатита выявляли наличие выпота в брюшной полости и полости малого сальника. Сама ткань поджелудочной железы характеризовалась неоднородностью, увеличивались ее размеры. Также отмечалось изменение структуры окружающей жировой ткани с признаками отека и воспалительной инфильтрации. При макроскопическом исследовании в брюшной полости выявляли выпот с геморрагическим компонентом. Нередко обнаруживались очаги жирового некроза. В полости малой сальниковой сумки, определяли скопление мутной жидкости, пятна стеатонекроза. Поджелудочная железа была отечной, полнокровной. В зависимости от клинико-морфологической формы острого деструктивного панкреатита (жировой, геморрагической, гнойно-некротической) в ткани железы обнаруживали очаги жирового некроза, геморрагического пропитывания, либо очаги гнойного воспаления, нередко с формированием абсцессов. Исследование гистологических препаратов выявило массивные поля некроза ткани поджелудочной железы и нейтрофильной инфильтрации. В прилежащей жировой ткани обнаруживался выраженный отек, очаги некроза и скопления лейкоцитов, полнокровные сосуды, очаги кровоизлияний. Кроме поджелудочной железы, гистологическому исследованию подвергались и другие внутренние органы. В печени выявлялись полнокровные центральные вен с очагами кровоизлияний, расширенные портальные тракты с редкими очагами лимфоцитарной инфильтрации, в гепатоцитах – дистрофические изменения. В легких обнаруживали признаки альвеолярного отека. В остальных внутренних органах присутствовали явления неравномерного кровенаполнения, дистрофические изменения паренхиматозных элементов. В случаях, сопровождавшихся осложнениями в виде шока, паренхиматозные структуры претерпевали некробиотические изменения, в строме нередко выявляли очаги геморрагического пропитывания. Иммуногистохимическое исследование кусочков поджелудочной железы, извлеченных во время оперативных вмешательств, выявило выраженную экспрессию Caspasa-3 в панкреатоцитах, Ki-67 в ядрах ациноцитов и эпителия протоков, bcl-2 эпителии протоков и эпителии эндотелиоцитов кровеносных сосудов. Бактериологическому исследованию подвергались выпоты брюшной полости, малого сальника. В основном высевались грамотрицательные микроорганизмы из семейства Enterobacteriaceae. Чаще определялись *Ps. Aeruginosa* (27,6%), *Proteus* (9,9%), *Enterobacter spp.* (11,9%). Часто (18,7%) из ложа органа высевалась ассоциация микроорганизмов. Исследование крови больных на предмет предрасположенности к развитию острого панкреатита с учетом национальной и гендерной принадлежности выявил следующее. Наличие генотипа Arg/Arg у пациентов русской национальности является фактором повышенного риска развития заболевания. Обнаружение у больных женского пола носительства аллеля Lys и генотипа Glu/Lys в гене *ALDH2* определяет тенденцию к повышенному риску развития острого панкреатита у жителей данного региона. Обнаружение в гене *CFTR* мутации Phe508del сопряжено с развитием деструктивных форм панкреатита.

Таким образом, диагностика острого панкреатита, основанная на применении современных методов, включая инструментальные, морфологические и молекулярно-генетические, позволяет своевременно выявить вероятность развития деструктивных форм заболевания, а также провести профилактику осложнений.

Литература:

1. Александрова А.К., Мотина М.П., Чунчиев И.Д. Диагностика и оценка эффективности лечения острого панкреатита. Научно-методический электронный журнал “Концепт”. 2017; Т. 2: 371–375. URL: <http://e-koncept.ru/2017/570074.htm>.

2. Майоров В.М., Дундаров З.А. Морфологические закономерности поражения и распространения деструктивного процесса в забрюшинном пространстве при тяжелом остром некротическом панкреатите по данным аутопсии. *Новости хирургии*. 2015; 4: 385-390.

3. Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А. Острый панкреатит: Актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016; 15(2): 78-84.

4. Whitcomb D.C. Framework for interpretation of genetic variations in pancreatitis patients // *Front. Physiol.* 2012; V.3: 1-6. doi:10.3389/fphys.2012.00440.

Новое в классификации, дефинициях и кодировке ишемических болезней сердца

Кактурский Л.В.

ФГБНУ «НИИ морфологии человека», Москва, Россия

Современные дефиниции, классификации и критерии клинической диагностики инфаркта миокарда (ИМ) основаны на результатах 3-го и 4-го международных консенсусов (2012 и 2018 гг.), достигнутых Европейским обществом кардиологов, Американским колледжем кардиологов, Американской ассоциацией сердца и Всемирной Федерацией сердца. Согласно 3-му консенсусу, предложена новая классификация острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) с выделением пяти типов ИМ:

ТИП 1 Спонтанный инфаркт миокарда, вызванный ишемией, возникшей в результате надрыва атеросклеротической бляшки или ее разрыва

ТИП 2 Вторичный инфаркт миокарда, возникший на фоне ишемии, в результате нарушения баланса между поступлением и потреблением кислорода

ТИП 3 Внезапная сердечная смерть с клиникой ишемии миокарда, когда показатели кардиоспецифических биомаркеров недоступны

ТИП 4 Инфаркт миокарда, связанный с чрескожным коронарным вмешательством

- тип 4а – ИМ при чрескожных процедурах на коронарных артериях
- тип 4б – ИМ при тромбозе стента коронарной артерии

ТИП 5 Инфаркт миокарда, связанный с аортокоронарным шунтированием

Общим знаменателем для всех пяти типов ИМ является острая ишемия миокарда, приводящая к некротическим изменениям, но причины её возникновения неодинаковы. При 1-м типе ИМ ишемия связана с обструкцией коронарных артерий сердца, вызванной нарушением целостности атеросклеротической бляшки. Эти бляшки получили название нестабильных вследствие структурных особенностей, предрасполагающих к их разрыву в исходе спазма коронарной артерии. К этим структурным особенностям относятся: крупное липидное ядро, воспалительная реакция и разрушение коллагеновых волокон в соединительнотканной покрывке бляшки. Разрушение коллагенового каркаса бляшки обусловлено действием матриксных металлопротеиназ, активирующихся под влиянием липопротеинов низкой плотности. Таким образом, нестабильная атеросклеротическая бляшка коронарной артерии с признаками её деструкции является ведущим критерием для отнесения ИМ к первому типу.

При ИМ 2-го типа деструкция нестабильной атеросклеротической бляшки не наблюдается, хотя коронарный атеросклероз не исключен. Главным критерием этого типа инфаркта является дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и недостаточным его поступлением с кровотоком. Такие ситуации возникают часто у тяжелобольных онкологического и онкогематологического профиля, при тяжелой ургентной и экстремальной патологии. В качестве примера – ИМ, возникающий на фоне язвенного кровотечения. Раньше такие типы инфаркта расценивались как самостоятельное основное заболевание, теперь их принято относить в структуре диагноза к осложнениям.

ИМ 3-го типа связан с внезапной сердечной смертью и его критерии, к сожалению, недостаточно четко определены, так как прижизненные показатели кардиоспецифических биомаркеров недоступны, и здесь главную роль в его верификации играют результаты вскрытия. С внезапной сердечной смертью может быть связан ИМ 1-го типа, если на вскрытии обнаруживается деструкция нестабильной атеросклеротической бляшки коронарной артерии. Это может быть также ИМ 2-го типа с вышеперечисленными его критериями. И, наконец, при исключении первых двух типов инфаркта и подтверждении острой ишемии миокарда в диагнозе имеет право фигурировать ИМ 3-го типа.

ИМ 4-го и 5-го типа связаны с осложнениями вследствие инструментальных и хирургических вмешательств на коронарных артериях. ИМ 1-го, 4-го и 5-го типов в диагнозе всегда помещаются в рубрику основного заболевания.

При статистическом учете ИМ его шифруют согласно МКБ-10 кодом I21. Версии МКБ-10, начиная с 2016 г., запрещают использование рубрики кодов I22 для посмертных диагнозов любых форм ИМ (коды I22 разрешено применять только для прижизненных диагнозов рецидивов ИМ).

Острые формы ишемии миокарда, обусловленные нарушением коронарного кровотока, шифруют кодом I24.8 – острая коронарная недостаточность, которую в диагнозе помещают в рубрику основного заболевания, рассматривая её либо как раннюю (ишемическую) стадию ИМ 1-го типа, либо (при отсутствии деструктивной атеросклеротической бляшки) как ИМ 3-го типа. Термин «Острый коронарный синдром» в патологоанатомическом диагнозе вообще не используется, и в настоящее время, согласно решению Всероссийского общества кардиологов, рассматривается как обобщенное понятие, объединяющее все острые формы ИБС.

Шифр кода МКБ-10 I46.1 – внезапная сердечная смерть – не рекомендуется к употреблению в диагнозе, так как это обобщенное понятие, а не самостоятельная нозологическая единица. С внезапной сердечной смертью связан целый ряд разных форм патологии сердца: наиболее часто это острая коронарная смерть, обусловленная ИБС, далее – миокардиты, кардиомиопатии, пороки развития сердца и сосудов, аритмические синдромы (синдром удлинения интервала Q–T, синдром Brugada) и др., следовательно, при кодировании внезапной сердечной смерти следует обязательно идентифицировать конкретную форму патологии, вызвавшую летальный исход.

Методические рекомендации ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения (Вайсман Д.Ш. «Руководство по использованию Международной классификации болезней в практике врача»: в 2-х томах. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2013), согласно которым «*при сочетании острой или повторного инфаркта миокарда со злокачественным новообразованием, сахарным диабетом или бронхиальной астмой первоначальной причиной смерти считают эти заболевания, а инфаркты миокарда – их осложнениями*», следует рассматривать критически, так как во всех случаях ИМ 1-го типа, согласно международным требованиям, является самостоятельной нозологией и не может расцениваться как осложнение.

В рекомендациях 4-го международного консенсуса (*European Heart Journal. 2018, 00, 1–33*) предлагается в качестве отдельной проблемы, не относящейся к ИМ, рассматривать «повреждения миокарда», которые возникают на фоне кардиохирургических и некардиохирургических вмешательств. Термин «повреждения миокарда» следует использовать, согласно этим рекомендациям, при повышении сердечного тропонина выше 99-го процентиля верхнего референсного предела. В свете этого перед морфологами стоит задача уточнить структурные критерии, отличающие коронарогенные повреждения миокарда от некоронарогенных. Известные признаки тех и других, к сожалению, пока недостаточно четкие.

Что касается нововведений относительно хронических форм ИБС, то здесь следует отметить следующее. Многие годы среди хронических форм ИБС доминировала рубрика I25.1 (атеросклеротический кардиосклероз, диффузно-мелкокачественный кардиосклероз), причем у нас в стране показатели частоты этой формы ИБС зашкаливали в сравнении с другими странами. Выяснилось, что нередко под этой рубрикой ошибочно хоронят больных, погибших

в результате острой коронарной смерти, то есть, острая форма ИБС кодируется рубрикой хронической формы. Это, естественно, неправильно и искажает статистику смертности. В настоящее время рубрика I25.1 в случаях летального исхода в патологоанатомическом диагнозе не используется, она употребляется только в прижизненной диагностике. В случаях смерти, вызванной декомпенсацией сердечной деятельности в результате кардиосклероза, что документируется дилатацией полостей сердца, признаками ХСН (мускатная печень, цианотическая индурация селезенки, водянка полостей и др.), используется шифр МКБ-10 I25.5 – ишемическая кардиомиопатия.

Относительно рубрики I25.2 – постинфарктный кардиосклероз – следует отметить, что она для патологоанатомического диагноза в настоящее время не используется. Случаи летального исхода, вызванные рубцовыми изменениями в сердце, шифруются теперь кодом I25.8.

В заключение следует отметить, что названные изменения рубрификации случаев смерти от разных форм ИБС рекомендованы международными дополнениями к МКБ-10, которые до нас, к сожалению, своевременно не доходят, что не исключает необходимости их принятия к руководству.

Дивергентная дифференцировка эпителия целомического типа: молекулярный профиль и его связь с гистогенезом рака яичника

Кошелева Д.В., Борискин Н.В., Деев Р.В.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

ООО «ЮНИМ», Москва, Россия

Актуальность. На сегодняшний день одной из насущных проблем для онкологов всего медицинского сообщества остается рак яичников. Эта гетерогенная группа опухолей уже на протяжении более 30 лет ассоциируется с незначительными успехами по отдаленным результатам лечения, несмотря на стабильные цифры заболеваемости. Так, в России ежегодно заболевают около 12,5 тыс. женщин, в США — более 21 тыс. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп. Пятилетняя выживаемость больных раком яичника до сих пор составляет около 45%, а пациенток, перешагнувших 10-летний рубеж, не более 15%. Это, прежде всего, обусловлено отсутствием специфичного скрининга, бессимптомным течением и, как результат, поздней диагностикой и, наконец, малой эффективностью терапии. Известно также, что при канцерогенезе зачастую реализуются эмбриональные механизмы дифференцировки тканевых зачатков. В связи с этим анализ молекулярно-генетических основ дифференцировки зачатков развития яичника имеет большое значение при изучении опухолей этого органа.

Цель. Изучение современных научных представлений об этапах дивергентной дифференцировки целомического эпителия (ЦЭ), а также факторов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов.

Материалы и методы. Проведен поиск обзорных и оригинальных научных статей по ключевым словам: «целомический эпителий, дифференцировка эпителиоцитов, рак яичника, фолликулогенез, мезотелий, поверхностный эпителий яичника, adrenocortical cancer, seminiferous tubules, secondary Müllerian system» в поисковых системах elibrary.ru, PubMed.

Полученные результаты. Путем изучения литературы было выяснено, что эмбриональный целомический эпителий имеет мезодермальное (целонефродермальное) происхождение. Целомический тип эпителия развивается из материала внутренней выстилки

сплахнотомы, формирующего целом (вторичную полость тела). Наиболее характерным эпителием среди тканей данного типа является мезотелий (покрывает серозные оболочки).

К целомическим эпителиям также относятся фолликулярный, поверхностный эпителий яичников, эпителии матки и маточных труб, эпителиосперматогенный слой извитых семенных канальцев (клетки Сертоли), а также эпителий коры надпочечников. Каждая из этих тканевых разновидностей характеризуется специфическими особенностями детерминации, пролиферации, дифференцировки и взаимодействия клеток, некоторые из которых представлены ниже.

Мезотелий и его производные. В клетках мезотелия выявляют: vimentin, ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1 типа), молекулы CD44 и цитокератины: CK8, CK 18, CK 19, CK 7, CK 5, CK 14, CK 17, CA-125. Имеются данные об экспрессии в мезотелии у женщин с эндометриозом генов *WNT7A* и *PAX8*.

Поверхностный эпителий яичника (ПЭЯ) в норме синтезирует множество БАВ, включая цитокины (IL-1, IL-6, M-, G- и GM-CSF), факторы роста (TGF- β , TNF α), гормоны (inhibin), маркеры стволовости (Okt4 и NANOG, ALDH1, LGR5, LEF11, CD133 и CK6B). При инвагинации в корковый слой яичника в выстилающем инклюзионные кисты эпителии - экспрессия PAX2 и PAX8, тогда как нормальный ПЭЯ PAX8 негативен.

Производные Мюллера протока:

- эпителий маточных труб. Трубные маркеры: E-cadherin, Epcam, гликопротеин OVGP1. Маркеры патологического процесса: мутация в гене *TP53*, *BRCA1/2*, утрата экспрессии PAX2, разрастание секреторных клеток (ПСК) - 30 и более подряд расположенных, пролиферация секреторных клеток (ПСК) - 10 и более подряд расположенных. В отличие от нормального эпителиа маточных труб, для которого характерно отсутствие экспрессии ALDH1A1, или фокальное слабое окрашивание, в области ПСК и ПСК отмечается выраженная ядерная и цитоплазматическая экспрессия ALDH1A1. Для β -catenin в нормальном эпителии характерно мембранное окрашивание (от умеренного до сильного), в то время как в области ПСК и ПСК отмечается выраженная ядерная и цитоплазматическая окраска. С усилением тяжести патологического процесса - утрата экспрессии ALDH1, β -catenin, Bcl-2;

- эндометрий. Важное значение имеет изменение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, инактивация гена *PTEN*, мутации в генах *K-ras* и/или *CTNNB1*, *TP53* и *Erb-b2*, которые обуславливают развитие карциномы.

Фолликулярный эпителий. Ранние этапы закладки женской гонады и формирования фолликулов детерминируются экспрессией большого количества генов: *Wnt4*, *Wt1*, *St1*, *Dax1*, *NALP5*, *OCT-4*, *ErbB2*, *ErbB3*, *vasa*, *Lin28*, *Scp3*. Факторы роста и дифференцировки: CDF1, CDF9, BMP15, FIG, Bmp2, Bmp4, Bmp8b. Ооцит-специфические белки: Gdf9 и Bmp15. Может обнаруживаться мутация в гене *TER*, что вызывает уменьшение количества первичных половых клеток и увеличение числа тератом. Маркеры гранулёзо-клеточных опухолей: CR, INHBB, AMH.

Обсуждение результатов. Наибольшее сходство в молекулярном профиле при раке яичника выявлено с производными Мюллера протока, что затрудняет диагностику и выявление первичного очага (мутации в генах *K-ras*, *CTNNB1*, *TP53*, *Erb-b2*, *BRCA1/2*).

Однако установлено, что аналогично путям PTEN-PI3K/AKT/mTOR (мутантный TP53, экспрессия IL-6, потеря BAF250a), WNT/ β -catenin (включает циклин D1 и c-MYC), RAS-/Raf/Meс/Mapk, формируются высокодифференцированный эндометриозный, муцинозный и светлоклеточные раки. Вследствие мутаций в генах *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK*, *RAD51C*, *PALB2*, *BARDI*, формируются также серозный рак высокой степени злокачественности, карциносаркома, недифференцированный рак. Серозный рак низкой степени злокачественности формируется аналогично MAPK-сигнальному пути, ввиду мутаций в *BRAF/KRAS/NRAS/ERBB2*.

Выводы. Таким образом, несмотря на разнообразие факторов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов, наблюдаются определенные сходства между производными ЦЭ как в отношении генов, детерминирующих развитие и закладку органов, так и в отношении молекулярно-генетических характеристик злокачественных

опухолей. Отмеченные закономерности имеют существенное значение для выявления и определения гистогенеза низкодифференцированных, недифференцированных, смешанных опухолей и, следовательно, способствуют подбору правильной тактики лечения пациентов с раком яичников.

Литература:

1. Адамян Л.В., Асатурова А.В., Ежова Л.С., Санникова М.В., Хабас Г.Н., Файзуллина Н.М. Экспансия секреторных клеток эпителия маточной трубы на ранних этапах патогенеза серозных карцином яичника. Архив патологии. 2017; 79(3): 10-18.
2. Асатурова А.В. Источники происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Злокачественные опухоли. 2019; 3s1: 9-14
3. Базулина Л.М., Григорук О.Г., Кравцов В.Ю., Лазарева А.Ф. Особенности использования иммуноцитохимической реакции на цитокератины при дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых плевритов и асцитов. Российский онкологический журнал. 2013; 6: 16-20.
4. Демяшкин Г.А. Морфологическая характеристика сперматогенеза в норме и при идиопатическом бесплодии (иммуногистохимический аспект)//Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2015; 4: 107-119.
5. Зенкина В.Г., Солодкова О.А. Молекулярно-генетические механизмы организации и развития яичника. Бюллетень сибирской медицины. 2018; 17 (2): 133–142.
6. Кедрова А.Г., Косый В.В., Никитин А.Г., Юрова М.В. Рак яичников: новые акценты лечения больных с платиночувствительными рецидивами. Опухоли женской репродуктивной системы. 2016; 12(3): 53-61.
7. Колдышева Е.В., Лушникова Е.Л., Махина Е.В., Молодых О.П., Пичигина А.К. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах. Фундаментальные исследования. 2014; 10(2): 420-427.
8. Bornstein S.R., Stratakis C.A., Chrousos G.P. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. Ann. Intern. Med. 1999; 130: 759—771.

Влияние ановуляторных циклов на здоровье женщины

Липова В.А., Мелиева З.Ю., Гололобова Т.В.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

В России 10-15% супружеских пар не могут реализовать свое право на родительство, чаще всего, в результате нарушений генеративной функции женщины: нарушение ритма менструального цикла, слабость желтого тела, ановуляция, аменорея и др. Установлена тесная взаимосвязь между состоянием репродуктивной системы и общим физическим здоровьем женщины репродуктивного возраста. Эндокринные заболевания могут определяться дефицитом или избытком того или иного гормона. Ранняя диагностика причин ановуляторных циклов позволяет применить таргетную терапию для нормализации метаболизма гормонов с целью снижения уровня опасных для здоровья «агрессивных» метаболитов. Используются различные пробы и тест-системы для определения количества гормонов и метаболитов в крови, моче; однако эти показатели не всегда являются залогом и прогностическим фактором созревания яйцеклетки и овуляции. Гормоны действуют на органы и ткани-мишени через мембранные рецепторы, путем прямой диффузии, через механизмы внутриклеточной передачи сигнала. В комплексной диагностике ановуляторных циклов используется метод кольпоцитологии, «гормональное» зеркало- изменение морфологии клеток эпителия верхней

трети влагалища. Подробно описаны при сравнительном изучении структуры эпителиоцитов и данных других диагностических тестов, определяющих уровень гормонов в организме. Эстрогены и прогестерон- липофильные лиганды, могут проходить через цитолемму и связываться с цитозольными или ядерными рецепторами. Щелевые контакты являются коммуникационным соединением клеток для прямой передачи химических веществ, обеспечивают межклеточные взаимоотношения при развитии и дифференцировке тканей. На мембранах соседних клеток имеются коннексоны с каналом 2-3 нм ширины, через которые проходят ионы и низкомолекулярные вещества из клетки в клетку. Все клетки организма постоянно обмениваются различной информацией, в том числе через каналы щелевых контактов. Тесное взаимодействие гормонального с иммунным статусом способствует гармоничному функционированию всего организма. Иммунный баланс, обеспечивающий контроль за Th-1 и Th-2 критичен для защиты организма от патогенной инвазии (вирусы, бактерии, грибов и др.). При ановуляторных циклах (4 варианта) имеются признаки гиперэстрогении и дефицита эстрогенов, их объединяет отсутствие лютеиновых преобразований клеток во II фазу. Отсутствие прогестерона создает условия для кумуляции эстрогенов и воздействия их на органы репродуктивной системы на протяжении всего менструального цикла и последующих за ним. В литературе имеются сведения о том, что изменения гормонального баланса создают фон для развития рака шейки матки.

Основные методы прижизненных патолого-анатомических исследований Сопоставление размера низкодифференцированных карцином яичников с клиническими стадиями развития опухолевого процесса

Мелиева З.Ю.¹, Ф.Ю. Мелиева Ф.Ю.², Гололобова Т.В.¹

1 - ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

2 - ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Стадирование опухолевого процесса, то есть выяснение точного анатомического распространения новообразования, основывается на данных клинического осмотра (рентгенография, гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, осмотр во время хирургического вмешательства, определение опухоли ассоциированного антигена АС-125 и др.) (Порханова Н.В., 2011), которые уточняются хирургическими находками при лапаротомии и ревизии брюшной полости и дополняются результатами макро- и микроскопического исследования. При этом морфолог не только верифицирует диагноз, но и принимает активное участие в определении важнейшего прогностического фактора — стадии опухолевого процесса (Нейштадт Э.Л., 2012). В связи с этим, ряд исследователей утверждают следующее принципиальное положение - необходимость обсуждения хирургом и патологоанатомом характера, особенностей роста и распространения удаленной опухоли и прогноза для больной (Жордания К И., 2014). Определение стадии карцином яичников основывается на современных требованиях об особенностях роста и распространения этих новообразований. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников метастазируют преимущественно имплантационным путем (Мелько А.И., 2006; Румянцева У.В., 2008). На первый план в клинко-морфологической картине метастазирования рака яичников выступают поражения брюшины. Чаще всего метастазы (у 70% больных) локализуются на висцеральной и париетальной брюшине, в области дугласова и пузырно-маточного пространства, а также по серозному покрову матки, широким связкам и маточным трубам. В метастатический процесс вовлекается брюшина (Новикова Е.Г., 2007; Нейштадт Э.Л., 2010) не только в зоне первичной опухоли, но и в верхних отделах брюшной полости, в частности, правая половина диафрагмы и капсулы

печени (у 10–15% больных). Через физиологические отверстия диафрагмы диссеминация опухолевых клеток распространяется на плевральную полость, которая поражается у 10–15% больных раком яичников. Излюбленным место имплантационного метастазирования раковых опухолей яичников является большой сальник, вовлекаемый в процесс у 65% больных (Черенков В.Г., 2010). Крайне важно для морфолога и клинициста знание и умение пользоваться классификациями стадирования. Из периодических изданий в настоящее время онкогинекологи и клинические патологи используют в своей работе классификации FIGO и TNM (Ожиганова И.Н., 2014). Стадирование карцином яичников, основанное на понимании особенностей их распространения и выполненное при помощи морфологических методов, является необходимым этапом диагностики, так как определяет выбор адекватного метода лечения. Неправильное определение стадии карцином яичников может стать причиной ошибки в лечении и привести к ухудшению прогноза. После неадекватных хирургических операций, часто выполняемых с помощью хирургического доступа, 30–40% больных показана повторная операция с помощью лапаротомического доступа (Бохман Я.В., 2007; Прокопенко П.Г., 2009; Чиссов В.И., 2009).

Цель исследования. Сопоставить размеры низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином яичников с клиническими стадиями развития опухолевого процесса.

Материалы и методы. Изучены результаты морфологического исследования карцином яичников, удаленных у 100 женщин при оперативном лечении в СПб ГУЗ ГКОД за период с 2000 по 2011 г. Гистологические препараты распределены на две группы: 1-я группа- 50 низкодифференцированных серозных карцином яичников (НСКЯ); 2-я группа- 50 эндометриоидных карцином яичников (ЭКЯ).

Результаты и обсуждения. Стадия карцином яичников по системам TNM/FIGO является важнейшим предиктивным и прогностическим фактором, так как позволяет определить выбор оптимального метода лечения и прогноз. В связи с этим нами было изучено распределение стадий карцином в зависимости от гистологического типа опухоли. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Гистологический тип карцином яичников и стадии опухоли.

Гистологический тип опухоли	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Всего
Серозная карцинома (I гр.)	21 (42%)	1 (2%)	23 (46%)	5 (10%)	50 (100%)
Эндометриоидная карцинома (II гр.)	20 (40%)	2 (4%)	25 (50%)	3 (6%)	50 (100%)

У больных карциномами яичников разного гистологического типа выявляются разные стадии патологического процесса. У больных низкодифференцированной серозной и эндометриоидной карциномой наблюдалась I и II стадии опухолевого роста в 44% случаев (по 22 из 50 наблюдений). В 56% случаев (28 женщин) выявлена III-IV стадия с распространением опухоли за пределы малого таза, поражением регионарных лимфатических узлов, а иногда и отдаленных внутренних органов.

К числу общепризнанных факторов, влияющих на выбор метода лечения и прогноз больных карцином яичников, относится величина опухолевого узла. В нашем материале сравнительные данные о величине первичного узла опухоли при серозной и эндометриоидной карциномах. Величина яичников при всех исследованных гистологических типах колеблется в очень широких пределах – от 2 см до 40 см в диаметре. При серозной карциноме наибольшее количество опухолей

(74% от числа всех новообразований этого гистологического типа) характеризовалось величиной от 6 до 20 см в диаметре. Опухолевые узлы меньшей величины (2-5 см) выявлялись значительно реже, и их количество составляло 20%, т.е. было в 2 раза меньше. Более крупные опухолевые узлы 21-30 см в нашем материале их количество не превышало 6%. Крупных опухолевых узлов величиной свыше 30 см в группе низкодифференцированных серозных карцином яичников не выявлено. Средняя величина опухолевых узлов низкодифференцированных серозных карцином яичников составляла 13 см. Характеризующие величина опухолевых узлов у больных с эндометриоидной карциномой яичников, существенно не отличались от аналогичных показателей при серозной карциноме. Средняя величина опухолевых узлов эндометриоидной карциномы яичника составляла 13 см в диаметре.

При сопоставлении размера узлов в НСКЯ и ЭКЯ с клиническими стадиями распространения получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 2 – Сопоставление размера карцином яичников с клиническими стадиями развития опухолевого процесса

Размеры опухоли	НСКЯ (I – II)	НСКЯ (III- IV)	ЭКЯ (I – II)	ЭКЯ (III-IV)
2-10 см	14 (28%)	19 (38%)	16 (32%)	16 (32%)
11-20 см	7 (14%)	7 (14%)	6 (12%)	10 (20%)
21-30 см	1 (2%)	2 (4%)	-	2 (4%)
Итого	22 (44%)	28 (56%)	22 (44%)	28 (56%)

Размера узлов при НСКЯ от 2 до 10 см составило при начальные (I-II) клинические стадии распространения 14 наблюдений, а поздние (III-IV) 19 наблюдений. Размеры опухолей от 11 до 20 см обнаружены начальные и поздние стадии составили по 7 наблюдений. В ЭКЯ размеры узлов от 2 до 10 см обнаружены начальные (I-II) и поздние (III-IV) клинические стадии по 16 наблюдений. При величине опухоли от 11 до 20 см в начальные стадии в 6 наблюдений, а поздние -10 наблюдений.

Заключение. Минимальные размеры встречались от 2 до 5 см встречались в 2-х группах НСКЯ в 10 наблюдений, ЭКЯ - 8 наблюдений. Размеры опухолевого узла от 6 до 10 см составили в НСКЯ 23 наблюдения, в ЭКЯ - 24 наблюдения. Макроскопическое обследование органа, пораженного опухолью, имеет большое клиническое значения, является обязательной предпосылкой для полноценного микроскопического изучения опухоли: необходимо взять кусочки из различных ее отделов в том числе внешне неизмененных участков для выявления фоновых изменений, и краев резекции для того, чтобы доказать или отвергнуть адекватность объема операции.

Выводы.

1. Ранняя стадия распространения опухоли (I и II стадии) низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином отмечается в 44% наблюдений. Отсутствие в опухоли остатков цистаденом свидетельствует о низкой степени дифференцировки опухоли с момента её возникновения (*de novo*). Поздняя стадия распространения опухоли (III и IV стадии) с наличием метастазов в региональных лимфоузлах при низкодифференцированных серозных и эндометриоидных карцином выявляется в 56% наблюдений ($p < 0,05$).

2. По результатам макроскопического анализа при размерах опухолевого узла от 2 до 10 см наблюдались серозные карциномы яичников I-II клинические стадии в 28% случаев и в 38

% - III-IV стадии. При минимальных размерах эндометриоидных опухолей выявлены как начальные, так и поздние стадии распространения карцином по 32 % наблюдений в каждой.

3. Таким образом, по величине первичного опухолевого узла невозможно судить о степени распространения опухолевого процесса.

Патоморфология перипротезной ткани коленного сустава

Мохаммади М.Т., Пашкевич Л.А., Эйсмонт О.Л., Шалатонина О.И., Малюк Б.В.,
Кандыбо И.В., Лукашевич А.А.

Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность темы. Болезни костно-мышечной системы являются одной из наиболее распространенных групп заболеваний. Наиболее эффективной и общепризнанной методикой лечения гонартроза III–IV степени является тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС), направленное на уменьшение интенсивности болевого синдрома, улучшение двигательной функции и опороспособности нижней конечности, обеспечение качества жизни пациентов. Степень удовлетворенности результатами лечения пациентов после ТЭКС составляет 75–89%, от 10 до 25% оперированных лиц предъявляют жалобы на развивающуюся неустойчивость коленного сустава, болевой синдром, в связи с этим возникает необходимость ревизии и повторного ТЭКС. В связи с постоянным ростом количества первичного ТЭКС во всем мире растет и количество ревизионного тотального эндопротезирования коленного сустава (РеТЭКС). По данным зарубежных авторов количество ревизионного эндопротезирования составляет от 7–8% до 10% от общего числа операций эндопротезирования. Несмотря на неоспоримые преимущества артропластики, в различные сроки после первичной операции по разным причинам приходится выполнять ревизионные операции.

Цель. Изучить морфологические особенности перипротезной ткани, полученные при операциях РеТЭКС, чтобы выявить возможные причины нестабильности, в дальнейшем разработать оптимальную схему выполнения РеТЭКС и определить тактику реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. Материалом для патоморфологических исследований послужили перипротезные ткани, полученные при РеТЭКС у пациентов с нестабильностью первичного эндопротеза коленного сустава. Патоморфологические исследования материала осуществлялись по общепринятой гистологической методике изучения мягкой и костной тканей. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, и по Ван Гизону. Степень выраженности общепатологических процессов (остеопороз, остеосклероз, дистрофия, воспаление, металлоз, некроз, склероглиноз, миксоматоз, кальциноз, хондроматоз и остеоматоз) оценивалась полуколичественно в трех баллах: слабо-, умеренно-, сильно выраженная.

Результаты. При гистологическом исследовании отмечается, что пространство между суставной костью и металлоконструкцией в контактной зоне комплекса «кость-металл» заполнено грануляционно-фиброзной тканью с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и переменным количеством гигантских многоядерных клеток инородных тел. В костной ткани вокруг компонентов эндопротеза возникает остеолитический процесс с остеокластическим рассасыванием губчатой кости. Формирующаяся перипротезная грануляционно-фиброзная ткань в различных наблюдениях имеет разную степень созревания соединительной ткани и плотности лимфогистиоцитарной воспалительной инфильтрации. В эндопротезированной суставной синовиальной оболочке наблюдались перипротезные синовиты разной степени выраженности и активности. Износ-индуцированный перипротезный синовит

характеризуется, прежде всего, макрофагальным инфильтратом с многоядерными гигантскими клетками типа инородных тел. Местами отмечаются очаги износ-индуцированного некроза, характеризующегося центрально расположенным фибриноидным некрозом, палисадообразно выстланным фибробластами и макрофагами. Инфекционный перипротезный синовит гистологически может подтверждаться, однако, в диагнозе инфекции перипротезной ткани, гистология является одним из элементов комплексного диагностического процесса, наряду с микробиологическими исследованиями. Для подтверждения инфекции, основное внимание уделяется обнаружению и количественной оценке наличия полиморфноядерных лейкоцитов. При этом необходимо выделить и дифференцировать субтипы гнойного воспаления в перипротезной синовиальной оболочке: – с низким содержанием полиморфноядерных лейкоцитов; – с высоким содержанием полиморфноядерных лейкоцитов; – или гнойно-абсцедирующая форма гнойного воспаления.

Выводы. При исследовании перипротезных тканей, во всех случаях имел место хронический продуктивный воспалительный процесс и, в большинстве случаев, наблюдалось накопление частиц продуктов износа эндопротеза, что сопровождалось повышением плотности макрофагов. Считаем, что перипротезный остеолит является основным фактором, приводящим к нестабильности эндопротеза. В свою очередь, основным фактором, приводящим к остеолиту является реактивное гигантоклеточное продуктивное воспаление в ответ на формирование продуктов износа компонентов импланта. Поэтому, выявление морфологических изменений в перипротезной ткани и определение характеристик частиц износа позволят уточнить причины нестабильности эндопротеза, что в свою очередь даст полезную информацию для решения соответствующих терапевтических и реабилитационных вопросов. Гистологическое исследование предоставляет важную информацию для выяснения многофакторного этиопатогенеза нестабильности эндопротеза коленного сустава. Причинами нестабильности могут быть: продукты износа первичного эндопротеза, перипротезная инфекция, иммунологическая неблагоприятная реакция организма на эндопротез (гиперчувствительная и (или) неаллергическая), системные соматические заболевания (как сахарный диабет или ревматоидный артрит), а также проблемы, связанные с патологией костной ткани (остеопороз, остеопения, остеолитиз, гетротопическая оссификация, остеонекроз или перипротезный перелом). Полученные факты показывают необходимость учитывать морфологические изменения тканей вокруг замещаемых имплантатов с целью разработки индивидуальной оптимальной схемы выполнения РеТЭКС и в дальнейшем проведения индивидуального подхода к реабилитационному мероприятию.

Патоморфологическая диагностика костных кист конечностей у детей

Мохаммади М.Т., Пашкевич Л.А., Соколовский О.А., Шпилевский И.Э.,
Лукашевич А.А.

Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность темы. Диагностика костных кист, дифференциальная диагностика их вида (простая костная киста (ПКК) или аневризальная костная киста (АКК)) с прочими кистоподобными поражениями осуществляется в настоящее время путём анализа клинических проявлений, рентгенологической картины, результатов использования прочих средств медицинской визуализации (КТ, МРТ, сцинтиграфия и др.) и современных методов компьютерной обработки результатов. Костные кисты конечностей характеризуется комплексом гистологических признаков, встречающихся с различной частотой, что вызывает определенные диагностические трудности, особенно при исследовании небольшого количества материала. Наибольшее сходство с костными кистами имеет гигантоклеточная

опухоль (ГКО), а также фиброзная дисплазия, фиброзный кортикальный дефект и энхондрома. Не во всех случаях детальный анализ клинико-рентгенологических проявлений позволяет провести дифференциальную диагностику между ними. Как правило, при костных кистах неинформативной является и пункционная биопсия – при цитологическом исследовании содержимого полости видны только «элементы крови», получить же фрагменты выстилки стенок весьма проблематично. При кистоподобных поражениях в полости, как правило, жидкого содержимого нет. Открытая биопсия же в большинстве случаев по своей травматичности мало уступает открытому удалению новообразования (т.н. «открытая биопсия с удалением патологического очага»). Установление окончательного диагноза новообразования осуществляется по результатам морфологического исследования патологических тканей.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики костных кист конечности у детей на основании изучения морфологических особенностей данных патологий и выявить их связь (корреляцию) с клинико-радиологическими проявлениями.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ данных медицинской документации, результатов рентгенологического обследования, КТ и МРТ пациентов, лечившихся в отделении травматологии и ортопедии для детей РНПЦ травматологии и ортопедии в период с 2000 г. по 2015 г. Всего в исследование были включены 239 детей, в том числе 156 (65,3%) – с костными кистами (АКК – 39; 25% и СКК – 117; 75%) и 83 (34,7%) – с различными кистоподобными новообразованиями: с единичными энхондромами – 13; 15,7%, с ГКО – 12; 14,5%, с фиброзной дисплазией – 26; 31,3% и фиброзным кортикальным дефектом (неоссифицирующей фибромой) – 32; 38,6%. Материалом для патоморфологических исследований послужили костные резектаты ткани, удаленные по поводу костных кист. Патоморфологические исследования материала осуществлялись по общепринятой гистологической методике изучения мягкой и костной тканей. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, и по Ван-Гизону.

Результаты. В большинстве случаев, ПКК представляет собой центрально-расположенную интрамедуллярную однокамерную кистозную полость, заполненную серозной или серозно-геморрагической жидкостью. Стенка данной кисты выстлана тонкой фиброваскулярной тканью. Макроскопически операционный материал в случаях ПКК, как правило, представлен мелкими фрагментами фибробластической или костной ткани. Фибробластическая часть материала на отдельных участках имеет листовидную форму толщиной менее 1 мм. Микроскопическая картина показывает, что стенка ПКК выстлана фибробластической мембраной, состоящей из тонкого слоя волокнистой соединительной ткани, с узким слоем ограничительного склеротического костного ободка. В ней могут выявляться отдельные участки остеогенеза, разрозненные гигантские клетки типа остеокластов, а также воспалительные клетки и макрофаги, нагруженные гемосидерином. Указанные реактивные изменения, особенно наличие гемосидеринового пигмента и воспалительных клеток, более выражены в наблюдениях, когда вмешательству предшествовал патологический перелом (в сроки до 9-12 месяцев до вмешательства).

АКК представляет собой доброкачественное многокамерное, кровосодержащее кистозное поражение. Отдельные полости разделяются мягкоткаными перегородками, не всегда имеющими костную основу. Операционный материал содержит красно-коричневые зернистые мягкие ткани, фрагменты спонгиозной и кортикальной кости. На разрезе видны полости различных размеров, заполненные кровью и разделенные мясистыми соединительно-ткаными перегородками. Следует отметить, что интраоперационная макроскопическая картина АКК существенно различается на различных стадиях её развития: на ранней, литической, мягкотканая оболочка очень тонкая, при ее повреждении выделяется алая кровь. На стадии стабилизации определяется сформированная, хорошо ограниченная от окружающих мягких тканей «скорлупа»; содержимое её – темная кровь. Микроскопически АКК представляет собой конгломерат кистозных полостей различных размеров, заполненных кровью и разделённых фибробластическими перегородками. В оболочках содержатся многоядерные гигантские клетки остеокластического типа, иногда видно значительное их

скопление, глыбки остеоида или вновь образованные примитивные, слабо обызвестленные костные структуры, обилие кровеносных сосудов и отложения гемосидерина. Остеогенез имеет особый характер расположения остеоидов: они незрелые, откладываются линейно, ориентированы параллельно костным стенкам. Нужно отметить, что при дифференциальном диагностике кист также исключались другие виды поражения костей, такие как гигантоклеточная опухоль, энхондрома, фиброзный кортикальный дефект, фиброзная дисплазия.

При рентгенологическом исследовании гигантоклеточной опухоли выявлялся литический компонент, кортикальный слой был истончен и разрушен. Опухоль прорастала кортикальный слой, “вздувая” кость, выходя в мягкие ткани. При морфологическом исследовании периостальная реакция выражена, визуализировалась в виде обызвестленного ободка («яичной скорлупы»). Обращало на себя внимание большое число диффузно рассеянных гигантских клеток. Отмечалось наличие круглых, овальных или полигональных одноядерных клеток, сходных с нормальными гистиоцитами, а также крупных веретенновидных стромальных элементов, большое количество митозов.

Рентгенологически энхондрома визуализировалась как литический очаг, кортикальный слой над которым истончен, имелись отдельные кальцинаты в толще образования. Морфологически в случаях энхондром опухолевая ткань имела дольчатое строение, хрящевого происхождения. Вокруг долек обнаруживалась нормальная кость с кроветворным костным мозгом. Случаи фиброзного кортикального дефекта при рентгенологическом исследовании были представлены краевыми дефектами кости с фестончатыми контурами, ограниченными замыкающей пластинкой. Под микроскопом при данном заболевании отмечалось разрастание фиброзной ткани, местами беспорядочное, иногда в виде «вихревых» фигур, между которыми располагались пенистые макрофаги, гемосидерофаги и многоядерные гигантские клетки. Рентгенологическая картина при фиброзной дисплазии была представлена округлыми очагами деструкции, с истончением и ограниченным вздутием кости, без четкого отграничения, структура их напоминала «матовое стекло». Ось поражённой кости была изменена. При морфологическом исследовании в препаратах обнаруживалась волокнистая соединительная ткань, замещающая костный мозг. В отдельных ее участках определялись малообызвестленные костные балки, образующие губчатую кость разной степени зрелости. Местами волокнистая ткань состояла из хаотично расположенных пучков зрелых коллагеновых волокон и веретенообразных клеток.

Выводы. Характерные клинико-рентгенологические проявления костных кист в большинстве случаев позволяют установить правильный диагноз. При наличии сомнений показано выполнение открытой биопсии (при наличии технической возможности – с удалением патологического очага). ПКК – как правило, однокамерный, центрально расположенный литический очаг, отграниченный узким склеротическим ободком, заполненный серозным содержимым янтарного цвета. Соединительнотканная стенка его тонкая, местами может отсутствовать, представлена одним рядом плоских клеток фибробластического типа. АКК – эксцентрично расположенный многокамерный литический очаг, обычно вызывающий булавовидное вздутие кости и содержащий кровь под давлением. Соединительнотканная стенка АКК более толстая, состоит из крупных фибробластических клеток, с большим количеством гигантских многоядерных клеток.

Клинико-лабораторно-функциональные и морфометрические параллели при диагностике инфаркта миокарда 2 типа

Муштафин Т.И., Щекин С.В., Щекин В.С.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия,

ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», Уфа, Россия

Актуальность. В настоящее время определены дефиниции критериев клинической диагностики инфаркта миокарда (ИМ) [Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., 2014; Аверков и соавт., 2019; Thygesen K. et al., 2018]. Инфаркт миокарда типа 2 (ИМТ2) следует в случаях повреждения миокарда с некрозом, сопровождающиеся дисбалансом между доставкой и потреблением кислорода в миокарде. К их числу могут быть отнесены дисфункция коронарного эндотелия, спазм коронарной артерии, тахикардия, эмболия коронарных артерий, брадикардия, анемия, дыхательная недостаточность, гипотензия и гипертензия [Thygesen K. et al., 2018]. Определяющими критериями ИМТ2 служат: 1) превышение значений кардиоспецифического биомаркера тропонин по крайней мере на одно значение > 99 –го перцентиля верхнего референсного уровня; 2) клиническая картина острой ишемии миокарда; 3) отсутствие осложненной атеросклеротической бляшки коронарной артерии. Инфаркт миокарда типа 2 зачастую носит многофакторный характер и возникает в условиях предшествующих анемий, аритмий, дыхательной и сердечной недостаточности, спазме коронарной артерии, расслоения аорты, гипертрофической кардиомиопатии [Sandoval Y et al. 2014; Uri Landes et al. 2016; Radovanovic D et al. 2017; Guangqiang Wang et al., 2019]. Многие исследователи как первопричину ИМТ2 рассматривают различные инфекции [Baron T. et al., 2015, 2016; Shah A.S. et al., 2015; Stein G.Y. et al., 2014; Sandoval Y., Thygesen K., 2017], в том числе сепсис. По данным Jaimi H. Greenslade et al. (2017) предшествующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, тахикардия с аномальными неишемическими показателями ЭКГ считают более характерными для ИМ 2 типа. При этом установление факта некроза миокарда затруднен ввиду отсутствия диагностических критериев. В соответствии с “Четвертым Универсальным определением инфаркта миокарда”, при оформлении диагноза следует предусмотреть вынесение его в рубрику “основное заболевание”. По мнению О.В. Аверкова и соавт. (2019) при отсутствии таковых критериев случаев следует регистрировать как ИМТ2 и рассматривать его как осложнение коморбидной патологии. В условиях ограниченного доступа к высокотехнологичным методам обследования (эхокардиография с контрастом, внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий, магнитно-резонансная томография с контрастом, неинвазивная КАГ, инвазивная КАГ с оценкой эндотелиальной дисфункции) при установлении диагноза ОИМ, в том числе второго типа следует выработать дополнительные морфологические критерии.

Цель исследования: определить значимые диагностические критерии 2-го типа ИМ на основе клинико-морфологических сопоставлений.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ клинико-морфологических исследований 112 человек с различными типами ИМ. Причем мужчин было 55, женщин – 56 (средний возраст 70,5±10,5). Нами изучались результаты клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования и данные секции органов. При этом ИМТ2 установлен у 27 мужчин и 31 женщин. В 53 (91%) наблюдениях в анамнезе выделялись множественные коморбидные патологии. К ним отнесены – гипертоническая болезнь (45), сахарный диабет (15), цереброваскулярные заболевания (13) и нарушения ритма сердца (10). Кратковременное пребывание в клинике имело место в 82,7% случаев. Нередко (14 случаев) выделялся коматозное состояние обследованных, что вызвало трудности в качественной диагностике ИМ. На ЭКГ установлен подъем сегмента ST в 52%, без такового в 48% наблюдений. При Эхо-КГ регистрировалась фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

По Тейхольцу она составила в среднем 46%. В ходе аутопсии (16 случаев) найден постинфарктный очаговый склероз миокарда, не обнаруженный ранее. Содержание тропонина в сыворотке крови определялся во всех случаях. Однократное определение тропонина проверялось 23 раза. Уровень сердечного биомаркера тропонин равен в среднем 794,75 нг/мл (13,37-2870 нг/мл). Концентрация КФК-МВ в сыворотке крови составляла в среднем 63,06 Ед/л (18-250 Ед/л). У 38 (65%) обследованных отмечался лейкоцитоз $15\pm 4,5 \times 10^9$ Ед/л. Alain Putot et al. (2019) утверждают, что коронароангиография (КАГ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) могут привести к ухудшению прогноза заболевания при ИМТ2. Как нам представляется, КАГ и ЧКВ целесообразно использовать при сочетании нескольких типов ИМ. Результаты клинко-анатомического анализа свидетельствуют о серьезном прогнозе развития заболевания, когда оперативное пособие (КАГ, ЧКВ) выполнялось в условиях распространенной ишемии миокарда (13 случаев). Масса сердца равнялась в среднем $494\pm 30,8$ г. Отек легких обнаружен в 46% случаев. При макроскопическом исследовании органа некроз миокарда в 21 (36%) случае составил в среднем $24,3\pm 17,56$ см². Инфаркт миокарда по локализации распределился следующим образом: передне-перегородочная область – 7, циркуляторный – 6, задне-перегородочная – 4, нижняя – 2 и по передней стенке левого желудочка 2 раза. В правом желудочке некроз миокарда не регистрировался. Наиболее часто инфаркт носил трансмуральный характер (8), остальные варианты по убывающей представлены ниже: субэндокардиальный (7), интрамуральный (5) и субэпикардиальный (1). Примечательно, субэндокардиальное расположение инфарцированной зоны было столь частым, что следует учитывать при вскрытии сердца во избежание ошибочной трактовки случая. При морфологической оценке степени атеросклеротического поражения коронарных артерий использовалась следующая градация: сужение просвета артерии до 25%, 50%, 75% [Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., 2014]. Выраженное атеросклеротическое поражение имело место в передней межжелудочковой ветви (55,6%), огибающей артерии (51,7%), правой коронарной артерии (49,1%). При микроскопическом исследовании миокарда в цитоплазме клеток выявляются скопления липофусцина, преимущественно в перинуклеарных зонах. При диффузном кардиосклерозе за счет расширения межмышечных пространств кардиомиоциты выглядели деформированными, ядра клеток становились более крупными, округлыми, или, наоборот, приобретали вытянутую форму. Очаги ишемического повреждения миокарда с повышенной эозинофилией, волнообразной деформацией последних сочетались с участками выраженной вакуольной дистрофии миоцитов. М.В. Майорова (2011) при ИМ подобные изменения находит на фоне сахарного диабета. Как нам представляется, найденные дистрофические и некробиотические изменения в кардиомиоцитах могут быть приняты за дополнительные морфологические критерии вероятности развития второго варианта заболевания. При ИМТ2 аналогичные морфологические свойства органа оказались характерными и для других коморбидных патологий.

Заключение. Для оптимизации посмертной диагностики ИМ целесообразно выделять типы заболевания с опорой на четкие морфологические критерии. Субэндокардиальный ИМ нередко имеет место при втором типе заболевания. Зачастую при патогистологическом исследовании зоны некроза обнаруживается вакуольная дистрофия и некробиотические изменения кардиомиоцитов, что характерно для 2-го типа ИМ в условиях метаболического повреждения органа. При обозначенном типе ИМ данные анамнеза, клинко-лабораторных, функциональных, инструментальных методов исследования, результаты аутопсии во многом свидетельствуют о целесообразности поиска основного заболевания. В качестве первоначальной причины смерти по отношению к ИМ типа 2 были обозначены различные нозологические формы. К ним отнесены группа ишемических болезней сердца, цереброваскулярные заболевания, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и другие, которые могут привести к развитию необратимого метаболического расстройства в миокарде.

Клинико-морфологическая характеристика фульминантного течения менингококковой инфекции

Наливкина Н.А., Коваленко А.Н., Чирский В.С.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Ежегодно в мире регистрируется не менее 500 тыс. случаев генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ). В экономически развитых странах летальность при ГФМИ около 10%, в развивающихся достигает 15%. Среднепогодная заболеваемость в Российской Федерации равна 0,88 на 100 тыс. населения, летальность в 2018 г. составила 22%. Наиболее часто встречается сочетанная форма ГФМИ менингококкемия+менингит, реже – изолированная менингококкемия или менингит. По данным литературы (Жданов К.В. 2018) более 90 % летальных исходов при менингококковой инфекции связано с фульминантным течением менингококкемии, при которой наступление летального исхода развивается в течение 24 часов от начала заболевания.

Цель исследования: дать клинико-морфологическую характеристику фульминантного течения менингококковой инфекции.

Материалы и методы. Проведен анализ клинических и патологоанатомических данных 98 пациентов умерших вследствие ГФМИ в 2008-2019 гг. Погибшие больные были в возрасте от 17 до 80 лет. Возбудитель заболевания был идентифицирован бактериологическим (31,4%), молекулярно-биологическим (37,1%) и серологическим (31,5 %) методами. Окончательный диагноз ГФМИ был установлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов комплексного патологоанатомического исследования.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях клиническая картина заболевания соответствовала «классической» для начального периода менингококкемии – заболевание начиналось внезапно с ознобом, фебрильной лихорадкой, слабостью, выраженной головной болью, у части больных с тошнотой, рвотой и диареей. В первые 24 часа всегда развивалась экзантема, захватывавшая обширные участки кожи на туловище, конечностях и голове. Появление сыпи совпадало с возникновением одышки, нарушением сознания (сопор), снижением АД. Заболевание протекало в форме менингококкемии у 70 больных, в том числе у 25 (36,0%) из них в сочетании с менингитом. Соответственно, в 45 случаях (64,2%) наблюдалась изолированная менингококкемия. Только в одном наблюдении установлен менингит без менингококкемии. У половины пациентов (48 чел.) летальный исход развился в течение 24 часов от начала заболевания, т.е. у них развилась «классическая» фульминантная форма менингококковой инфекции. Группа с фульминантной формой менингококковой инфекции характеризовалась наличием: септического шока (42 %), ДВС-синдрома (4%), синдрома Уотерхауза–Фридериксена (46%), синдрома полиорганной недостаточности (8%). У 50 пациентов летальный исход развился в период от 2 до 28 суток от начала заболевания. Причиной летального исхода стали септический шок (50%), синдром Уотерхауза–Фридериксена (8%), синдром полиорганной недостаточности (10 %), отека-набухания головного мозга (32%) (из них у четверти пациентов наблюдалось вклинение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие). Патоморфологическое исследование пациентов с фульминантной формой ГФМИ характеризовалось обнаружением тромбоза сосудов, кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки, во внутренние органы. Объем кровоизлияний в надпочечники варьировал от мелко- (20%) и крупноочаговых (30%) до сливных (50%) с субтотальным и тотальным поражением коркового и мозгового вещества органа.

Выводы. Половина пациентов с ГФМИ умирают в первые сутки заболевания, т.е. у них развивается фульминантная его форма. Основными причинами летальных исходов при данной форме ГФМИ являются синдром Уотерхауза–Фридериксена (46%) и септический шок (42%). Вероятность развития синдрома Уотерхауза–Фридериксена в последующие дни резко снижается (8%), в отличие от септического шока (50%).

Метастазы серозной карциномы яичника в селезенку

Непомнящая Е.М., Адамьян М.Л., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Меньшенина А.П.

ФГБУ «НМИЦ онкология» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Метастазы в селезенку при раке яичников чаще встречаются при серозных цистаденокарциномах. Они составляют 0,6% на операционном материале и ~1% на секционном. Возникают редко. Возможны микро- и макрометастазы. Увеличение показателей *Ca125* иногда может свидетельствовать о наличии метастатического поражения. Учитывая редкое метастазирование серозной карциномы яичников в селезенку, приводим наше наблюдение.

Пациентка 66 лет болеет с 2017 г., когда было выявлено новообразование яичников. Результат МРТ показал объемное образование в области яичников. Была проведена пункция заднего свода малого таза. При цитологическом исследовании опухоли была обнаружена серозная карцинома. По рекомендации химиотерапевта проведено три курса НАПХТ (неoadьювантной полихимиотерапии) по схеме карбоплатин и паклитаксел. В дальнейшем, после трех курсов химиотерапии, произведена лапаротомия, пангистерэктомия, оментэктомия, дренирование брюшной полости. При гистологическом исследовании была подтверждена двусторонняя серозная карцинома яичников высокой степени злокачественности. В теле матки – атрофичный эндометрий. В жировой клетчатке сальника – эктазия и полнокровие сосудов. В послеоперационном периоде проведено шесть курсов АПХТ по схеме «САР». В феврале 2019 г. диагностировано метастатическое поражение селезенки. В связи с этим проведено еще шесть курсов ПХТ 2 линии (цисплатин и паклитаксел). При поступлении в отделение онкогинекологии состояние удовлетворительное. Гинекологический статус: культя влагалища без инфильтрации. В малом тазу, на месте удаленной матки и придатков, слева от культи влагалища пальпируется плотное образование до 2 см в диаметре. Показатели онкомаркеров: *Ca125*- 275МЕ/мл; *He4* – 286 пмоль/л; индекс *ROMA* – 87% от 11.02.2020. МРТ от 18.01.2020 – мультикистозное солидное образование в переднем отделе селезенки, - вероятно, метастаз. Образование в области культи влагалища соответствует рецидиву - небольшое узловое образование в подвздошной области справа. Клинический диагноз: рак яичников, гр. 2, (*T1c No Mo*).

На основании результатов проведенного обследования было принято решение о спленэктомии и удалении рецидива в области влагалищного рубца.

12.02.2020 произведена спленэктомия, удаление рецидивной опухоли в области влагалищного рубца. В операционном материале, макроскопически, в селезенке обнаружены узлы серовато-розового цвета размером от 3,5 см до 1-1,5 см, располагающиеся под капсулой и в ткани селезенки. При гистологическом исследовании – в селезенке обширные метастазы (*G3*) серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности. В опухоли на отдельных участках – наличие псаммомных тел, очаги некроза и миксоматоза. В жировой клетчатке, прилежащей к селезенке, одиночные комплексы карциномы вышеописанного строения. В селезенке вне опухоли – полнокровие. В фиброзной ткани влагалища и воронко-тазовой связке определяются метастазы карциномы вышеописанного строения, гиалиноз, псаммомные тела, мелкие фрагменты шовного материала, кристаллы холестерина. В послеоперационном периоде проведен один курс АПХТ 3 линии препаратами цисплатин, доксорубинин. В дальнейшем рекомендовано проведение шести курсов ПХТ и симптоматическая терапия.

Закключение. Приведенное наблюдение показывает чрезвычайно редкий случай метастазирования серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности в селезенку с последующим успешным хирургическим лечением.

Литература:

1. Lam K. Y. Tang V.: Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124: 526-530.

Негестационная хориокарцинома яичника

Непомнящая Е.М., Селезнева О.Г., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Меньшенина А.П.

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Негестационная хориокарцинома яичника является редкой опухолью, развивающейся из клеток синцитио- и цитотрофобласта. Эта опухоль иногда является компонентом смешанных герминогенных опухолей. Гистологическая структура негестационной хориокарциномы идентична гестационной хориокарциноме. Основным лабораторным маркером является β -ХГЧ – хорионический гонадотропин человека, цифры которого могут достигать более 2 000 000 мМЕ/мл. Размеры опухоли могут быть от 4 до 25 см в диаметре с очагами некроза и кровоизлияний. Возможна сосудистая инвазия. В клинической картине негестационной карциномы яичника отмечаются боли внизу живота. Другие симптомы – метроррагия, аменорея, тошнота и рвота. Последние два симптома обусловлены высоким уровнем ХГЧ. Учитывая редкую патологию, приводим собственное наблюдение.

У женщины 43 лет, в течение двух-трех месяцев, были отмечены боли внизу живота, в связи с чем, выполнено МРТ малого таза. Обнаружено кистозно-солидное образование правого яичника размером 6×7×8 см. Выпот в брюшной полости. По данным УЗИ – объемное образование в проекции правого яичника, вплотную прилежащее к латеральной стенке тела матки. Поставлен диагноз – опухоль яичника. Произведена операция: пангистерэктомия, оментэктомия. Макропрепарат: матка с придатками, большой сальник. На разрезе правый яичник, размером 15 см в диаметре, представлен кистой, внутренняя поверхность которой покрыта большим количеством кровяных свертков темно-бурого цвета. Толщина стенки кисты 0,8 – 1,5 см в диаметре. Левый яичник, размером 2 x 1,5см, - с наличием белых тел. Матка имеет размеры 4×3,5×3 см. Слизистая полость матки бледно-розовая, блестящая. Толщина стенки матки 1,5 см. Маточные трубы без особенностей.

Результат гистологического исследования правого яичника дал основание диагностировать злокачественную опухоль, которая состояла из многоядерных клеток среднего размера, округлых или полигональных, с хорошо выраженной цитоплазмой. Ядра клеток круглые, гиперхромные, с ядрышками, большим количеством патологических фигур митозов. Данные клетки были расценены как клетки цитотрофобласта. Вторая категория клеток была неправильной формы, с обильной плотной амфотильной или вакуолизированной цитоплазмой и множественными гиперхромными ядрами. Эта группа клеток была характерна для синцитиотрофобласта. В теле матки – эндометрий обратного развития, обширные поля децидуальной ткани, инфильтрированной сегментоядерными лейкоцитами. В жировой клетчатке сальника – мелкие немногочисленные лимфоцитарные инфильтраты.

Проведенное гистологическое исследование дало основание поставить диагноз негестационной хориокарциномы яичника. В связи с морфологическим заключением были определены онкомаркеры в крови: ХГЧ - 12820 мМЕ/мл; *Ca125* – 22,4; *He4* – 28,66. Высокие цифры ХГЧ подтверждают диагноз хориокарциномы. Осуществлена консультация химиотерапевта – рекомендована многокурсовая химиотерапия. В дальнейшем состоянии больной было удовлетворительным.

Заключение. Данное наблюдение показывает значение морфологического исследования, позволившего поставить диагноз и осуществлять целенаправленное лечение в послеоперационном периоде. Определение ХГЧ в крови в раннем послеоперационном периоде подтвердило данную редкую патологию.

Не исключено, что если бы маркер ХГЧ был определен до операции, то тактика лечения была бы несколько изменена и начата с неoadьювантной химиотерапии.

Развитие положений онкоморфологии в трудах О.К. Хмельницкого на современном этапе

Непомятая Е.М., Моисенко Т.И., Трифанов В.С.

«НМИЦ онкология» МЗ РФ Россия, Ростов-на-Дону

Одним из направлений, разработанных О.К. Хмельницким, являлись процессы в женской половой сфере и опухоли нейроэндокринной системы.

Основополагающими трудами являлись:

1. Хмельницкий О.К., Мкртычан Л.Н., Черемных А.А. Морфологическая диагностика дисгормональных и опухолевых заболеваний эндометрия. Ереван. «Айастан». - 1991. С. 263.

2. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. С.- Петербург. - 1994. С. 480.

3. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. Руководство. Сотис. С.-Петербург. -2000. С. 336.

В этой монографии есть посвящение: «Верному другу и спутнику Наталии Михайловне Хмельницкой посвящаю настоящий многолетний труд».

В настоящее время произошли изменения в отношении морфологической трактовки рака эндометрия. Согласно литературным данным, отмечено увеличение количества наблюдений эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой (данные, в том числе, «НМИЦ онкология» МЗ РФ, 2019). Клинический аспект характеризуется худшим прогнозом, т.к. эти опухоли относятся к низкодифференцированным аденокарциномам. Кроме того, эти опухоли требуют молекулярно-генетического исследования.

Одной из форм рака эндометрия является аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой (Классификация опухолей женского полового тракта ВОЗ, 2014.). Ранее этот гистотип обозначали железисто-плоскоклеточным раком (синонимы: аденоакантома, мукоэпидермоидный рак, аденоакантокарцинома). Данный гистотип занимает особое место среди злокачественных опухолей эндометрия и характеризуется включениями плоского эпителия. (Хмельницкий О.К., 2000.).

Ряд авторов различает в общей группе этих новообразований две разновидности, каждая из которых претендует на онкозонологическую самостоятельность: собственно аденоакантома и железисто-плоскоклеточные раки.

1. Появление плоскоклеточных структур при гиперпластических процессах и раковых новообразованиях в эндометрии объясняется прямой метапластической трансформацией железистого эпителия в плоский, осуществляющейся путем ряда промежуточных стадий, нередко выявляемых микроскопически при внутрижелезистой локализации плоскоклеточных пролифератов.

2. Существует и другая гипотеза, авторы которой рассматривают аденоакантому эндометрия как своеобразную комбинированную злокачественную опухоль, представленную железистыми и плоскоклеточными раковыми структурами, развивающимися независимо друг от друга из самостоятельных клеточных популяций. То есть, предполагается существование в эндометрии самостоятельного источника плоскоклеточной пролиферации. Однако эта теория имеет небольшое число сторонников.

3. Упоминается о возможности возникновения редких истинных комбинированных раков, представляющих собой первично-множественный рак шейки и тела матки со слиянием, а в запущенных случаях - в один опухолевый конгломерат очагов плоскоклеточного рака влагалищной части шейки матки или цервикального канала и эндометриальной карциномы. Эти редкие опухоли являются коллизионными раками анатомически смежных областей и требуют выделения в отдельную категорию.

4. Некоторые авторы объясняют появление аденоакантотических структур в рассматриваемых опухолях патологической пролиферацией кatabiotически измененного

призматического эпителия, образующего солидные или симулирующие плоскоэпителиальные структуры. Эта точка зрения имеет наименьшее число сторонников.

Много спорного и неясного не только в терминологии и гистогенезе аденоакантом эндометрия. Отсутствует единство мнения и в отношении биологической природы плоскоклеточных пролифератов.

О.К. Хмельницкий полагал, что оба компонента – железистый и плоскоклеточный – равноценны по своей биологической раковой или соответственно предраковой сущности.

Между тем, в значительно более редких случаях, морфологические особенности плоскоклеточного компонента аденоакантомы не вызывают сомнений в его раковой природе, показывая выраженную атипию и анаплазию клеток многослойного пласта, выраженный ядерный и клеточный полиморфизм, признаки инвазивного роста. Такие образования со злокачественными признаками в обоих компонентах обозначают терминами железисто-плоскоклеточных (аденоквамозных) или мукоэпидермоидных раков.

На сегодняшний день существующая терминологическая разногласия проливает немного света на суть вопроса, и каждая группа исследователей продолжает оставаться при своем мнении. Гистологическая классификация ВОЗ опухолей женского полового тракта 2014 года рекомендует называть биморфные аденокарциномы эндометрия – эндометриоидными аденокарциномами с плоскоклеточной дифференцировкой.

Разработка классификации эндометриоидных карцином обусловлена новыми данными в молекулярно-генетических исследованиях.

Наиболее частыми генетическими изменениями, которые встречаются в эндометриоидных аденокарциномах (тип I по Бохману), являются мутации в PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA, MSI. Эндометриоидные карциномы 2-го типа по Бохману, которые в основном являются серозными карциномами, характеризуются наличием мутаций TP53 и генной амплификацией HER2/neu.

Панель иммунных маркеров, включающая p53, рецепторов эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR) и PTEN, позволяет дифференцировать эндометриоидную и серозную карциному. Дикий тип p53 (очаговая слабая ядерная позитивность), сильная экспрессия ER и PR, и утрата PTEN свидетельствуют об эндометриоидной карциноме. Аберрантная экспрессия p53 (сильное диффузное ядерное окрашивание или полное отсутствие окрашивания), слабая или отсутствующая экспрессия ER и PR и экспрессия PTEN характерны для серозной карциномы.

С.В. Вторушин, Р.Д. Малых (2017) представили обзор литературы с анализом исследований рака эндометрия на основе молекулярно-генетических данных. Необходимость таких данных обусловлена клиническими наблюдениями, по которым генетический профиль опухолей не всегда соответствует их морфологической структуре. Последнее обстоятельство меняет тактику лечения пациентов. Предлагается концепция четырех новых подгрупп злокачественных новообразований эндометрия: “Ultramutated”, “Hypermutated”, “Copy-number low”, “Copy-number high” (serous-like). Приводятся результаты молекулярно-генетических исследований, характерных для каждой группы. Обращается большое внимание на роль мутации гена POLE опухолей «ультрамутированной» подгруппы. Обсуждаются различные теории благоприятного прогноза у данной категории пациентов. Приводятся различные преимущества введения молекулярно-генетической классификации, позволяющие изменить подходы к лечению рака эндометрия в зависимости от степени риска его развития.

Все приведенные данные расширяют представления об эндометриоидных карциномах тела матки и свидетельствуют о фундаментальных исследованиях в этой области, заложенных О.К. Хмельницким.

Одним из важнейших направлений онкоморфологии в работах О.К. Хмельницкого, является проблема нейроэндокринных опухолей.

В 70-80-х годах прошлого, XX века, работ, посвященных нейроэндокринной системе, было мало, и поэтому сборник статей под редакцией Д.И. Головина и О.К. Хмельницкого имел большое значение для отечественной патологической анатомии. «Инкреторные гранулоцитомы (апудомы). Л.; Медицина. 1983. С. 152.

В этих трудах было показано, что имеются эндокринные опухоли, секретирующие биогенные амины и пептидные гормоны. В качестве обобщающего названия для этих новообразований, отчасти известных как апудомы, был предложен термин «инкреторные гранулоцитомы». В книге рассматриваются вопросы гистогенеза, гистологического строения, классификации и диагностики, которые встречаются в практической деятельности патологоанатомов. Наибольшее внимание уделено гистологическим вариантам строения инкреторных гранулоцитом различной локализации и вопросам их дифференциальной морфологической диагностики. Дается обоснование предлагаемого термина и замены термина «апудомы». Особое внимание уделено гистологической классификации ВОЗ, трудностям с терминологией. Последнее обстоятельство наблюдается и до сих пор. Терминологические дебаты не утихают, и каждый раз появляются новые термины, о которых будет сказано ниже.

В создании классификации ВОЗ 1975 года по опухолям эндокринных желез с включением в нее инкреторных гранулоцитом принимали участие О.К. Хмельницкий и А.А. Черемных (руководитель и ответственный секретарь сотрудничающего центра). В данной книге вопросы дифференциальной диагностики инкреторных гранулоцитом основывались преимущественно на их морфологических особенностях, выявляемых при световой микроскопии с использованием методов окрашивания, доступных практическим патологоанатомам. Кроме того, подчеркивалась необходимость определения функциональной характеристики опухолей.

Характерными морфологическими особенностями нейроэндокринных опухолей являются комбинации альвеолярных, трабекулярных или солидных структур с хорошо развитой сетью синусоидальных сосудов. Возможны ячеистые, псевдожелезистые гнезда из мелких призматических темных или светлых клеток, иногда образующих «палисады» по периферии клеточных гнезд.

При эндокринноклеточных раках большое значение имеет выявление секреторных гранул, определяемых при серебрении. Основное значение приобретают цитологические особенности опухолевой ткани. Морфологические критерии злокачественности нередко бывают скудными и неопределенными. Абсолютными признаками малигнизации являются упорные рецидивы и метастазы.

В заключении монографии Д.И. Головина и О.К. Хмельницкого, вместо очередного англицизма – наукоподобного термина «апудома» - обосновывается введение термина «инкреторные гранулоцитомы», который более прост для понимания и отражения морфологической сущности элементов опухоли.

Вся дальнейшая история по изучению нейроэндокринных опухолей показывает, что термины – это временные определения, которые, с получением новых знаний и методов исследования могут меняться. Однако морфологический портрет этих опухолей, описанный в книге «Инкреторные гранулоцитомы», не утратил своей актуальности. И сегодня мы отдаем дань глубокого уважения авторам этого руководства. А термин «апудома», по образному выражению О.К. Хмельницкого «загранично-фирменный», имеет на сегодняшний день историческое значение.

В настоящее время успехи в развитии исследований нейроэндокринных опухолей приобрели чрезвычайное значение. Разрабатываются новые методы диагностики; успехи иммунодиагностического метода позволили создать новые классификации и разработать препараты таргетной терапии, что дает возможность целенаправленно лечить больных с нейроэндокринными опухолями.

В связи с привлечением внимания к данной патологии, равно как и с улучшением диагностических методов ее исследования, взгляды на эти опухоли существенно изменились. Результатом вышеизложенного явилось увеличение числа диагностируемых нейроэндокринных опухолей во всем мире.

Кроме обычных рутинных методов исследования применяются молекулярно-генетические, позволяющие объяснить этиологию этих опухолей с позиции нарушения генов и хромосом.

Одним из наиболее важных изменений в 5 издании Классификации ВОЗ опухолей желудочно-кишечного тракта (2019) является классификация нейроэндокринных новообразований - NENs – НЭН, которые могут локализоваться в разных органах. Общие признаки, определяющие классификацию всех НЭН, представлены в отдельном введении к этой теме в 5 издании. Согласно консенсусному соглашению 2017г., экспертами предложено различать высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (NETs = НЭО) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NECs = НЭК) – на всех участках, где возникают эти новообразования. Геномные данные привели к изменению классификации смешанных НЭН. Они сгруппированы в концептуальную категорию «смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные карциномы (MANECs)», сходные с изменениями аденокарциномы, или НЭК, а не НЭО, и, вероятно, отражают клональную эволюцию внутри опухолей, что вызывает растущий интерес исследователей. Изучение этих смешанных карцином может привести к более ясному пониманию других аспектов клональности опухолей, в частности, опухолей пищеварительной системы, как и других опухолей органов и тканей.

Данная тематика широко разрабатывается в стенах нашего учреждения, включая мультидисциплинарный подход, о котором писал О.К. Хмельницкий.

Заключение. Приводимые результаты исследований на новом методологическом уровне показывают современные достижения, позволяющие раскрыть те патоморфологические процессы, которые были описаны ранее. Кроме того, только базируясь на предыдущих знаниях, можно по-новому трактовать полученные результаты и применять их в лечении больных.

Литература:

1. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. Руководство. Сотис. С.-Петербург. - 2000. С. 336.
2. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. - Lyon. 2014. P. 121-135.
3. Hanley K.Z., Birdsong G.G., Mosunjac M. Recent Developments in Surgical Pathology of Uterus. - Arch Pathol Lab Med. 2017; 147: P. 528-541.
4. Вторушин С.В., Малых Р.Д. Современные предпосылки для молекулярно-генетической классификации рака эндометрия. Архив патологии. 2017. №3. С. 57-62. doi: 10.17116/patol 2017. 793. P. 57-62.
5. Инкреторные гранулоцитомы (апудомы). Вопросы гистологии, гистогенеза, морфологической диагностики. /Под ред. Д.И. Головина, О.К. Хмельницкого. – Л.: Медицина, 1983. С. 152.
6. WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Digestive System Tumours. – Lyon. 2019. (Introduction to tumours of the digestive system). P. 13-22.

Морфологическая характеристика опухоли плацентарной площадки

Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И., Адамян М.Л., Вереникина Е.В., Меньшенина А.П.

ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) – редкая опухоль из группы гестационных трофобластических болезней. Особенностью ТОПЛ является низкая чувствительность к химиотерапии. Основным методом лечения при этой патологии является хирургический метод. За 5 лет (2015 – 2019гг.) гинекологическое отделение «НМИЦ онкологии» располагает опытом диагностирования и лечения четырех больных с ТОПЛ. Это пациентки молодого возраста (22 – 30 лет). Средний срок наблюдений составил 34,6 месяца.

Ни у одной из больных не было отмечено прогрессирования заболевания. Сонографическое исследование и МРТ рецидива и отдаленных метастазов не выявили. Наблюдения показали, что у всех пациенток клинические симптомы ТОПЛ развивались через 6 – 12 месяцев после родов, а менструальный цикл не восстанавливался. Показатели β -ХГЧ (хорионического гонадотропина человека) были невысокими, (230 - 300 мМЕ/мл). При выскабливании полости матки обнаружены признаки обратного развития эндометрия. Был поставлен диагноз неразвивающейся беременности. Больные продолжали наблюдаться по месту жительства. Однако полностью менструальный цикл не восстанавливался. Отмечены нерегулярные меноррагии. При повторном выскабливании полости матки (гистероскопии) получен обильный крошковидный соскоб, макроскопически не напоминающий ни пузырный занос, ни ткань при неразвивающейся беременности.

При гистологическом исследовании соскоба обнаружены обширные пласты промежуточного трофобласта интраваскулярного типа с отложением фибрина, очагами некроза. Ворсин хориона в препарате не обнаружено. Клиническая и морфологическая картина соответствовали ТОПЛ. Для подтверждения диагноза был определен уровень плацентарного лактогена в крови, который оказался повышенным. Известно, что плацентарный лактоген обладает высокой чувствительностью и специфичностью, подтверждающей диагноз трофобластической опухоли плацентарной площадки (ТОПЛ). Во всех четырех наблюдениях ТОПЛ ограничивалась телом матки без прорастания в подлежащие ткани и наличия отдаленных метастазов. Патология была отнесена к I-ой стадии согласно классификации FIGO. В связи с этим было принято решение о проведении хирургического лечения в объеме нервосберегающей расширенной пагистерэктомии с маточными трубами.

Макроскопически, операционный материал имел следующий вид: В теле матки в области дна и трубных углов определялись полости от 1 до 8 см. в диаметре, заполненные кровяными сгустками и жидким содержимым. В полости матки в области дна и боковых стенок располагалась опухоль в виде площадки, проникающей в миометрий до 12 мм, при толщине стенки матки до 3см. В области лакун опухоль распространялась до серозной оболочки.

Гистологическое исследование выявило изменения, характерные для ТОПЛ. В некоторых наблюдениях, на отдельных участках, отмечалась инвазия в миометрий и сосуды. В стенках некоторых сосудов иногда имело место отложение фибриноида. Митотическая активность во всех наблюдениях была низкой – <5 митозов в десяти полях зрения. Проведенное иммуногистохимическое исследование показало положительную иммунореактивность с плацентарным лактогеном, слабую и очаговую реактивность с хорионическим гонадотропином. Реакция с гладкомышечными маркерами была отрицательной (α -актин, десмин, миогенин). В одном наблюдении, после пагистерэктомии, изменений, характерных для опухоли, обнаружено не было, так как была выполнена гистероскопия. Наблюдение над всеми четырьмя больными в течение 34,6 месяца не выявило прогрессирования заболевания. По данным инструментальных методов обследования (УЗИ, СРКТ) рецидива и отдаленных метастазов не обнаружено. Уровень β -ХГЧ находится в пределах референсных значений.

Закключение. ТОПЛ является самой редкой опухолью в группе трофобластических болезней. В литературе она описана сравнительно недавно в количестве 300 случаев. Главной особенностью этой опухоли является исходная резистентность к химиопрепаратам, поэтому основным методом лечения является хирургический. В наблюдениях, при отсутствии отдаленных метастазов, экстирпации матки с I-ой стадией ТОПЛ обычно достаточно. Для назначения адекватного лечения необходима верификация процесса ТОПЛ и постановка морфологического диагноза с его последующим обсуждением с онкогинекологом. В связи с крайней редкостью данной патологии, отсутствием патогномичных симптомов заболевания, особое значение приобретает факт направления таких больных в специализированные профильные онкологические учреждения, которые имеют опыт диагностики и лечения данной патологии. Еще одним фактором, необходимым для своевременной, адекватной диагностики патологии, является взаимопонимание между

клиническим патологом и клиницистом (онкогинекологом). Любая редкая патология, которая определена заключением морфолога, иногда может вызывать удивление или недоверие у клинициста. Поэтому только объективное, доброжелательное отношение, основанное на многолетнем опыте и уважении друг к другу, является залогом правильного клинкоморфологического диагноза. Последний обеспечивает успешное лечение и благоприятный исход заболевания.

Идентификация опухоль-ассоциированных фибробластов в колоректальном раке

Олейникова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В., Михайлов И.А.,
Гримута М.О., Мальков П.Г.

ФГБОУ ВО МГУ имени М. В. Ломоносова», медицинский научно-образовательный
центр, Москва, Россия

Введение. Опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF) – клетки микроокружения опухоли с мезенхимными свойствами. CAF выявлены и активно изучаются в большинстве солидных опухолей, в том числе в колоректальном раке. Обсуждается их влияние на развитие опухоли, как активирующее, так и сдерживающее. Общепризнанным маркером активированных фибробластов, к которым относятся и CAF, является гладкомышечный альфа-актин (α SMA), который также экспрессируется и гладкомышечными клетками и нормальными перикрипталными фибробластами. Показано, что для CAF также характерна экспрессия белка активации фибробластов (FAP), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β) и подоплатина (POD). Однако, все перечисленные маркеры не являются специфичными для CAF, ввиду чего выявить все CAF в опухоли с одной стороны, и исключить все не относящиеся к CAF элементы с другой стороны, крайне затруднительно. Тем не менее, учитывая важную и недостаточно изученную регуляторную роль CAF в развитии опухоли, задача их идентификации представляется важной с позиций совершенствования диагностики и персонализированной терапии колоректального рака.

Материал и методы. В исследование включен материал 21 случая колоректального рака. Проведено иммуногистохимическое исследование с 5 антителами: к POD (Abcam, клон EPR22182), FAP (Abcam, клон SP325), PDGFR α (Abcam, клон EPR22059-270), PDGFR β (Abcam, клон Y92), α SMA (Abcam, клон 1A4). Использована технология дуплексной метки – на каждом из срезов параллельно проводили две реакции: α SMA+POD; α SMA+FAP; α SMA+PDGFR α ; α SMA+PDGFR β . Детекцию дуплексной метки осуществляли с помощью набора Double Stain IHC Kit: M&R on human tissue (HRP/Green&AP/Red, Abcam ab210061) по методике, рекомендованной производителем. На всех срезах α SMA окрашивали зеленым цветом, а для второго исследуемого маркера применялась красная метка. В целях проведения количественного анализа площади каждой цветной метки выполнялось цветоделение с помощью программного инструмента Leica Application Suite X (LAS X). Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета Statistica 10.

Результаты. Проведены идентификация и оценка уровня экспрессии маркеров CAF (α SMA, FAP, PDGFR α , PDGFR β и POD). В интактной слизистой оболочке маркеры POD, FAP, PDGFR α и PDGFR β не экспрессировались, а экспрессия α SMA наблюдалась в мышечной пластинке слизистой оболочки, а также в перикрипталных фибробластах. Корреляционный анализ показал сильную обратную связь между уровнем α SMA и FAP в центральной зоне опухоли ($r = 0,79$, $p = 0,034$), что свидетельствует о разном биологическом значении маркеров FAP и α SMA в отношении CAF. Данные о статистически достоверной колокализации маркеров α SMA+FAP, α SMA+PDGFR α и POD+PDGFR α в колоректальном раке получены впервые. Впервые выявлены различия в локализации экспрессии маркеров относительно опухолевых

(эпителиальных) комплексов: в части случаев ближайшим слоем оказался α SMA, а в части – POD или PDGFR β . Также отмечены смешанные случаи, где внутренний слой представлен сразу двумя маркерами в зависимости от зоны. Выявленные впервые различия в расположении маркеров относительно опухолевых (эпителиальных) комплексов стали возможны благодаря идентификации CAF с помощью технологии дуплексной метки на одном срезе.

Заключение. Полученные свидетельствуют о гетерогенности популяции CAF, и демонстрируют актуальность дальнейших исследований их роли в развитии колоректального рака. Перспективным может оказаться поиск корреляций между клинико-морфологическими характеристиками опухоли и молекулярно-биологическими особенностями внутреннего слоя CAF.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ, грант «Перспектива» № 19-315-60006) и с использованием оборудования, приобретенного по программе развития МГУ им. М. В. Ломоносова до 2020.

Морфо-функциональные аспекты сахарного диабета в акушерской практике

Павлова Т.В.¹, Каплин А.Н.², Землянская Л.О.³, Пилькевич Н.Б.¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия, pavlova@bsu.edu.ru

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия

³ООО «КДФ-Белгород», Белгород, Россия

Согласно глобальному докладу по диабету, в 2014 году 422 миллиона людей в мире страдали сахарным диабетом (СД). К 2030 г. он станет седьмой причиной смерти в мире. При этом важным вопросом остается рождение детей у больных женщин с данной патологией. Так СД 1 типа встречается у 2% женщин репродуктивного возраста, а у 4,5% развивается впервые во время беременности.

Целью исследования явилось изучение системы мать-плацента-плод при СД различных типов с применением современных методов исследования.

Под нашим наблюдением находилось 40 беременных с СД 1 типа, компенсированного течения. Контрольную группу составили 10 женщин, с беременностью, протекающей без сопутствующей акушерской и экстрагенитальной патологии. У всех женщин родоразрешение проводилось путем плановой операции кесарево сечение на сроке 38-39 недель, при этом в ходе операции брали 2 фрагмента матки величиной 0,6±0,2 мм для световой (в дальнейшем блоки использовались для атомно-силовой микроскопии) (АСМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Для сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) использовались образцы без обработки или фиксированные в стандартном глутаральдегидовом фиксаторе, которые затем просматривались в растровом микроскопе «FEI Quanta 200 3D». Ткани также анализировались, осуществлялась морфометрия и съемка, как после кратковременной фиксации в растворе формалина, так и на парафиновых блоках в зондовой лаборатории «Ntegra-Aura». Обработку АСМ-изображений формулировали с использованием программного обеспечения «NOVA» (ИТ-МДТ, Россия).

Морфологически нами было выявлено полнокровие эндометрия. Его толщина варьировала в достаточно широких пределах от 300 до 1000 μ m. При этом наибольшие перепады рельефа наблюдались при СД 1, осложненном преэклампсией. В эндотелии были выявлены фрагменты деструктивного поражения тканей. Ткань эндометрия содержала эритроциты, величина которых находилась в достаточно широких пределах от 3,31 μ m до 5,94 μ m и составляла в среднем: размерах клеток ($p > 0,05$). Форма отдельных клеток была изменена. Наблюдались микроциты,

сфероциты, дегмациты, пузырчатые клетки, отдельные пойкилоциты. За счет нарушенного строения плазматических мембран и изменения архитектоники поверхностных плазматических отростков эритроцитов регистрировались неровности их поверхности. С помощью изучения профиля клетки установлено уменьшение впадины дискоцитов, в среднем до $0,27 \pm 0,03$ мкм, при $0,38 \pm 0,04$ мкм в контрольной группе ($p < 0,05$). Отношение диаметра эритроцита к диаметру его впадины составляло 25,1 единиц. Наблюдался гемолиз отдельных эритроцитов, не всегда затрагивающий всю клетку, что подтверждалось при АСМ. Помимо изменений эритроцитов отмечались выраженные нарушения капиллярного кровотока: стаз, сладж и тромбоз. При исследовании артериол и венул наблюдалось наличие связанной с ними сложной сети капилляров. Венулы часто имели чрезмерное расширение вплоть до образования тонкостенных лакунообразных «венозных озер», диаметром более 105 ± 29 мкм. Просвет спиральных артерий часто был искривлен и сужен, вследствие утолщения стенки сосуда. В эндотелии артерий наблюдались нарушения складчатости, участки частичной деструкции с адгезией эритроцитов, соединенных между собой плазматическими отростками и фибрином. Протяженность сосудов на гистограммах составляла $1,5 \pm 0,3$ мкм ($2,9 \pm 0,4$ мкм в контрольной группе) ($p < 0,05$). При исследовании миометрия с помощью сканирующей трехмерной микроскопии зарегистрированы изменение его формы, четко выраженная трехслойность. Наружный слой миометрия представлен пластинами мышечных клеток в плотной соединительной ткани, имеющей фрагменты дистрофических изменений при СД 1 типа, иногда вплоть до формирования участков фокального некроза, наличие которых очень важно учитывать при выборе тактики ведения беременности и родов у женщин с СД 1 типа. Следующий более толстый средний мышечный слой, пронизанный сосудами, с признаками альтеративных изменений. Мышца в своем составе содержит гипертрофированные миоциты, которые разделены между собой волокнами коллагена. По периферии пучок окружен прослойками соединительной ткани, пронизанными кровеносными сосудами. В некоторых случаях, особенно при сочетании СД 1 типа с преэклампсией, можно обнаружить пропитывание пучка мышечных волокон эритроцитами. При СД 1 типа в стенках сосудов были выявлены: утолщения, в некоторых местах с очагами альтеративных и склеротических изменений, нарушение складчатости и формы спиральных артерий, в некоторых случаях в сочетании с сужением просвета сосуда. В просвете сосудов стаз и сладж эритроцитов, особенно по люминарному краю, наличие фибрина и пристеночный тромбоз. Помимо нарушения кровотока и изменения артерий, часто выявлялось нарушение строения (преимущественно сфероцитов) и формы (нарушение формы в 10-12%) эритроцитов. Тромбы наблюдались преимущественно в венозной сети. В эндотелии – нарушение складчатости, очаги деструктивных изменений, отдельные пласты и нити фибрина, направленные в просвет сосуда, а также диапедез отдельных клеток сквозь сосудистую стенку. Общая длина сосудов на гистограммах – $1,4 \pm 0,4$ мкм.

Таким образом, выявленные нами структурные изменения сосудистой системы беременной матки при СД 1 типа являются составляющей частью диабетической ангиопатии в других органах и системах беременной. Наличие фрагментарных деструктивных изменений в миометрии, вплоть до фокальных некрозов, необходимо учитывать при ведении беременности и родов.

Опухоли почек: новые иммуногистохимические подходы

Павлова Т.В.¹, Куликовский В.Ф.¹, Пилькевич Н.Б.¹, Бессмертный Д.В.², Павлов И.А.², Атякшин Д.А.³

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия, pavlova@bsu.edu.ru

²ОГБУЗ "Белгородский Онкологический Диспансер", Белгород, Россия

³Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

В структуре онкологической патологии мочевых путей рак почки занимает первое место, среди всех злокачественных новообразований составляет 2,7% и занимает 10 место. В связи с этим, целью нашего исследования явилась разработка новых диагностических иммуногистохимических методов. В работе использован клинический материал обследования 134 человек, из них мужчин – 94 человека (70%), а женщин 40 человек (30%). Иммуногистохимическое окрашивание триптазы с соблюдением необходимых требований проводилось с помощью первичных мышинных антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody (клон AA1, #ab2378, разведение 1:3000), химазы – моноклональными мышинными антителами Anti-Mast Cell Chymase antibody (клон CC1, #ab2377, 1:2000). В качестве вторичных антител использовались козы антимишьяные антитела #AS-M1-HRP, визуализация которых проводилась реагентом ImmPACTTM DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105) согласно инструкции производителя. Ядра окрашивали гематоксилином Майера, и срезы заключали в постоянную монтировочную среду.

При гистологическом исследовании полученных биоптатов почек было показано, что в большинстве своем (93%) опухоль была представлена светлоклеточной карциномой. Она представляла собой злокачественную опухоль с наличием тонкой сосудистой сети, состоящую из клеток со светлой или эозинофильной цитоплазмой. Она была преимущественно солитарная и располагалась в корковом веществе почки. Макроскопически, в большинстве своем, наблюдалась в форме узла с четкими границами и формированием псевдокапсулы, имела желтый цвет. Часто для нее были характерны вторичные изменения в виде очагов некроза, кровоизлияний, кальцинатов. Инвазия опухоли в окопочечную клетчатку и (или) вращание в почечную вену отмечаются примерно в 41% случаев. Остальные случаи (7%) были представлены папиллярным раком. В половине случаев наблюдался мультифокальный вариант. Он чаще встречался у мужчин, средний возраст больных составлял 53-65 лет. Гистологически, в большинстве своем, он содержал сосочковые структуры из мелких клеток со скудной цитоплазмой и мелкими ядрами. В двух случаях наблюдались более крупные клетки с хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой, крупными ядрами и заметными ядрышками.

При иммуногистохимическом исследовании нами было показано возрастание как триптаза-, так и химаза-позитивных тучных клеток в паренхиме почки по сравнению с показателями контрольной группы сравнения. Одновременно возрастает активность дегрануляции протеаз тучными клетками, которая морфологически проявлялась расширением протеаза-позитивного перичеселлюлярного окрашивания структур опухолевого микроокружения. При этом количество тучных клеток с экспрессией триптазы непосредственно в опухоли было существенно меньше по сравнению с перитуморозной локализацией. Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении химаза-позитивных тучных клеток, содержание которых вокруг опухоли было более чем в 10 раз выше по сравнению с интрагуморальным расположением. При выявлении протеазного профиля можно говорить о существенном возрастании экспрессии химазы в популяции тучных клеток, с наибольшей интенсивностью в перитуморозной области, которая отражалась в возрастании числа тучных клеток с одновременной экспрессией протеаз. Полученные данные свидетельствуют, развитие рака почки в целом сопровождается возрастанием как триптаза-,

так и химаза-позитивных тучных клеток в паренхиме почки по сравнению с показателями контрольной группы сравнения

Таким образом, развитие рака почки сопровождается возрастанием численности популяции триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в органе. Оценка уровня экспрессии триптазы и химазы отражает инвазивную способность опухолевой ткани и может представлять собой патоморфологический критерий агрессивности рака почки. Для определения прогностической роли числа тучных клеток в почке необходимо учитывать их гистотопографическую локализацию в органе.

Иммунофенотип интратиреоидных инфильтратов при нетоксическом узловом зобе и папиллярной карциноме у детей и подростков

Пастернак И.А., Казачков Е.Л., Пастернак А.Е.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической анатомии и судебной медицины, Челябинск, Россия

Основным морфологическим признаком аутоиммунных процессов считается появление в щитовидной железе инфильтратов из лимфоидных и плазматических клеток. Вместе с тем, при аутопсийном исследовании щитовидных желез, у 25-56% лиц, умерших от нетиреоидной патологии, обнаруживаются лимфоплазмодитарные инфильтраты. Особенно часто инфильтрация щитовидной железы выявляется при папиллярной карциноме, при этом данные об иммуногистохимическом профиле инфильтрата достаточно противоречивы.

Цель исследования – изучить качественный и количественный состав клеточного инфильтрата у детей и подростков (7-17 лет) при папиллярном раке, узловом коллоидном зобе (операционно-биопсийный материал) и не имевших в анамнезе тиреоидную патологию (аутопсийный материал).

Проведены морфометрический анализ (площадь, численная плотность инфильтрата) и иммуногистохимическое фенотипирование клеточных инфильтратов с применением панели CD3, CD4, CD8, CD20, CD68.

Результаты и обсуждение. Клеточные инфильтраты в щитовидных железах обнаружены при аутопсийном исследовании в 12,8% случаев, в 58,3% случаев при папиллярной карциноме, в 23,9% случаев при узловом зобе.

В иммуногистохимическом профиле клеточного инфильтрата преобладали CD3+CD4+ лимфоциты, как в щитовидной железе при аутопсийном исследовании, так и в операционно-биопсийном материале (карцинома и узловой зоб). Максимальное количество CD3+ лимфоцитов было при узловом зобе ($p=0,03$) и папиллярной карциноме ($p=0,01$). Среди субпопуляций Т-лимфоцитов преобладали CD4+ - хелперы. При папиллярной карциноме содержание цитотоксических CD8+ лимфоцитов снижалось по сравнению с узловым зобом ($p=0,02$), а доля CD20+ лимфоцитов увеличивалась. Минимальное представительство среди клеточного инфильтрата во всех случаях отмечено у CD68+ макрофагов.

Заключение. Таким образом, частота, численность, площадь клеточных инфильтратов, формирование лимфоидных фолликулов значительно выше при папиллярной карциноме по сравнению с узловым коллоидным зобом и с «неизменной» щитовидной железой. Кроме того, при папиллярной карциноме отмечается снижение уровня цитотоксических CD8+ лимфоцитов, преобладание CD20+ лимфоцитов, обусловленное нарастанием гуморального противоопухолевого иммунного ответа.

Наш опыт морфологической диагностики сарком мягких тканей

Петров С.В., Козлова Е.В. Сабилов А.Г., Мазитова Ф.М., Загвозкина Д.О., Дулесова А.Ю.

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Татарстана, Казань

В структуре онкологической заболеваемости опухоли мягких тканей составляют до 5% новообразований у взрослых и до 15% у детей. В гистологическом отношении это самая многообразная группа новообразований человека, которая, согласно редакции Международной классификации опухолей мягких тканей, принятой в 2013 г., включает в себя более 170 нозологических форм и их морфологических вариантов. Несмотря на многообразие нозологий, часть опухолей сходна по своему морфологическому строению, либо имитирует неопухолевые процессы или неоплазии другого гистогенетического типа. Всё это делает данную группу заболеваний уникальной и одной из самых сложных в разделе морфологической диагностики. В последние годы наибольший прогресс в решении указанных проблем связан с использованием новых иммуногистохимических маркеров и генетических технологий. Эта группа методов является на сегодняшний день одной из самых информативных и хорошо дополняющих традиционное гистологическое исследование с использованием рутинных окрасок.

Широкое внедрение иммуногистохимии в практическую морфологическую диагностику новообразований, в том числе опухолей мягких тканей, не вызывает сомнений, и связано с несколькими аспектами. В частности, применительно к рассматриваемой группе процессов следует отметить, что значительная часть нормальных клеток, формально относящихся к мягким тканям, имеет достаточно характерный клеточный иммунофенотип, в существенной мере сохраняющийся в гомологичных опухолях, включая злокачественные. Однако ряд опухолей не имеют специфического фенотипа, что создаёт объективные трудности в их диагностике.

Мы провели анализ повседневной морфологической диагностики опухолей мягких тканей в РКВД Минздрава Татарстана с 2018 г. по май 2020 года. За этот период в ПАО поступило 515 случаев опухолей мягких тканей различных локализаций (биопсийный, операционный, консультативный материал). Средний возраст пациентов – 53 года. Минимальный возраст составил – 18 лет, максимальный – 90 лет. Злокачественные новообразования составили 169 случаев (32%). Самая частая локализация сарком была нижняя конечность (26%). В структуре сарком большую долю занимали опухоли жировой ткани – 24% (n=30), недифференцированные саркомы и фибросаркомы – 17% (n=21). Стоит отметить, что в случае малого объёма опухоли в биоптате, обусловленном методом взятия (тонкоигольная биопсия) или наличием преобладающих вторичных изменений (некроз, кровоизлияния), точная нозология не ставилась. В заключении отражалась принадлежность к основным классификационным категориям – саркома, лимфома, рак. Эти случаи исключены из подсчета общей структуры опухолей. Согласно современному подходу к диагностике, во всех случаях, по возможности, уточнялась и анализировалась клиническая информация (возраст, локализация, специфические симптомы, данные лучевых методов исследования и пр.). Следующим этапом являлось определение характеристик роста (паттернов) опухолей при окраске гематоксилином-эозином, основанных на форме клеток, архитектуре и характере стромы. На основании выявленных находок составлялся дифференциально-диагностический ряд и планировался этап и объём дополнительных методов исследования. В настоящее время существуют десятки иммуногистохимических маркёров для анализа сарком, поэтому неудачный выбор антител, основанный на недооценке информации о пациенте и преуменьшение значимости этапа рутинной диагностики, может привести к увеличению сроков диагностического процесса, а, порой, и к ошибке. Соответственно, диагностический процесс разделялся на несколько этапов. В первичную панель в неочевидных случаях включались маркёры для уточнения тканевого происхождения неопластических клеток (с

целью исключения лимфопролиферативного поражения, эпителиальных опухолей и меланомы) – общий цитокератин, CD45, S100, виментин.

Первая линия маркёров для веретенноклеточных и плеоморфных опухолей включала S100, пан-цитокератин, α -актин, десмин, CD68, Factor XIIIa, коллаген IV. Для круглоклеточных опухолей – CD45, CD99, CD56, цитокератин, десмин. При дифференциальной диагностике эпителиоидноклеточных опухолей в панель также включались маркёры CD34, CD31, EMA. Дальнейшие этапы проводились по результатам исходного исследования. Так, в диагностику включались более специфические маркеры тканевой дифференцировки, в зависимости от предполагаемого типа: TLE-1, миогенин, кальдесмон, β -катенин, Fli-1, ERG, Sox10, Dog1, ALK. Следует отметить, что при подозрении на опухоли, имеющие специфические транслокации (опухоль семейства саркомы Юинга, синовиальная саркома и др.), давались рекомендации о проведении молекулярно-генетического исследования.

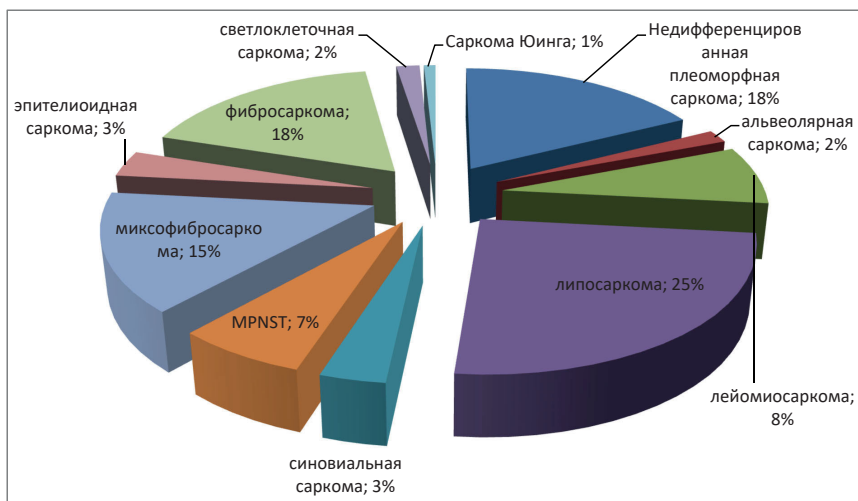


Рис. Структура злокачественных опухолей мягких тканей в РКОД МЗ Татарстана за период с 2018 по 2020 г.

Выводы. 1. Использование современных иммуногистохимических маркеров в повседневной диагностике позволяет в большинстве случаев обоснованно верифицировать нозологическую форму саркомы.

2. Для повышения точности морфологического заключения необходимо применение в практической работе комплексного и последовательного подхода к дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей.

3. В ряде случаев мягкотканых сарком необходимо применение соответствующих генетических методов.

Литература:

1. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. — Казань, 2012. — 624 с. [Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka. 4izd. (Guidelines on immunohistochemical diagnosis of human tumors.) Ed. by S.V. Petrov, N.T. Raykhlin. Kazan. 2012; 624 p. (In Russ.)]

2. World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone/ Ed by C.D.M. Fletcher, J.A.Bridge, P.C.W.Hogendoorn, F.Mertens. – IARC: Lyon, 2013
3. Hornick J.L. Practical Soft Tissue Pathology: a diagnostic approach // Saunders Elsevier. – 2013
4. Biopsy interpretation of soft tissue tumors / Cyril Fisher, Elizabeth A. Montgomery. —1st ed. 562 p. (Biopsy interpretation series), 2011.

Нерешенные правовые проблемы в прозекторском деле

Повзун С.А., Повзун А.С.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время в отечественном здравоохранении то и дело возникают ситуации, связанные с тем, что мы, как выясняется, во многом действуем на основании «сложившейся практики», а не на основании законов и подзаконных актов, что регулярно всплывает при попытках юридической оценки качества оказываемой медицинской помощи.

На сегодняшний день патологоанатомическая работа в части, касающейся исследования тел умерших больных, регламентирована ст. 67 ФЗ №323 2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», а также Приказом Минздрава №354н 2013 г. «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий», который, к слову, является руководством к действию для патологоанатомов, но вовсе не для судебно-медицинских экспертов, которые, помимо прочего, вскрывают умерших от травм и отравлений в лечебных учреждениях.

Согласно ФЗ №323, вскрытия тел умерших больных осуществляются «в целях получения данных о причине смерти человека и диагнозе заболевания», при этом в нем отнюдь не говорится о такой цели как оценка качества оказывавшейся пациенту медицинской помощи. Однако в упомянутом приказе МЗ 354н хоть и дублируется цель проведения вскрытий, в п.29 далее говорится, что «для выявления расхождения заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза, а также дефектов оказания медицинской помощи производится сопоставление заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза в части установленных: основного заболевания, осложнений основного заболевания, сопутствующих заболеваний», то есть врачу-патологоанатому вменяется в обязанность анализировать качество медицинской помощи и давать им оценку, хотя, исходя из положений упомянутого закона, вскрытие такой цели не преследует (?).

Этому приказу противоречит Приказ Росздравнадзора №2494-Пр/05 2005 «О введении в работу Системы добровольной сертификации процессов выполнения патоморфологических исследований». В этой «Системе...» в качестве одной из задач патологоанатомических учреждений/подразделений указывается «оценка качества диагностического и лечебного процесса путем клинико-анатомических сопоставлений на биопсийно-операционном материале и аутопсийном материале, в том числе по заказам страховых организаций».

Поскольку положения любого закона имеют приоритет перед положениями любых других нормативных актов кроме Конституции, получается, что сопоставление диагнозов и указание на наличие тех или иных дефектов медицинской помощи в протоколе вскрытия незаконно и может быть опротестовано!

Не менее незаконно указание в протоколе патологоанатомического вскрытия или других документах на *расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов* той или иной категории, которое формулируется по инерции в соответствии с ранее существовавшим Приказом МЗ СССР №375 1983 «О дальнейшем совершенствовании

патологоанатомической службы в стране», который, к слову, определение категории расхождения диагнозов относит к компетенции клинико-анатомических конференций, но не прозектора, и действие которого отменено на территории РФ.

Уже упомянутый действующий приказ №354н 2013г. не содержит положения о категориях расхождения диагнозов и необходимости их определения по результатам патологоанатомического вскрытия. Зато он содержит указание на необходимость сопоставления диагнозов не только основного заболевания, но и осложнений и сопутствующей патологии, при этом не расшифровывается, что считать расхождением. Невыявленные у больного гипертонической болезнью не проявлявшие себя клинически узловые изменения в щитовидной железе или цирроз печени у больного умершего от инфаркта миокарда? Совершенно очевидно, что при таких расхождениях в случае гражданского иска родственников умершего к лечебному учреждению появляются основания говорить о «некачественно оказанной услуге», чего судье, который прочтет соответствующее заключение в медицинских документах, может оказаться достаточно для удовлетворения иска.

Более того, хотя действующие законы и нормативные документы Министерства здравоохранения, как уже было сказано, не предусматривают выделения тех или иных категорий расхождения диагнозов, для медицинских организаций, работающих в системе обязательного медицинского страхования, Федеральным фондом обязательного медицинского страхования предусмотрены весьма жесткие экономические санкции в случаях наличия расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов II и III категорий.

Еще хуже обстоит дело с регламентированной уже упоминавшимся приказом №354н необходимостью выявлять дефекты в оказании медицинской помощи, поскольку ни одним официальным документом (!) не определено, что считать дефектом медицинской помощи (ДМП), а предлагаемые авторами разных учебных пособий и даже руководств определения понятия «дефект медицинской помощи» не выдерживают не только с юридической, но и с логической точки зрения никакой критики.

Приказ Минздрава №354н требует осуществлять вскрытие умерших «в срок до трех суток после констатации биологической смерти человека» вопреки Федеральному Закону №8 1996 «Закон о погребении и похоронном деле» (с изменениями на 25 мая 2018 года)», в котором предписывается «выдача документов, необходимых для погребения умершего, в течение суток с момента установления причины смерти», для определения которой иногда требуется некоторое время для проведения гистологических и других методов исследования.

Неменьшая правовая неопределенность существует и в отношении контроля качества медицинской помощи в соответствии с требованиями различных документов, в том числе Приказа Минздравсоцразвития России N363/77 от 24 октября 1996 «О совершенствовании контроля качества медицинской помощи населению Российской Федерации», в котором говорится о необходимости изучения с этой целью летальных исходов в лечебном учреждении.

В соответствии со «сложившейся практикой» в лечебных учреждениях существуют и работают *комиссии по изучению летальных исходов*, при этом никто не может сказать, откуда они возникли, поскольку ни одним приказом Минздрава деятельность их не регламентирована, и существуют они на основании только неких методических рекомендаций и, в лучшем случае, приказов руководства областного здравоохранения, при этом порядок их работы и их полномочия в разных регионах и лечебных учреждениях могут существенно образом отличаться.

Обязательная экспертиза летальных исходов вменяется уже упоминавшимся Приказом Минздравсоцразвития России N363/77 в обязанность *клинико-экспертных комиссий* лечебных учреждений.

Анализ летальных исходов также входит в круг задач *врачебных комиссий*, что определено более поздним Приказом Минздравсоцразвития №502н 2012 «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации». Отсутствие четкого регламента анализа летальных исходов ведет к тому, что эти комиссии иногда вопреки заключению патологоанатома, имеющего, к слову, в отличие от других членов

комиссии специальную подготовку по этому вопросу, пытаются делать выводы о причине смерти больного, изменять патологоанатомический диагноз, указывая другое заболевание в качестве основного, или же формулировать рекомендации администрации больницы о наказании тех или иных лиц, оказывавших медицинскую помощь больному.

Наконец эту же функцию анализа летальных исходов возлагают на себя и клинико-анатомические конференции, практикуемые в лечебных учреждениях на основании не действующего на территории РФ Приказа МЗ СССР №375 1983 «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы в стране».

Многоукладность анализа летальных исходов помимо очевидной мысли о нерациональной трате времени ведущими специалистами, входящими в состав этих комиссий, вызывает воспоминание о пословице насчет семи нянек...

Если такая правовая неопределенность прозекторской работы в нашей стране будет сохраняться, в условиях повышения правовой грамотности населения можно прогнозировать рост числа юридических конфликтов в отношении качества оказываемой медицинской помощи.

Издание законов и подзаконных актов, в части, касающейся прозекторской работы, должно осуществляться, по нашему убеждению, только после проведения предварительной юридической экспертизы на предмет отсутствия противоречий с уже действующими документами, с привлечением экспертов из числа патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Структурные механизмы послеродовой инволюции миометрия мышеч при остром CCl₄-индуцированном гепатозе и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой

Поротникова Е.В., Надеев А.П., Мадонов П.Г.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Актуальность. Острые и хронические заболевания печени у беременных входят в нозологическую структуру материнской смертности [3, 6]. Это обусловлено ростом заболеваемости вирусными гепатитами, особенно вирусным гепатитом В и С, приемом лекарственных препаратов, хроническим алкоголизмом, циррозом печени и др.. Кроме того, нередко сама беременность может вызывать острое повреждение печени: внутripеченочный холестаз беременных, острый жировой гепатоз беременных, преэклампсия, атипичный HELLP-синдром и др. [5]. Эти патологические состояния и заболевания могут привести к прерыванию беременности, преждевременным родам и нарушению инволюции матки в послеродовом периоде, перинатальным потерям.

В настоящее время известны различные лекарственные препараты, обладающие гепатопротективным эффектом, однако, несмотря на это, продолжается активная работа по поиску и разработке новых перспективных лекарственных средств. Например, используют препараты, полученные путем фармакологической стимуляции эндогенных стволовых клеток организма [1]. Метод заключается в иммобилизации фармакологически активных веществ на инертных носителях с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза, что в итоге позволяет значительно снизить опасность осложнений и повысить биодоступность и эффективность препаратов. К таким препаратам относится иммобилизованная с помощью электронно-лучевого синтеза гиалуронидаза (ИГ).

Цель исследования. Изучить структурные проявления послеродовой инволюции миометрия мышеч линии C57Bl/6 при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой острого CCl₄-индуцированного во время беременности гепатоза.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 100 самках мышей линии C57Bl/6, двухмесячного возраста, массой 20–22 г. Животные были получены из лаборатории разведения экспериментальных животных ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск). Для получения материала, животных помещали в пластмассовые клетки по 5 особей (1 самец и 4 самки). Беременность у самок определяли со дня обнаружения во влагалище копулятивной пробки. Острый гепатоз индуцировали на 13-14 сутки беременности, внутрибрюшинным введением 50% раствора тетрахлорметана на оливковом масле, однократно, в дозировке 0,3 мл/кг [2]. Коррекцию острого гепатоза проводили на следующие сутки после введения тетрахлорметана (с 14-15 суток беременности) в течение 5 дней, однократным внутрибрюшинным введением препарата иммобилизированной гиалуронидазы в дозировке 1 ЕД на мышь (всего 5 ЕД). Использовался препарат иммобилизированной гиалуронидазы, модифицированной активированным полистиленоксидом молекулярной массой 1500 Д с помощью электроно-лучевого синтеза, разработанный ООО «Сантифик фьючер менеджмент» (г. Новосибирск) и НИИ фармакологии СО РАН (г. Томск). Мыши были разделены на 3 группы: 1-я группа – контрольная, мыши с физиологически развивающейся беременностью, забранные на 1-е и 10-е сутки после родов, 2-я группа – мыши с острым ССL4-индуцированным гепатозом, забранные на 1-е, 3-е, 5-е и 10-е сутки после родов; и 3-я группа – мыши с острым ССL4-индуцированным гепатозом и коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой, забранные на 1-е, 3-е, 5-е и 10-е сутки после родов. Мышей выводили из эксперимента под эфирным наркозом, методом дислокации шейных позвонков. Образцы матки окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрии использовали закрытую тестовую систему, состоящую из 25 точек. Было исследовано по 70 полей зрения на каждый период наблюдения. Подсчитывали объемную плотность (Vv) миоцитов в состоянии апоптоза, определяемых по визуальным цитологическим признакам – апоптотическое тельце, кариопикноз и кариорексис, объемную плотность (Vv) интерстициальных цитоплазматических конгломератов, являющихся морфологическим отражением процесса кламацидоза, и объемную плотность (Vv) некротизированных миоцитов [4].

Результаты и обсуждение. На 1 сутки послеродового периода объемная плотность (Vv) интерстициальных цитоплазматических конгломератов в 1-й контрольной группе составила $2,35 \pm 0,23$, в 2-й группе с острым ССL4-индуцированным гепатозом – $1,35 \pm 0,2$ и 3-й группе с коррекцией ИГ – $1,14 \pm 0,14$. Объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов на 1-е сутки во всех группах была примерно одинаковой: в 1-й контрольной группе показатель составил $0,32 \pm 0,05$, в 2-й группе – $0,36 \pm 0,06$, а в 3-ей группе (ИГ) – $0,37 \pm 0,07$. Показатель объемной плотности (Vv) некротизированных миоцитов на 1-е сутки в 1-й контрольной группе составил $0,32 \pm 0,06$, во 2-й группе – $0,32 \pm 0,07$, а в 3-й группе (ИГ) – $0,1 \pm 0,04$.

На 3 сутки после родов в 2-й группе объемная плотность (Vv) цитоплазматических конгломератов составила $1,87 \pm 0,22$, в то время как в 3-й группе (ИГ) этот показатель составил $2,3 \pm 0,25$. Показатель объемной плотности (Vv) миоцитов в состоянии апоптоза в 2-й группе – $0,22 \pm 0,05$, в 3-й группе (ИГ) – $0,38 \pm 0,07$. Показатель объемной плотности (Vv) некротизированных миоцитов в 2-й группе составил – $0,04 \pm 0,02$, в 3-й группе (ИГ) – $0,01 \pm 0,01$.

На 5 сутки после родов в 2-й группе объемная плотность (Vv) цитоплазматических конгломератов составила $3,2 \pm 0,24$, в 3-й группе (ИГ) этот показатель составил $3,7 \pm 0,33$. Объемная плотность (Vv) миоцитов в состоянии апоптоза в 2-й группе – $0,43 \pm 0,06$, в 3-й группе (ИГ) – $0,38 \pm 0,07$. Показатель объемной плотности (Vv) некротизированных миоцитов в 2-й группе составил – $0,12 \pm 0,03$, в 3-й группе (ИГ) – $0,03 \pm 0,02$.

На 10 сутки послеродового периода объемная плотность (Vv) интерстициальных цитоплазматических конгломератов в 1-й группе составила $0,01 \pm 0,01$, в 2-й группе с острым ССL4-индуцированным гепатозом – $1,76 \pm 0,2$ и в 3-й группе с коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой – $0,48 \pm 0,08$. Объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов на 10-е сутки в 1-й контрольной группе составила $0,21 \pm 0,05$, в 2-й группе – $0,3 \pm 0,05$, а в 3-ей группе (ИГ) – $0,07 \pm 0,03$. Показатель объемной плотности (Vv)

некротизированных миоцитов на 10-е сутки в 1-й контрольной группе составил $0,01 \pm 0,01$, во 2-й группе – $0,05 \pm 0,03$, а в 3-й группе (ИГ) – $0,01 \pm 0,01$.

Выводы. Таким образом, объемная плотность (Vv) интерстициальных цитоплазматических конгломератов (продуктов клазмацитоза), апоптотически измененных миоцитов и некротизированных миоцитов при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой в условиях острого токсического гепатоза на 1 – 5-е сутки послеродового периода была большей, чем у мышей в 2-й группы (без воздействия препарата), что говорит об эффективных механизмах инволюции миометрия. Послеродовая инволюция миометрия при коррекции острого гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой на 10-е сутки была меньшей, чем без воздействия ИГ, и соответствовала аналогичному показателю у мышей 1-й контрольной группы, что свидетельствует о завершенности послеродовой инволюции матки при применении иммобилизированной гиалуронидазы.

Литература:

1. Дыгай А.М. Гепатопротекторные эффекты иммобилизированных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гиалуронидазы и механизмы их развития / А.М. Дыгай, В.В. Жданов, Г.Н. Зюзьков и др. // Клет. техн. в биол. и мед. – 2012. - № 1. – С. 14-18.
2. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильев и др. — М.: Гриф и К, 2012.
3. Надеев А.П. Патологическая анатомия акушерских заболеваний / А.П. Надеев, В.А. Жукова. – Новосибирск: Наука, 2018. – 212 с.
4. Шкурупий В.А. Миометрий при беременности и после родов: механизмы клеточных преобразований / В.А. Шкурупий. - Новосибирск: Наука, 2012. – 147с.
5. Ma K. Liver diseases during pregnancy / K. Ma, D. Berger, N. Reau // Clin. Liv. Dis. – 2019. - Vol. 23, N 2. – P. 345-361.
6. Pimpin L. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies / L. Pimpin, H. Cortez-Pinto, F. Negro // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 69, N 3. – P. 718-735.

Патоморфологические изменения, выявляемые при поражении коронавирусной инфекцией различных органов и систем

Рузов Я.С., Студеникина Е.Д., Огорельшева А.И., Щербакова Е.В., Абдрахманов Д.А.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2) является возбудителем, вызвавшим продолжающуюся пандемию новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19). Понимание фундаментальных процессов, лежащих в основе клинических проявлений COVID-19, имеет важное значение для идентификации и рациональной разработки эффективных методов диагностики и лечения.

Целью исследования являлось изучение патоморфологических изменений, наблюдаемых при поражении дыхательной, пищеварительной, иммунной, эндокринной и нервной систем при COVID-19.

Материал и методы. Материалом исследования послужили данные аутопсий больных, поступивших на лечение в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, с лабораторно подтверждённым вирусом SARS-CoV-2, а также изучение как зарубежной литературы и статей базы PubMed, так и атласа по патологической анатомии COVID-19 под редакцией О.В. Зайратьянца.

Результаты исследования. Установлено, что при морфологическом исследовании легких возможно развитие, как диффузного альвеолярного повреждения, так и острой организуемой пневмонии. Диффузное альвеолярное повреждение с экссудацией характеризуется внутриальвеолярным отеком с формированием гиалиновых мембран, утолщением межальвеолярных перегородок с массивной интерстициальной воспалительной инфильтрацией, преимущественно лимфоцитарной с примесью макрофагов и нейтрофилов. Во внутриальвеолярных пространствах были выявлены многоядерные синцитиальные клетки с атипично увеличенными альвеолоцитами, характеризующимися крупными ядрами, амфифильной зернистой цитоплазмой и выступающими ядрышками, демонстрирующими вирусные цитопатоподобные изменения. При острой организуемой пневмонии наблюдалось внутриальвеолярное отложение фибрина разной степени зрелости в экссудативную фазу, и формирование соединительной ткани без видимого утолщения межальвеолярных перегородок в пролиферативную фазу. Также отмечалось полнокровие сосудистого русла с выраженным эритростазом и формирование множественных красных тромбов.

В органах пищеварительного тракта микроскопические изменения являлись неспецифическими. При исследовании в тонкой и толстой кишке без патологических изменений. Наиболее явным было поражение лимфоидных узелков в подслизистой основе слизистой оболочки, проявляющееся в истощении герминативного центра, уменьшении количества лимфоцитов. В печени выявлена жировая дистрофия разной степени выраженности, а также очаговые некрозы гепатоцитов в центрилобулярной зоне №3, инфильтрация лимфоцитами и моноцитами.

Кроме того, морфологические изменения были выявлены в различных органах эндокринной системы: гипоталамо-гипофизарной системе, щитовидной железе, надпочечниках, поджелудочной железе, половых железах (яичках). В щитовидной железе наблюдалось повреждение и слущивание фолликулярного эпителия в просвет фолликулов. Часть фолликулов расширена, часть деформирована с нерегулярными контурами. Воспалительный инфильтрат отсутствовал. Поражение надпочечников было представлено очаговыми некрозами паренхимы и васкулитом мелких вен мозгового вещества с воспалительным инфильтратом, преимущественно лимфоцитарным с примесью моноцитов.

Поражение нервной системы морфологически характеризовалось периваскулярным отеком с инфильтрацией стенки сосудов моноцитами и лимфоцитами. Ткань головного мозга отечна, с демиелинизацией нервных волокон и очаговой дегенерацией нейронов.

Обсуждение. Согласно данным зарубежной литературы, основной мишенью вируса является трансмембранный рецептор к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2), экспрессирующийся во многих органах и тканях. ACE2 высоко экспрессируется в альвеолоцитах II типа, продуцирующих сурфактант, а также в ресничных и бокаловидных клетках дыхательных путей; эти клетки, вероятно, обеспечивают проникновения вируса у людей. Высокая экспрессия ACE2 также наблюдается в кишечном эпителии, что наряду с органами дыхательной системы делает пищеварительный тракт потенциальными воротами инфекции. Кроме того, ACE2 экспрессируется на клетках сердца и эндотелиях сосудов, что может объяснить сердечно-сосудистые осложнения у некоторых пациентов. Связываясь с рецепторами ACE2, вирус может вызывать аномально повышенное кровяное давление и увеличивать риск кровоизлияния в мозг; вирус также может повреждать гематоэнцефалический барьер и проникать в ЦНС, атакуя сосудистую систему. Высокая экспрессия ACE2 в эндокринной части поджелудочной железы позволяет предположить, что SARS-CoV-2 проникает в островки, используя ACE2 как рецептор и повреждает их, вызывая транзиторный острый диабет.

Нейтрофильные лейкоциты клеточного инфильтрата и периферической крови при хроническом эндометрите

Славинский А.А., Чуприненко Л.М., Веревкина В.С., Севостьянова Е.С.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Хронические воспалительные заболевания женской репродуктивной системы представляют собой одну из наиболее часто диагностируемых патологий в акушерско-гинекологической практике. Удельный вес хронического эндометрита (ХЭ) в этой группе болезней составляет от 0,2% до 83%. Такой парадоксальный разброс можно объяснить как скудностью и неспецифичностью клинических проявлений, так и низкой чувствительностью методов диагностики. В настоящее время гистологический метод исследования слизистой оболочки матки сохраняет за собой позиции «золотого стандарта» в диагностике ХЭ. Подкрепленный иммуногистохимическими реакциями для оценки характера клеточного инфильтрата, он позволяет уменьшить количество ложноположительных или ложноотрицательных результатов исследования. Однако, отсутствуют количественные характеристики клеточной инфильтрации эндометрия, позволяющие однозначно судить о наличии или отсутствии заболевания, диагностировать ремиссию или обострение процесса. Известно, что последовательная смена фаз менструального цикла у здоровых женщин характеризуется нарастанием инфильтрации лейкоцитами слизистой оболочки матки от фазы пролиферации к фазе десквамации. Максимальное содержание иммунокомпетентных клеток отмечено в строме эндометрия в финале фазы секреции и сохраняется на время всего эпизода менструации, что, по всей видимости, обусловлено асептическим воспалением, возникающим при отторжении ишемически измененного эндометрия.

Нейтрофильные лейкоциты (НЛ) представляют собой большую часть лейкоцитов периферической крови, которые после непродолжительной циркуляции в кровотоке активно мигрируют в ткани. По-видимому, в физиологических условиях нейтрофилы относительно равномерно инфильтрируют все слизистые оболочки, в том числе женского репродуктивного тракта. Участие этих клеток в воспалительном процессе не исчерпывается только фагоцитозом и киллингом захваченных микроорганизмов. Они способны повреждать ткани в очаге воспаления, модулировать функциональную активность клеток мононуклеарного ряда, эндотелиальных и эпителиальных клеток, принимать участие в репаративных процессах. Под влиянием различных стимулирующих сигналов изменяется функциональное состояние НЛ. Активация сопровождается их структурной, биохимической и биофизической модификацией. Воздействие стимулирующих факторов приводит к усилению метаболизма, миграции, адгезии, дегрануляции с образованием активных форм кислорода и азота. НЛ располагают большим арсеналом биологически активных веществ, локализованных в зернистости и способных к селективному высвобождению во внеклеточный матрикс в зависимости от интенсивности и характера воздействия стимулирующего сигнала. В работах последних лет показано, что НЛ представляют собой транскрипционно активные клетки, имеющие адаптируемый срок жизни в зависимости от состояния активации и микроокружения. Они экспрессируют более 30 различных рецепторов, включая Fc-рецепторы, рецепторы адгезии, цитокинов.

Цель исследования: оценить функционально-метаболическую активность НЛ периферической крови, дать количественную характеристику их содержания в воспалительном инфильтрате при хроническом эндометрите.

Материалы и методы. В исследование включены 40 женщин, страдающих бесплодием в сочетании с ХЭ и на момент обследования имеющих клинические признаки ремиссии воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы (средний возраст 33,0±4,1

лет). Группу контроля составили 20 женщин с мужским фактором в развитии бесплодия, у которых не обнаружены клинико-морфологические признаки воспалительных заболеваний органов малого таза. Пациенток исключали из исследования при наличии урогенитальных инфекций, эндометриоза, злокачественных новообразований, при обострении хронических соматических заболеваний.

Биоптаты эндометрия получены на 7-9 день менструального цикла. Ткань фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, проводили через растворы изопропилового спирта и заливали в парафин. Срезы толщиной 3 мкм, окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Для количественной оценки клеточного инфильтрата использовали первичные антитела к CD16b (FcγR3B) в качестве маркера НЛ и антитела к общему лейкоцитарному антигену CD45 (клон 2B11&PD7/26). Иммуногистохимические реакции выполняли по стандартным методикам и протоколам. В изображениях срезов ткани, полученных с помощью камеры AxioCam ERc5s и микроскопа Axio Scope A1 (Karl Zeiss, Германия) проводили компьютерную морфометрию программой ImageJ (National Institution of Health, США). В строме эндометрия определяли количество всех лейкоцитов (CD45+) и CD16b+ нейтрофилов на 1мм² площади среза. У всех пациенток брали для исследования венозную кровь. Выполняли тест восстановления нейтрофилами крови нитросинего тетразола (НСТ-тест), который позволяет определить активность НАДФН-оксидазы и вычислить содержание в крови активированных НЛ. Определение миелопероксидазы (МП) нейтрофилов проводили бензидиновым методом в мазках крови. Активность ферментов выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Статистический анализ (критерий Шапиро-Уилка) показал, что все вариационные ряды полученных значений имеют нормальное распределение.

Результаты и обсуждение. Исследование биопсионного материала позволило разделить пациенток на две подгруппы. В первую (неактивный ХЭ, n=25) вошли женщины, у которых отсутствовали морфологические признаки активного течения хронического воспаления в эндометрии. Вторую подгруппу (активный ХЭ, n=15) составили пациентки с начальными признаками обострения воспалительного процесса: полнокровие сосудов с краевым стоянием лейкоцитов и очаговым лейкодиapedезом в просвет единичных желез, повреждение железистого эпителия и клеток стромы, периваскулярные инфильтраты с присутствием НЛ.

Количество CD45+ лейкоцитов в эндометрии женщин из группы контроля составило 147,4±5,9 клеток на 1 мм² площади среза (таблица 1). При неактивном течении ХЭ их число в 1,5 раза больше (p<0,001). При активном процессе клеточная инфильтрация эндометрия превысила значения группы контроля в 1,6 раза (p<0,001), однако не обнаружила статистически достоверного отличия от неактивного ХЭ (p>0,05). Количество CD16b+ нейтрофилов у пациенток группы контроля было 7,90±2,2 клетки в 1 мм² инфильтрата. При неактивном течении эндометрита количество этих клеток в 1,8 раза превышает значения группы контроля (p<0,001), а появление минимальных морфологических признаков обострения процесса сопровождается возрастанием показателя в 2,3 раза (p<0,001).

При оценке функционально-метаболической активности циркулирующих в периферической крови НЛ установлено, что у здоровых женщин контрольной группы количество активированных, то есть, готовых к немедленному реагированию нейтрофилов с положительной реакцией в НСТ-тесте составляет 9,80±0,40%. Этот показатель у пациенток с неактивным ХЭ возрастает в 2,7 раза, а при активном течении заболевания – в 3,7 раза (p<0,001). Активность НАДФН-оксидазы в нейтрофилах периферической крови у женщин группы контроля 0,48±0,03 отн. ед. При неактивном ХЭ активность фермента возрастает в 1,8 раза (p<0,001). При активном течении воспаления в эндометрии активность фермента превысила значения контроля в 2,6 раза (p<0,001). Активность МП в группе контроля – 2,83±0,11 отн. ед. и снижается при неактивном ХЭ в 1,3 раза, а при нарастании признаков активности воспаления в эндометрии – в 1,8 раза (p <0,001).

Таблица 1

Воспалительный инфильтрат эндометрия и функционально-метаболическая активность нейтрофильных лейкоцитов крови при хроническом эндометрите (M±m).

Показатели	Контрольная группа n=20	Неактивный ХЭ n=25	Активный ХЭ n=15
Воспалительный инфильтрат в эндометрии			
CD45 ⁺ клетки в 1мм ² среза	147,4±5,9	229,6±5,2	235,8±8,5
CD16b ⁺ клетки в 1 мм ² среза	7,9±2,2	14,5±3,2	17,8±1,9
Доля CD16b ⁺ в инфильтрате, %	5,97±0,8	8,07±1,1	10,87±0,9
Нейтрофилы периферической крови			
Активированные клетки, %	9,80±0,40	26,30±2,10	36,80±2,10
Активность НАДФН-оксидазы	0,48±0,03	0,90±0,05	1,24±0,01
Активность миелопероксидазы	2,83±0,11	2,13±0,04	1,53±0,03

Состав клеточного инфильтрата играет определяющую роль в развитии воспалительного процесса. Предполагается, что количество НЛ в инфильтрате при хроническом воспалении коррелирует с его активностью, а при значительном преобладании этих клеток говорят об обострении или остром течении заболевания. Однако существующий визуально-аналоговый способ полуколичественной оценки инфильтрата не позволяет избежать субъективизма при определении характера воспаления. Существенное клиническое значение имеет разработка именно количественных критериев активности воспалительного процесса. Оценка состава клеточного инфильтрата посредством компьютерного анализа микроскопического изображения с точным подсчётом числа НЛ позволяет получить количественные данные о начальных этапах активации хронического эндометрита.

Нейтрофилы периферической крови – резерв клеток воспалительного инфильтрата, состав которого может зависеть от функционально-метаболической активности циркулирующих НЛ. НАДФН-оксидаза катализирует метаболический взрыв и образование в НЛ активных форм кислорода. Возрастание активности этого фермента и повышение числа активированных НЛ в крови может свидетельствовать об их участии в формировании коопераций клеток воспалительного инфильтрата при активации воспалительного процесса в эндометрии. Миелопероксидаза – гемопротендный фермент азурофильной зернистости НЛ. Функционирование миелопероксидазной системы направлено на генерацию радикалов кислорода и гипохлорной кислоты в ходе метаболического взрыва. Установленное нами снижение активности МП у больных с ХЭ может указывать на преждевременную дегрануляцию НЛ в системном кровотоке, до выхода этих клеток в тканевой воспалительный инфильтрат. Результаты исследования показали, что при ХЭ в периферической крови происходит изменение функционально-метаболической активности нейтрофилов. Миграция в слизистые оболочки НЛ, имеющих дисбаланс кислородзависимых компонентов антибактериальных систем, может определять торпидное течение воспалительного процесса в эндометрии и лежать в основе субклинического течения заболевания.

Основные внутриклеточные сигнальные пути пролиферации и дифференцировки тканей

Слепов Ю.К., Лаушкин М.А., Деев Р.В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. По данным ВОЗ на 2020 год онкологические заболевания занимают второе место в структуре смертности населения в мире. Для эффективного лечения онкологических больных необходимо подробное изучение внутриклеточных процессов опухолевого роста. Несмотря на то, что они во многом схожи с механизмами эмбриогенеза и регенерации, в изученной литературе нами не обнаружено единой схемы, включающей в себя основные внутриклеточные сигнальные пути пролиферации и дифференцировки тканей.

Цель исследования – изучить внутриклеточные механизмы пролиферации и дифференцировки клеток, реализующиеся на разных этапах развития организма от эмбриогенеза до формирования неоплазии; объединить полученные знания в единую схему, показывающую схожесть и взаимосвязь цито- и гистофизиологических и патологических процессов в организме человека.

Материал и методы исследования. Первым этапом работы стал литературный поиск в системах PUBMED/MEDLINE/ELIBRARY. После чего была разработана онтогенетическая классификация представленных молекул на основании изученных статей и базы данных GENECARDS.

Полученные результаты. Всего проанализировано 52 источника. Составлена схема основных внутриклеточных сигнальных путей пролиферации и дифференцировки клеток с цветовым пояснением причастности молекул к различным этапам онтогенеза. Написано пояснение к схеме с указанием принадлежности блоков к различным функциональным классам белков.

На основании экспрессии генов различных зародышевых листков все молекулы были подразделены на девять групп в эмбриогенезе (встречающиеся на этапах до гаструляции, только в эктодерме, только в энтодерме, только в мезодерме, в экто- и энтодерме, энто- и мезодерме, экто- и мезодерме, встречающиеся во всех трёх зародышевых листках и не встречающиеся нигде) и две группы в постнатальном онтогенезе (встречающиеся во всех трёх зародышевых листках и не встречающиеся нигде). На основании этого было установлено, что несмотря на различную принадлежность белков в эмбриогенезе, в постнатальном онтогенезе экспрессия мРНК всех одноимённых генов, кроме Oct-4, характерна для производных трёх зародышевых листков. Это может объясняться тем, что большинство генов находится в «молчащем» состоянии, так как для эмбриогенеза характерны более интенсивные процессы дифференцировки, чем для постнатального онтогенеза.

На схеме визуально определяются ключевые молекулы, служащие связующим звеном между различными сигнальными путями. Ими являются: p21, JNK, YAP и кластер молекул, кодируемых так называемыми протоонкогенами (c-Myc, SOX2, Nanog, KLF4, Oct-4). Отмечена их способность положительно влиять как на дифференцировку, так и на пролиферацию, за исключением продуктов экспрессии протоонкогенов, которые угнетают процессы дифференцировки и косвенно выступают отрицательными регуляторами к ингибиторам пролиферации.

Благодаря введённой цветовой классификации на схеме показано, что экспрессия в опухолевых клетках не характерна для подавляющего числа молекул, положительно влияющих на дифференцировку, которая является главным отличием эмбриогенеза и регенерации от опухолевого роста.

Вывод. На составленной схеме визуально определяется сходство и различие основных молекулярных механизмов, участвующих в эмбриогенезе, постнатальном развитии и канцерогенезе. Она является хорошей основой для изучения сходств и различий между

физиологическими процессами и онкогенезом, а также предоставляет возможность поиска будущих мишеней для таргетной терапии.

Литература:

1. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Ratajczak, M.Z., Bujko, K., Mack, A. et al. Cancer from the perspective of stem cells and misappropriated tissue regeneration mechanisms. *Leukemia*, 2018; 32: 2519–2526.
3. Mary A. Zimmerman¹, Qian Huang et al. Cell death-stimulated cell proliferation: A tissue regeneration mechanism usurped by tumors during radiotherapy. *SeminRadiatOncol*. 2013 October; 23(4): 288–295.
4. Mamuka G Baramiya and Eugene Baranov. From cancer to rejuvenation: incomplete regeneration as the missing link (Part I: the same origin, different outcomes). *Future Science OA* 2020 6: 3.

Клинико-морфологическая характеристика классической и иммуносупрессивной форм саркомы Капоши

Смирнов О.А., Смирнова О.Н., Смирнова И.О., Карякина Л.А., Выходцева Н.Л.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Идиопатическая множественная геморрагическая саркома кожи или саркома Капоши (СК) – мультицентрическая злокачественная опухоль, развивающаяся из эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, которая поражает кожу, лимфатические узлы и многие внутренние органы. Висцеральные поражения развиваются на поздних стадиях болезни и встречаются чаще, чем диагностируются. Выделяют четыре клинических типа СК: классический, эндемический, эпидемический и иммуносупрессивный (ятрогенный, иммунозависимый). Классическая, эпидемическая и ятрогенная формы развиваются на фоне выраженных нарушений клеточного и гуморального иммунитета разной этиологии. Классический вариант СК развивается на 6 – 7 десятилетия жизни у лиц, страдающих различными заболеваниями (тромбофлебит, рецидивирующее рожистое воспаление, лимфостаз, травмы, обморожения). Мужчины болеют в 10 раз чаще, чем женщины. Эпидемическая форма СК отчетливо ассоциируется с ВИЧ инфекцией. Ятрогенная форма СК прямо связана с иммуносупрессивной терапией опухолей, аутоиммунных и системных заболеваний (бронхиальной астмы, системной красной волчанки, ревматоидного артрита и др.), а также реакций отторжения трансплантатов внутренних органов. В последние годы возникновение СК во всех этих случаях связывают с инфицированием вирусом герпеса человека 8-го типа (HHV-8). Эндемическая форма СК отмечается у жителей Центральной Африки на первом году жизни и не ассоциируется с иммунодефицитом. В течении заболевания выделяют следующие стадии: пятнистую, папулезную (бляшечную) и опухолевидную (узловатую). Своевременное распознавание СК представляет значительные трудности.

Цель работы: сравнительная клинико-морфологическая характеристика наиболее частых форм СК – классической и иммуносупрессивной (ятрогенной).

Нами обследованы 19 больных СК, госпитализированных в клинику кожных болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова. Тесты на ВИЧ инфекцию у всех пациентов были отрицательными. В трех случаях опухоль диагностирована у женщин 56, 63 и 67 лет. Средний возраст 16 больных мужчин составил 65 лет (от 51 года до 82 лет). Три пациента (2 мужчины и 1 женщина) в течение длительного времени получали стероидную терапию по поводу

бронхиальной астмы. В этих трех случаях диагностирована ятрогенная форма СК. Остальные 16 наблюдений представлены классическим вариантом СК. Всем больным было проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая доплерографию. Для подтверждения диагноза во всех случаях проводилось обязательное гистологическое исследование биоптатов опухолевой ткани.

Анализ результатов обследования позволил выявить характерные клинкоморфологические особенности классической и ятрогенной форм, имеющие дифференциально-диагностическое значение. Классическая форма, прежде всего, характеризовалась длительным и постепенным периодом развития. При этом в течение 15 – 20 лет заболевание не имело специфических черт: кожные элементы были представлены множественными пятнами красно-фиолетового или бурого цвета неправильной формы с гладкой поверхностью, окруженные зеленовато-коричневым венчиком (гемосидероз). Первые немногочисленные элементы появлялись на коже нижней трети голени, коже стоп, подошвенной области. Высыпания обычно не сопровождались субъективными ощущениями. Изредка больных беспокоили боль, зуд, жжение. У 7 больных появлению пятен предшествовал лимфостаз, у 4 пациентов лимфостаз развился позднее. В анамнезе у 3 больных отмечалось рецидивирующее рожистое воспаление нижних конечностей. У 14 этих больных был диагностирован варикозный симптомокомплекс, у 2 – полиморфный дермальный васкулит. В течение многих лет (10 – 15 – 20) все больные наблюдались сосудистыми хирургами и получали консервативную терапию, эффективность которой была незначительной: пятна не исчезали, их количество и размеры постепенно увеличивались, они распространялись на среднюю и верхнюю трети голени. Лишь на поздних стадиях заболевания, когда пятна приобретали аспидно-черный цвет, трансформировались в бляшки и узлы, напоминавшие «бульжную мостовую», появлялись высыпания на коже туловища, верхних конечностей, волосистой части головы и на слизистой оболочке полости рта, возникало предположение об опухолевой природе поражения, что подтверждалось результатами гистологического исследования биоптатов кожи. В итоге промежуток времени от появления первых высыпаний до верификации СК составил, в среднем, 18 лет. Закономерности развития и клинические проявления ятрогенной формы СК существенно не отличались от приведенных выше, однако кожные поражения возникали на фоне длительной терапии кортикостероидными препаратами. Во всех трех наблюдениях первоначально также был диагностирован варикозный симптомокомплекс нижних конечностей. Самым существенным отличием было более быстрое прогрессирование заболевания. Поэтому диагноз СК в этих наблюдениях выставлялся уже через 3 – 5 лет от начала болезни.

Следует подчеркнуть, что практически во всех наших наблюдениях классической и ятрогенной форм СК характер заболевания первоначально расценивался, как варикозный симптомокомплекс нижних конечностей. Причем ошибочный диагноз подтверждался результатами доплерографии, что, вероятно, обусловлено сходством доплерографической картины при этих заболеваниях. Диагностической ошибке способствовала также явная недооценка низкой эффективности сосудистой терапии в течение длительного времени. Между тем, уже в пятнистой стадии СК в биоптатах кожи обнаруживалась хаотичная пролиферация капилляров и атипия эндотелиальных клеток. На поздних стадиях заболевания кожные элементы были представлены бляшками и узлами, в которых при гистологическом исследовании выраженная сосудистая пролиферация сочеталась с разрастанием полиморфных ветереновидных клеток, лимфоидной инфильтрацией, свежими и старыми кровоизлияниями с многочисленными гемосидерофагами.

Таким образом, при диагностике СК следует учитывать сходство клинических проявлений заболевания и варикозного симптомокомплекса нижних конечностей. Опухолевая природа кожных поражений должна быть заподозрена и исключена в случаях неэффективности сосудистой терапии. Наиболее ценная информация может быть получена при гистологическом исследовании биоптатов кожи. Поэтому при дифференциальной диагностике СК следует рекомендовать проведение биопсии кожных элементов уже на ранней – пятнистой – стадии. С учетом достижений последних лет перспективным направлением

ранней диагностики СК может быть обнаружение в сыворотке крови больных ННВ-8 с помощью иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции. Кроме того, гистологическое исследование биоптатов кожи может быть дополнено выявлением иммуногистохимических маркеров пролиферирующих эндотелиальных клеток (CD34) и инфекции ННВ-8 в полимеразной цепной реакции *in situ*.

Имуногистохимическая характеристика пациентов с морфеа в дебюте заболевания и в развитой фиброзной стадии

Сыдиков А.А.¹ Гарибкина Л.В.², Заславский Д.В.², Чупров И.Н.³, Козлова Д.В.²,
Насыров Р.А.²

¹ Кафедра хирургических направлений, Ташкентский Государственный
Стоматологический Институт, Ташкент, Республика Узбекистан,

² Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический медицинский Университет,
Санкт-Петербург, Россия,

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: локализованная склеродермия, морфеа – это сложное приобретенное аутоиммунное заболевание, приводящее к дермальному фиброзу. Вопрос о патогенезе заболеваний из группы коллагенозов остается дискуссионным с середины XX века. Иммуногистохимическое исследование может помочь привнести ясность в иммунопатогенез заболевания, а также быть полезным в проведении дифференциальной диагностики морфеа с клинически сходными дерматозами.

Цель исследования: определить выраженность экспрессии медиаторов клеточного (IL-2, CD4, CD8) и гуморального (IL-4) иммунного ответа, активности противобактериальной и противовирусной иммунных систем (TLR7), а также процессов фиброза (Vimentin) у пациентов с эритематозной и фиброзной стадиями морфеа.

Материалы и методы: на базе «ЛенОблЦентра» за период с 2000 по 2019 год было обследовано 50 пациентов, которые были разделены на 3 группы. Первую группу составили 17 женщин и 3 мужчин, средний возраст которых 35±10 лет, с диагнозом морфеа в эритематозной стадии. Во вторую группу вошли 20 человек, 19 женщин и 1 мужчина, средний возраст которых 33±8 лет, с диагнозом ограниченная склеродермия в развитой фиброзной стадии. Контрольная группа была сформирована из 10 человек без кожной патологии (7 женщин и 3 мужчины) со средним возрастом 40±11 лет. Критерием включения для пациентов экспериментальных групп была клиническая картина, характеризующаяся наличием распространенных эритематозных пятен красно-коричневого цвета, часто с лиловым венчиком, с четкими границами, диаметром до 10 см – для пациентов 1 группы; уплотнением очагов поражения, отсутствием волосяных фолликулов, а также приобретением элементами окраски цвета слоновой кости в центре – для 2 группы. Всем пациентам была проведена пункционная биопсия с помощью трубчатого ножа (панчера) из центральной и периферической части очага поражения. Полученный биологический материал был подвергнут обработке в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя антител (R&Dsystems) и окрашен следующими маркерами: CD4, CD8, IL-2, IL-4, Vimentin, TLR7.

Результаты: в биоптатах кожи у всех больных (n=20/20, 100%) начальной стадией морфеи выявлена резко положительная экспрессия CD4 (хелперов) и CD8 (цитотоксических) маркеров. У больных второй группы с развитой склеротической стадией заболевания отмечалась резко выраженная реакция CD4+ лимфоцитов (n=20/20, 100%) и умеренно выраженная экспрессия CD8+ лимфоцитов (n=13/20, 65%). Экспрессия IL-2 была более выраженной среди пациентов 1 группы, однако IL-4, напротив, более интенсивно

экспрессирован в дерме пациентов 2 группы, следует отметить, что среди клеточного состава дермального инфильтрата у пациентов с эритематозной стадией морфеа преобладали лимфоциты, когда во второй группе – плазмоциты. Выраженная экспрессия виментина прослеживалась у 16 из 20 пациентов с развитой фиброзной стадией морфеа, у остальных членов 2 группы наблюдалась умеренно выраженная экспрессия. У большинства пациентов 1 группы отмечалась положительная экспрессия TLR7 (15/20-выраженная, 5/20-умеренная), в то время как у пациентов 2 группы менее выражен (4/20-умеренная).

Выводы: в начальной стадии превалирует экспрессия IL-2, CD4,8 клеток, с течением заболевания и переходом в фиброзную стадию сменяются превалирующие тканевые маркеры: IL-4, Vimentin. На основании полученных результатов, видна смена клеточных аутоиммунных реакций на гуморальные, однако механизм переключения на сегодняшний день остается предметом изучения. TLR7- предшественик манифестации коллагенозов – более интенсивно экспрессирован среди пациентов 1 группы с недавним началом заболевания. Кроме того, TLR7 по своей роли потенцирует (стимулирует) клеточные реакции, что выражается в повышенной экспрессии у больных первой группы.

Изменение патоморфологической картины локализованной склеродермии в динамике заболевания

Сыдиков А.А.¹, Гарибкина Л.В.², Заславский Д.В.², Чупров И.Н.³, Козлова Д.В.²,
Насыров Р.А.²

¹ Кафедра хирургических направлений, Ташкентский Государственный
Стоматологический Институт, Ташкент, Республика Узбекистан,

² Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический медицинский Университет,
Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность: за последние годы с развитием молекулярной биологии и медицинской генетики было получено более точное описание патогенеза локализованной склеродермии-морфеи, однако имеется лишь небольшое количество данных о корреляции между патогенезом и клинико-морфологическими признаками пациентов с морфеа.

Цель исследования: охарактеризовать детальные патоморфологические изменения в эпидермисе и дерме у пациентов с ограниченной склеродермией в разных клинических стадиях заболевания.

Материалы и методы: на базе «ЛенОблЦентра» за период с 2000 по 2019 год было обследовано 40 пациентов с диагнозом морфеа. На основании клинической картины пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 17 женщин и 3 мужчин (средний возраст 35±10 лет) с эритематозной стадией заболевания. Критерием отбора было наличие эритематозных пятен, округлой, овальной формы, размерами от 2 до 10 см в диаметре, с четкими границами, красно-коричневого цвета с лиловым оттенком. Во вторую группу входили 19 женщин и 1 мужчина (средний возраст 33±8 лет) с развитой склеротической стадией заболевания, клинически характеризующейся наличием атрофических изменений в центральной части очага, окраской цвета слоновой кости, гипоплазией и (или) отсутствием придатков кожи в пределах очагов поражения, а также периферической гиперпигментацией. Всем пациентам была проведена пункционная биопсия с помощью трубчатого ножа (панчера) из центральной и периферической части очага поражения с последующим гистологическим исследованием. После стандартной проводки материал был окрашен гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Также было проведено сравнение частоты

правильной первичной диагностики заболевания на основании лишь патоморфологического исследования и при наличии клинической информации.

Результаты: у больных морфеа основные гистологические признаки включали изменение волокнистых структур и межклеточного цементирующего вещества («экстрацеллюлярного матрикса») дермы. Наиболее выраженными склеротические изменения были у пациентов 2 группы. Морфологические изменения по периферии очага поражения соответствовали поверхностному периваскулярному дерматиту у всех пациентов, однако примечательно, что у 17 пациентов 1 группы центральная часть очага поражения была гистологически идентична краевой, в отличие от пациентов второй группы. У последних были отмечены выраженные изменения в эпидермисе: сглаженность дермо-эпидермального сочленения наблюдалась у 18(90%) человек, атрофия эпидермиса – у 5(25%) и гипоплазия придатков кожи – у 15 (75%) членов второй группы. Основными морфологическим признаком всех обследованных больных являлись периваскулярный и интерстициальный инфильтрат из лимфоцитов с примесью плазмочитов и фибробластов. У пациентов 1 группы наблюдались более выраженные инфильтративные изменения с преобладанием лимфоцитов, во второй группе плазмочиты количественно преобладали в дермальном инфильтрате. На основании лишь стандартного патоморфологического исследования (окраска гематоксилин-эозин) без сопоставления с клиническими проявлениями заболевания диагноз был установлен у 15 пациентов из 40 (37.5%) пациентов. Дополнительное окрашивание препаратов по Ван-Гизону (пикрофуксин) позволило увеличить точность первичной диагностики в условиях отсутствия клинических данных пациентов в 2 раза: правильно поставить диагноз удалось уже у 30 пациентов из 40 (75%). У 8 (20%) пациентов из 40 для верификации диагноза потребовалась совокупность клинической картины, лабораторных данных и реакции на терапию.

Выводы: патоморфологическая картина ограниченной склеродермии в дебюте характеризуется неспецифическими воспалительными изменениями. С течением заболевания у пациентов начинают преобладать склеротические изменения в дерме и атрофические – в эпидермисе. При сопоставлении гистологических и клинических данных пациентов 1 и 2 группы отчетливо прослеживались этапы течения морфеа. Таким образом, можно сделать вывод о том, что клинические и патоморфологические характеристики пациентов с локализованной склеродермией отражают стадийность заболевания: клеточные аутоиммунные реакции в дебюте морфеа (эритематозной/ воспалительной стадии) сменяются фиброзными – во второй стадии.

О путях совершенствования патологоанатомической деятельности в лечебно-диагностическом процессе и профилактике ятрогенных состояний

Тимофеев И.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург, Россия

Патологоанатомическая деятельность является важнейшей составляющей лечебно-диагностического процесса и профилактики ятрогенных состояний. В юридическом и медико-организационном планах она определяется конституционно-правовым регулированием. Так, положениями преамбулы и статей 2, 7, 21, 22, 23, 46, 47 Конституции Российской Федерации закреплён приоритет прав человека на жизнь, здоровье, достоинство, неприкосновенность, охрану здоровья, включая медицинскую помощь, а также судебную и внесудебную защиту. При этом, положения Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ "Об основах

охраны здоровья граждан в Российской Федерации¹ (далее – ФЗ № 323-ФЗ) и ряда других подзаконных актов, которые развивают Конституцию Российской Федерации, должны обеспечивать полноценное правовое регулирование патологоанатомической деятельности для достижения конституционных целей. Так, в статье 2 ФЗ № 323-ФЗ, в частности, даны определения понятий «медицинская помощь», «диагностика», «лечение», «профилактика», «основное заболевание», «состояние», «качество медицинской помощи», «клиническая рекомендация» и др. Несомненный интерес представляет включение в пункт 17 статьи 2 ФЗ № 323-ФЗ понятия «состояние», под которым понимают «изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующих оказания медицинской помощи». Объективно к таким патогенным факторам можно отнести и те, которые обусловлены негативной деятельностью медицинского работника и становятся ятрогенными. Более того пунктами 2, 4 и 5 части 3 статьи 67 ФЗ № 323-ФЗ прямо предписывается обязательность проведения патологоанатомического вскрытия не только при невозможности установления заключительного клинического диагноза заболевания, приведшего к смерти, и (или) непосредственной причины смерти, но и при подозрениях на передозировку или непереносимость лекарственных или диагностических препаратов, а также при смерти, связанной с проведением профилактических, диагностических, инструментальных, анестезиологических, реанимационных, лечебных мероприятий во время или после операции переливания крови и (или) её компонентов. Пунктом 6 статьи 4 ФЗ № 323-ФЗ среди основных принципов охраны здоровья определен принцип доступность и качество медицинской помощи, который, в том числе, непосредственно распространяется на деятельность патологоанатомической службы.

Ответственность патологоанатома при прижизненной диагностике крайне высока, так как дефекты (недостатки) этой диагностической работы могут привести к непоказанному лечению, со всеми вытекающими последствиями для пациента. При посмертной диагностике патологоанатом обязан установить причину смерти (основное заболевание), непосредственную причину смерти, сопутствующие заболевания и механизм смерти, а также выявлять дефекты медицинской помощи. В данном случае, к сожалению, опыт показывает наличие недостатков профессиональной деятельности, в том числе, и патологоанатомов при проведении аутопсии. В целом, деятельность патологоанатомической службы сводится не только к диагностической (биопсийной и аутопсийной), но и к большой медико-организационной работе, направленной на поиск путей выявления и предупреждения недостатков (дефектов) медицинской помощи, а также на повышение степени достижения запланированного результата в диагностике и лечении пациента. Согласно пунктам 2, 3, 4 статьи 37 ФЗ № 323-ФЗ медицинская помощь оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций (пункт 3 вступает в действие с 01 января 2022 г.), и с учетом стандартов медицинской помощи.

Следовательно, качество аутопсийной работы во многом определяется выполнением порядка проведения патологоанатомического вскрытия. Этот порядок, в соответствии с положениями части 2 статьи 67 ФЗ № 323-ФЗ, определен приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 июня 2013 года № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий»² (далее – «Порядок»). «Порядком» установлены правила проведения патологоанатомических вскрытий и, в том числе, определено, что патологоанатомические вскрытия проводятся в сроки до 3 суток (пункт 14). Они подразделяются на 5 категорий сложности. Обращают на себя внимание положения «Порядка» о критериях отнесения патологоанатомического вскрытия к 3 и 4 категориям сложности. Констатируется, что отнесение к этим категориям должно происходить в тех случаях, «когда возникают трудности в трактовке сущности патологического процесса,

¹Собр. законодательства Рос. Федерации. 2011. № 48. Ст. 6724.

²Рос. газ. 2013. 25 декабря.

механизмов и причины смерти» и требуется проведение значительного количества дополнительных исследований, проводимых патологоанатомом (подпункты 3 и 4 пункта 13 «Порядка»). Кроме этого, в подпункте 4 пункта 13 «Порядка» констатируются случаи «при интраоперационной или ранней послеоперационной смерти». Очевидно, что такая необходимость углубленного изучения патологоанатомами обусловлена потребностью всестороннего выявления разнообразных особенностей конкретных клинических случаев, что существенно облегчает объективизацию экспертного заключения об уровне КМП в таких случаях.

Пункт 29 «Порядка» прямо определяет необходимость проведения сопоставлений заключительного клинического диагноза и патолого-анатомического диагноза для выявления их расхождений, а также **дефектов медицинской помощи**. Стержнем аутопсийной работы является качественный клинко-анатомический анализ летального исхода, проводимый ретроспективно патологоанатомами нередко совместно с клиницистами. Этот анализ может быть качественным при высокой компетентности патологоанатома в вопросах клинической морфологии и танатологии (греч. *thanatos* – бог смерти) при наличии достаточной по объему и качеству прижизненной клинической информации, относящейся, прежде всего к премортальному периоду заболевания. Еще в 1992 году мы³ предлагали с целью улучшения качества аутопсийной работы внести законодательные изменения, согласно которым в практику работы операционных и палат интенсивной терапии было бы обязательным введение аналогов систем автоматической регистрации параметров полета самолета («черный ящик»). Это как раз позволило бы использовать не только лечащим врачом, но и патологоанатомом, информацию о работе основных систем жизнеобеспечения пациента, полученную с помощью записывающего монитора и объективизировать результаты клинко-анатомического анализа. Таким образом, важнейшим условием проведения качественного клинко-анатомического анализа (как одного из главных элементов работы патологоанатома) является не только его компетенция в вопросах клинической морфологии и танатологии, но и наличие достаточной по объему и качеству клинко-лабораторной информации о пациенте, особенно в сочетании с компетентностью лечащего врача. Окончательный результат клинко-анатомического анализа должен быть представлен в клинко-патолого-анатомическом эпикризе (пункт 38 Приложения к приказу Минздрава от 06 июня 2013 года № 354н). При этом удивительно, что в настоящее время объективно нет правового документа, определяющего необходимость и порядок проведения клинко-анатомического танатологического анализа.

В настоящее время еще существует значительное количество недостатков регулирования правоотношений в области работы патологоанатомической службы, что не способствует ее совершенствованию. Прежде всего, это касается недостаточности или отсутствия определенности многих ключевых дефиниций: доступность и качество медицинской помощи; показанность и непоказанность медицинской помощи; надлежащее и ненадлежащее оказание медицинской помощи; дефект медицинской помощи; ятрогения; риск оказания (неоказания) медицинской помощи, безопасность пациента, и др. Кроме того, настаиваю не только длительное отсутствие правового закрепления указанных терминов в законодательстве Российской Федерации, но и наметившаяся тенденция вообще их исключения даже из подзаконного регулирования, например, такого понятия, как дефект медицинской помощи (Приказ ФФОМС от 28 февраля 2019 г. № 36 "Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию").

Придание с 01 января 2022 года клиническим рекомендациям статуса документа обязательного для исполнения всеми медицинскими работниками, нам представляется, как появление новой возможности для совершенствования правового регулирования работы патологоанатомической службы. Для этого Российскому обществу патологоанатомов

³Клочков Н.Д., Тимофеев И.В. Условия повышения качества аутопсийной работы // Архив патологии. М.: Медицина, 1991. Т. 54, № 2. С. 73-74.

необходимо инициировать разработку недостающего нормативно-правового регулирования патологоанатомической деятельности. Например, разработать клинические рекомендации по проведению клинко-анатомического и танатологического анализа, включая определение дефиниций дефект медицинской помощи и ятрогенния, ятрогенная патология.

Нами для обсуждения предлагаются следующие дефиниции:

Дефект медицинской помощи – недостаток в виде действия или бездействия медицинского работника, являющийся нарушением действующих руководящих документов (порядков оказания и стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций, правил, инструкций, руководств, положений, директив, приказов) и выразившийся в неправильном оказании (неоказании) медицинской помощи (профилактики, диагностики, лечения и реабилитации) в определенный период времени и в конкретных условиях.

Ятрогенния – неквалифицированное (непоказанное и (или) неправильно выполненное) действие или бездействие, негативно повлиявшие на исход заболевания (травмы, отравления) и выразившиеся в причинении медицинским работником вреда здоровью либо смерти пациента, возникновение которого обусловлено дефектом медицинской помощи.

Ятрогенная патология – патологический процесс, возникновение которого обусловлено ятрогенией.

Считаем, что путь устранения правовой неопределенности в исследуемой части регулирования деятельности патологоанатомической службы, будет способствовать ее совершенствованию для повышения качества лечебно-диагностического процесса и профилактики ятрогенных состояний.

Сравнительный анализ традиционной и жидкостной цитологии мазков из шейки матки

Ткачева Л.И.

СПбГБУЗ «Городская поликлиника №107», Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Рак шейки матки - одна из наиболее распространенных онкологических патологий. По данным ВОЗ ежегодно в мире раком шейки матки заболевают более 500 тыс. женщин, 275 тыс. умирают от данной патологии.

За последние 10 лет заболеваемость раком шейки матки в России возросла на 26%. Показатель запущенности в 2013 г. составил 36%, больше трети больных обращаются на III,IV стадиях. Это говорит о трудностях диагностики и о необходимости применения современных новых методов. Ранняя диагностика неоплазий и рака шейки матки является важнейшим направлением современной гинекологии. Все диагностические методы и методики обследования шейки матки разрабатывались для ранней и дифференциальной диагностики именно этого заболевания и его облигатного предрака. Существует два основных метода цитологического исследования традиционная и жидкостная цитология. Исторически основным методом диагностики РШМ является цитологическое исследование эксфолиативного материала с шейки матки, которое предложил Д. Папаниколау (Papanicolaou test) в 1941 году. Метод жидкостной цитологии является альтернативой традиционному мазку, подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щёткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала.

Цель исследования. Сравнить традиционную и жидкостную цитологию в ранней диагностике шейки матки.

Материалы и методы. Литературные данные, статьи, опубликованные в открытой печати в электронной версии за последние 10 лет и доступные в полнотекстовом варианте. Теоретический анализ и обобщение данных научных и периодических изданий.

Результаты. Так, в двух наиболее крупных рандомизированных клинических исследованиях в Нидерландах и Италии сравнили частоту неудовлетворительных образцов шейки матки в традиционной и жидкостной цитологии и показали, что в жидкостной цитологии был значительно ниже процент неудовлетворительных препаратов: NETHCON (Нидерланды - около 46000 женщин) 0,33% против 1,11% и NTCC (Италия - около 22000 женщин) 2,59% против 4,10%. В другом исследовании, которое проводилось на базе ГБУЗ Центра им. В.П. Аваева Твери за период с 2014 по 2015 гг. сопоставили традиционную и жидкостную цитологию в диагностике цервикальной патологии. В исследование включены 4560 женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Всем обследуемым женщинам проводили одновременное рутинное и жидкостное цитологическое исследование. Жидкостные препараты готовились по технологии SurePath (BD and Company, Нидерланды, США) с автоматизированной системой просмотра цитологических препаратов BDFocalPointGS. Интерпритация цитологической картины производилась согласно общепринятым критериям оценки состояния эпителия по Bethesda System, 1999.

Получены следующие результаты: отсутствие внутриклеточного поражения (NILM), было выявлено методом традиционной цитологии у 3658 (80,2%) пациенток, методом ЖЦ у 3369 (73,8%) обследуемых, LSIL у 249 (5,4%) и у 386 (8,5%) пациенток, HSIL у 123 (2,6%) и у 192 (4,2%) женщин методом ТЦ и ЖЦ соответственно, при этом CIN I и CIN II было выявлено у 69 (1,5%) и 23 (0,5%) женщин соответственно с помощью традиционного метода и у 85 (1,9%) и 38 (0,83%) с помощью метода ЖЦ. Плоскоклеточный рак у 2 (0,04%) женщин и аденокарцинома у 1 (0,02%) были выявлены обоими методами. Неинформативными оказались 1003 (22%) результатов традиционной цитологии и 19 (0,42%) результатов ЖЦ. Таким образом, количество неинформативного материала в ЖЦ значительно, чем в ТЦ, а частота обнаружения CIN достоверно выше.

Выводы. Таким образом, лабораторная диагностика относится к ключевым методам скрининга поражений шейки матки. Цитологическое исследование мазков с экзо- и из эндоцервикса с использованием различных методов окраски исторически является первым и основным инструментом скрининга. Применение жидкостной технологии в автоматизированных системах позволяет уменьшить количество неудовлетворительных образцов, улучшить выявляемость патологии на этапе цервикальных эпителиальных неоплазий, обеспечить персонализированный учёт женщин, обеспечить организационные трудности скрининга

Иммуногистохимические маркеры рецидива миомы матки

Тоноян Н.М., Козаченко И.Ф., Асагурова А.В., Адамьян Л.В

ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность. Миома матки обладает автономным ростом, обусловленным воздействием факторов роста, ингибиторов и активаторов апоптоза, пролиферации, усилением неоангиогенеза. Рост и появление новых миоматозных узлов зависят от соотношения между процессами пролиферации и апоптоза (уменьшение скорости гибели клеток путем апоптоза, повышение пролиферации). Миома матки встречается у каждой третьей пациентки репродуктивного возраста. До 75% больных миомой матки подвергаются оперативному лечению, а в 30% случаев требуется повторная операция по поводу рецидива заболевания. Высокая частота миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, отсутствие факторов предикции рецидива заболевания обуславливают актуальность проведения дальнейших исследований.

Цель исследования. Выявление иммуногистохимических маркеров рецидивирования миомы матки.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 13 пациенток с впервые диагностированной миомой матки (ММ), 18 пациенток с диагнозом рецидив миомы матки (РММ), которым выполнены реконструктивно-пластические операции лапароскопическим доступом в отделении оперативной гинекологии ФГБУ НМИЦАГиП им. В.И.Кулакова.

Проводилось патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей миометрия и миоматозных узлов у пациенток, которым было проведено органосохраняющее лечение. Проводилась оценка экспрессии маркеров Ki-67, VEGF, PgR-A, ER- α , p16, p53.

Результаты. В результате проведенного исследования выявили экспрессию Ki-67 миоматозных узлах у пациенток с ММ $3,4 \pm 2,4\%$, с РММ – $6,2 \pm 3,9\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ – $5,2 \pm 5,8\%$, с РММ – $3,9 \pm 2,6\%$ (рис. 1А; 2В,Г). Уровень Ki-67 выше в образцах миомы у пациенток с РММ ($p = 0,031$), что может отражать пролиферативный потенциал опухоли, наиболее подверженной рецидивированию. Экспрессия VEGF в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила $0,8 \pm 0,4\%$, с РММ – $0,8 \pm 0,4\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ – $0,2 \pm 0,4\%$, с РММ – $0,2 \pm 0,4\%$ (рис. 1Б; 2Ж,З). Уровень VEGF выше в миоматозных узлах по сравнению с образцами миометрия у пациенток как с ММ, так и с РММ.

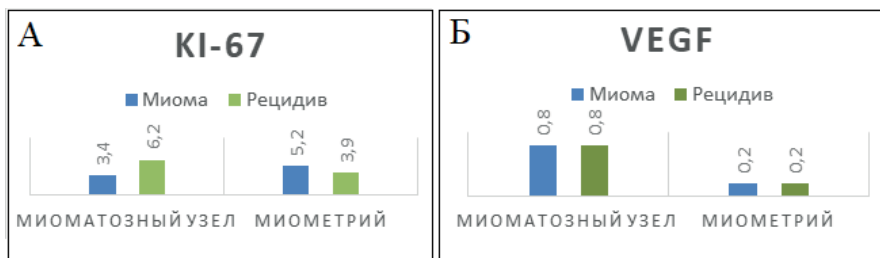


Рис. 1. А. Ki-67 в миометрии и миоматозном узле; Б Экспрессия VEGF в миометрии и миоматозном узле

Экспрессия PgR-A в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила 257 ± 13 , с РММ – 271 ± 16 , в ткани миометрия у пациенток с ММ – 256 ± 21 , с РММ – 238 ± 20 (по H-score) (рис. 2Д,Е; 3А). Экспрессия ER- α в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила 93 ± 20 , с РММ – 101 ± 18 , в ткани миометрия у пациенток с ММ – $78,8 \pm 17,8$, с РММ – $80,8 \pm 13,5$ (по H-score) (рис. 2Б). Уровни ER- α и PgR-A ($p = 0,012$) выше в миоматозной ткани у пациенток с РММ, что отражает потенциал роста опухоли.

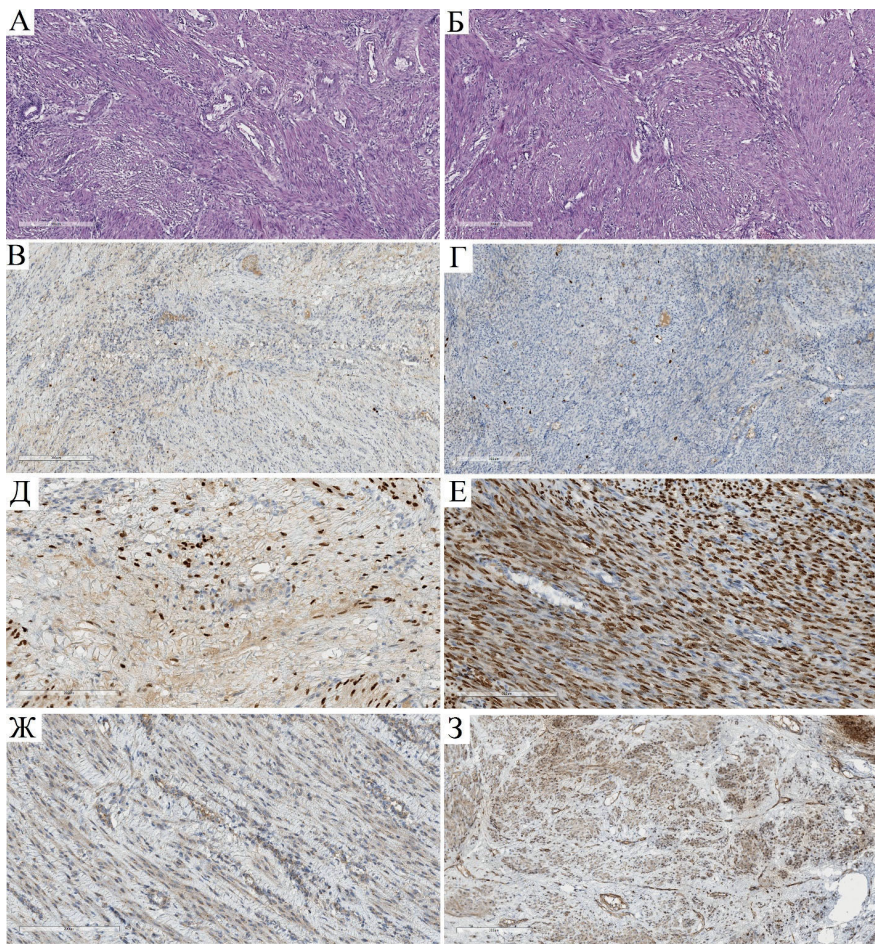


Рис. 2. Иммуногистохимические маркеры в миометрии и ткани лейомиомы тела матки: А. ткань миометрия, окраска гематоксилином и эозином; Б. ткань лейомиомы, окраска гематоксилином и эозином; В. Ki-67 в миометрии; Г. Ki-67 в лейомиоме; Д. рецептор к прогестерону в миометрии; Е. рецептор к прогестерону в лейомиоме; Ж. VEGF в миометрии; З. VEGF в лейомиоме. Ув.: $\times 200$

Экспрессия PgR-A в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила 257 ± 13 , с РММ – 271 ± 16 , в ткани миометрия у пациенток с ММ - 256 ± 21 , с РММ - 238 ± 20 (по H-score) (рис. 3А). Экспрессия ER- α в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила 93 ± 20 , с РММ – 101 ± 18 , в ткани миометрия у пациенток с ММ - $78,8 \pm 17,8$, с РММ - $80,8 \pm 13,5$ (по H-score) (рис. 3Б). Уровни ER- α и PgR-A ($p=0,012$) выше в миоматозной ткани у пациенток с РММ, что отражает потенциал роста опухоли.

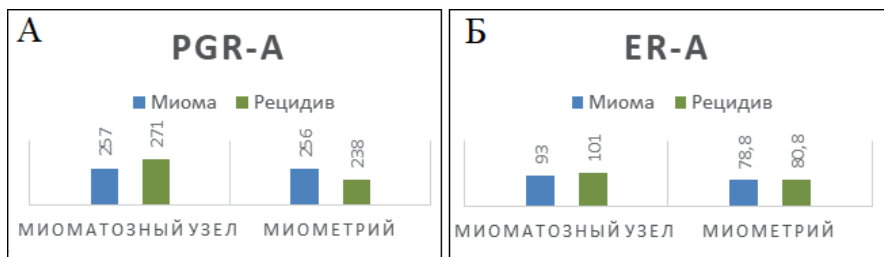


Рис. 3. А. PgR-A в миометрии и миоматозном узле; Б. Экспрессия ER- α в миометрии и миоматозном узле

Экспрессия p53 в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила $2,9 \pm 2,3\%$, с РММ – $5,3 \pm 4,6\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ – $2,8 \pm 3,2\%$, с РММ – $1,4 \pm 1,5\%$ (рис.4А). Экспрессия p16 в образцах миоматозных узлов у пациенток с ММ составила $22,5 \pm 9,6\%$, с РММ – $32,6 \pm 13,4\%$, в ткани миометрия у пациенток с ММ – $11,4 \pm 10,2\%$, с РММ – $6,6 \pm 4,7\%$ (рис. 4Б).

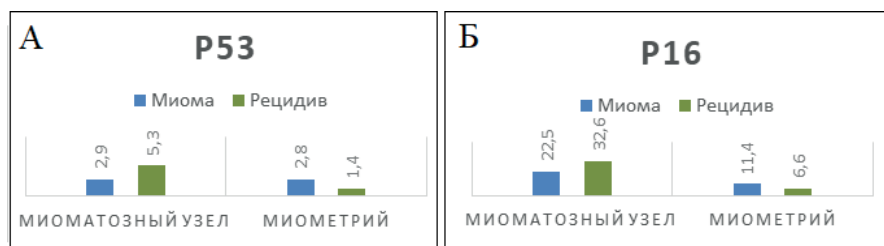


Рис. 4. А. p53 в миометрии и миоматозном узле; Б. p16 в миометрии и миоматозном узле

В образцах тканей идентифицированы протеины, факторы роста, которые в последующем могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров заболевания и его рецидивирования.

Закключение. Патогенетическими факторами рецидивирования миомы являются высокие показатели Ki-67, VEGF, p16, ER- α и PgR-A в миоматозных узлах.

Проведенная морфологическая оценка тканей миометрия и миоматозных узлов у пациенток с впервые оперированной миомой матки и у пациенток с повторными вмешательствами по поводу миомы матки, позволяет судить об определенных молекулярно-биологических механизмах развития миомы матки, а также ее рецидивирования.

Оценка воспроизводимости диагнозов молекулярных подтипов серозного рака яичников на основании морфологических критериев.

Трегубова А.В.¹, Асатурова А.В.¹, Редькина Н.А.¹, Шамаракова М.В.¹, Занозин А.С.¹,
Зайцев Н.В.¹, Кометова В.В.¹, Palicelli A.²

¹ФГБУ «НМИЦ АГП им.В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия,

²Azienda Unita Sanitaria locale-IRCCS, Reggio Emilia, Italy

Актуальность. Рак яичников занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и ведущее – в структуре смертности по всему миру [1]. Известно, что гистологические подтипы рака яичников (серозный высокой и низкой степени злокачественности, эндометриодный, светлоклеточный и др.) имеют не только разное морфологическое строение, но и отличаются по клиническим, генетическим и прогностическим признаками. Наиболее распространенным гистологическим типом рака яичников является серозная карцинома высокой степени злокачественности (СКВСЗ), которая составляет около 70% от всех злокачественных эпителиальных опухолей яичника [2]. Этот же подтип является наиболее клинически агрессивным и, как правило, выявляется на запущенных (III-IV) стадиях. Поэтому большинство исследований рака яичников посвящено именно данной категории опухолей.

С внедрением иммуногистохимического исследования в рутинную практику появилась возможность успешно дифференцировать СКВСЗ от других гистологических типов рака яичников, поскольку для данного гистологического типа наиболее характерной является мутация в гене TP53, которую можно верифицировать с помощью оценки экспрессии белка p53 [3]. Однако имеет место гетерогенность внутри самого гистологического типа СКВСЗ, что удалось показать с помощью молекулярно-генетических исследований. Было выделено 4 молекулярных подтипа СКВСЗ, наиболее распространенными названиями для которых являются: мезенхимальный (С1), иммунореактивный (С2), дифференцированный (С4) и пролиферативный (С5). R. Muraками и соавт. были разработаны критерии для диагностики данных подтипов с использованием морфологических критериев [4]. Данные подтипы отличаются различным прогнозом заболевания, также было высказано предположение об их различной чувствительности к разным режимам химиотерапии и таргетным препаратам (таксанам, блокаторам сосудисто-эндотелиального фактора роста, антителам с иммунотерапевтическим действием и др.). Кроме того, было показано, что после применения специфической для определенного подтипа терапии при возникновении рецидива опухоли молекулярный подтип может меняться из-за присутствия дополнительных клонов в первичной опухоли, что обуславливает необходимость типирования опухолевой ткани после каждого рецидива болезни.

Целью исследования является оценка воспроизводимости диагнозов молекулярных подтипов СКВСЗ на основании морфологических критериев.

Материалы и методы: в исследование включены сканированные изображения гистологических срезов опухолей яичника СКВСЗ, окрашенных гематоксилином и эозином, от 59 пациентов, информация о которых была взята из базы TCGA. 7 специально обученных патологоанатомов независимо друг от друга анализировали представленные изображения. Они определяли молекулярные подтипы серозных карцином высокой степени злокачественности, пользуясь морфологическими критериями, предложенными Р. Мураками и соавторами: Мезенхимальный подтип (МТ): наличие веретеновидных или изолированных клеток с деструктивной стромальной (десмопластической) реакцией в строме, а также «спрессованных» крупных папиллярных структур с десмопластической стромой (лабиринтоподобная разновидность мезенхимального подтипа). Иммунореактивный тип (ИТ): наличие большого количества лимфоцитов, окружающих группы раковых клеток (>100/ в поле зрения при $\times 400$ и инфильтрирующих раковые комплексы клеток (>50/ в поле зрения $\times 400$), наличие гладкого края инвазии. Солидный подтип (СТ): наличие солидных полей

раковых клеток, отсутствие признаков мезенхимального и иммунореактивного подтипов. Папиллоандулярный (ПТ): наличие железистых и папиллярных структур, отсутствие признаков других подтипов. Истинный молекулярный подтип определялся на основании молекулярных данных базы TCGA. Оценка воспроизводимости диагнозов определялась с помощью вычисления параметра каппа Флейса (применяется для определения меры согласия между всеми исследователями) и каппа Коэна (применяется для определения меры согласия между отдельными парами экспертов). Оценка уровня воспроизводимости определялась следующим образом: <0,20 – очень низкая; 0,21-0,40 – низкая; 0,41-0,60 – умеренная; 0,61-0,80 – хорошая; 0,81-1,0 – высокая (шкала Алтмана) [5]. Мера согласованности молекулярного подтипа, определяемого патологоанатомом, с истинным молекулярным подтипом в соответствии с базой TCGA оценивалась в % верных ответов.

Результаты. При оценке воспроизводимости диагнозов молекулярных подтипов СКВСЗ между всеми патологами было выявлено, что каппа Флейса составила 0,406 (95% CI, 0,372 - 0,440), $p < 0.005$. Данное значение каппы Флейса соответствует низкому уровню воспроизводимости. При оценке согласованности между каждой из пар патологов каппа Коэна составила от 0,313 до 0,605 (от низкой до хорошей). При этом, мера согласованности отдельных молекулярных подтипов была следующей: для мезенхимального подтипа: среднее значение 58,2% (от 35,7% до 78,6%); для иммунореактивного подтипа: среднее значение 19,6% (от 0,0% до 62,5%); для солидного подтипа: среднее значение 18,4% (от 4,8% до 28,6%); для папиллогландулярного: среднее значение 26,7% (от 6,7% до 46,7%). Наиболее репрезентативные изображения каждого молекулярного подтипа, согласованность патологоанатомов в отношении которых была наиболее высокой, представлены на рис.

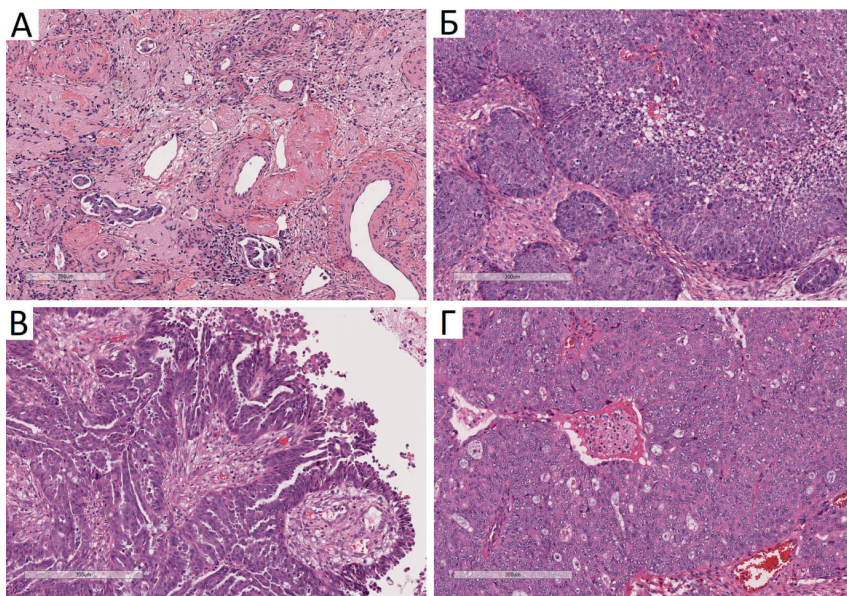


Рис. Серозный рак яичников: А. мезенхимальный подтип; Б. иммунореактивный подтип; В. папиллогландулярный подтип; Г. солидный подтип. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: $\times 80$

Закключение: полученные нами данные свидетельствуют о том, что предложенные морфологические критерии не позволяют с достаточно высокой воспроизводимостью определить молекулярный подтип для персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с серозным раком яичника. В то же время, успешное определение молекулярного

подтипа потенциально является важнейшим инструментом для улучшения прогноза общей и безрецидивной выживаемости пациенток с раком яичников. Перспективным в данном отношении можно назвать подход, совмещающий анализ гистологических изображений опухоли яичника с помощью специализированного ансамбля нейросетей, а также поиск доступной диагностической панели иммуногистохимических и/или молекулярно-генетических маркеров.

Литература:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1): 7-30.
2. Peres L.C., Cushing-Haugen K.L., Anglesio M. et al. Histotype classification of ovarian carcinoma: A comparison of approaches. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151(1): 53-60.
3. Köbel M., Rahimi K., Rambau P.F. et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016; 35(5): 430-441.
4. Murakami R., Matsumura N., Mandai M. et al. Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes. *Am. J. Pathol.* 2016; 186(5): 1103-1113.
5. Altman, D.G. *Practical statistics for medical research.* 1999. New York: Chapman & Hall/CRC Press.

Роль виртопсии для оценки посмертных изменений

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Прекращение жизнедеятельности характеризует наступление смерти и влечет за собой развитие посмертных (трупных) изменений. Соответственно все аутопсии проводятся в условиях развития в той или иной степени трупных изменений. Судебно-медицинские эксперты исследуют трупы без ограничения давности наступления смерти. Патологоанатомические вскрытия, согласно приказу Минздрава РФ от 06.06.2013 № 354-н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий», должны проводиться в срок до трех суток после констатации биологической смерти человека.

В зависимости от сроков развития и проявления посмертные изменения подразделяют на ранние (охлаждение трупа, трупные пятна, трупное окоченение, высыхание, аутолиз) и поздние (гниение, мумификация), выраженность развития которых зависит как от состояния тела, так и окружающих факторов [1, 2]. Для патологоанатома наибольшее значение имеет необходимость знания ранних посмертных изменений, которые могут имитировать или изменять морфологическую картину прижизненно возникших патологических процессов и заболеваний.

Объективным методом, активно внедряемым для анализа тел умерших, является виртопсия (виртуальная аутопсия). Последняя как метод посмертного неинвазивного лучевого (компьютерно-томографического (КТ) и/или магнитно-резонансно-томографического (МРТ)) исследования трупа в большинстве случаев используется в качестве дополнительного метода перед традиционным вскрытием [3]. Однако в ряде наблюдений КТ и/или МРТ является основным этапом минимально инвазивного вскрытия [4] или даже заменяет проведение аутопсии [5].

Цель работы: изучить возможности посмертных лучевых исследований для оценки неспецифических посмертных изменений на основании данных литературы и результатов собственных исследований.

В основу собственных исследований положен анализ результатов комплексного посмертного лучевого исследования и данных патологоанатомического вскрытия новорожденных, родившихся на гестационном сроке 22-40 недель и умерших в возрасте от 1,5 часов до 49 дней. Через 6-35 часов после констатации смерти до аутопсии проводили комплексное лучевое (КТ и МРТ) исследование тел. Посмертную КТ выполняли на компьютерном томографе Toshiba Aquilion 320. МРТ выполняли на аппарате 3Т Siemens Magnetom Verio в стандартных T1 и T2 импульсных последовательностях. Анализ данных и трехмерную обработку изображений проводили с использованием специализированного программного обеспечения Myrian Expert (Intrasense, Франция). Длительность посмертного периода, установленная на основании записей в истории болезни о времени констатации биологической смерти и времени проведения соответствующего посмертного (КТ, МРТ, аутопсия) исследования, варьировала от 3 часов 23 минут до 72 часов 28 минут. Верификацию основного заболевания, его осложнений и непосредственной причины смерти новорожденных осуществляли во время патологоанатомического вскрытия и последующего микроскопического изучения гистологических препаратов.

Одним из ранних посмертных изменений являются трупные гипостазы, развивающихся во внутренних органах и тканях, а также на поверхности тела в виде трупных пятен. Наличие последних является достоверным признаком остановки сердечной деятельности, а их характер позволяет судить о давности наступления и темпов развития смерти. Особого внимания заслуживают внутренние трупные гипостазы в легких, оболочках головного мозга, желудке и кишечнике, поскольку развивающиеся при этом макроскопические изменения могут быть приняты при аутопсии за прижизненные процессы (отек, ателектаз, пневмонию, нарушения кровообращения) [1]. Вышеописанные изменения находят свое отражение и при посмертных лучевых исследованиях.

Весьма специфическую лучевую картину имеют и посмертные изменения оставшейся внутри сосудов крови. Так, при посмертной КТ визуализируются жидко-жидкостные уровни в полостях сердца и просвете крупных сосудов, т.е. выявляется наличие горизонтальных уровней с различной плотностью и интенсивностью сигнала [6]. Нижняя часть содержимого сосуда характеризуется более высокими значениями КТ плотности, что дополнительно способствует определению положения тела, которое оно занимало после смерти [7]. Аналогичные уровни визуализируются и при посмертной МРТ. При этом в наблюдениях с давностью смерти менее 6 часов градиент интенсивности МРТ сигнала в полости сердца отмечался в 14,3% и 28,6% случаев на T1- и T2-ВИ соответственно. Увеличение времени посмертного периода сопровождалось повышением частоты регистрации градиента интенсивности сигнала крови с достижением максимальных (100%) значений через 60-72 часа. При МРТ анализе состояния крови в грудной и брюшной части аорты установлено отсутствие градиента интенсивности сигнала в наблюдениях с давностью смерти не более 12 часов и наличие его при увеличении длительности посмертного периода. Выраженность и скорость развития процессов седиментации и внутренних трупных гипостазов отличаются в различных органах [8].

При анализе МР томограмм градиент интенсивности сигнала в ткани печени погибших новорожденных зарегистрирован нами во всех наблюдениях. Большая частота его выявления отмечалась на T1-ВИ по сравнению с T2-ВИ. Наиболее четко это отмечалось в наблюдениях новорожденных с давностью посмертного периода от 36 часов до 60 часов.

В ткани легкого новорожденных с длительность посмертного периода менее 6 часов градиент интенсивности МРТ сигнала отмечался в 57,2% и 42,9% наблюдений на T1-ВИ и T2-ВИ соответственно. При увеличении посмертного периода до 6-12 часов градиент интенсивности сигнала визуализировался лишь в 33,3% наблюдений на T1-ВИ и отсутствовал в T2 режиме. В наблюдениях с давностью смерти более 12 часов градиент интенсивности МРТ сигнала чаще отмечался на T2-ВИ, при этом наибольшая частота (в 75% наблюдений) его регистрации установлена нами через 18-24 часа после констатации смерти.

К сожалению, на основании результатов проведенного посмертного КТ исследования и последующего анализа КТ томограмм нами было сделано заключение о низкой эффективности такого исследования для оценки внутренних органов и мягких тканей

новорожденных в силу недостаточной их визуализации [9]. В то же время при посмертной КТ тел взрослых пациентов отмечается особый, гетерогенный, вид ткани легких, обусловленный наличием воздуха: высокие значения КТ плотности в полнокровных нижерасположенных отделах и низкие значения – в воздухосодержащих вышерасположенных отделах [10]. По данным С. Jaskowski с соавт. [10] внутренние гипостазы в ткани легких взрослых пациентов выявляются методами КТ и МРТ в 79,5% наблюдений, в ткани печени и селезенки они определяются примерно в 23% случаев.

Вместе с тем, нами была отмечена высокая информативность посмертной МРТ для оценки состояния ткани головного мозга умерших новорожденных [11]. В результате проведенного анализа МРТ картин борозд и извилин головного мозга нами установлено уменьшение частоты визуализации борозд и извилин, соответствующих их нормальной конфигурации, по мере увеличения длительности посмертного периода. Так, у новорожденных с давностью смерти менее 6 часов они отмечались в 71,4% случаев, при длительности посмертного периода 18-24 часа – в 12,5%, а в наблюдениях с посмертным периодом 48-72 часа нормальные борозды и извилины вообще не определялись.

На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований необходимо отметить, что степень выявления посмертных изменений зависит как от длительности посмертного периода, так и метода лучевого исследования. Поскольку ранние и поздние посмертные изменения, такие как охлаждение трупа, мышечное окоченение, процессы аутолиза и гниения, в меньшей степени отражаются на возможностях КТ визуализации, то, по мнению С.Э. Дубровой с соавт. [12], рекомендуется проводить посмертную КТ трупа, особенно в случаях судебно-медицинской экспертизы. В то же время для посмертной визуализации структуры внутренних органов и мягких тканей мертворожденных и умерших новорожденных целесообразней использовать посмертную МРТ [13]. Вместе с тем, для полноценного посмертного анализа тел новорожденных необходимо комбинированное использование обоих методов визуализации (КТ и МРТ) [14].

Таким образом, выполнение посмертных лучевых исследований позволяет провести объективный и четкий анализ неспецифических посмертных изменений внутренних органов с возможностью их документации и последующего неоднократного анализа, что облегчает диагностику прижизненных патологических процессов и определение причины смерти.

Литература:

1. Madea B., Henssge C., Reibe S. et al. // Handbook of forensic medicine. Ed. B. Madea. - UK: Wiley-Blackwell, 2014. P. 75-133.
2. Кильдюшов Е.М., Ермакова Ю.В., Туманов Э.В., Кузнецова Г.С. // Судебная медицина. 2018. № 1. С.34-38.
3. Cirielli V., Cima L., Bortolotti F. et al. // J. Pathol. Inform. 2018. V. 9. P. 28.
4. Judge-Kronis L., Hutchinson J.C., Sebire N.J., Arthurs O.J. // J. Forens. Radiol. Imag. 2016. V. 4. P. 7-11.
5. Ahmad M.U., Sharif K.A., Qayyum H. et al. // Postgrad Med. J. 2017. V. 93. P. 671-678.
6. Туманова У.Н., Щеголев А.И. // Судебно-медицинская экспертиза. 2016. № 5. С. 59-63.
7. Shiotani S., Kohno M., Ohashi N. et al. // Forensic Sci. Int. 2004. V. 139. P. 39-48.
8. Hellerich U., Bohnert M., Pollak S. // Arch. Kriminol. 2001. V.207. P. 162-169.
9. Туманова У.Н., Быченко В.Г., Ляпин В.М. и др. // Медицинская визуализация. 2014. № 4. С. 72-83
10. Jaskowski C., Thali M., Aghayev E. et al. // Int. J. Legal. Med. 2006. V. 120. P. 233-240.
11. Туманова У.Н., Серова Н.С., Щеголев А.И. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. № 3. С. 8-24.
12. Дуброва С.Э., Вишнякова М.В., Кинле А.Ф., Филимонов Б.А. // Лучевая диагностика и терапия. 2016. №1 (7). С. 25-40.
13. Туманова У.Н., Щеголев А.И. // Медицинская визуализация. 2015. № 5. С. 128-136.
14. Туманова У.Н., Щеголев А.И. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. Т. 7. № 1. С. 20-33.

Обширное метастазирование в структурах головного мозга при карциноме яичника

Хмельницкая Н.М., Говорушина А.А.

ФГБОУВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Повышенное внимание к онкологическим заболеваниям обусловлено устойчивой тенденцией роста заболеваемости во всем мире, что объясняется рядом субъективных и объективных причин: старение населения, экологические, экономические и другие факторы. Кроме того, в России за последние годы наблюдается увеличение уровня заболеваемости новообразованиями яичника с развитием метастатических поражений [1].

Цель исследования. Изучить клиническое наблюдение пациентки, находившейся на лечении в неврологическом отделении по поводу нарастающей неврологической симптоматики.

Материал и методы. Изучение протокола вскрытия патологоанатомического исследования, использование гистологического исследования с окраской препаратов гематоксилином и эозином, применение иммуногистохимического метода с экспрессией СК 7, СА 125, СК 20, GCDFF 15.

Результаты и их обсуждение. Рак яичников составляет 4,2% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России. При этом около 90% от опухолей яичника имеют эпителиальное происхождение и высокую летальность. За 2018 год в России зарегистрировано 14 318 случаев впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования яичника, тогда как в 2008 году было 12 761 наблюдений. В период с 2008 по 2018 гг. количество случаев заболеваемости выросло с 16,73 на 100 000 населения до 18,19, тем самым прирост составляет 4,66%. Средний возраст в 2008 г. составлял 58,1 лет, в 2018 году возраст - 59,3 [1]. Существует классическая теория этиопатогенеза рака яичников, которую составляют 3 гипотезы. Первая говорит о том, что происходит накопление генетических поломок вследствие повреждения эпителия яичника при овуляции, из-за чего и происходит опухолевое изменение органа. Вторая предполагает избыточную секрецию гонадотропинов, которая вызывает увеличение пролиферации эпителиальных клеток, что может быть причиной опухолевой трансформации. Третья - генетическая теория, которая позволяет объяснить наличие семейной формы карциномы [5].

Метастазирование рака в головной мозг встречается крайне редко и колеблется в пределах от 0,3 до 11,5 % случаев, наиболее распространёнными местами прогрессирования опухоли являются плевра (33%), печень (26%), легкие (3%). Распространение процесса в головной мозг может быть связано с наличием мутации в BRCA 1/2, изменение которого ведет к возникновению дефекта репарации ДНК. В современных исследованиях эта связь до конца не ясна, но она может играть основную роль в риске метастазирования опухоли в головной мозг [3-4].

Основным путем проникновения метастазов в головной мозг считается гематогенный, через периваскулярные пространства Вирхова-Робина. Кроме того, микрометастазы, предположительно, могут проникать через сосуды паравертебрального венозного сплетения из малого таза в кровотоки спинного мозга. По статистике примерно 85% метастазов обнаружено в больших полушариях, 10-15% в мозжечке и 3% в стволе мозга. Существует несколько благоприятных для прогноза факторов при раке яичников: более молодой возраст на момент постановки диагноза, отсутствие экстракраниальных поражений или одиночное поражение головного мозга. Тем не менее при лечении медиана выживаемости составляет от 9,6 до 20,5 месяцев [2,4].

В нашем наблюдении пациентка, 62 года, была госпитализирована по поводу не диагностированного заболевания, с нарастающей неврологической симптоматикой, неоднократно проходившая обследование в ряде стационаров г. Санкт-Петербург. После проведения ряда инструментальных исследований стало возможным предположить синдром мелкоочагового поражения головного мозга и его оболочек, с явлениями вторичной

гидроцефалии и синдромом повышенного внутричерепного давления. Смерть наступила от полиорганной недостаточности. При проведении аутопсии выявлено обширное очаговое поражение ткани головного мозга и его оболочек, с наличием множественных рыхловатых очагов от 0,2 до 2 см, которое было подтверждено посмертным МРТ головного мозга. При гистологическом исследовании обнаружена умеренно-дифференцированная серозная папиллярная микроаденокарцинома правого яичника, с наличием множественных метастазов в мягкой мозговой оболочке, а также в сером и белом веществе больших полушарий головного мозга. В малоизмененном веществе коры и субкортикальных отделов определяются небольшие очаги разрастания папиллярной карциномы, клетки опухоли с оксифильной цитоплазмой, полиморфные ядра с глыбками хроматина, с наличием в центре отдельных очагов участков некроза. Подтверждением происхождения метастаз является проведенное иммуногистохимическое исследование, которое выявило выраженную экспрессию СК 7, СА125, СК20 и GCDFP 15. Экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону отсутствовала. Полученный иммунофенотип свидетельствует, что источником метастазов явилась микроаденокарцинома правого яичника. Единичные микрометастазы обнаружены также в ткани легкого и кортикальном слое правого надпочечника. Причиной смерти явилось развитие дислокационного синдрома вследствие массивного метастазирования, отека ткани и оболочек головного мозга.

Заключение. Возможность обширного метастазирования карциномы яичника в головной мозг, которое имеет симптоматику, схожую с неврологическими заболеваниями следует учитывать при проведении патоморфологической диагностики пораженных органов, а использование иммуногистохимических методов позволяет установить локализацию первичной опухоли.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М., 2019. 250 с.
2. Возможности лечения больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы с метастатическими поражениями головного мозга / А.М.Зайцев [и др.] // Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 17-29.
3. Ratner E. [et al.]. Increased risk of brain metastases in ovarian cancer patients with BRCA mutations // *Gynecologic Oncology*. 2019; 153: 568-573.
4. Mittica G. [et al.]. Androgen receptor status predicts development of brain metastases in ovarian cancers // *Oncotarget*. 2017; 8(25): 41143-41153.
5. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников / А.Е.Солопова [и др.] // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2016; 10(1): 75-83.

Контроль качества медицинской помощи в медицинских учреждениях

Чибилов В.Н.

АНО «Научно-исследовательский центр использования специальных познаний в правоприменительной деятельности»

Одной из важнейших задач патологоанатомической службы является текущий контроль качества медицинской помощи, осуществляемый на основе анализа данных секционных исследований и медицинской документации, а также последующего проведения заседаний комиссии по изучению летальных исходов, клинико-анатомических конференций, заседаний лечебно-контрольных комиссий. В современном обществе проблема нанесения ущерба здоровью пациента приобретает все большее значение. В геометрической прогрессии растет количество исков с жалобами на некачественное оказание медицинской помощи. Во всех

странах мирового сообщества действует неписанный закон: «Приняв на стационарное лечение пациента, больница несет полную ответственность за его жизнь и здоровье». Для того чтобы оказать пациенту высококачественную, своевременную помощь и надлежащий уход, лечащие врачи и медицинские сестры должны знать основы организации безопасности жизнедеятельности человека в медицинских организациях, характер воздействия на пациентов вредных и опасных факторов медицинской среды, методы и способы защиты от них. Медицинские работники должны уметь применять способы обеспечения комфортных условий жизнедеятельности пациентов, осуществлять мероприятия по защите пациентов в чрезвычайных ситуациях, владеть способами и приемами санитарной обработки пациентов и их медицинской эвакуации в чрезвычайных ситуациях.

В этой связи для каждого руководителя медицинского учреждения необходима объективная информация о состоянии лечебно-диагностического процесса в ЛПУ, которую предоставляет патологоанатомическая служба. Клинико-анатомический анализ результатов вскрытия, проводимый патологоанатомами, в силу ряда объективных причин не позволяет всеобъемлюще оценить качество диагностики, обследования, ведения и лечения конкретного больного. Это возможно только при условии привлечения в качестве рецензентов (экспертов) высококлассных специалистов - клиницистов в области той патологии, которая явилась причиной смерти данного больного. С 1993 г. в Ленинградском областном патологоанатомическом бюро, по инициативе и при активном участии О.К. Хмельницкого, стали проводиться систематическое рецензирование историй болезни, поступающих из лечебно-профилактических учреждений области. Приказом Министерства здравоохранения Ленинградской области от 13.02.95 № 35 «О рецензировании историй болезни» были регламентированы порядок и основные принципы рецензирования. К этой работе привлекались главные штатные и нештатные специалисты Комитета по здравоохранению Ленинградской области, наиболее квалифицированные сотрудники областных ЛПУ, НИИ и медвузов Санкт-Петербурга. Рецензирование историй болезни в ЛОПАБ стало составной частью анализа качества лечебно-диагностической работы в стационарах лечебных учреждений. Более чем 5-летний опыт (1993-1999 гг.) рецензирования историй болезни патологоанатомическим бюро подтвердил эффективность подобной формы оценки качества лечебно-диагностического процесса. Внедрение новых технологий в медицинскую практику, широкое использование лекарственных препаратов нового поколения, делает лечение более эффективным при ряде заболеваний, но одновременно требует тщательного и регулярного контроля за лечебно-диагностическим процессом. Для этого Комитет по здравоохранению Ленинградской области издал приказ № 48 от 15.03.96 г. «О создании внутриведомственной системы управления и контроля качества текущих процессов в ЛПУ области». После издания приказа был накоплен и обобщен опыт рецензирования историй болезни в ЛОПАБ, позволивший отработать алгоритм контроля качества лечебно-диагностического процесса в ЛПУ по результатам рецензирования. 14.07.99. был издан приказ № 120 «О совершенствовании клинико-экспертной работы в системе здравоохранения области». В приказе отмечалось, что проводимая экспертиза историй болезни умерших в ЛПУ области, а также опыт работы по проведению целевого изучения историй болезни пациентов дает основание считать, что организация лечебно-диагностического процесса в ряде ЛПУ не всегда соответствует тяжести состояния больного. Лечащие врачи неадекватно реагируют на имеющуюся информацию о пациентах от диагностических служб, о результатах инструментальных исследований, и не принимают адекватных мер, несмотря на имеющуюся в ЛПУ условия для применения интенсивных методов лечения и наблюдения. Медицинская помощь на догоспитальном этапе не всегда проводится своевременно, и пациенты в ряде случаев госпитализируются с опозданием, со значительной отсрочкой. Приказом был утвержден перечень нозологических форм заболеваний и их осложнений (приложение 1 и 2), требующих экспертизы историй болезни больных, а также определялось в дальнейшем создание «Центра независимой экспертизы качества медицинской помощи». 21.07.1999 был издан приказ Комитета по здравоохранению Ленинградской области №127 «О создании при Областном патологоанатомическом бюро Центра независимой экспертизы качества оказания

медицинской помощи». Положение о Центре независимой экспертизы качества медицинской помощи (ЦНЭ) было утверждено Комитетом по здравоохранению 15.09.1999.

Создание ЦНЭ преследовало следующие цели:

- защитить права пациента при оказании ему медицинской помощи;
- оказать помощь руководителям медицинских организаций, независимо от их форм собственности, в выявлении ошибок в лечебно-диагностическом процессе и их устранении;
- определить уровень качества оказания медицинской помощи в медицинских учреждениях, независимо от их форм собственности, при прохождении этими учреждениями аккредитации и лицензирования.

Экспертами ЦНЭ являлись лучшие специалисты ВУЗов Санкт-Петербурга, НИИ, а также главные областные специалисты. ЦНЭ организовывал проведение независимой экспертизы по инициативе заявителя, которым мог быть пациент, медицинские организации, Комитет по здравоохранению Ленинградской области, страховые организации, медицинские ассоциации и другие общественные объединения, стоящие на защите прав пациента.

Опыт показал, что Центр экспертизы качества медицинской помощи, являясь структурным подразделением Ленинградского областного патологоанатомического бюро, стал неотъемлемой составной частью системы контроля качества оказания медицинской помощи в Ленинградской области. Вместе с тем, ЦНЭ стал для пациентов инструментом, позволяющим отстаивать свои права.

Оптимизация патолого-анатомической службы Ленинградской области привело к ликвидации вначале Центра, а затем и Ленинградского областного патологоанатомического бюро. Чтобы восполнить образовавшийся вакуум, в 2020г. в Ленинградской области Санкт-Петербургским отделением РАЕН при участии Медико-правового агентства Балтийской коллегии адвокатов им. А. Собчака, был учрежден Научно-исследовательский центр использования специальных познаний в правоприменительной деятельности (Центр). Целью Центра является организация и осуществление практики, связанной с использованием специальных научных познаний в правоприменительной деятельности, а также осуществление правозащитной деятельности, связанной с разрешением правовых, медико-правовых и иных конфликтов между их участниками, в том числе, но не ограничиваясь, между участниками здравоохранения, как на досудебном этапе, так и в рамках судебных разбирательств. Повышение уровня правовой грамотности субъектов правоприменительной деятельности, в том числе участников здравоохранения. Юридическое сопровождение деятельности хозяйствующих субъектов, в том числе учреждений здравоохранения при осуществлении ими медицинской деятельности, а также юридическое и медицинское сопровождение лечебно-диагностического процесса при получении пациентами медицинской помощи в медицинских организациях всех форм собственности.

Задачами Центра являются:

1. Подготовка и проведение семинаров и конференций по вопросам использования специальных познаний в правоприменительной деятельности.
2. Повышение уровня правовой грамотности субъектов хозяйственной деятельности, в том числе участников здравоохранения.
3. Способствование разрешению конфликтов между субъектами хозяйственной деятельности, в том числе между участниками здравоохранения, в досудебном и судебном порядках.
4. Решение задач по комплексной защите прав и законных интересов участников здравоохранения, включая судебное представительство и защиту.
5. Представление интересов врачебного сообщества во взаимоотношениях со средствами массовой информации.
6. Защита чести, достоинства и деловой репутации врачей и медицинских организаций всех форм собственности в спорах с гражданами, организациями и средствами массовой информации.
7. Подготовка инициатив, связанных с совершенствованием законодательства в области здравоохранения, в том числе по вопросам внесения правовой определенности в

аспекты ответственности работников здравоохранения за совершение врачебных ошибок в условиях развития новых медицинских технологий и методик с повышенным профессиональным риском, требующих их практического применения медицинскими работниками.

8. Проведение судебных экспертиз на основании определений и постановлений судов и(или) правоохранительных органов, обращений органов государственной власти, организаций и частных лиц.

9. Консультационная деятельность в различных областях научного знания, техники и ремесла, в том числе в области медицины и права.

10. Участие в организации и проведении сертификации организаций, лабораторий, научно-исследовательских центров и других организаций, работающих в сфере судебной экспертизы.

11. Организация, проведение и участие в международных, общероссийских и региональных выставках, семинарах, конференциях и других массовых мероприятиях по основным направлениям деятельности центра.

12. Участие в подготовке проектов законов и других нормативных правовых документов, в том числе регламентирующих вопросы осуществления экспертной деятельности.

13. Проведение судебно-медицинских экспертиз по материалам уголовных, гражданских и административных дел, преимущественно социально значимых и особо сложных, а также проведение в рамках исследований и экспертиз обследований (освидетельствований) физических лиц.

14. Юридическое и медицинское сопровождение пациентов при получении ими медицинских услуг, связанных с профилактикой, диагностикой, лечением, реабилитацией их заболеваний (патологических состояний) на территории Российской Федерации, а также на территории иных государств.

Создание Центра стало особенно своевременным на фоне того, как уголовно-правовая оценка врачебной ошибки в последнее время все чаще становится объектом обсуждения не только среди пациентов, медицинских работников, но и в правоохранительных органах. 4 октября 2017 года на очередном совещании в Следственном комитете России А. Бастрыкин настоятельно рекомендовал подготовить предложения по внесению изменений в законодательство, а именно – криминализировать врачебные ошибки или ненадлежащее оказание медицинской помощи. Также А. Бастрыкин предложил Минздраву России вести статистический учет врачебных ошибок. В свою очередь Министр здравоохранения России Михаил Мурашко на заседании Совета ректоров медицинских вузов 8 февраля 2020г. заявил, что из-за ошибок и непрофессионализма врачей в России ежегодно констатируют более 70 тыс. пациентов с осложнениями. Во многих средствах массовой информации расценили неверно приведённые министром цифры и посчитали, что в России ежегодно умирает 70 тыс. пациентов из-за врачебных ошибок и непрофессионализма. На самом деле эта цифра включает и различные не смертельные осложнения, которые могут возникнуть в процессе диагностики и лечения больных. Представители как медицинского, так и юридического сообществ считают, что те изменения в УК РФ, которые предлагает СК, не смогут решить проблему по поводу некачественного оказания медицинской помощи. Все сходятся к мысли, что необходимо повышать качество следствия и работу врачей, а не вносить поправки в УК РФ.

Избежать ошибок в практической деятельности, к сожалению, не удастся никому, в том числе и врачам. При этом в конкретной деятельности врача, совершившего врачебную ошибку, должны отсутствовать элементы халатности, небрежности и недобросовестности. У правоприменителей возникают трудности в понимании сути прямой и косвенной связи между действиями (бездействием) медицинского работника и их последствиями. Выяснить характер этой связи для правильной юридической оценки случая предстоит правоприменителю с привлечением лиц, обладающих специальными познаниями. Это очевидно, поскольку для правоприменителя медицина не является областью профессиональных знаний юристов, и без

привлечения специальных познаний в области медицины не обойтись. Эксперты автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский центр использования специальных познаний в правоприменительной деятельности» совместно с правоприменителем как на досудебном этапе, так и в рамках судебных разбирательств устанавливают наличие или отсутствие прямой (непосредственной) причинно-следственной связи между его действиями и наступившими неблагоприятными последствиями. В любом случае только совместными усилиями мы сможем минимизировать количество ошибок как следственных, так и врачебных.

Иммунофенотипическая характеристика колоректального рака в прогнозе течения заболевания у пациентов разных возрастных групп

Чирский В.С., Майстренко Н.А., Ерохина А.А., Сазонов А.А., Артемьева А.С.,
Смирнова В.О.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости во всем мире, а в общей структуре заболеваемости составляет от 4,5 до 15%. По данным ВОЗ ежегодно регистрируется более 12 000 000 новых случаев рака толстой кишки в мире. За последние десять лет прирост заболеваемости составил 22,5%. Во всем мире отмечается рост показателей смертности при раке толстой кишки, составляющие 8% от общей онкологической смертности. В структуре общей летальности населения от онкологических заболеваний в нашей стране рак толстой кишки расположен на втором месте (13,6%) после рака легкого. В Российской Федерации заболеваемость и смертность при колоректальном раке сильно варьируется в зависимости от региона, при этом наиболее тревожная обстановка фиксируется в Северо-Западном Федеральном Округе и в Санкт-Петербурге.

Целью данной работы являлась попытка определить характерные для пациентов определенных возрастных групп иммунофенотипические признаки аденокарциномы толстой кишки, связанные с прогнозом заболевания.

В исследовании был проведен ретроспективный анализ архивных данных патологоанатомических заключений, включающий макро- и микроскопическое исследование операционного материала от 62 пациентов с морфологически верифицированной аденокарциномой толстой кишки, госпитализированных в Клиническую больницу № 122 им. Л. Г. Соколова за 2002-2016 г. Эти больные были распределены на группы в зависимости от возраста и наличия метастазов: I группу составили пациенты моложе 60 лет с наличием отдаленных метастазов (6 человек), II группу – старше 60 лет с наличием отдаленных метастазов (19 человек), III группу – пациенты с местнораспространенной формой рака, младше 60 лет (17 человек), IV группу – с местнораспространенной формой рака, старше 60 лет (20 человек). У всех больных оценивались показатели общей выживаемости, у пациентов с местнораспространенной формой заболевания кроме этого была оценена безрецидивная выживаемость. Для выявления компонентов опухолевого дифферона применялась дополнительная «коктейльная» иммуногистохимическая окраска двумя антителами: Ki-67, имеющее положительную ядерную реакцию в делящихся клетках, и ALDH1, положительно окрашивающее цитоплазму стволовых клеток. В зависимости от вариантов окрашивания клеточных компонентов нами были выделены 4 популяции опухолевых клеток: стволовые пролиферирующие (ALDH1+, Ki-67+), стволовые непролиферирующие (ALDH1+, Ki-67-), амплифицирующиеся (ALDH1-, Ki-67+), дифференцирующиеся (ALDH1-, Ki-67-). Отдельно выделялись клетки, которые не были отнесены ни к одной из популяций вследствие нечеткого окрашивания. Проводился количественный подсчет всех выделенных клеточных популяций у

каждого пациента в 10 случайных полях зрения, вычислялось среднее арифметическое значение и процентное соотношение между компонентами. Для выявления потенциала метастазирования было изготовлено 5 мультиблоков ТМА из гистологического материала от 59 пациентов предыдущей выборки. Для каждого опухолевого образца было выбрано от одной до трех точек, ткань из которых была перемещена в мультиблок. Затем проводилось дополнительное иммуногистохимическое окрашивание маркером СХСR4. Оценка потенциала метастазирования осуществлялась путем подсчета положительно окрашенных клеток с использованием морфометрической сетки В. С. Сидорина в 5-15 полях зрения на увеличении $\times 400$. Положительная экспрессия СХСR4 определялась наличием коричневых гранул в цитоплазме. Анализ различий полученных данных между группами больных и их связь с прогнозом заболевания выполнялся с помощью программы Statistica 10.

В группе пациентов старше 60 лет выявлялась тенденция к более высокому содержанию стволовых пролиферирующих клеток (ALDH1+, Ki-67+) по сравнению с группой, включающей в себя больных молодого и среднего возраста ($0,565 \pm 0,13\%$ и $0,941 \pm 0,15\%$ соответственно, $p=0,09$). По остальным популяциям клеток и уровню потенциала метастазирования статистически значимых различий выявлено не было. Также не было значимых различий по средним показателям объема составляющих опухолевого дифферона между двумя возрастными группами, включавшими в себя больных с наличием отдаленных метастазов и такими же возрастными группами пациентов с местнораспространенным онкологическим процессом. Однако при сравнении групп молодых и пожилых больных с местнораспространенной формой заболевания определялась тенденция к более высокому содержанию в опухоли СХСR4+ клеток у пациентов старше 60 лет ($6,98 \pm 2,2$ и $12,5 \pm 2,0$ соответственно, $p=0,07$). У пациентов младшей возрастной группы с местнораспространенным онкологическим процессом число СХСR4- клеток было выше, чем в группе больных старшего возраста, что проявлялось также в виде тенденции ($42,9 \pm 4,1$ и $34,2 \pm 2,7$ соответственно, $p=0,08$). Различие по среднему числу стволовых непролиферирующих и нечетко окрашенных клеток являлось статистически незначимым во всех сравниваемых группах.

В группе пациентов с наличием отдаленных метастазов среднее число амплифицирующихся клеток составило $36,5 \pm 2,6\%$ от всех исследуемых компонентов дифферона, что было достоверно выше, чем в группе больных с местнораспространенной аденокарциномой, где на долю амплифицирующихся клеток пришлось $25,3 \pm 1,7\%$, $p=0,00$. Популяция стволовых пролиферирующих клеток составляла в среднем $1,15 \pm 0,2\%$ в группе больных с наличием отдаленных метастазов, что достоверно выше, чем в группе пациентов без метастазов, где на стволовые пролиферирующие клетки пришлось $0,568 \pm 0,10\%$, $p=0,01$. Среднее число дифференцирующихся клеток составило $46,3 \pm 2,8\%$ в группе больных с местнораспространенным заболеванием, что было выше, чем в группе пациентов с отдаленными метастазами ($36,5 \pm 3,1\%$), $p=0,02$. По средним показателям остальных клеточных популяций опухолевых клеток, в том числе определяющих потенциал метастазирования, статистически значимых различий между группами выявлено не было. При сопоставлении данных об амплифицирующихся клетках в группах, включающих пациентов молодого и среднего возраста, выявлено, что средние показатели данной популяции выше в группе с наличием отдаленных метастазов ($41,1 \pm 6,4\%$), чем с местнораспространенным заболеванием ($25,7 \pm 2,4\%$), $p=0,01$. По средним показателям остальных клеточных популяций, в том числе определяющих потенциал метастазирования, статистически значимых различий между группами выявлено не было. При сопоставлении данных об опухолевом диффероне в группах пациентов старше 60 лет выявлено, что средние показатели амплифицирующихся клеток выше у пациентов с наличием отдаленных метастазов ($35,0 \pm 2,8\%$), чем с местнораспространенным заболеванием ($25,1 \pm 2,4\%$), $p=0,01$. Также выявлялась тенденция к тому, что средний показатель стволовых пролиферирующих клеток выше в группе пожилых пациентов с метастазами по сравнению с группой больных того же возраста, но без наличия метастазов ($1,21 \pm 0,2\%$ и $0,685 \pm 0,2\%$ соответственно, $p=0,07$). По средним показателям

остальных популяций опухолевых клеток, в том числе определяющих потенциал метастазирования, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Во всех исследуемых группах выявлялась обратная статистически значимая умеренная корреляция между потенциалом метастазирования и уровнем пролиферативной активности ($p < 0,05$). Такая же связь ($p < 0,05$) наблюдалась между числом опухолевых клеток с положительной экспрессией CXCR4 и показателями общей и безрецидивной выживаемости в группах пациентов как с местнораспространенной формой заболевания, так и с наличием метастазов, а так же среди больных молодого возраста. Однако данный феномен оказался не характерен для группы пациентов пожилого и старческого возраста, где связь между потенциалом метастазирования и общей выживаемостью была статистически незначима ($p = 0,18$). При этом во всех исследуемых группах пациентов с местнораспространенной формой заболевания показатель безрецидивной выживаемости имел статистически значимую обратную связь только лишь с потенциалом метастазирования ($p < 0,05$), но не с индексом пролиферативной активности. В группе пациентов старшего возраста определялась умеренная статистически значимая обратная связь между индексом пролиферативной активности ($p = 0,01$), процентом популяции стволовых клеток (то есть ALDH1+, $p = 0,03$), процентом амплифицирующихся клеток ($p = 0,01$) с показателем общей выживаемости. В группе больных младшего возраста статистически достоверной являлась только умеренная обратная связь между общей выживаемостью и потенциалом метастазирования ($p = 0,03$). Выявлялась умеренная статистически значимая ($p < 0,05$) обратная связь между процентным количеством стволовых клеток (ALDH1+) и числом клеток с положительной экспрессией CXCR4 в группе пациентов старшего возраста ($p = 0,01$) и в группе пациентов с наличием метастазов ($p = 0,01$), а так же в группе больных старшего возраста с наличием метастазов ($p = 0,03$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что пролиферативная активность опухоли увеличивается по мере прогрессирования заболевания за счет амплифицирующихся и стволовых пролиферирующих клеток, что соответствует современным взглядам на канцерогенез. Однако выявленная тенденция к повышенному содержанию в опухоли стволовых пролиферирующих клеток среди больных старшего возраста (по сравнению с группой пациентов младше 60 лет) и к более высокому потенциалу метастазирования среди пациентов старшего возраста с местнораспространенным онкологическим процессом (по сравнению с группой больных моложе 60 лет без отдаленных метастазов) не подтверждает предположение о более быстром прогрессировании заболевания у пациентов молодого и среднего возраста. Согласно полученным данным, CXCR4 может использоваться как прогностический маркер для определения вероятности развития отдаленных метастазов у больных с местнораспространенной формой колоректального рака и как маркер, связанный с общей выживаемостью у пациентов с уже имеющимися отдаленными метастазами. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) не связан сам по себе с вероятностью возникновения рецидива опухоли после проведенной радикальной операции. В группе больных старше 60 лет показатель общей выживаемости имел прямую связь с индексом пролиферативной активности, процентом содержания стволовых и амплифицирующихся клеток. Это может свидетельствовать о тяжелом течении заболевания не только за счет метастазирования, но и за счет увеличения объема опухоли и более агрессивного ее влияния на гомеостаз организма, сопряженного с обострением сопутствующих заболеваний, которые могли привести к смерти.

Аспекты патологоанатомической диагностики сепсиса

Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В настоящее время патологоанатомический диагноз сепсис и СШ базируется на классических представлениях о септикопиемии и септицемии. В значимой части наблюдений (более 50 %) признаки гнойного метастазирования отсутствуют, что делает посмертную диагностику сепсиса затруднительной вследствие отсутствия абсолютно специфических и однозначных морфологических критериев синдрома системной воспалительной реакции (СИРС) и СПОН. При этом, в основе клинических проявлений при сепсисе лежит поражение микрососудов: первичное, в результате непосредственного бактериального повреждения сосудистой стенки, и вторичное, за счет развития синдрома системной воспалительной реакции и обусловленной им «цитокиновой бури». Таким образом, при патологоанатомическом исследовании наблюдений с сепсисом необходима не только оценка выраженности гнойного метастазирования и состояния иммунокомпетентных органов, но и подробный анализ одного из центральных звеньев пато- и танатогенеза сепсиса – изменений сосудов микроциркуляторного русла.

Цель исследования – дать патологоанатомическую характеристику изменений в органах умерших с клиническим диагнозом сепсис.

Материалы и методы. Проанализировано 93 наблюдения летальных исходов с клиническим диагнозом сепсис. Исследованы патоморфологические признаки повреждения микрососудов, повреждения паренхиматозных клеток органов, наличия воспалительных инфильтратов. Проведен анализ морфологических изменений при грамположительном и грамотрицательном сепсисе, септическом шоке.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования выявлено, что степень выраженности гнойного метастатического процесса у умерших с прижизненно диагностированным сепсисом варьировала от отсутствия признаков септического метастазирования (58 чел.) и наличия единичных лейкоцитарных мини-очагов, расположенных по ходу капилляров (21 чел.), до формирования микро- (6 чел.) и макроскопически (8 чел.) различных абсцессов, соответствующих септицемической и септикопиемической формам заболевания, согласно чему было сформировано 4 группы.

Первая группа, составившая 9 %, характеризовалась обнаружением у умерших при макроскопическом исследовании метастатических гнойных очагов, представленных скоплением микроорганизмов (75 %), разрушенной окружающей тканью и обильной нейтрофильно-лейкоцитарной инфильтрацией (85-90 % CD15-позитивных клеток) с немногочисленными макрофагами (до 15 % CD68-позитивных клеток). У всех умерших второй группы (6 %) септические метастазы выявлялись в виде микроскопических (диаметром до 300 мкм) абсцессов. При этом скопления микробов на месте разрушенных сосудов встречались несколько реже (в 65 % наблюдений). Для наблюдений с третьим морфологическим вариантом септического метастазирования, составивших 23 % всех случаев, характерны единичные мини-очаги, представляющие собой периваскулярные инфильтраты из 10-15 лейкоцитов, часть из которых составляли CD15 позитивные нейтрофильные лейкоциты. Наиболее многочисленной (62 %), оказалась четвертая группа, соответствующая варианту без гнойного метастазирования, что соотносится с данными С.А. Шляпникова, В.В. Федоровой (2014). Она состояла из наблюдений, в которых при микроскопическом и ИГХ-исследовании препаратов не обнаруживались даже минимальные признаки гнойного метастатического процесса.

Результаты исследования показали, что признаком сепсиса, во многом определяющим его клиническое течение, является повреждение сосудов микроциркуляторного русла, сопровождающееся изменениями эндотелиоцитов с экспрессией адгезивных молекул (ICAM-1-позитивные клетки) и их сращиванием (51 %), краевым стоянием лейкоцитов (38 %),

выходом единичных лейкоцитов за пределы сосудов (21 %), лейкоцитарным стазом (55 %), формированием фибриновых и гиалиновых микротромбов (45 %), сладж-феноменом (91 %), диапедезными кровоизлияниями в тканях (72 %). Несмотря на то, что большинство выявленных признаков повреждения микрососудов и нарушения микроциркуляции обнаруживались примерно с равной частотой среди наблюдений разных групп, увеличение степени выраженности гнойного метастатического процесса сочеталось с увеличением частоты встречаемости диапедезных кровоизлияний в ткани головного мозга ($r_{xy}=0,29$; $p<0,05$), гиалиновых мембран в альвеолах легких ($r_{xy}=0,23$; $p<0,05$), лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда ($r_{xy}=0,43$; $p<0,05$) и почек ($r_{xy}=0,51$; $p<0,05$), некроза сосудистых петель клубочков почек ($r_{xy}=0,32$; $p<0,05$), с увеличением числа микротромбов в тканях умерших ($r_{xy}=0,29$; $p<0,05$). Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия были обнаружены в миокарде в виде слущивания эндотелия (41 %), лейкостаза (40 %) ($p<0,05$), а сладж-феномен был наиболее выражен ($p<0,05$) в сосудах головного мозга (74 %). Установлено, что в случаях с мини-очагами лейкоцитарные стазы (86 %, $p=0,01$), слущенные эндотелиоциты (75 %, $p=0,07$) краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов (53 %, $p=0,01$) встречаются чаще. Выявленные отличия говорят о гиперэргическом ответе на генерализованную бактериальную инфекцию. Данный факт подтверждается регистрацией в части наблюдений (38 %) септического шока. Вовлечение в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла результировало в виде спектра дистрофических и некробиотических процессов: в сердце – усиление анизотропии миофибрилл кардиомиоцитов (удельный объем поврежденных клеток $34,5\pm 6,4$ %), очаговая их фрагментация, в печени – зернистая (100 %) и жировая дистрофии гепатоцитов (удельный объем поврежденных клеток 68 ± 5 %), центрлобулярные некрозы (33 %), в почках – зернистая дистрофия (100 %) и некроз эпителия проксимальных канальцев (64 %). Данные изменения, в отличие от повреждения микроциркуляторного русла, не зависели от степени гнойного метастазирования.

Обнаружено, что средняя продолжительность госпитализации и антибиотикотерапии не имела достоверных отличий между группами. В 4 случаях третьей группы длительность госпитализации составила 1 сутки, в остальных – более недели (8 случаев – более 2 недель). Возможно, появление данной группы в части наблюдений является результатом лечебного патоморфоза сепсиса в результате длительной антибиотикотерапии (более 10 суток в 80 %). В 3 случаях группы без гнойных метастазов длительность госпитализации и, соответственно антибиотикотерапии, составила 1 сутки, в 1 – 2-е, в 2 – 3-е суток.

Проведенное исследование не позволило выявить достоверную взаимосвязь между уровнем SOFA и степенью выраженности метастатического гнойного процесса, что согласуется с отсутствием в группах исследуемых достоверных различий по характеру дистрофических и некротических изменений. При этом обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем шкалы SOFA и наличием центрлобулярных некрозов гепатоцитов ($r_{xy}=0,24$; $p<0,05$). К важным клинко-лабораторным показателям относится уровень ПКТ, изменения которого были достоверно связаны с наличием и выраженностью сладж-феномена ($r_{xy}=0,35$; $p<0,05$) и диапедезных кровоизлияний в головном мозге ($r_{xy}=0,38$; $p<0,05$), распространенностью тромбоза сосудов почки ($r_{xy}=0,32$; $p<0,05$), с дозой инотропной поддержки ($r_{xy}=0,51$; $p<0,05$). При сравнении клинических данных среди умерших групп выявлено, что достоверно более высокий уровень прокальцитонина ($51,6\pm 12$ пкг/мл) ($p=0,04$) характерен для наблюдений с мини-очагами, что могло быть связано как с преимущественно грамотрицательным характером выделяемой у таких пациентов микрофлоры, так и с более выраженным поражением микроциркуляторного русла. Проведенное исследование показало, что из 93 умерших с клиническим диагнозом сепсис, установленным согласно критериям Sepsis-3, у 25 (27 %) был диагностирован СШ. Данные случаи относились только к группам с наличием лейкоцитарных мини-очагов (10 чел.) и отсутствием признаков гнойного метастазирования (15 чел.). У умерших с СШ, было более распространенное, чем в случаях сепсиса без шока слущивание эндотелиоцитов в просвет сосудов ($p=0,01$), более частое обнаружение тромбов в сосудах миокарда и гиалиновых мембран в легких ($p=0,01$ и $p=0,02$), а также сладж-феномена в миокарде ($p=0,009$). Данные морфологические особенности

поражения органов согласуются с представлениями о патогенезе СШ, возникновение которого связано с воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий на эндотелий сосудов.

Микробиологические исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев (78 %) в тканях умерших обнаруживались грамотрицательные бактерии: *Klebsiella pneumoniae* (62 %), *Acinetobacter baumannii* (18 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5 %). Данная микрофлора чаще выявлялась в группах с отсутствием гнойного метастазирования (58 %) и с наличием мини-очагов (42 %). Среди грамположительных микроорганизмов этиологическим фактором явились *Staphylococcus aureus* (7 %) и *Staphylococcus epidermidis* (5 %). Течение сепсиса в 42 % случаев в условиях длительной многокомпонентной антибактериальной терапии характеризовалась сменой возбудителей с грамположительных на грамотрицательные. Для сепсиса, вызванного грамположительной микрофлорой (*Staphylococcus aureus*) более характерен септикопиемический вариант течения сепсиса (70 %), а грамотрицательной (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) – с мини-очагами (41 %), либо отсутствием морфологических признаков гнойного метастазирования (58 %). Грам-отрицательный сепсис характеризовался достоверно ($p < 0,05$) более частым выявлением сладж-феномена, слушивания эндотелия в просвет сосудов, краевого стояния и выхода единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки, а также фибриноидного некроза стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Характеристика иммуногистохимического профиля хрящевой ткани сустава в условиях экспериментального повреждения.

Чуков С.З., Хуртуев А.Ж.

ФГБОУ ВО «Ставропольский Государственный Медицинский Университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Россия

Актуальность. Введение: Деструктивно-дегенеративные изменения суставов имеют широкое распространение во всем мире. Одной из наиболее часто встречающихся патологий является остеоартроз (деформирующий артроз, остеоартрит). Остеоартроз - это наиболее распространенное заболевание лиц пожилого возраста. Основным проявлением этого заболевания является эрозия суставного хряща, которая развивается вследствие повреждения и резорбции внеклеточного матрикса, окружающего хондроциты. Распространенность остеоартроза в популяции (6,43%) коррелирует с возрастом и достигает максимальных показателей (13,9%) у лиц старше 45 лет, он составляет до 55% среди всех нозологических форм патологии суставов. В период 1990-2020 годов ожидается удвоение числа пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов в возрастной группе старше 50 лет. Важна социальная роль этих заболеваний: они приводят к потере трудоспособности и инвалидности, в основном из-за ограничения объема движений в суставах, у 20-30% заболевших. Одной из часто встречающихся причин развития подобных изменений является травма.

Цель исследования: Дать общепатологическую морфологическую характеристику процессам репаративной регенерации и характеристику иммуногистохимического профиля регенерировавшей гиалиновоподобной хрящевой ткани, как пролиферативной ее активности, так и потенциала “стволовости” вновь образованных хрящевых клеток.

Материалы и методы: В работе использовали экспериментальных животных — овец, в количестве 12 особей, в возрасте от 2 до 3 лет, весом от 20 до 35 кг. Животным создавали дефект суставного хряща, субхондральной костной пластинки, субхондральной кости диаметром 5 мм на нагружаемой поверхности внутреннего мыщелка бедра. Сформировали три экспериментальные группы по 4 особи, для трех исследуемых периода вывода животного из эксперимента через 1, 3, 6 месяцев. В последующем, извлекали регенерировавший костно-

хрящевой дефект (КХД) на соответствующую глубину, сустав промывали 0,9% р-ром NaCl и послойно ушивали с восстановлением поврежденных анатомических образований. Для анестезии использовали внутривенный кетаминный наркоз. Животные выводились из эксперимента живым путем выполнения артротомии и забора костно-хрящевого блока для морфологического исследования.

Выделенные костно-хрящевые фрагменты исследовали визуально, оценивая характер краёв дефекта суставного хряща, состояние его кровенаполнения, глубину дефекта, степень закрытия дефекта формирующимся фиброзно-хрящевым слоем. В течение короткого промежутка времени после забора материала помещали в фиксирующую жидкость - 10%-ый нейтральный забуференный фосфатами формалин, как стандартного фиксатора при иммуногистохимических реакциях (Buesa R.J., 2006) при комнатной температуре на 48 часов, в соотношении фиксирующее вещество:ткань – 20:1 (Fox C.H., 1985). Вырезку тканевых костных фрагментов производили ножовкой по металлу, толщиной не более 3 мм, для лучшей проводки. Затем костную ткань декальцинировали в растворе 12% азотной кислоты, дегидратировали и обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, затем переносили в раствор ксилола с последующей заливкой в парафиновую среду “Histomix”. Полученные парафиновые блоки резали на ротационном микротоме (LEICA RM 2125 RTS), получали при этом срезы толщиной 3 мкм, сбор срезов производился на дистиллированную воду с температурой 45°C. Высушивали стекла в вертикальном состоянии при комнатной температуре и перед окраской в течение часа при температуре 60°C. Обработку срезов перед окраской (депарафинирование и регидратация) проводили готовым коммерческим раствором DewaxSolution (LeicaBiosystems) и затем дистиллированной водой. Демаскировку проводили готовым коммерческим реагентом EpitopeRetrievalSolution – 1 ((LeicaBiosystems), в присутствии буферного раствора трисбуфер (“BondWashSolution 10x Concentrate”). В качестве первичных антител выбраны мышинные антитела к антигенам CD105, CD90, CD73, CD45, фирмы Dako в стандартных разведениях. В качестве вторичного антитела (система детекции) использовался готовый к применению коммерческий реагент BondPolymerRefineDetection (LeicaBiosystems), в состав которого входят блокатор пероксидазы, вторичный полимерный реагент, ДАБ-хромоген, гематоксилин. Иммуногистохимическое исследование проводили на иммуноштейнере Leica BOND-MAX. Изучение микропрепаратов проводили в световом микроскопе CARL ZEISS AXIO LAB 1 с цифровой фотокамерой AxioCam ERc5s (сенсор 1/2.5; разрешение 5 Мп) и блоком захвата, с использованием различных объективов.

Результат и обсуждение. Качественный анализ окрашенных на антигены срезов проводили путем оценки микропрепаратов как окрашенных позитивно или негативно. При этом, положительно окрашенные хондроциты оценивались как: высокая позитивная экспрессия (+++), умеренная позитивная экспрессия (++), слабая позитивная экспрессия (+), негативная экспрессия (-). В качестве количественного анализа окрашенных положительных микропрепаратов проводили с помощью морфометрических шкал. Всего было изучено 400 полей зрения при большом увеличении ($\times 400$) после постановки реакций с каждым из антител (CD105, CD73, CD90, CD45). Следует отметить тот факт, что положительной реакции на CD45 не произошло. По остальным антигенам выраженность положительного результата распределилась следующим образом: из 100 полей зрения при большом увеличении на CD105 – 30 оказались положительными (30%); из 100 полей зрения на CD90 – 28(28%); из 100 полей зрения на CD73 – 32(32%); результат в виде диаграммы.

При этом соотношение между выраженностью изучаемых антигенов и сроком вывода животных из эксперимента определен следующим образом (табл.):

Таблица

Количество положительно прореагировавших с антителами клеток в поле зрения

CD-антиген с положительной окраской/срок вывода животного из эксперимента	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
CD105	12	8	10
CD73	11	10	11
CD90	9	9	10
CD45	0	0	0

Выводы. Синтез изученных белков в регенерирующей хрящевой ткани на принадлежность к группе малодифференцированных клеток мезенхимального резерва показал их «истинную мезенхимность», в связи с тем, что на антиген CD45 экспрессия не наблюдалась. Это коррелирует с положением Международного общества по клеточной терапии о критериях “мезенхимности” регенерировавшей ткани.

Что касается различных сроков вывода животных из эксперимента и уровнем экспрессии антигенов в зависимости от этого параметра, выяснено, что какой-либо корреляции между двумя заданными параметрами не существует, и, это соотносится с общепатологическим явлением о неизменности фенотипической стабильности вновь сформированной клетки.

Прогностическая ценность систем оценки предраковых изменений слизистой оболочки желудка

Чуков С.З.¹, Калиев А.Р.², Раманкулова А.Б.², Правдина И.А.³

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия,

²НАО «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан,

³ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь, Россия

Рак желудка (РЖ) является пятым по распространенности видом злокачественных опухолей и третьей ведущей причиной смертности от рака во всем мире. Прогноз РЖ критически связан со стадией опухоли в момент диагностики, о чем свидетельствует 5-летняя общая выживаемость больных ранним раком желудка (РРЖ), превышающая 90%. Наличие атрофического гастрита, кишечной метаплазии и инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) являются общепризнанными факторами риска РЖ. Выявление морфологических особенностей предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) при ЭГДС может помочь клиницистам выбрать пациентов, находящихся в группе риска. Усилия, направленные на вторичную профилактику РЖ, должны включать: неинвазивный скрининг с целью отбора лиц с высокой степенью риска РЖ, проведение в группе высокого риска ЭГДС с биопсией по стандартному протоколу, квалифицированную (в соответствии с международными

стандартами) гистологическую оценку предраковых изменений СОЖ и формулировку окончательного диагностического заключения. Залогом успеха морфологической оценки является совместный анализ макроскопических (описываемых эндоскопистом) и микроскопических (описываемых патологоанатомом) данных, соблюдение стандартного протокола взятия биоптатов (на сегодняшний день – Сиднейская система), из incisuraangularis, тела и антрального отдела желудка. В ряде случаев требуется более экстенсивное взятие биопсии (например, при ранее диагностированной неинвазивной неоплазии). Распознавание и оценка изменений должны базироваться на общепринятых критериях. В случае гистологического выявления атрофии дается ее характеристика (метапластическая или неметапластическая); при метаплазии указывается ее тип (кишечная, псевдопилорическая). Градация гистологических изменений (воспаление, активность гастрита, метаплазия, обсемененность *H.pylori*) производится в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (SydneySystemanditsHoustonupdatedversion). Проблема (не решенная в Сиднейской / Хьюстонском протоколе) состоит в создании формата гистологического заключения, который бы позволял клиницисту однозначно определять фенотип гастрита и ранжировать риск развития РЖ.

По аналогии с успешно используемой системой клинико-морфологического анализа биопсий печени с оценкой активности и стадии фиброза при хроническом гепатите в 2005 году M. Rugge и R.M. Genta была предпринята попытка создания формата гистологического заключения при атрофическом гастрите (OperativeLinkonGastritisAssessment; OLGA), основанного на результатах сравнительного анализа биоптатов [1,2]. Система OLGA использует Сиднейский протокол взятия биопсии, рассматривая атрофию слизистой оболочки желудка как ключевой процесс для оценки прогрессирования хронического гастрита и связанного с этим риска развития РЖ. Стадия гастрита устанавливается путем комбинированной оценки степени выраженности атрофии и ее топографической распространенности. Предполагается, что диагностическое заключение будет содержать информацию о вероятной этиологии (*H. pylori*, аутоиммунный гастрит и т.д.).

Таблица 1

Шкала для подсчета стадии атрофии по системе OLGA (модифицировано из M. Rugge et al, 2008 [2]).

Стадия развития атрофии СОЖ		Тело желудка			
		Нет атрофии (0 баллов)	Слабо выраженная атрофия (1 балл)	Умеренно выраженная атрофия (2 балла)	Значительно выраженная атрофия (3 балла)
Антральный отдел	Нет атрофии (0 баллов)	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
	Слабо выраженная атрофия (1 балл)	Стадия I	Стадия I	Стадия II	Стадия III
	Умеренно выраженная атрофия (2 балла)	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
	Значительно выраженная атрофия (3 балла)	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

Нами предпринято исследование 68 пациентов с различной формой гастродуоденальной патологии, среди которых было 36 пациентов с хроническим атрофическим гастритом и 32 – с ранним раком желудка. Диагноз устанавливался во время ЭГДС, при котором брались 5 биоптатов СОЖ для гистологического исследования. Биоптаты обрабатывали по стандартной методике, срезы окрашивали гематоксилин-эозином, альциановым синим (рН 1,0 и рН 2,5), ШИК-реакцией. Иммуногистохимически определяли индекс пролиферации Кi67 в эпителии слизистой оболочки, подсчет показателя осуществляли в 1000 клетках среза в области пролиферативного компартмента в 5 произвольных полях зрения. Результат в процентах оценивали следующим образом: низкая экспрессия – до 10%, умеренная – от 10% до 40%, выраженная – свыше 40%[3]. Полученные значения подвергали статистической обработке (хи-квадрат и точный критерий Фишера, критерий z).

Результаты и обсуждение. Распределение степени выраженности атрофии по системе OLGA показано в таблице 2. Как видно из таблицы 1, случаев отсутствия атрофии СОЖ у исследуемых лиц не выявлено. Показатели экспрессии Кi67 в эпителии слизистой оболочки желудка показаны в таблицах 3, 4.

Таблица 2

Распределение степени выраженности атрофии по системе OLGA при хроническом атрофическом гастрите и раннем раке желудка.

		Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
1	ХАГ, n=36	0	11 (30,6%)	12 (33,3%)	6 (16,7%)	7 (19,4%)
2	РРЖ, n=32	0	2 (6,3%)	3 (9,4%)	11 (34,3%)	16 (50%)
	P1-2	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Таблица 3

Показатели экспрессии Кi67 в эпителии слизистой оболочки желудка при хроническом атрофическом гастрите, n=36.

	Кi67	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
1	Низкая экспрессия	11 (30,6%)	8 (22,2%)	0	0
2	Умеренная экспрессия	0	4 (11,1%)	2 (5,6%)	0
3	Выраженная экспрессия	0	0	4 (11,1%)	7 (19,4%)
	P1-2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	P1-3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	P2-3	-	<0.05	>0.05	<0.05

Таблица 4

Показатели экспрессии Кi67 в эпителии слизистой оболочки желудка при раннем раке желудка, n=32.

	Кi67	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
1	Низкая экспрессия	0	0	0	0
2	Умеренная экспрессия	0	2 (6,2%)	4 (12,5%)	6 (18,8%)
3	Выраженная экспрессия	2 (6,2%)	1 (3,1%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)
	P1-2	-	<0.05	<0.05	<0.05
	P1-3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	P2-3	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Полученные нами данные свидетельствуют о возможности более глубокого анализа предракowego потенциала атрофии СОЖ при её оценке по системе OLGA у пациентов с хроническим атрофическим гастритом в зависимости от локализации и степени тяжести

атрофического процесса, что облегчает восприятие результатов гистологического исследования врачом-эндоскопистом и врачом-гастроэнтерологом. При раннем раке желудка преобладают более выраженные стадии атрофии слизистой оболочки, а индекс пролиферативной активности остается высоким, независимо от степени тяжести атрофии, что свидетельствует о преодолении грани обратимости предраковых изменений слизистой оболочки у этих пациентов.

Заключение. Система стратификации степени тяжести атрофического гастрита по системе OLGAC оценкой индекса пролиферативной активности желудочного эпителия может быть использована в практике и позволяет обеспечить получение достоверной и понятной для клинициста информации по результатам морфологического исследования, позволяющей прогнозировать риск развития рака желудка у конкретного пациента.

Литература:

1. Ruge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis // Hum. Pathol. 2005; 36: 228-233.
2. Ruge M, Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. 2008; 40: 650-658.
3. Saricanbaz I., Karahacioglu E., Ekinci O. Et al. Prognostic significance of expression of CD133 and Ki-67 in gastric cancer //Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014; 15(19): 8215–8219.

Летальный случай распространенного рабдомиолиза.

Чупров И.Н.¹, Котов В.А.¹, Новицкая Т.А.^{1, 2}

¹ ФГБОУ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Одним из редких, но достаточно тяжелых осложнений оперативных вмешательств является распространенный рабдомиолиз, часто имеющий фатальный исход.

Приводим случай из практики. Больная З. поступила в клинику СПбМАПО с диагнозом: Хроническая ревматическая болезнь сердца. Порок сердца. Выраженный митральный стеноз. Митральная комиссуротомия в 1987 г. Аортальная недостаточность III ст. Относительная трикуспидальная недостаточность II ст. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма.

При обследовании обнаружены аортальная и трикуспидальная регургитация, устьевой стеноз ПМЖВ и стеноз огибающей артерии. Выполнена операция: протезирование митрального клапана протезом Карбоник № 28. Пластика аортального клапана по комиссурам. Пластика трикуспидального клапана по Де Вега. Коронарное шунтирование: левая внутренняя грудная артерия – диагональная артерия в условиях ИК и кардиолегии. В день операции получала цефуроксим, вифенд (вериконозол). В раннем послеоперационном периоде – выраженная сердечная недостаточность, гемолиз, инфузия больших доз адреналина, субфебрильная лихорадка с последующим нарастанием до 39-40°C, развилась олигурия и анурия. К терапии добавлены зивокс, ципрофлоксацин. Через 6 суток после операции - ежедневные сеансы острой гемодиализации. При дополнительном обследовании признаки острого рабдомиолиза: миоглобин крови 3000 нг на мл, креатинкиназа крови 13424 Ед на литр. При явлениях нарастания полиорганной недостаточности 4.09.09 наступила смерть больной.

На секции выявлено: двусторонняя полисегментарная крупноочаговая сливная пневмония, распространенный рабдомиолиз с поражением поперечно-полосатой

мускулатуры конечностей, грудной и брюшной стенки. Признаков сепсиса не обнаружено. Дефектов оперативного вмешательства не выявлено.

При гистологическом исследовании выявлены следующие особенности.

Миокард: утолщение мышечных волокон с темно-синими крупными ядрами, умеренное очаговое полнокровие сосудов миокарда, мелкие участки рубцовой соединительной ткани в строме миокарда, мышечные волокна, оплетенные зрелой соединительной тканью, расположены поодиночке.

Легкое: умеренное полнокровие сосудов, в просветах альвеол – скопление розового однородного содержимого, нейтрофильных лейкоцитов, розовых нитевидных масс, чередование частично спавшихся и расширенных альвеол.

Печень: диффузная смешанная дистрофия гепатоцитов, диффузная средне-, мелковакуольная дистрофия клеток, местами группы гепатоцитов – с нечеткими контурами, мутной цитоплазмой, отсутствием ядер, умеренное полнокровие сосудов, очаговые скопления лейкоцитов и лимфоидных элементов в строме.

Почки: распространенный канальцевая дистрофия и некроз, острое полнокровие юкстамедуллярной зоны, острое полнокровие капилляров клубочков с формированием микрокровоизлияний. Диффузный интерстициальный отек.

Поджелудочная железа: очаговые скопления круглоклеточных элементов, умеренное полнокровие сосудов.

Селезенка: рисунок фолликулов частично стерт, выраженное полнокровие сосудов.

Поперечно-полосатая мышечная ткань верхних, нижних конечностей на всем протяжении мышечные волокна с отеком эндо- и перимизия, гомогенизацией, распадом саркоплазмы на глыбки, кариолизисом, отсутствием клеточной реакции

Заключение. 48-летняя женщина страдала хронической ревматической болезнью сердца с комбинированным пороком сердца. В 1987 году перенесла комиссуротомию. Было выполнено протезирование митрального клапана, пластика аортального и трикуспидального клапана. В послеоперационном периоде развился острый, резко выраженный распространенный рабдомиолиз всех групп поперечно-полосатых мышц, приведший к острой почечной недостаточности, которая, наряду с двусторонней очаговой пневмонией и острой токсической дистрофией печени, явились причиной смерти больной, последовавшей на 16 сутки после оперативного вмешательства. Рабдомиолиз, по-видимому, явился медикаментозным осложнением у больной с предрасположенностью к злокачественной гипертермии.

Рабдомиолиз - редкое, но зачастую смертельное осложнение, предугадать которое обычно не представляется возможным, особенно при непредсказуемой комбинации различных фармакологических средств. Случай после ЛКК был квалифицирован как совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов, ятрогеня 2 категории (смертельное осложнение).

Особенности установления причинно-следственных связей при фатальной тромбоэмболии легочной артерии.

Швальб А.П., Крупнов Н.М., Грязнов С.В.

ГБУ РО «Бюро СМЭ им. Д.И. Мастбаума», ГБУ РО «ГКБСМП», Рязань, Россия

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) в 90% наблюдений подразумевает тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) из вен нижних конечностей. В значительно более редких случаях источником тромбоэмболов могут быть вены верхних конечностей и полости правых отделов сердца, включая катетеризационные тромбозы. Клиническая диагностика ТЭЛА вызывает значительные трудности и бывает ошибочна в ту или другую сторону в 42% случаев, в то

время как патологоанатомическая диагностика внешне проста и очевидна. В результате такого диссонанса интерпретация танатогеनेза клиницистом и патологом расходится, что может приводить (в последнее время все чаще) к назначению правоохранителями судебно-медицинской экспертизы с соответствующими последствиями. Этот момент определяет актуальность нашего исследования. Целью его является выявление причинно-следственных соотношений в танатогенной цепочке и роли врача в ней в случаях фатальной ТЭЛА.

Необходимым условием ТЭЛА является наличие тромба в системе нижней полой вены (как наиболее часто источника тромбоэмболов). Причины тромбообразования (ТО), описанные Р. Вирховым принципиально не изменились, но методологическая сложность заключается в том, что каждая из этих причин является следствием предсуществующих состояний. Так повреждение сосудистой стенки может быть связано с травматическим, воспалительным, опухолевым процессами; нарушения «химизма» крови – с эндогенными и экзогенными приобретенными и врожденными патобиохимическими процессами; реологические нарушения – с сердечной недостаточностью, с внешними компрессионными процессами, иммобилизацией и др. Все эти многочисленные состояния принято относить к факторам риска, а не к причинам тромбоза, что затрудняет определение причинно-следственных соотношений. С другой стороны, венозные тромбозы в 26% – 47% не имеют видимой причины и относятся к т.н. «идиопатическим». Однако надо иметь в виду, что от 25 до 50% пациентов с ВТЭ имеет одну или несколько мутаций генов, ответственных за баланс свертывающей и противосвертывающей систем.

С целью выявления связи между травмой и фатальной ТЭЛА мы проанализировали случайную выборку из 5200 аутопсий, в которой выявили 133 умерших с различными травмами и проведенными в стационаре более 3 суток (табл.).

Таблица
Характеристика проанализированных данных.

Возраст\	ЧМТ/ТЭЛА	ПК/ТЭЛА	ТТТ/ТЭЛА	СТ/ТЭЛА	ПБд/ТЭЛА	ДП с ТЭЛА
До 40 лет	14/ 0	1/ 0	5/ 0	1/ 0	0/ 0	1/ 1
40 – 59	19/ 0	2/ 0	10/ 0	4/ 2	0/ 0	5 / 5
60 – 79	27/ 0	8/ 4	5/ 0	1/ 0	0/ 0	20 / 20
80+	29 / 1	13/ 9	3/ 0	1/ 0	10/ 9	16 /16
ИТОГО	79/ 1	24 / 13	23 / 0	7 / 2	10 / 9	42 /42
КОЙКО- ДЕНЬ	19 (3 – 123)	15 (3 -30)	12 (3 – 43)	36 (8 – 72)		

Примечания: ЧМТ – черепно-мозговая травма, ПК – перелом конечности, ТТТ – тупая травма тела, СТ – спинальная травма, ПБд – перелом бедра (домашняя смерть), ДП – другие причины (беременность, злокачественные опухоли, постфлебитический синдром, инсульт); выборка в группах ПБд и ДП проводилась по наличию ТЭЛА.

Из представленных аутопсийных наблюдений следует, что наиболее значимый фактор риска – это возраст старше 60 лет. Минимальное количество ВТЭО в группе умерших от нейротравмы с длительной неподвижностью связано, вероятно, с адекватной антикоагулянтной терапией. Отсутствие данного лечения отражается на количестве ТЭЛА у больных с переломами шейки бедра вне стационара.

Параллельно мы проанализировали истории болезни (карты стационарного больного) пациентов отделения сосудистой хирургии с подтвержденным диагнозом острого тромбоза глубоких вен. В этих наблюдениях среди факторов риска выявлены: ишемическая болезнь сердца с ХСН II – 28%, сахарный диабет – 18,6%, операции и травмы давностью более 1 месяца – 11,6%, ожирение разных степеней – 4,7%, другие – 4,5%, факторов риска не выявлено у 32,6%; возраст пациентов колебался от 36 до 82 лет.

Обсуждение. Прижизненное внутрисосудистое свертывание крови является следствием одновременного нарушения трех факторов гомеостаза (триада Вирхова).

Результатом этого процесса **в зависимости от условий** может стать формирование пристеночного тромба, обтурирующего тромба, флотирующего тромба. Дальнейшая судьба каждого из них в некоторой степени индивидуальна: пристеночный тромб может организоваться с исходом в склероз, лизироваться, иногда с отрывом мелких фрагментов и несмертельной, возможно латентной ТЭЛА; обтурирующий тромб подвергнется склерозу и (или) реваскуляризации и приведет к постфлебитическому синдрому (ПФС), в единичных наблюдениях возможна ТЭЛА; флотирующий тромб с большой вероятностью приведет к массивной, чаще летальной ТЭЛА, но может, при благоприятном развитии событий, срастись с интимой. Все эти варианты имеют достаточно характерную морфологическую картину, позволяющую прозектору дифференцировать патологический процесс. Описанная картина подразумевает естественное течение тромбоза, однако влияние антикоагулянтной и компрессионной терапии более чем в половине случаев может привести к благоприятному исходу в виде лизиса тромба и полному восстановлению просвета без повреждений створок клапанов.

Таким образом, фатальная ТЭЛА (в классическом варианте) является следствием отрыва исключительно флотирующего тромба, формирование которого возможно лишь в условиях преобладающего прокоагуляционного дисбаланса свертывающей и противосвертывающей систем. Следовательно, если первопричина, инициировавшая ТО, могла вызвать еще и дисбаланс системы свертывания крови в сторону гиперкоагуляции, то ее связь с ТЭЛА можно считать прямой и выносить в рубрику единственного основного заболевания. Такая ситуация может возникнуть, например, при развитии системного воспалительного ответа вследствие травмы (в т.ч. хирургической), инфекции, токсемии. В тех случаях, когда причина инициирует факторы ТО, но не может вызвать системную гиперкоагуляцию, она имеет косвенную связь с ТЭЛА и должна располагаться в рубрике комбинированного основного заболевания в качестве сочетанного (сочетанными называются заболевания, каждое из которых не является смертельным, но их сочетание может привести к смертельному исходу). Такой вариант возникает при реализации различных факторов риска, в т.ч. при иммобилизации, связанной, например, с нарушением мозгового кровообращения, позиционным состоянием, послеоперационным состоянием и др.

В качестве основного или сочетанного заболевания указывается состояние из рубрики I 80._ (флебиты и тромбозы) с уточнением локализации, или I 87._ (постфлебитический синдром). В первом варианте, по нашему мнению, более правильно формулировать диагноз, заменяя термин «флебит» термином «тромбоз глубоких вен», что находится в той же рубрике МКБ-10. Это связано с тем, что при гистологическом исследовании лишь в редких наблюдениях удается обнаружить воспалительный процесс в стенке вены, а при его отсутствии обоснование диагноза становится умозрительным, что может вызвать целый ряд уточняющих вопросов.

Заключение. Для возникновения летальной ТЭЛА необходимо наличие двух состояний - тромбообразования и гиперкоагуляции, каждое из которых имеет свои причины. Отсюда вывод: если событие имеет своим следствием а) повреждение стенки вены, б) локальное замедление кровотока, в) локальное изменение «химизма» крови, а также вызывает системную гиперкоагуляцию, то оно имеет прямую причинно-следственную связь со смертельным исходом. Если, событие, рассматриваемое в качестве причины смерти, не удовлетворяет вышеуказанным следствиям, то оно является одним из сочетанных состояний и не имеет прямой связи с летальным исходом. Однако, исходя из того, что ВТЭО являются высоковероятным событием, их профилактика должна быть обязательна, что отражено в соответствующих приказах. Следовательно, при оценке качества медицинской помощи необходимо учитывать не только факт проведения, но и адекватность антикоагулянтной терапии.

Морфологические аспекты диагностики кандидоза кишечника

Шевяков М.А., Авалуева Е.Б.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

До определенного времени наличие микромицетов рода *Candida* в кишечнике и клиницистами, и морфологами воспринималось примитивно-дуалистически. В частности, если при морфологическом исследовании обнаруживали внедрение нитевидной формы микромицетов (т.н. псевдомицелий *Candida*) а в ткани кишечника, как правило у пациентов с колитом на фоне критических дефектов иммунитета, то это трактовали как «инвазивный кандидоз». В случаях выявления микромицетов рода *Candida* при посеве биоматериала кишечника или на поверхности тканей при цитоморфологическом исследовании чаще делали заключение о кандидоносительстве. Промежуточные состояния, переходные от носительства к инвазии, описывались чаще как «Intestinal *Candida*-overgrowth» и «*Candida*-dysbiosis», но это состояние не находило признания как патологический синдром.

Однако в 1998 г. О.К. Хмельницким было предложено выделение просветочной кандидопатии и инвазивного кандидоза кишечника в клинично-анатомической классификации интестинальных кандидозных поражений. Именно О.К. Хмельницкий с морфологических позиций обосновал патологическое влияние интенсивного размножения микромицетов рода *Candida* в просвете кишечника не только на микробиоценоз биопленки, но и на структуры кишечного эпителия и факторы местного иммунитета. В дальнейшем актуальность выделения просветочной кандидопатии нашла свое подтверждение в докторских диссертациях.

Переход от транзитного кандидоносительства к просветочной кандидопатии возможен только при наличии поломов в системе антифунгальной резистентности. Ключевыми факторами этой системы можно признать: секреторный IgA, нормальную микробиоту родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, бета-дефенсины (продуцируемые интестинальными клетками), альфа-дефенсины (пептиды, продуцируемые нейтрофилами), стромальные тучные клетки, интерлейкин-9 и другие.

Кандидализин (пептидный токсин, выделяемый псевдомицелием *Candida*) вызывает повреждение эпителия, опосредующее транслокацию через интестинальный барьер. Одновременно *Candida* усугубляет бактериальный дисбиоз слизистой оболочки, что также способствует инвазивной инфекции. Развивающийся затем инвазивный кандидозный энтероколит у иммунокомпрометированных пациентов протекает с болями в животе и выраженной диареей с кровью. При этом компьютерная томография демонстрирует пневматоз и утолщение стенки кишечника, а при фиброколоноскопии определяют серьезный колит. Последний может потребовать гемиколонэктомии. Микромицеты рода *Candida* могут проникать через барьер кишечного эпителия в кровоток (кандидемия) и вызвать смерть у пациентов ОРИТ и иммунодефицитом.

Таким образом, принципиальное отличие кандидоносительства от просветочной кандидопатии, состоит в наличии массивной контаминации кишечной биопленки микромицетами в сочетании с дефектами системы резистентности, выявленных при цитоморфологическом и (или) иммуногистохимическом исследовании ткани кишечника. Для инвазивного кандидоза кишечника, как было сказано выше, характерна инвазия псевдомицелия *Candida*.

Таким образом, патологическое влияние *Candida* при просветочной кандидопатии на макроорганизм состоит в нижеследующем.

1. Формирование симптомокомплекса, типичного для синдрома раздраженного кишечника.
2. Подавление нормальной микрофлоры и формирование микст-инфекции кишечника (дисбиоз кишечника).

3. Нарушение проницаемости кишечного барьера для различных токсинов, аллергенов и псевдоаллергенов.
4. Патологическое влияние метаболитов микромицетов через прайминг на дифференцировку наивных Т-клеток с дисбалансом Th 1 типа, Th 2 типа, Th 17 типа и Treg-клеток с негативным влиянием на течение аутовоспалительных, аутоиммунных, аллергических и иммунодефицитных синдромов.
5. Препятствие заживлению дефектов тканей кишечника (эрозий, атрофии и др.) при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона.
6. Создание условий для инвазии микромицетов рода *Candida* вглубь тканей кишечника и кандидемии у пациентов с тяжелым иммунодефицитом.

Динамика морфологической картины слизистой оболочки желудка при бальнеотерапии у пациентов с хроническим гастритом на фоне сахарного диабета 2 типа

Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Баженов Е.Л., Горбунов Ю.В.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

В настоящее время во всем мире фиксируется рост так называемых «болезней цивилизации и социальной дезадаптации» - хронических неинфекционных заболеваний. Эта группа заболеваний, характеризующихся длительным медленным прогрессированием, встречающихся преимущественно в развитых странах мира, включает в себя широкий спектр нозологий, одно из ведущих мест в котором занимает сахарный диабет (СД). Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2045 году СД будет страдать 629 млн человек. В Российской Федерации отмечается значимый рост распространенности СД. Так, по данным федерального регистра СД в России было официально зарегистрировано в 2015 г. – 4,094 млн больных, а на конец 2018 г. состояло на диспансерном учете уже 4,584 млн человек (3,1% населения), из них: 92% (4238503 человек) - СД 2 типа [1].

При этом у больных СД частота патологии желудка выше, нежели в общей популяции и различные гастроэнтерологические нарушения выявляются у большинства пациентов [2]. Основной причиной развития хронической формы гастрита (ХГ) является бактерия *Helicobacter pylori* (НР), и больные с СД 2 типа – это группа высокого риска по инфицированию НР в силу нарушений секреции, моторики ЖКТ, угнетения общего иммунного ответа [3]. Антибактериальные препараты, применяемые в схемах антихеликобактерной терапии, имеют много побочных эффектов, в первую очередь, проявляющихся в медикаментозной аллергии и адаптации хеликобактерий к лекарственным препаратам [4]. Эти лекарственные препараты, с одной стороны, являясь высокоэффективными, с другой же обладают достаточно большим количеством нежелательных эффектов, что делает крайне актуальным поиск новых путей совершенствования методов терапевтической коррекции хронического *Helicobacter pylori* – ассоциированного гастрита на фоне сахарного диабета 2 типа. В настоящее время доказана высокая эффективность использования минеральных вод в комплексном лечении хронических гастритов у различных категорий пациентов [5].

Успех лечения у всех категорий пациентов с ХГ зависит как от полной эрадикации *Helicobacter pylori*, так и от состояния рельефа слизистой оболочки желудка (СОЖ), степени ее повреждения и возможности регенерации. Морфологическая диагностика ХГ - «золотой

стандарт», а ее основой является гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка.

Цель исследования: изучить морфологические особенности и динамику их изменений в процессе эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом на фоне СД 2 типа с применением бальнеотерапии минеральной водой «Увинская».

Материалы и методы исследования: в исследовании приняли участие 60 больных с сахарным диабетом 2 типа и хроническим НР-ассоциированным гастритом, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР») г. Ижевска. Средний возраст пациентов составил 61,9±4,5 лет, средняя длительность сахарного диабета 2 типа у пациентов составила 10,1±2,5 лет. Пациенты существенно не различались по таким признакам, как возраст, пол, социальный статус, ИМТ и средняя длительность диабета. У всех пациентов диагноз «хронический гастрит» (ХГ) верифицирован морфологически. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были инфицированы *Helicobacter pylori*.

С целью эрадикации *Helicobacter pylori* применялась тройная терапия, усиленная препаратом висмута в течение 14 дней согласно рекомендациями Маастрихт V[6] с добавлением бальнеотерапии питьевой минеральной водой «Увинская» в режиме: температурой 30-35° за 60-90 минут до приема пищи по 100 мл в первые 6-7 дней с последующим увеличением объема до 200 мл в 3 раза в день течение 4 недель. Для оценки морфологических изменений осуществлялся забор 5 образцов слизистой оболочки желудка (3 биоптата из антрального отдела желудка и 2 биоптата из тела желудка).

Результаты и обсуждение. При проведении гистологического анализа биопсийного материала обращалось внимание на признаки хронического воспаления СОЖ в виде смешанной инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, плазмоцитами единичными нейтрофилами (таб.).

Таблица

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки желудка (n, %).

Гистологический признак	СОЖ антрального отдела		СОЖ тела желудка		p	p*
	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии	до начала терапии	через 30 дней от начала терапии		
Смешанный клеточный инфильтрат	59 (98,3)	21 (35,0)	32 (53,3)	18 (30,0)	0,04	0,00
Атрофия СОЖ	9 (15,0)	5 (8,3)	5 (8,3)	2 (3,33)	0,05	0,03
Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла	34 (56,6)	12 (20,0)	19 (31,6)	7 (11,6)	0,00	0,00
Отечность базальной мембраны капилляров	22 (36,7)	6 (10,0)	17 (28,3)	3 (5,0)	0,00	0,03
Отек цитоплазмы и митохондрий	43 (71,6)	11 (18,3)	23 (38,3)	8 (13,3)	0,01	0,01

Примечание: p - уровень значимости достоверности различий между результатами гистологического исследования СОЖ антрального отдела до и после начала терапии, p* - уровень значимости достоверности различий между результатами гистологического исследования СОЖ тела желудка до и после начала терапии.

Была отмечена перестройка реакций местного иммунитета, в виде формирования лимфоидных узелков и появления межэпителиальных лимфоцитов.

После проведенной терапии частота выявленных гистологических изменений в СОЖ достоверно снизилась (табл).

В результате проведенного гистологического исследования показано, что преимущественной локализацией воспалительных изменений СОЖ при хроническом НР-ассоциированном гастрите у пациентов с СД 2 типа является антральный отдел желудка, причем инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами и макрофагами. Частота встречаемости атрофии СОЖ является невысокой, то есть ХГ, ассоциированный с НР являлся преимущественно поверхностным. Эффективная эрадикация *Helicobacter pylori* способствует улучшению гистологической картины СОЖ, а именно приводит к снижению плотности мононуклеарного инфильтрата в ней и миграции лейкоцитов, уменьшению отека собственной пластинки слизистой оболочки.

Вывод. Проведенный комплекс эрадикационной терапии с включением в него питьевой минеральной воды «Увинская» показал достаточную эффективность, что подтверждается положительными изменениями в виде уменьшения выраженности воспалительных изменений СОЖ.

Литература:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/ Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). – М.; 2019. – 212 с.
2. Трухан Д.И. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом/ Д.И.Трухан, Л.В.Тарасова, Л.Ю.Трухан // Справочник врача общей практики. 2013; 8: 51-59.
3. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2-го типа // Сахарный диабет. 2010; 1: 77-79.
4. Тимофеев А.В. Курортное лечение больных хроническим антральным гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, на стадии предраковой патологии: дис. ... канд. мед.наук: 14.03.11. Пятигор. гос. ин-т курортологии. Пятигорск, 2011. 128 с.
5. Казарин Д.Д. Оценка влияния минеральной воды «увинская» на качество жизни больных с хроническим гастритом и сахарным диабетом 2 типа / Д.Д. Казарин, А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов и др. // Современная курортология: проблемы, решения, перспективы: материалы Международного научного форума по физической и реабилитационной медицине. Санкт-Петербург, 2018. С. 52.
6. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V [Text] // Malfertheiner P., Megraud F. et al. / Florence Consensus Report // Gut. 2017; 66: 6-30.

Клинико-морфологические особенности внебольничной острой фибринозной и организующейся пневмонии: наблюдение из практики

Щербакова Е.В., Саморукова И.З., Винничук С.А.

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Внебольничная пневмония (ВП) входит в число наиболее распространенных заболеваний органов дыхания человека. На фоне эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 увеличилась частота встречаемости ВП и летальность от неё, что делает актуальным изучение отдельных форм пневмоний, включая наиболее редкие варианты.

Введение. Острая фибринозная и организующаяся пневмония (ОФОП) – диффузное повреждение легких, не имеющее характерной клинической или рентгенологической картины, но отличающееся гистологическими признаками. В классификации идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS/ERS, 2013) ОФОП отнесена к редким вариантам интерстициальных заболеваний легких.

Впервые ОФОП была описана в 2002 году у 17 пациентов с острой дыхательной недостаточностью и первоначально рассматривалась как новый вид идиопатической интерстициальной пневмонии. В 2016 году было описано ещё 13 случаев ОФОП за 14-летний период наблюдений.

Считается, что ОФОП является неспецифической реакцией на повреждение легочной ткани, а также может представлять собой гистологический вариант в рамках клинического спектра диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) и организующейся пневмонии (ОП). Острая фибринозная и организующаяся пневмония обнаруживалась при гистологическом исследовании секционного материала у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции SARS-CoV и SARS-CoV-2, однако причины её развития могут быть различны. Помимо вирусной, они включают в себя бактериальную инфекцию, реакцию на лекарственные препараты, проявление системных заболеваний соединительной ткани, попадание токсических веществ в дыхательные пути. R. Gomes et al. (2016) отмечает у большинства пациентов (8 из 13 случаев) с ОФОП наличие онкогематологической патологии. Также были описаны случаи идиопатической острой фибринозной и организующейся пневмонии.

Клинические и рентгенологические признаки. Течение заболевание может быть острым, схожим с диффузным альвеолярным повреждением, и подострым, напоминая организующуюся пневмонию, описываются также случаи бессимптомного течения.

При компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки у пациентов с быстро развивающимся заболеванием определяются патологические изменения, характерные для ДАП, такие как диффузное снижение пневматизации лёгочной ткани по типу «матового стекла», с областями уплотнения и утолщения септ. По мере прогрессирования повреждения легких развиваются признаки массивного фиброза.

При подостром течении на КТВР превалирует картина ОП в виде двустороннего уплотнения и деформации легочной паренхимы, однако может встречаться и фокальное, перибронхиальное или перибронхиолярное, уплотнение в виде узелков различных размеров. Восстановление субплевральной части легкого на фоне утолщения септ проявляется симптомом «бульжной мостовой», когда участок легкого с активным процессом располагается непосредственно рядом с менее вовлеченной или нормальной паренхимой. Может также присутствовать «признак обратного гало (ореола)», более характерный для организующейся пневмонии и характеризующийся присутствием фокальной области «матового стекла», окруженной кольцом более плотной, консолидированной ткани.

Гистологические признаки. Основной гистологический критерий ОФОП – внутриальвеолярный фибрин в форме шаровидных депозитов в просвете альвеол и типичной картины организующейся пневмонии, включающей разрастание рыхлой соединительной

ткани в просвете бронхиол и альвеолярных ходов с распространением на межальвеолярные перегородки и неравномерным их утолщением. В межальвеолярных перегородках - диффузная лимфо-плазмодитарная инфильтрация, более выраженная в перибронхиальных отделах. Отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа и их десквамация в просвет альвеол.

Классические гиалиновые мембраны - главный гистологический критерий диффузного альвеолярного повреждения, отсутствуют, что является важным критерием для дифференциальной диагностики ОФОП и ДАП.

Наблюдение из практики. Мужчина 58 лет был госпитализирован в крайне тяжёлом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью. За две недели до госпитализации появилась общая слабость и сухой кашель, позже присоединилась лихорадка до 39,0°C. При поступлении была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, при которой в обоих лёгких выявлены множественные разноразмерные участки снижения пневматизации по типу «матового стекла», преимущественно в нижних долях обоих лёгких и средней доле правого лёгкого. При прижизненном ПЦП-исследовании мазков из зева и носа не было выявлено РНК вируса SARS-CoV-2 (COVID-19).

В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, на третий день госпитализации пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). При повторной МСКТ органов грудной клетки на 10 день госпитализации выявлено диффузное уплотнение лёгочной ткани по типу «матового стекла» с вентрально-дорсальным градиентом (белое лёгкое), мультифокальные инфильтраты высокой плотности с симптомом воздушной бронхографии, выраженное усиление лёгочного рисунка с ретикулярными изменениями по типу «бульжной мостовой».

Несмотря на проводимое лечение, у пациента сохранялась субфебрильная температура тела и тяжёлая дыхательная недостаточность. На 14 сутки госпитализации пациент скончался. Вирусологическое исследование секционного материала от на РНК вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) дало отрицательный результат.

При аутопсии выявлено уменьшение размеров обоих лёгких (левое – 20,0×11,0×8,0 см, правое – 22,0×12,0×8,0 см), снижение воздушности и уплотнение лёгочной ткани во всех полях. На разрезе ткань лёгкого имела серо-розовый цвет, зернистый вид.

При гистологическом исследовании на фоне внутриальвеолярного отека отмечался массивное разрастание зрелой соединительной ткани, резкое утолщение межальвеолярных перегородок с выраженной диффузной лимфо-плазмодитарной и макрофагальной инфильтрацией, скопление фибриновых масс в виде округлых депозитов с организацией в просвете альвеол, выраженная гиперплазия альвеолоцитов и их слияние с формированием гигантских клеток, десквамация их в просвет альвеол, очаговая метаплазия альвеолярного эпителия в многослойный плоский неороговевающий. Также отмечался выраженный стаз эритроцитов с гемолизом и периваскулярные кровоизлияния, гемосидероз; перибронхиальное отложение черного пигмента.

Таким образом, рентгенологическая и гистологическая картина наиболее характерна для острой фибринозной и организующейся пневмонии.

Заключение. Острая фибринозная и организующаяся пневмония, как и диффузное альвеолярное повреждение и организующаяся пневмония, представляет собой неспецифическую реакцию на повреждение лёгочной ткани различными агентами. ОФОП не является самостоятельной нозологической формой, а считается редким гистологическим вариантом интерстициальных заболеваний лёгких (ATS/ERS, 2013), поскольку может встречаться при различных патологических состояниях. Основной отличительный признак ОФОП – фибриновые шаровидные депозиты в просвете альвеол при гистологическом исследовании, а также отсутствие гиалиновых мембран.

Несмотря на низкую частоту встречаемости ОФОП, необходимо учитывать возможность её развития у пациентов с внебольничной пневмонией.

Региональные особенности перинатальной смертности В зависимости от массы новорожденного

Щеголев А.И., Туманова У.Н., Чаусов А.А., Шувалова М.П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Перинатальная смертность объединяет мертворождения и смерть новорожденных в первые 7 суток жизни, характеризуя в том числе и качество оказания акушерской и неонатальной помощи [1, 2]. Основными причинами мертворождения являются внутриутробная гипоксия, интранатальная асфиксия и врожденные аномалии развития [3, 4], а ранней неонатальной смерти – дыхательные нарушения и также врожденные пороки развития [5]. Важным моментом, влияющим на частоту гибели плода и новорожденного, считается уровень зрелости и масса тела [6, 7].

Цель работы: сравнительный анализ перинатальной смертности в зависимости от массы новорожденного в федеральных округах Российской Федерации в 2019 году.

В основу работы положен анализ статистических форм № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» Росстата за 2019 год, в частности таблицы 2245, содержащей сведения о количестве родившихся живыми и мертвыми, а также умерших в раннем неонатальном периоде. Мертворождением в настоящее время, согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», считается отделение плода от организма матери при сроке беременности 22 недели и более при массе тела новорожденного 500 грамм и более (или менее 500 грамм при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при отсутствии у новорожденного признаков живорождения. К ранней неонатальной смерти относят наблюдения смерти детей, умерших в первые 168 часов жизни. Все случаи мертворождения и смерти новорожденных в первые 168 часов жизни подлежат обязательной регистрации и последующему статистическому учету.

В работе оценивали количество родившихся живыми, родившихся мертвыми (антенатально и интранатально) и умерших в первые 24 часа и 168 часов. В зависимости от массы тела при рождении наблюдения были распределены на 5 групп: 1-я группа – новорожденные с экстремально низкой массой (менее 1000 г), 2-я группа – новорожденные с очень низкой массой тела (менее 1500 г), 3-я группа – с низкой массой тела (менее 2500 г), 4-я группа – с нормальной массой тела (от 2500 г до 4000 г) и 5-я – с большой массой тела (не менее 4000 г).

На основании имеющихся данных рассчитывали показатели мертворождаемости (антенатальной и интранатальной) и ранней неонатальной смертности [2]. Значимость различий анализируемых показателей оценивали при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, в зависимости от количественных характеристик.

Согласно данным статистических форм № 32 Росстата, в 2019 году в Российской Федерации было зарегистрировано 1450487 новорожденных, родившихся живыми. Из них 0,4% новорожденных родилось с экстремально низкой массой, 1,06% - с очень низкой массой тела, 6,2% - с низкой массой тела, – 84,2% - с нормальной массой тела и 9,6% – с большой массой тела. Наибольшее количество (356311) живорожденных закономерно было зарегистрировано в Центральном федеральном округе, наименьшее количество (89991) – в Дальневосточном федеральном округе. В то же время наиболее высокие значения доли живорожденных с экстремально низкой массой (менее 1000 г) отмечались в Сибирском федеральном округе (0,52%) и в Северо-Западном федеральном округе (0,48%), а наиболее низкие - в Северо-Кавказском федеральном округе (0,31%) и в Южном федеральном округе (0,32%). При этом наибольшая доля новорожденных с массой тела 4000 г и более отмечалась

в Северо-Кавказском федеральном округе (12,35%) и в Северо-Западном федеральном округе (10,78%).

Общее количество мертворожденных в Российской Федерации в 2019 году составило 7989, при этом показатель мертворождаемости – 5,48%. Из общего количества мертворожденных 93,1% приходилось на наблюдения антенатальной (до начала родов) и 6,9% – интранатальной (во время родов) гибели. Показатели антенатальной и интранатальной смерти составили 5,11‰ и 0,38‰ соответственно. Для сравнения можно привести данные статистических форм А-05 Росстата за 2020 год, когда государственной регистрации подлежали случаи мертворождения при сроке беременности 28 недель и более при массе тела 1000 г и более. Общее количество мертворожденных в 2010 году составляло 8300, показатель мертворождаемости 4,62%, доли антенатально и интранатально погибших плодов составили 84,3% и 15,7% соответственно. То есть отмечается явное снижение доли интранатально погибших плодов среди всех мертворожденных, обусловленное главным образом внедрением современных акушерских технологий и оперативного родоразрешения в интересах плода.

В свою очередь число мертворожденных и показатели мертворождаемости отличались в группах с различной массой тела. Мертворожденные с экстремально низкой, менее 1000 г, массой тела при рождении составили 26,89% от общего числа мертворожденных в Российской Федерации в 2019 году. Мертворожденные с очень низкой, менее 1500 г, массой тела и с большой, не менее 4000 г, массой тела составили 41,8% и 2,23% соответственно. Наиболее часто (в 29,7% наблюдений) мертворожденные с экстремально низкой массой тела регистрировались в Приволжском федеральном округе, реже всего (в 16,12% наблюдений) – в Северо-Кавказском федеральном округе. Примечательно, что в Северо-Кавказском федеральном округе чаще всего (в 3,58%) отмечались и мертворожденные с большой массой тела, тогда как наиболее редко (в 1,76%) они регистрировались в Уральском федеральном округе.

В случае антенатальной гибели наиболее высокие (6,08‰) показатели мертворождаемости в 2019 году установлены в Дальневосточном федеральном округе, а наиболее низкие (4,51‰) – в Центральном федеральном округе. При этом мертворожденные с экстремально низкой и низкой массой тела чаще всего наблюдались в Дальневосточном (в 29,95%) и в Приволжском (в 45,94%) федеральном округе соответственно, реже всего они встречались в Северо-Кавказском федеральном округе (в 16,12% и 28,97% наблюдений соответственно). Мертворожденные с большой массой тела наиболее часто (в 3,49%) отмечались в Северо-Кавказском федеральном округе, наиболее редко (в 1,61%) – в Южном федеральном округе.

При интранатальной гибели наиболее высокие (0,54‰) показатели мертворождаемости в 2019 году установлены в Сибирском федеральном округе, а наиболее низкие (0,29‰) – в Северо-Кавказском федеральном округе. Мертворожденные с экстремально низкой и низкой массой тела наиболее часто регистрировались в Уральском федеральном округе в 55,81% и 60,47% наблюдений соответственно, реже всего они встречались в Северо-Кавказском федеральном округе: в 12,82% и 17,95% наблюдений соответственно. Мертворожденные с большой массой тела чаще всего (в 8,33%) отмечались в Дальневосточном федеральном округе и реже всего (в 2,33%) – в Уральском федеральном округе.

Примечательно, что основной причиной гибели плода в случаях мертворождения является внутриутробная гипоксия, развившаяся до начала родов (антенатальная) или во время родов (интранатальная) [8, 9]. Чаще всего развитие гипоксии обусловлено поражениями плаценты и пуповины [8, 10], что свидетельствует о необходимости более тщательного морфологического их исследования и полноценного заполнения медицинской документации, в частности «Медицинского свидетельства и перинатальной смерти» в графе состояний, способствовавших (обусловивших) наступление смерти.

В результате проведенного анализа сведений о ранней неонатальной смерти, представленных в форме № 32, установлено, что в 2019 г в Российской Федерации было зарегистрировано 2001 случай смерти в первые 168 часов после рождения, в результате чего показатель ранней неонатальной смерти составил 1,38%. Среди всех случаев ранней

неонатальной смерти новорожденные с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении составили 39,49% и 54,02% соответственно, а новорожденные с большой массой тела – 2,25%. К сожалению, в целом по стране в 2019 году было зарегистрировано 732 случая смерти новорожденных в первые 24 часа жизни, что составило 36,6%. Среди них 28,28% и 43,17% составили новорожденные с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. Наиболее высокий процент (43,56%) смерти новорожденных в первые 24 часа после рождения наблюдался в Северо-Западном федеральном округе. Наиболее низкий (31,75%) установлен в Приволжском федеральном округе.

В федеральных округах показатели ранней неонатальной смертности варьировали от 1,02‰ в Центральном федеральном округе до 2,52‰ в Северо-Кавказском федеральном округе. Наиболее высокие значения доли новорожденных с экстремально низкой (в 48,59% наблюдений) и низкой (в 61,96%) массой тела при рождении отмечались в Сибирском и Северо-Западном федеральных округах. Новорожденные с большой массой тела чаще всего наблюдались в Северо-Кавказском федеральном округе (в 3,25% наблюдений). В свою очередь, показатели смертности новорожденных в первые 24 часа после рождения варьировали от 0,40‰ в Центральном федеральном округе до 0,89‰ в Северо-Кавказском федеральном округе.

Таким образом, показатели мертворождаемости и ранней неонатальной смертности отличаются в федеральных округах Российской Федерации, что может быть связано в том числе и с различным уровнем оказания медицинской помощи. Более высокая частота мертворождения и смерти в раннем неонатальном периоде характерна для новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела.

Литература:

1. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. // Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 6: 1.
2. Запорожец Э.Е., Фролова О.Г., Шувалова М.П. и др. Перинатальная смертность в Российской Федерации. М., 2013.
3. Frett R.C. Etiology and prevention of stillbirth // Amer. J. Obstetrics and Gynecology. 2005; 193: 1923-1935.
4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 3: 58-62.
5. Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. // Архив патологии. 2013; 4: 15-19.
6. Bellussi F., Po G., Livi A. et al. // *Obstet. Gynecol.* 2020; 135: 453-462.
7. Kashanian M., Faghankhani M., Hadizadeh H. et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020; 33: 243-252.
8. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2014; 3: 96-98.
9. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань: 2013: 163-169.
10. Щеголев А.И., Серов В.Н. // Акушерство и гинекология. 2019; 3: 54-62.

**Сборник научных трудов
Всероссийской конференции
с международным участием**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА**

Восьмые научные чтения, посвященные 100-летию члена-корреспондента
РАМН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора

Олега Константиновича Хмельницкого

Под редакцией Р.В. Деева

Подписано в печать 12.02.2021. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Усл.
печ. л. 9,75. Тираж 100 экз. Заказ № 3841.

Издательство ИП Коняхин А.В. (Book Jet)

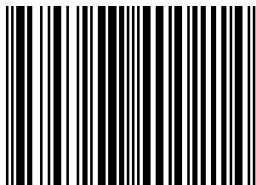
Отпечатано в типографии Book Jet
390005, г. Рязань, ул. Пушкина, д.18

Сайт: <http://bookjet.ru>

Почта: info@bookjet.ru

Тел.: +7(4912) 466-151

ISBN 978-5-907400-21-4



9 785907 400214 >