

Представительство Министерства здравоохранения России
в Уральском федеральном округе
Министерство здравоохранения Челябинской области
Челябинское отделение Российского общества патологоанатомов
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Челябинский окружной онкологический диспансер»
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро»



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Материалы научно-практической
конференции патологоанатомов Южного Урала с участием
патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной
70-летию Челябинского областного клинического
онкологического диспансера
(Челябинск, 6-7 февраля 2015 года)

Челябинск
2015

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ПАТОЛОГОАНАТОМОВ



- Доступ с любого устройства 24/7
- Консультации по всему миру
- Собственный цифровой архив
- Защита данных
- Удобный интерфейс
- Лекционный раздел



Приглашаем получить
Ваш персональный аккаунт
для работы на портале
histoscan.com



Представительство Министерства здравоохранения Российской Федерации
в Уральском федеральном округе

Министерство здравоохранения Челябинской области

Челябинское отделение Российского общества патологоанатомов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Челябинский окружной онкологический диспансер»

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Челябинское областное патологоанатомическое бюро»

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**Материалы научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала
с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ,
посвященной 70-летию Челябинского областного клинического онкологического диспансера
(Челябинск, 6–7 февраля 2015 года)**

Под редакцией профессора Е. Л. Казачкова

Челябинск

Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета

2015

УДК 616-091(470.55)
ББК 52.5
А 43

Рецензент: заместитель директора ГБУЗ ЦОСМП «Челябинский государственный институт лазерной хирургии» по научно-исследовательской работе, академик Академии лазерных наук РФ, д-р мед. наук, профессор Р. У. Гиниатуллин

А 43 **Актуальные** вопросы патологоанатомической практики : материалы научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной 70-летию Челябинского областного клинического онкологического диспансера / под редакцией профессора Е. Л. Казачкова. — Челябинск : Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2015. — 103, [1] с.

ISBN 978-5-94507-213-8

В сборнике представлены труды ведущих специалистов-патологоанатомов Южного Урала, ряда регионов России и СНГ (Белоруссия), посвященные избранным проблемам патологической анатомии. Опубликованные в сборнике материалы предназначены для врачей-патологоанатомов, научных работников, преподавателей патологической анатомии, врачей клинических специальностей, организаторов здравоохранения, врачей-интернов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, интересующихся вопросами патологии человека.

УДК 616-091(470.55)
ББК 52.5

Все права авторов защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме, любыми средствами — электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись, иные средства копирования или сохранения информации, без письменного разрешения издательства.

Иллюстрация на обложке: Поль Сезанн. Подготовка к погребению (вскрытие). 1869. Холст, масло. Частное собрание.

ISBN 978-5-94507-213-8

© Коллектив авторов, 2015
© Издательство Южно-Уральского
государственного медицинского
университета, 2015

АНАЛИЗ ПРАКТИКИ ЗАПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ О СМЕРТИ

Е. С. Беликов, М. А. Чистяков, Ю. В. Калюжин

ГБУЗ СО «Свердловское областное патологоанатомическое бюро»,
г. Екатеринбург

Органы здравоохранения получают информацию о летальности и смертности на основании данных медицинских свидетельств о смерти (МСОС). Если можно с определенным коэффициентом поправки говорить о корректности патологоанатомических или судебно-медицинских диагнозов в МСОС, то во многих случаях медицинских свидетельствах о смерти, выдаваемых без аутопсии врачами или фельдшерами, с полным основанием можно отнести к разряду медико-социальной дезинформации.

Цель исследования: экспертиза медицинской документации и выданных медицинских свидетельств о смерти для выявления дефектов и разработка предложений для их устранения.

Материал: история болезни больного — 234 шт., амбулаторная карта — 91 шт., протокол патологоанатомического вскрытия — 180 шт., медицинское свидетельство о смерти — 244 шт.

Результаты. Документарная экспертиза выявила следующее.

— Причины кодирования неуточненных форм болезней системы кровообращения в качестве основной причины смерти — техническая ошибка оператора при переносе данных с бумажного носителя в базу «Демографического мониторинга смертности» — 159 (45 %) случаев; ошибка медицинских работников при выборе шифра МКБ-10 для кодирования причин смерти — 102 (29 %) случаев; ошибка с неустановленной субъективной причиной (отсутствие копий или записей о выданных медицинских свидетельствах о смерти в первичной медицинской документации) — 91 (26 %) случай.

— Дефекты оформления первичной медицинской документации на умерших пациентов — истории болезни стационарного больного в 25 (11 %) случаях не содержат визы руководителя лечебного учреждения или его ответственного заместителя о назначении либо отмене патологоанатомического вскрытия; отсутствует посмертный эпикриз в 22 (24 %) амбулаторных картах и 5 (2 %) историях болезни стационарного больного; отсутствует заявление с просьбой выдать тело умершего без вскрытия в 42 (57 %) историях стационарного из числа выданных без вскрытия и в 73 (100 %) амбулаторных картах; отсутствует «Протокол установления смерти человека», утвержденный постановлением Правительства РФ от 20.09.2012 — 334 (98 %) случаев; в посмертном эпикризе у 56 (61 %) умерших на дому и в др. месте не отражены обстоятельства наступления смерти, наличие или отсутствие признаков насильственной смерти, видимых повреждений трупа.

— Трудности установления причины смерти — в случае скоропостижной (внезапной) смерти иногда по заявлению родственников умершего оформляется МСОС без вскрытия. Основной причиной (первопричиной) смерти указывается: или ишемическая кардиомиопатия, или распространенный атеросклероз, или энцефалопатия и пр. Подобное недопустимо. МСОС следует оформлять только судмедэксперту после судебно-медицинского вскрытия. В случае смерти при кратковременном пребывании больного в медицинском учреждении — некорректно оформлять МСОС с указанием первопричины смерти без верификации: или кома неясной этиологии, или гипертензионная энцефалопатия, или стенокардия и пр. В подобных случаях умершего необходимо направить на патологоанатомическое вскрытие. Если больной в возрасте 75 лет и старше наблюдался участковым врачом или фельдшером дома и умирает при явлениях прогрессирования декомпенсации жизнеобеспечивающих систем организма допустимо в МСОС в качестве первопричины смерти ставить «старость», если нет острых соматических и инфекционных заболеваний, манифестации опухоли или признаков насилия.

— Нарушение нозологического патогенетического принципа построения диагноза. Согласно ФЗ РФ № 323 в диагнозе указывается основное заболевание, осложнения и сопутствующие заболевания. В МСОС недопустимо кодируются в качестве основной причины смерти острый инфаркт миокард неуточненный, острая ишемическая болезнь сердца неуточненная, легочно-сердечная недостаточность неуточненная, ревматическое поражение митрального клапана неуточненное, кардиомиопатия неуточненная, остановка сердца неуточненная, нарушение сердечного ритма неуточненное, сердечная недостаточность неуточненная, миокардит неуточненный, сердечно-сосудистая болезнь неуточненная, аневризма неуточненной локализации, флебит и тромбофлебит неуточненной локализации, эмболия и тромбоз неуточненной вены, легочно-сердечная недостаточность неуточненная.

В качестве примеров демонстрируются следующие клинические диагнозы из медицинской документации.

1. Основной: Смешанная ангиопатия сосудов нижних конечностей.
Сопутствующее: Флегмона левой стопы. Операция — ампутация бедра в средней трети.
2. Основной: Облитерирующий атеросклероз сосудов н/конечностей, стадия Д4 по Покровскому.
Осложнение: Гангрена правой стопы и голени.
3. Основной: Облитерирующий атеросклероз сосудов н/конечностей. Н-2А ст. по Савельеву.
Осложнения: Тромбоз левой подколенной артерии более 1 суток с исходом в гангрену левой стопы. Эндотоксический шок. Синдром полиорганной недостаточности.
4. Основное: Тромбоз аорты.
Осложнения: Гангрена нижних конечностей и пр. верхней конечности. Трофические язвы спины, н/к. Синдром полиорганной недостаточности. Шок. Фон: Атеросклероз н/к.
5. Основное: Эмболия бедренно-подколенного сегмента справа.
Осложнение: гангрена правой нижней конечности. Операция — ампутация правой нижней конечности на уровне верхней трети бедра.
Общие осложнения: СПОН (острая дыхательная, острая сердечно-сосудистая, острая почечная, церебральная) ТЭЛА.
Сопутствующие заболевания: Нагноение культи правого бедра. ИБС Тахиаритмия. ХОБЛ. ДН 2. ЦВБ ДЭ 2–3 ст. Хроническая анемия.

— Ошибки в соблюдении алгоритма заполнения раздела МСОС «Причина смерти». Нередко в графу I («а») МСОС пишутся отек легких, отек мозга, сердечная недостаточность, полиорганная недостаточность. Механизм умирания в МСОС не вносится и вообще не шифруется.

— Технические погрешности — нечитабельные записи, небрежности в подчеркивании в информационных сведениях, отсутствие необходимых подчеркиваний, цифровые неточности, искажение фамилий.

— Дефекты организации процесса выдачи медицинских свидетельств о смерти на умерших пациентов — необоснованная выдача медицинских свидетельств о смерти без вскрытия на умерших дома — 40 случаев, на умерших в стационаре — 4 случая, всего — 44 (12 %) случая.

Выводы. Анализ выявил дефекты оформления медицинских свидетельств о смерти (МСОС) — это трудности определения причины смерти, нарушение нозологического патогенетического принципа построения диагноза; ошибки в алгоритме заполнения раздела МСОС «Причина смерти» и технические погрешности, т. е. незнание порядка заполнения МСОС и статей Закона РФ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

Кроме того, необходимо отметить, что не менее 15 % врачей демонстрируют грубые дефекты своего клинического мышления.

Предложения:

1. Организовать курс (цикл) «Теоретические основы диагноза» на старших курсах медицинского университета с экзаменом или дифференциальным зачетом.
2. Внести вопросы по теории диагноза в выпускные экзамены.
3. На курсах повышения квалификации врачей организовать лекции по современным требованиям формулирования диагноза.
4. Внести в тест-программы вопросы по диагнозу при сдаче контроля на квалификационную категорию.
5. Организовать действенный многоуровневый контроль по качеству заключительного или окончательного диагнозов:
 - зав. отделением;
 - начмед;
 - внутренний контроль медицинского учреждения;
 - эксперты медицинских страховых организаций.

ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОЧИПОВ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А. Н. Белкин, Г. Г. Фрейнд, В. Б. Дергачев, М. Д. Кацнельсон, Й. Шахам-Диаманд

Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь
Тель-Авивский Университет, г. Тель-Авив, Израиль

Колоректальный рак (КРР) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости. Заболеваемость КРР в России в 2012 году составляла 38 чел. на 100 тыс. населения, в Пермском крае в 2013 году — 39 чел. на 100 тыс. населения. Высокая летальность при КРР обусловлена длительным отсутствием специфической клинической картины, что приводит к поздней обращаемости пациентов за медицинской помощью. До 75 % случаев КРР диагностируются на III–IV стадиях, когда выявляются не только признаки тяжелого поражения кишки, но и метастазы в региональные лимфатические узлы и отдаленные органы. Недостаточный скрининг пациентов с доброкачественными опухолями толстой кишки также способствует ухудшению эпидемиологических показателей. «Золотым стандартом» диагностики КРР является эндоскопическое исследование с биопсией, последующим морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиями полученного биоптата опухоли. Все указанные методы направлены в первую очередь на оценку морфологического атипизма опухолевой ткани. Представляет интерес изучение маркеров функционального атипизма, среди которых заслуживает внимания щелочная фосфатаза.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — фермент из класса гидролаз, широко распространенный в тканях и органах человека. Известно 4 изоформы ЩФ: кишечная, плацентарная, плацентарно-подобная и неспецифическая, представленная в костях, печени и почках. ЩФ сыворотки крови является смесью указанных изоформ, и является важным биохимическим показателем функционального состояния различных органов. Ее концентрация в крови повышается при таких состояниях как обструкция внепеченочных желчных протоков различной этиологии, гепатиты и цирроз печени, семинома, сердечная недостаточность, метастазы рака в печень, болезнь Педжета костей, болезни почек и др. Кишечная ЩФ продуцируется в большом количестве в эпителии тонкой и толстой кишки. В настоящее время кишечная ЩФ рассматривается как маркер дифференцировки кишечного эпителия [1, 2, 3]. Было показано, что максимальная концентрация фермента наблюдается лишь в полностью дифференцированных эпителиальных клетках [4]. В толстой кишке ЩФ в наибольшем количестве секретируется в верхних отделах кишечных ворсин и слепых отделах крипт. Биохимическими методами исследованы особенности экспрессии щелочной фосфатазы в культурах клеток колоректального рака [5, 6]. В настоящее время все большее значение в диагностике опухолей приобретают методы, сочетающие морфологию и микроэлектронику. Вследствие высокой чувствительности и широкого линейного диапазона интенсивно исследуются электрохимические биосенсоры, в основе которых лежат амперометрические датчики. До сих пор не проводилось непосредственное исследование биоптатов КРР.

Цель работы: исследовать ферментативную активность ЩФ в ткани колоректального рака и слизистой оболочки кишки вне опухоли с помощью электрохимического (амперометрического) метода.

Материалы и методы. Исследовали материал от 39 пациентов, полученный при проведении эндоскопического исследования толстой кишки на базе Пермского краевого онкологического диспансера. После забора биоптаты хранили в холодильнике при температуре +4 °С: 18 — в 10 % нейтральном формалине, 21 — в фосфатном буфере. Перед началом измерений биоптаты объемом 2 мм³ промывали фосфатным буфером и в течение 1 ч исследовали электрохимически уровень щелочной фосфатазы. Контрольное измерение проводили в каждом исследовании (в лунки чипа вместо биоптата добавляли щелочную фосфатазу, полученную из слизистой оболочки тонкой кишки быка).

Хроноамперометрию проводили в восьмиканальном высокочувствительном портативном потенциостате PalmSens (фирма Palm Instruments BV, Нидерланды), оборудованном восьмиканальным мультиплексором, дающим возможность одновременно проводить измерения в восьми электрохимических ячейках. При проведении анализа использовали аппарат, изготовленный в лаборатории Тель-Авивского университета, содержащий электрические контакты электродов, изготовленные методом трафаретной печати, в сочетании с эффективным перемешиванием по принципу всасывания/вытеснения. Электрохимическая камера на 300 мкл была оборудована в нижней части электро-

да, изготовленным методом трафаретной печати (произведенным на заказ фирмой «Gwent», Великобритания). Конструкция электрода состоит из золотого рабочего электрода, угольного противоиэлектрода и хлорсеребряного электрода сравнения. В процессе измерений происходило непрерывное перемешивание. Все электроды соединялись восьмиканальным мультиплексором и работали в непрерывном режиме в условиях перемешивания. Потенциал относительно хлорсеребряного электрода сравнения составлял 300 мВ. После короткого времени установления равновесия, необходимого для стабилизации системы и определения фонового сигнала, обусловленного фоновыми электрохимическими и биохимическими реакциями, добавляли субстрат — 1-нафтил фосфат (1-НФ). Перед добавлением субстрата образцы в течение 5 мин приводили в равновесие под напряжением 0,3 В. Под действием выделяемого фермента (кишечной щелочной фосфатазы) добавленный 1-НФ претерпевает дефосфорилирование до 1-нафтола. Образовавшийся 1-нафтол далее окисляется на рабочем электроде при низком положительном потенциале относительно хлорсеребряного электрода сравнения (0,3 В) до 1,4-дигидроксинафталина. Продукты химической реакции обладают электрохимической активностью. Химическая реакция представлена ниже:

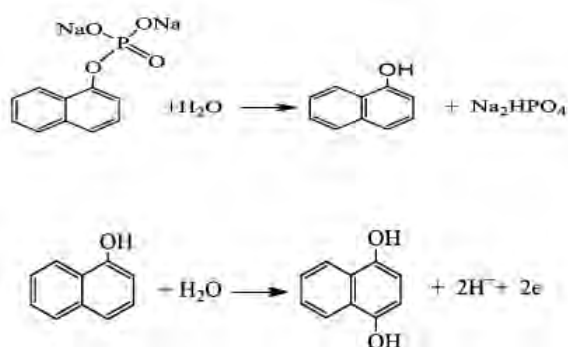
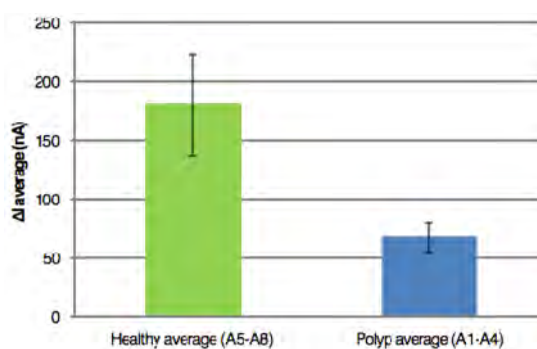
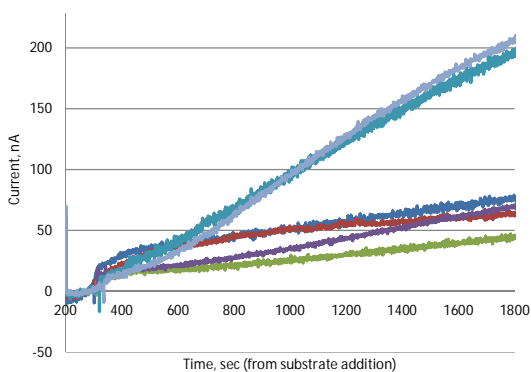


Рисунок 1. 1-нафтил фосфат дефосфолируется до 1-нафтола. Последний окисляется на рабочем электроде при 0,3 В до 1,4-дигидроксинафталина

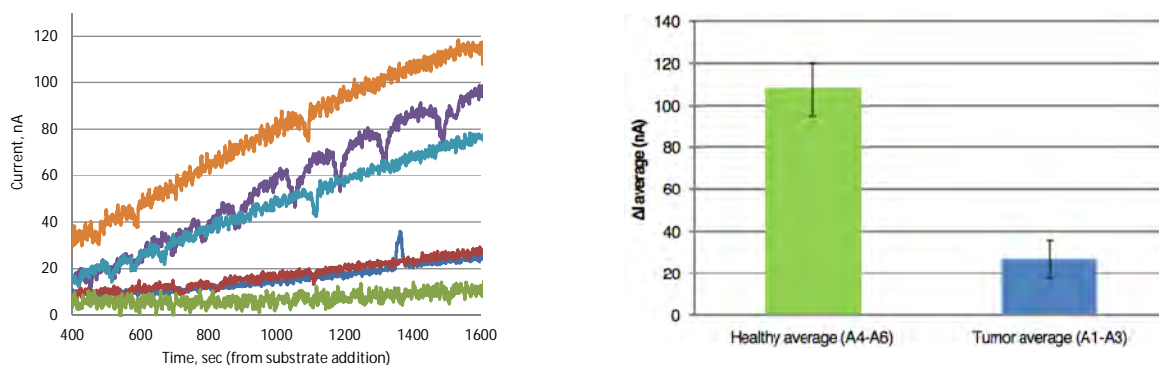
Все исследованные биоптаты изучены с помощью гистологических и гистохимических методов. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, альциановым синим.

Результаты. Установлено, что электрический сигнал, получаемый при исследовании образцов опухоли толстой кишки ниже, чем при исследовании здоровой слизистой оболочки.



Рисунки 2–3. Результаты хроноамперометрического исследования активности щелочной фосфатазы в «свежих» (нефиксированных в формалине) биоптатах опухоли и неизменной слизистой оболочки толстой кишки (2). Средний сигнал тока и стандартное отклонение, полученные спустя 1800 секунд после добавления 1-нафтил-фосфата (3)

В целом сигналы тока, получаемые при исследовании «свежих» образцов, были выше в сравнении с сигналами тока, получаемыми при исследовании образцов, фиксированных в формалине.



Рисунки 4–5. Результаты хроноамперометрического исследования активности щелочной фосфатазы в фиксированных в 10 % нейтральном формалине биоптатах опухоли и неизменной слизистой оболочки толстой кишки (4). Средний сигнал тока и стандартное отклонение, полученные спустя 1600 секунд после добавления 1-нафтил-фосфата (5)

Гистологическая картина опухолей соответствовала высокодифференцированной (11 случаев), умеренно дифференцированной (22 случая), низкодифференцированной (6 случаев) аденокарциноме. Результаты хроноамперометрического и гистологического исследований коррелируют между собой.

Заключение. Со снижением дифференцировки клеток в опухоли, то есть с нарастанием признаков морфологического атипизма (анаплазии), секреторная активность клеток нарушается: эти изменения служат одним из проявлений функционального атипизма, свойственного злокачественным новообразованиям. Низкий сигнал тока, полученный при электрохимическом исследовании образцов опухолевой ткани, свидетельствует о низкой концентрации щелочной фосфатазы в них, что отражает нарушения клеточной дифференцировки в опухоли. Исследовано влияние формалина на ход эксперимента. Установлено, что более низкие сигналы тока, полученные при исследовании образцов тканей, фиксированных в формалине, свидетельствуют о том, что щелочная фосфатаза как белковый фермент частично разрушается под действием формалина. Ранее нами было установлено, что активность нативной ЩФ под влиянием формалина снижается в зависимости от продолжительности инкубации, поэтому длительность фиксации не должна превышать двух часов [7]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости минимизации времени фиксации образцов тканей в формалине для последующего электрохимического исследования белковых субстанций в них (в частности, щелочной фосфатазы), либо использование «свежих» биоптатов с целью максимального сохранения в них исследуемых белковых веществ.

Список литературы

- Christudoss P., Selvakumar R., Pulimood A. B., Fleming J. J., Mathew G. Zinc and zinc related enzymes in precancerous and cancerous tissue in the colon of dimethyl hydrazine treated rats // *Asian Pacific Journal of cancer prevention*. — 2012. — Vol. 13. — P. 487–492.
- Tsai C. Y., Chen Y. H., Chien Y. W., Huang W. H., Lin S. H. Effect of soy saponin on the growth of human colon cancer cells // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16, № 27. — P. 3371–3376.
- Wang Q., Zhou Y., Rychahou P., Liu C., Weiss H. L., Evers B. M. NFAT5 represses canonical Wnt signaling via inhibition of β -catenin acetylation and participates in regulating intestinal cell differentiation // *Cell Death and Disease*. — 2013. — Vol. 4. — P. 671.
- Hinnebusch B. F., Siddique A., Henderson J. W., Malo M. S., Zhang W., Athaide C. P., Abedrapo M. A., Chen X., Yang V. W., Hodin R. A. Enterocyte differentiation marker intestinal alkaline phosphatase is a target gene of the gut-enriched Kruppel-like factor // *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. — 2004. — Vol. 286. — G. 23–30.
- Velcich A., Palumbo L., Jarry A., Laboisie C., Racevskis J., Augenlicht L. // *Cell Growth Differ*. — 1995. — Vol. 6. — P. 749.
- Boren J., Lee W. N. P., Bassilian S., Centelles J. J., Lim S., Ahmed S., Boros L. G., Cascante M. // *J. Biol. Chem*. — 2003. — Vol. 278. — P. 28395.

7. Офир К., Белкин А. Н., Фрейнд Г. Г., Кацнельсон М. Д., Дергачев В., Лицын С. Н., Шэхам-Диаманд Й., Четвертных В. А., Кротов Л. Н. Оценка влияния забуференного формалина на активность щелочной фосфатазы с помощью электрохимического метода // Пермский медицинский журнал. — 2013. — № 6. — С. 82–86.

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

А. Н. Бочкарев¹, С. А. Суханов², Е. А. Ложкин²,
В. З. Терехов¹, Н. А. Кирьянов¹, А. Н. Чернов¹

¹ БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро
министерства здравоохранения УР»,

² БУЗ УР «Республиканский клинически онкологический диспансер
министерства здравоохранения УР»,
г. Ижевск

Увеличение онкологической заболеваемости наблюдается не только в России, но и во всем мире. Это относится и к первичным опухолям центральной нервной системы (ЦНС) [1], заболеваемость которыми имеет тенденцию к росту и составляет от 4 до 19 случаев на 100 тысяч населения [1, 2]. В структуре первичных опухолей головного мозга преобладают опухоли нейроэпителиальной ткани (44,6 %) и опухоли мозговых оболочек (34,8 %). Опухоли в области турецкого седла составляют 9,8 %, опухоли черепных нервов — 8,3 %. В структуре первичных опухолей спинного мозга доминируют менингиомы (37,3 %) и невриномы (33,2 %) [1, 2, 3].

Современная классификация первичных опухолей головного мозга основана исключительно на морфологических критериях (4, 5). Однако широкое использование иммуногистохимических методов и молекулярно-генетических исследований позволили доказать, что опухоли с похожей гистологической картиной имеют отчетливые молекулярные различия, которые влияют на эффективность лечения и выживаемость больных [4, 6]. При этом предлагается «золотой стандарт» для иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики глиальных опухолей, включающий в себя определение кислого глиального фибриллярного протеина, Ki67 и гена IDH1 [7].

Целью нашего исследования являлось продолжение изучения гистологической и иммуногистохимической характеристики опухолей головного мозга в Удмуртии и разработка предложений для улучшения их диагностики.

Изучен биопсийный и операционный материал, поступивший в Республиканское патологоанатомическое бюро из нейрохирургического центра г. Ижевска, в который поступают все больные жители Удмуртии. Нами был проведен анализ 1868 наблюдений за 2008–2014 годы. Распределение всех случаев церебральных опухолей показало, что с увеличением возраста нарастает количество опухолей данной локализации особенно после 40 лет. Существенных гендерных различий не выявлено.

Обращает на себя внимание значительное увеличение частоты опухолей головного мозга. Так, если в 1994 год [3] в нейрохирургическом центре опухоли головного мозга диагностированы у 64 больных, то в 2013-м они выявлены уже у 220 человек. Одновременно регистрируется существенное увеличение частоты злокачественных опухолей. Так, если в 1999 году на долю злокачественных опухолей приходилось 39,5 % [3], то в 2009–2014 годах этот показатель колебался от 41,2 до 50,2 %.

Наиболее частыми доброкачественными опухолями головного мозга являются астроцитомы, менингиомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, невринома, на которые приходится до 80 % всех доброкачественных новообразований. Гемангиобластома, хориоидпапиллома, аденома гипофиза встречаются существенно реже.

Среди злокачественных опухолей головного мозга чаще встретились анапластическая астроцитомы, глиобластома и медуллобластома. На их долю приходилось 77 % всех злокачественных опухолей. Глиосаркома, анапластическая менингиома встречались значительно реже. Метастатические поражения головного мозга выявлены в 4,9 % случаях (рак легкого, рак желудка, рак молочной железы, рак почки).

Продолженный рост опухолей выявлен в 7,3 % наблюдений. Наиболее часто рецидивировали глиобластома и анапластические астроцитомы. Средняя продолжительность периода между первичным и повторным оперативными вмешательствами составляла 11 месяцев (от 2 до 24 месяцев).

Срочная диагностика опухоли была выполнена в 82,4 % случаев. Наиболее часто в заключении по интраоперационной срочной биопсии фигурировал диагноз глиальная опухоль, что не всегда устраивает клиницистов и морфологов. Более того, в 14,5 % диагноз, выставленный в ходе интраоперационной диагностики, был изменен после приготовления окончательных препаратов.

Существенное улучшение диагностики опухолей головного мозга началось с применения иммуногистохимического метода. Начиная с 2008 году и к настоящему времени в диагностике этих опухолей наиболее часто использовали антитела, специфические для белков мозговой ткани (белок S100, кислый глиальный фибриллярный белок, основной белок миелина) а также антитела к белкам промежуточных филаментов эпителиальных клеток (цитокератинам), к протеинам клеток мезенхимального происхождения (виментину), белку гена-супрессора p53. Для дифференциальной диагностики метастазов рака использовали антитела к эпителиальному мембранному антигену, для диагностики лимфом — антитела к общему лейкоцитарному антигену и другим CD-маркерам, для диагностики метастазов меланомы — антитела HMB-45. Кроме этого применяли прогностические маркеры (Ki-67, bcl 2, bcl 6, cyclin D1). Многолетнее использование иммуногистохимического метода позволило показать его высокую специфичность, особенно при диагностике опухолей глиального происхождения. Так, мы подтвердили, что «золотой стандарт» при диагностике этого вида опухолей [7] позволяет точно определить вид глиальной опухоли, т. к. глиальное происхождение опухоли определяется положительной реакцией на КГФБ, белок S100 и виментин, а маркер пролиферации Ki 67 позволяет установить степени анаплазии опухолевых клеток.

Проведенный клинико-иммуноморфологический анализ позволил выделить три градации при оценке совпадения клинического диагноза с результатам иммуногистохимического типирования:

- подтверждение клинического диагноза;
- изменение клинического диагноза;
- уточнение клинического диагноза, когда клинический диагноз дополнялся клинико-анатомической формой патологического процесса.

В качестве примеров приводим два недавних наблюдения. Женщине 34 лет после гистологического исследования выставлен диагноз изоморфноклеточная глиобластома. Иммуногистохимический метод позволил установить у больной В-клеточную лимфому. Во втором наблюдении по данным МРТ диагностирована опухоль оболочек мозга с локализацией в основании черепа. При гистологическом исследовании высказано предположение о лимфоме. Применение иммуногистохимического метода позволило отвергнуть диагноз лимфомы и диагностировать хроническое воспаление.

Таким образом, опухоли головного мозга в Удмуртии встречаются достаточно часто и поражают преимущественно лиц трудоспособного возраста. Следует отметить рост частоты опухолей головного мозга, в том числе и их злокачественных вариантов. Излюбленной их локализацией являются полушария и оболочки головного мозга. Применение ИГХ, а в дальнейшем и молекулярно-генетических исследований позволит более точно устанавливать как вид опухоли, так и ее прогноз.

Список литературы

1. Алексеев, А. Г. Первичные опухоли нервной системы в Республике Татарстан (клиническая эпидемиология и организация медицинской помощи) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 22 с.
2. Дяченко, А. А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы) / А. А. Дяченко, А. В. Субботина, Т. Р. Измайлов, А. В. Красильников, М. Ю. Вальков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ. — 2013. — Том 1, № 13. — С. 1–37.
3. Терехов, В. З. Структура опухолей головного мозга в Удмуртской Республике / В. З. Терехов, Н. А. Кирьянов, А. Н. Чернов, А. Н. Бочкарев, С. А. Суханов // Креативная хирургия и онкология. — 2010. — № 4. — С. 54–56.
4. Hofer, S. Molecular biology of high-grade gliomas: what should the clinician know? / S. Hofer [et al.] // Chin. J. Cancer. — 2014. — Vol. 33, № 1. — P. 4–7.
5. Lee, S. H. Significance of COX-2 and VEGF expression in histopathologic grading and invasiveness of meningiomas / S. H. Lee [et al.] // APMIS. — 2014. — Vol. 122, № 1. — P. 16–24.
6. Louis, D. N. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D. N. Louis [et al.] // Acta Neuropathol. — 2007. — Vol. 114, № 2. — P. 97–109.
7. Paulus W. GFAP, Ki67 and IDH1: perhaps the golden triad of glioma immunohistochemistry // Acta Neuropathol. — 2009. — Vol. 118, № 5. — P. 603–604.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОМОТОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

В. Г. Бычков¹, Е. Д. Хадиева², А. В. Симонов¹, И. Р. Лукманов², Р. М. Урузбаев¹

¹ ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Тюмень

² ГБОУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», ХМАО-ЮГРЫ

Актуальность. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее частыми мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Впервые термин «gastrointestinal stromal tumor» предложили М. Mazur, Н. Clark в 1983 г. [1]. В дальнейшем были выявлены цито- и морфогенез ГИСО, их прогноз и лечение; было установлено, что источником GIST являются пейсмейкерные клетки Кахала (КК), входящие в элементы интрамуральных нервных сплетений, отвечающих за моторику ЖКТ. Расположены пейсмейкерные клетки от уровня нижней трети пищевода до прямой кишки. Наибольшие показатели плотности КК отмечены в теле, малой кривизне и пилорическом отделе желудка [2]. Позже установлено, что клетки Кахала и опухолевые клетки GIST являются СД-117-позитивными. Экспрессия белка СД-117 указывает на мутацию гена с-KIT. Маркером GIST являются и другие белки, например, DOG1, СД-34 и др.

Значимость выявления экспрессированных белков не ограничивается их ролью как маркеров GIST, они определяют возможность и необходимость проведения таргетной терапии (Гливек), поиск новых лекарственных средств, что требует моделирования этих опухолей для доклинической апробации других препаратов.

В литературе представлена единственная модель ГИСО, которая заключается в транслокации мутированного гена с-Kit от больных людей GIST мышам, у которых впоследствии развивались гастроинтестинальные стромальные опухоли [5].

Анализ клинических (функциональных) проявлений суперинвазивного описторхоза у населения гиперэндемического очага требует поиска структурных нарушений внутренних органов на основе Н-БИКС-научной платформы, т. е. внедрения молекулярно-генетических, иммуногистохимических и других современных технологий.

Ранее было установлено нарушение генетического статуса хозяина (животные, человек) при воздействии факторов *Opisthorchies felinus* с целью обеспечения себя (субпопуляции)нутрицевическим субстратом — холангиоцитами, выявлены мутации нескольких генов, ответственных за пролиферативную активность и запрограммированную смерть клеток: K-ras, B-raf, APC, p 53, p16 и с-Kit [6].

Экспрессия рецепторов ростовых факторов СД-117 — продуктов гена с-Kit вызывает пролиферацию клеток Кахала, а активность их — усиление перистальтических сокращений гладких мышц ЖКТ, что имеет место в клинической картине СО.

Мутация гена с-Kit при описторхозе с повторными инвазиями позволяет предложить новую модель ГИСО с простой технологической схемой эксперимента.

Цель. Разработать способ моделирования гастроинтестинальных стромальных опухолей и выявить промоторный эффект повторных инвазий *Opisthorchies felinus* на опухолевый рост.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 80 сирийских хомяках массой $122,2 \pm 3,2$ г. Животные разделены на 5 групп: 1-я группа (10 животных) — контрольная; 2-я группа (10) — зараженные 50 метацеркариями *O. felinus*, суперинвазии (50 мтц) через 7, 14, 25 и 60 сут.; 3-я группа (10) — через зонд в желудок вводили 1,5 мл 0,1 % раствора МННГ (N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин) четырехкратно в течение 120 суток; 4-я группа (20) — заражение метацеркариями *O. felinus* после первой суперинвазии (7 сут.) через зонд вводили 1,5 мл 0,1 % раствора МННГ четырехкратно в течение 120 суток, кроме того, повторные заражения проводили на 14, 25 и 60-е сутки после первичного заражения; 5-я группа (30) — заражение 50 метацеркариями *O. felinus*, после 1-й суперинвазии (50 личинок), через 7 сут. эксперимента через зонд вводили 1,5 мл 0,1 % раствора МННГ четырехкратно в течение 120 сут., повторные заражения проводили на 14, 25, 60, 90, 240-е сут. после первичного заражения. Сирийские хомяки содержались на стандартной диете вивария.

Под эфирным наркозом животных забивали на 62, 90, 240, 280 и 320-е сут. после первичного заражения, проводили макроскопическое обследование внутренних органов. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, жидкости Карнуа и спирте. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ализановым синим, реактивами Шиффа по Мак-Манусу, по Ван-Гизону. Митотический индекс (%) подсчитывали при увеличении $\times 400$. Молекулярно-генетические исследования выполнены в ООО «Центр молекулярной диагностики» г. Тюмень. Сосудисто-эндотелиальный ростковый фактор (VEGFR) выявляли в плазме крови хомяков на 62-е сут. инвазии посредством микросорбентного анализа ELISA на микроскопическом ридере Anthos 2020 с тест-

системой Biosource фирмы Invitrogen. Состояние рецепторов эпидермального фактора роста выявляли с использованием праймеров для 18, 19, 20, 21 экзонов гена EGFR и праймеров для 9, 11, 13, 17 экзонов гена c-Kit, выделение ДНК в парафинированных срезах ткани опухолей проводили по классической фенольно-хлороформной методике, амплификацию и секретирование выполняли методом ПЦР на генетическом анализаторе 313 XLAplera фирмы Applied Biosystems (США). После 160 сут. эксперимента определяли локализацию, размеры гистологические варианты GISTs, подсчитывали индекс митотической активности в % в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$, выявляли экспрессию маркеров пролиферативной активности клеток по Ki-67 в %. Иммуноморфологическим методом экспрессию CD 117, CD 34, виментина, цитokerатинов, гладкомышечного актина, десмина, белка S-100, нейроспецифической енолаза. Исследование выполнены по методу LSAB с антителами производства фирмы «Дако» (Дания). Статический анализ полученных результатов проводили посредством программы SPSS 9.0 (SPSS.Inc. USA, 1993).

Результаты исследования. Патоморфологические изменения желудка и печени при суперинвазионном описторхозе (СО) затравке МННГ и в сочетании описаны ранее [7].

С 62-х суток суперинвазионного описторхоза в стенке желудка выявляются пролиферирующие клетки овальной или неправильной формы с медианой по длиннику $36,72 \pm 2,17 \text{ Pиx}$, CV — $3,01 \pm 1,12$, в поперечнике — $17,32 \pm 2,01 \text{ Pиx}$, CV — $14,04 \pm 2,13$, не секретирующие слизь (рис. 1).

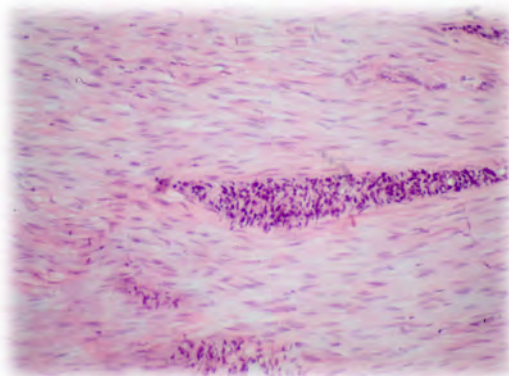


Рис. 1. Пролiferация пейсмекерных клеток желудка при СО. Инвазия 62 сут.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

На 90-е сутки у животных 4-й и 5-й групп определялись обширные пролифераты пейсмекерных клеток Кахала, разделяющие гладкомышечные слои стенки желудка. Наиболее выраженные изменения в средней оболочке желудка наблюдаются в 4-й, 5-й группах животных на 240, 280, 320-е сутки эксперимента: в теле и пилорическом отделе желудка пальпаторно определялись образования мягкой консистенции, серовато-розового цвета размером $2,6 \times 0,4 \text{ см}$, $2,6 \times 1,3 \text{ см}$. В 2 наблюдениях опухоли выявлены к 240-м суткам после заражения. За весь период наблюдения (320 суток) у хомяков 4-й группы у 18 животных (90,0 %) выявлено 22 опухоли (коэффициент множественности — 1,22), все опухоли нелетальные. Метастазы обнаружены в печени в 2 наблюдениях (9,09 %).

У животных 5-й группы ГИСО обнаружены в 100 % наблюдений, коэффициент множественности — 1,6, т. е. у 30 хомяков индуцировано развитие 48 опухолей, метастазирование опухоли в печени произошло в 5 наблюдениях (16,66 %) (рис. 2–6).

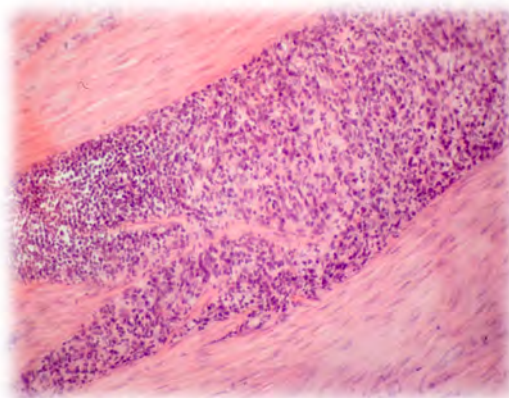


Рис. 2. GIST (желудок) из клеток Кахала, инвазия 240 сут.
Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

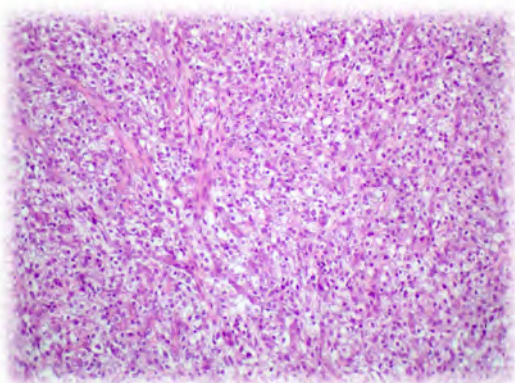


Рис. 3. GIST (желудок), эпителиоидноклеточный вариант, инвазия 280 сут. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

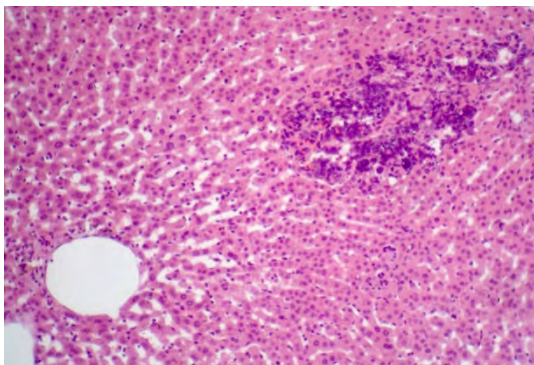


Рис. 4. GIST (желудок), инвазия 320 сут. Метастаз в печени. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

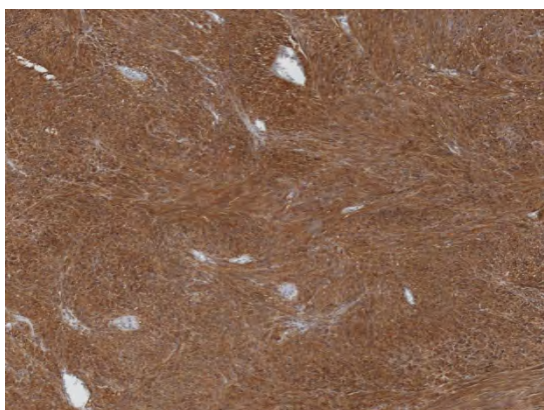


Рис. 5. ГИСО (желудок), инвазия 280 сут. ИГХ-реакция с антителами DOG1. Увеличение $\times 200$



Рис. 6. ГИСО (желудок), инвазия 280 сут. ИГХ-реакция с антителами CD34. Увеличение $\times 200$

Гистологическое изучение новообразований позволило разделить ГИСО на 4 варианта: 1 — 22 опухоли веретенноклеточного варианта — 45,8 %, 21 опухоль эпителиоидноклеточного типа — 43,7 %; 5 наблюдений миксоидного типа — 2,1 %; смешанного строения — 1 наблюдение.

Кроме того, при выявлении индекса пролиферативной активности по Ki 67 обнаружено, что в группе животных с поздними после затравки МННГ суперинвазиями этот показатель оказался выше на 33,3 %.

Заключение. При моделировании ГИСО у животных на фоне СО (мутация гена *c-Kit* 62 сут.) возникает пул перманентно пролиферирующих пейсмекерных клеток Кахала, обусловленный экспрессией CD 117. Воздействие канцерогена МННГ инициирует онкогенез; следует отметить, что в группах только с МННГ и описторхисами опухоли не возникают. Ранние суперинвазии стимулируют пролиферацию клеток Кахала, поздние повторные инвазии, вероятно, индуцируют и стимулируют мотогенную и мутагенную активность элементов неоплазм, что позволяет суперинвазионный описторхоз отнести к сильным промоторам опухолевых болезней.

Список литературы

1. Mazur M., Clark H. Gastric stromae tumor: Reappraisal of histogenesis // *Am. J. Surg. Pathol.* — № 7. — P. 507–519.
2. Агаджанова Л. С., Румянцева Т. А. Гистографические особенности распределения интерстициальных клеток Кахала и NADPH-диафоразопозитивных нейронов в стенке желудка крыс // *Морфология.* — 2014. — № 3. — С. 10.
3. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2001. — № 6. — P. 1–5.

4. Hirota S., Nishida T., Isozaki K. [et al.]. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumors // J. Pathol. — 2001. — № 193. — P. 505–510.
5. Sommer G., Agosti V., Ehlers I. [et al.]. Gastrointestinal stromal tumors in a mouse model by targeted mutation of the Kit receptor tyrosine kinase // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2003. — № 100. — P. 6706–6711.
6. Бычков В. Г., Сергиев В. П., Сабиров А. Х., Хадиева Е. Д. Молекулярно-генетические подходы в паразитологии (на примере описторхоза) // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — М., 2007. — № 2. — С. 3–6.
7. Хадиева Е. Д., Лукманов И. Р., Сабиров А. Х., Бычков В. Г. Моделирование гастроинтестинальных стромальных опухолей ЖКТ у сирийских хомяков на фоне суперинвазионного описторхоза // Российский биотерапевтический журнал. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 87–89.

ХАРАКТЕРИСТИКА АРХИТЕКТониКИ АРТЕРИЙ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВНЕЗАПНОЙ КОРОНАРНОЙ СМЕРТИ

Д. В. Воропаев, Е. Л. Казачков

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Коронарную (ишемическую) болезнь сердца (ИБС) принято считать наиболее частой причиной внезапной коронарной смерти (ВКС) [1–3]. Важнейшими факторами риска ВКС служат тяжесть атеросклеротического поражения венечных артерий сердца (ВАС) и связанных с ним изменений миокарда [4, 5]. При этом следует иметь в виду, что артериальное кровоснабжение сердца не является изолированным [6]. Кроме более или менее выраженного коллатерального коронарного кровотока [7, 8], в литературе описаны анастомозы между артериями сердца и средостения, значение которых трудно переоценить, особенно при развитии абсолютной или относительной коронарной недостаточности. В связи с этим особый интерес представляют те артерии средостения, которые достигают стенки сердца и непосредственно участвуют в его кровоснабжении, анастомозируя с ветвями коронарных артерий. Эти сосуды получили название «дополнительных артерий сердца» (ДАС) [9, 10].

Вместе с тем, несмотря на очевидную актуальность проблемы ВКС [11, 12], литературные данные об ангиоархитектонике сердца и компенсаторных процессах в стенке ВАС при коронарном атеросклерозе зачастую противоречивы из-за сложности и вариабельности топографии сосудистого аппарата средостения, элементы которого нередко анастомозируют с ВАС.

Цель работы — оценить структурные особенности кровоснабжения сердца при внезапной коронарной смерти в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения венечных артерий сердца и изменений миокарда.

Нами изучены материалы патологоанатомических вскрытий 75 лиц, страдавших ИБС и умерших внезапно (1-я группа), а также судебно-медицинских аутопсий 45 погибших от насильственных причин (дорожно-транспортные происшествия) (2-я группа). Среди умерших 1-й группы было 65 мужчин и 10 женщин (средний возраст — $52,6 \pm 3,7$ года), во 2-й — 33 мужчины и 12 женщин (средний возраст — $44,2 \pm 3,2$ года).

Исследование сосудов сердца и средостения проводили с помощью разработанной нами посмертной ангиорентгенографической методики [13]. Посмертную контрастную коронарографию осуществляли у секционного стола сразу же после аутопсии. Извлеченные в ходе секции органы средостения тщательно отмывали от крови и сгустков теплым физиологическим раствором, перевязывали рассеченные подключичные, сонные, межреберные артерии и накладывали лигатуру на аорту тотчас над местом отхождения коронарных артерий. Через канюлю в нижнем отрезке аорты заполняли артериальную систему органов средостения теплой взвесью углекислого свинца в растворе желатины. После этого проводилась рентгенография препарата и тщательная препаровка сосудов с помощью лупы.

В качестве контраста использовали углекислый свинец по модифицированной методике В. Д. Арутюнова [14]. При этом углекислый свинец готовили самостоятельно путем соединения уксуснокислого свинца с двууглекислой содой по прописи: 325 г уксуснокислого свинца растворяли в 3 л дистиллированной воды, а 106 г двууглекислой соды — в 2 л дистиллированной воды. Приготовленные растворы смешивали и получали раствор уксуснокислого натрия (164 г) и углекислого свинца (267 г), который выпадает в осадок. Контраст готовили непосредственно перед наливкой,

тщательно смешивая полученный углекислый свинец с подогретым раствором желатины. Для наливки использовали 10–15 % раствор контрастной смеси, которая была мелкодисперсной, заполняла сосудистый бассейн вплоть до прекапилляров и не влияла на качество последующих гистологических и гистохимических исследований.

Наливку контраста в нижний сегмент аорты производили через хлорвиниловую канюлю, фиксированную к стенке сосуда лигатурами, с помощью специальной установки, контролирующей величину давления жидкости. Нагнетание контраста проводили в течение 10–15 мин под постоянным давлением, вычисленным в каждом случае индивидуально по методу В. Д. Розенберга, Л. М. Непомнящих [15].

Расчет величины давления проводили в зависимости от возраста умерших по формуле W. Lewis [16], наиболее точно выражающей средневозрастные и прижизненные параметры давления:

$$P = 65,057 + 1,083 \times A,$$

где P — давление (мм рт. ст.),

A — возраст (лет).

После наливки системы сосудов макропрепарат сердце + клетчатка средостения + аорта помещали на 3 часа в сосуд с холодной водой для затвердения желатинового компонента контраста.

Рентгеновское исследование проводили в стандартных проекциях с экспозицией 1–1,5 с при минимальной жесткости с использованием пленок в кассетах, снабженных усиливающим экраном, после специального вскрытия сердца и его распластывания по L. Reiner, F. Rodriguez [17]. Распластывание производили путем рассечения сердца спереди по краю межжелудочковой перегородки вниз, расправляя стенки правого и левого желудочков. Отдельно распластывали предсердия. Это способствовало ликвидации суперпроекции коронарных артерий, их анастомозов и давало полное точное представление о состоянии венечных сосудов на плоскостных однопроекционных коронарограммах. Затем проводили вырезку материала для последующего патогистологического исследования сердца с учетом рекомендаций Х. К. Аминовой, Л. Б. Митрофановой [18].

Изучение коронарограмм проводилось на негатоскопе, выявленные изменения в бассейнах сосудов и их анастомозов отмечались в специально разработанной карте [19], в которой формулировали диагностическое заключение по проведенному коронарографическому исследованию и прилагали к протоколу вскрытия.

Особое внимание уделяли выявлению характера и распространенности атеросклеротических, обструктивных изменений коронарных артерий. Для изучения степени обструкции сосудов на коронарограммах пользовались специальной рентгеноанатомической схемой [20], которая позволяет оценивать изменения на посмертной коронарограмме применительно к последующим клинко-анатомическим сопоставлениям.

Степень и стадию атеросклеротических изменений сосудов оценивали в ходе вскрытия с учетом рекомендаций Г. Г. Автандилова [21].

Для расчетов использован статистический пакет лицензионных программ Microsoft Excel для операционной системы Windows XP. Статистическая обработка материала выполнена с помощью критерия Стьюдента и одностороннего варианта точного критерия Фишера (при сравнении малочисленных групп), а также линейного коэффициента корреляции (r) (Statistica 6.0).

Результаты. Более выраженные атеросклеротические поражения обнаружены нами в тех ВАС, которые определяли тип кровоснабжения сердца. У 52 (69,3 %) умерших 1-й группы имели место II–III стадия, умеренно выраженная или выраженная степень атеросклеротического поражения ВАС с легкой либо тяжелой степенью их стеноза (1а подгруппа), у 23 (30,7 %) — III–IV стадия, выраженная или резко выраженная степень поражения с преимущественно тяжелой степенью стеноза (1б подгруппа). В миокарде умерших 1а подгруппы регистрировали умеренные дистрофические, контрактурные изменения кардиомиоцитов, явления дистонии сосудов и диффузного периваскулярного склероза. В 1б подгруппе помимо указанных изменений были обнаружены разновеликие очаги постинфарктного кардиосклероза преимущественно в толще миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки, занимающие от 10 до 17 % объема указанных структур по D. R. Alonso et al. [22].

Во всех наблюдениях 2-й группы зарегистрирована I–II стадия атеросклеротического поражения ВАС умеренно выраженной степени с легким их стенозом или отсутствием стенозирования. Постинфарктные рубцы в миокарде этой группы лиц выявлены не были.

Во всех наблюдениях обеих групп мы находили более или менее выраженные межкоронарные анастомозы. Однако особый интерес представляли для нас так называемые «ДАС» [9]. К последним мы относили сосуды средостения, достигающие стенки сердца и непосредственно участ-

вующие в его кровоснабжении непосредственно либо через анастомозы с ветвями коронарных артерий. В настоящем исследовании мы учитывали только те ДАС, ход и диаметр которых при препаровке под увеличением лупы позволял проследить сосудистый ствол от его устья до проникновения в стенку сердца.

ДАС обнаружены нами в 47 случаях (39,2 % от всего материала): в 26 (34,7 %) наблюдениях 1-й группы и 21 (46,7 %) — 2-й группы. Чаще они брали начало от бронхиальных артерий, непосредственно от аорты, реже — от трахеальной, пищеводной и левой внутренней грудной артерий.

Зоны отхождения ДАС от бронхиальных артерий, их отношения к бронхам, трахее, области подхода к левому предсердию были непостоянны в различных наблюдениях. В 27 (57,4 %) случаях ДАС брала свое начало от правой бронхиальной артерии. В 17 наблюдениях правая бронхиальная артерия располагалась в левом надбронхиальном клетчаточном пространстве несколько выше левого главного бронха, а затем, отдавая ДАС в непосредственной близости от аорты, проходила к правому главному бронху по передней поверхности бифуркации трахеи. Реже (10 случаев) правая бронхиальная артерия располагалась в предпищеводной клетчатке ниже бифуркации трахеи, где от нее и отходила ДАС.

У 13 (27,7 %) умерших ДАС отходила от левой бронхиальной артерии. Последняя располагалась в левом надбронхиальном клетчаточном пространстве над левым главным бронхом. Сосуд, дополнительно питающий сердце, брал начало от левой бронхиальной артерии либо в непосредственной близости к аорте либо в проекции левого главного бронха.

Как показывают наши материалы, ДАС, отходящие от бронхиальных артерий, наиболее часто располагались на передневерхней поверхности начального отдела левого главного бронха. Гораздо реже они находились в клетчатке между нижними трахеобронхиальными лимфатическими узлами в зоне бифуркации трахеи.

В 4 (8,5 %) наблюдениях ДАС являлась непосредственной ветвью аорты. Она отходила от нижней поверхности ее дуги (3) либо от грудного отдела аорты на уровне средней трети левого главного бронха (1). При этом ДАС располагалась в проекции переднелевой поверхности левого главного бронха на 1,5–2 см кнаружи от зоны бифуркации трахеи.

Наконец, еще в 3 (6,4 %) случаях ДАС брала начало от трахеальной (1), пищеводной (1) и левой внутренней грудной артерий (1).

Что касается устьев ДАС, то они располагались, как правило, в левом надбронхиальном клетчаточном пространстве, клетчатке зоны бифуркации трахеи (межбронхиальный промежуток), претрахеальном клетчаточном пространстве, иногда позади левого главного бронха, а также в правом надбронхиальном клетчаточном пространстве. Установлено, что чем ближе устья ДАС располагались к аорте, тем больше был диаметр этих сосудов в зоне их отхождения. Диаметр устьев ДАС, расположенных позади левого главного бронха, достигал в среднем $1,6 \pm 0,1$ мм, в левом надбронхиальном клетчаточном пространстве — уже $1,2 \pm 0,08$ мм, в межбронхиальном промежутке — $1,0 \pm 0,06$ мм, в претрахеальном клетчаточном пространстве — $0,6 \pm 0,05$ мм, в правом надбронхиальном клетчаточном пространстве — только 0,3 мм и меньше.

Независимо от топографических взаимоотношений ДАС с главными бронхами, легочными артериями и венами, этот сосуд всегда появляется в клетчатке бифуркации трахеи. Далее ДАС следует через толщу соединительной складки венозной переходной зоны перикарда к левому предсердию. В клетчатке бифуркации трахеи ДАС идет в различных направлениях, имеют зигзагообразный (23), прямолинейный (18) или дугообразный (6) ход.

Мы не обнаружили закономерностей вхождения этой артерии в стенку левого предсердия в зависимости от направления ее начального отдела и хода сосуда. В 28 наблюдениях ДАС входила в верхнезаднюю стенку левого предсердия между устьями правых легочных вен, в 14 — строго посередине между левыми и правыми легочными венами, в 5 — ближе к левым легочным венам.

Диаметр ДАС в зоне вхождения в стенку левого предсердия зависел от морфологического варианта сосуда в области достижения стенки камеры сердца: при проникновении в виде одного ствола ее диаметр достигал максимальных значений ($1,3 \pm 0,08$ мм), в виде многочисленных веточек — минимальных ($0,3 \pm 0,02$ мм).

В толще стенки левого предсердия разветвления ДАС чаще распространялись у устьев легочных вен и брали на себя питание довольно обширных участков обоих предсердий. Бассейны кровоснабжения этих сосудов определялись во внутриперикардальных участках легочных вен, в верхней и задней стенках левого предсердия, в основании верхней полой вены при ее впадении в правое предсердие. Однако зачастую разветвления ДАС рассыпались на мелкие веточки, которые терялись в верхнезаднем отделе левого предсердия между легочными венами.

Иногда мы регистрировали вхождение ДАС в стенку левого предсердия в виде магистрального ствола, интрамуральные ветви которого сразу же широко анастомозировали с предсердными ветвями ВАС, а рентгеноконтрастная масса в большом количестве проникала в основные стволы ВАС.

Из 52 пациентов 1а подгруппы у 10 (19,2 %) обнаружена ДАС, причем у 4 из них — с признаками атеросклеротического поражения I–II стадии. Вместе с тем у 16 (69,6 %) умерших с выявленными ДАС из 23 человек 1б подгруппы почти в половине наблюдений «дополнительные артерии сердца» были поражены атеросклерозом II–III стадии с умеренно выраженной или выраженной степенью стеноза.

При исследовании ДАС у 21 умершего 2-й группы атеросклеротических изменений выявлено не было, хотя в основных стволах коронарных артерий зарегистрированы атеросклеротические поражения I–II стадии, умеренно выраженной степени с их легким стенозом либо без стенозирования.

Таким образом, проведенным исследованием установлено, что кровоснабжение сердца осуществляется не только со стороны ВАС, но и сосудистых коммуникаций средостения, отходящим, главным образом, из системы ветвей бронхиальных артерий или непосредственно от аорты. Более часто мы регистрировали ДАС у лиц с минимальными признаками коронарного атеросклероза и изменениями миокарда, что может указывать на вспомогательную роль сосудов этой группы в осуществлении венозного кровотока сердца, особенно при атеросклеротическом поражении ВАС. Выявленные топографические и структурные особенности ДАС следует принимать во внимание при патологоанатомическом исследовании ВАС. Вовлечение ДАС, распространяющихся зачастую на значительном протяжении в миокарде предсердий, в атеросклеротический процесс при коронарном атеросклерозе может привести к значительным расстройствам сердечной деятельности вплоть до развития ВКС. С другой стороны, дополнительное кровоснабжение сердца в виде ДАС в какой-то мере компенсирует тяжелые дистрофические и некробиотические процессы в кардиомиоцитах зоны ишемии миокарда. При этом эффективность компенсации во многом зависит от выраженности анастомозов между ветвями ВАС и ДАС, а также от степени вовлечения последней в атеросклеротический процесс.

Список литературы

1. Мазур, Н. А. (ред.). Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества / ред. Н. А. Мазур. — М., 2003.
2. Пашинян, Г. А. Оформление «Заключения эксперта» (экспертиза трупа) / Г. А. Пашинян, Г. М. Харин. — М. : Медицинская книга, 2006.
3. Дементьева, Н. М. Скоропостижная смерть от атеросклероза венечных артерий / Н. М. Дементьева. — М. : Медицина, 1974.
4. Кактурский, Л. В. Внезапная сердечная смерть (клиническая морфология) / Л. В. Кактурский. — М., 2000.
5. Рыбакова, М. Г. Внезапная сердечная смерть : пособие для врачей / М. Г. Рыбакова. — СПб., 2000. — 34 с.
6. Мельман, Е. П. Кровеносное русло сердца и его потенциальные резервы / Е. П. Мельман, М. Г. Шевчук. — М. : Медицина, 1976.
7. Арабидзе, Г. Г. Коронарное коллатеральное кровообращение при ишемической болезни сердца / Г. Г. Арабидзе, Л. С. Новикова // Кардиология. — 1978. — № 1. — С. 137–146.
8. Зингерман, Л. С. Компенсация нарушений коронарного кровотока с помощью коллатералей (по данным коронарографии) / Л. С. Зингерман, А. С. Саркисян // Кардиология. — 1976. — № 9. — С. 21–30.
9. Федоров, П. Н. Дополнительные артерии сердца / П. Н. Федоров // Вестн. хирургии. — 1953. — № 3. — С. 25–29.
10. Боксер, А. У. Кровоснабжение сердца сосудами средостения / А. У. Боксер // Сб. науч. работ врачей МСЧ ЧМЗ. — Челябинск, 1972. — С. 58–61.
11. Липовецкий, Б. М. Инфаркт, инсульт, внезапная смерть: факторы риска, предвестники, профилактика / Б. М. Липовецкий. — СПб., 1997.
12. Ерхова, Т. М. Семейная предрасположенность к возникновению внезапной сердечной смерти : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. М. Ерхова. — Казань, 2007. — 20 с.
13. Воропаев, Д. В. Структурные особенности некоронарного кровоснабжения сердца / Д. В. Воропаев, Е. Л. Казачков, Е. Ф. Швед // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения : материалы Всерос. науч.-практ. конф. — Челябинск, 2008. — С. 222–224.

14. Арутюнов, В. Д. Усовершенствование метода контрастной ангиографии в патологоанатомической практике / В. Д. Арутюнов // Архив патологии. — 1964. — Т. 26, № 9. — С. 87–88.
15. Розенберг, В. Д. Рентгенография сердца в патологической анатомии / В. Д. Розенберг, Л. М. Непомнящих. — М. : Изд-во РАМН, 1999.
16. Lewis, L. Studies from Rockfeller / L. Lewis. — Institute for Medical Research, 1939.
17. Rodriguez, F. A new method of dissection of the heart / F. Rodriguez, L. Reiner // Arch. Path. — 1967. — Vol. 63. — P. 160–166.
18. Аминова, Х. К. Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда : метод. пособие / Х. К. Аминова, Л. Б. Митрофанова. — СПб., 1994. — 17 с.
19. Розенберг, В. Д. Посмертная коронарография : метод. рекомендации / В. Д. Розенберг. — Киев, 1982. — 19 с.
20. Розенберг, В. Д. Коронарография в патологической морфологии / В. Д. Розенберг, Л. М. Непомнящих. — Новосибирск : Наука, 1987.
21. Автандилов, Г. Г. Основы патологоанатомической практики / Г. Г. Автандилов. — М. : РМАПО, 2007.
22. Alonso, D. R. Pathophysiology of cardiogenic shock. Quantification of myocardial necrosis: clinical, pathologic and electrocardiographic correlations / D. R. Alonso, S. Scheidt, M. Post, T. Killip // Circulation. — 1973. — Vol. 48, № 3. — С. 588–596.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНЫХ КЛЕТОК РЕФЛЕКСОГЕННЫХ ЗОН У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Ж. А. Голощапова, Е. С. Головнева, Т. Г. Кравченко, Д. Д. Алехина, А. К. Голощапова

ГБУЗ ЦОСМП «Челябинский государственный институт лазерной хирургии»,
ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Тучные клетки (ТК) широко распространены в организме, обладают многообразием функций за счет большого количества синтезируемых, накапливаемых и выделяемых ими биологически активных веществ. Полифункциональность ТК позволила Г. Селье [1] обосновать их участие в адаптивных реакциях организма. Дальнейшие исследования показали, что реакция ТК на многие повреждающие факторы однотипна, она носит немедленный и генерализованный характер.

Реакция ТК проявляется в виде двух основных процессов: дегрануляции и миграции. Миграция ТК, согласно исследованиям [2], осуществляется из костного мозга и тимуса в органы и ткани с высоким уровнем пролиферативных, ферментативных и метаболических процессов. Эффект выброса биологически активных веществ тучными клетками зависит от тканей, в которых локализованы эти клетки.

Тучные клетки расположены тесно со структурами нервной ткани и сосудами, что позволило предположить и далее показать, что взаимосвязь нервных и гуморальных механизмов осуществляется в межклеточном пространстве, в которое выделяются нейромедиаторы из нервных клеток, биологически активные вещества из капилляров и в котором эти агенты достигают ТК путем диффузии [2, 3, 4]. Такими зонами являются так называемые рефлексогенные зоны и среди них — синокаротидная зона, зоны дуги аорты, корня легкого и сердца.

Известно, что ответная реакция организма на многие повреждающие факторы существенно зависит от возраста животного организма. Литературные данные о реакции ТК на повреждение у животных разного возраста довольно разноречивы и немногочисленны [5].

В связи с этим представляет интерес оценить показатели морфологического состояния популяции ТК у интактных животных разного возраста в рефлексогенных зонах.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был выполнен на 30 беспородных белых крысах в возрасте 1, 2 и 3 месяца, содержащихся в условиях вивария. Содержание животных, эксперименты и выведение из опытов проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», регламентированных в приложении к приказу МЗ СССР № 775 от 12.09.77.

Для морфологических исследований экспериментальный материал забирали сразу из следующих зон: бифуркация общей сонной артерии (ОСА), дуги аорты, корня легкого и сердца. Образцы ткани помещали в 10 %-й нейтральный формалин, затем обезжировали, обезживали и залива-

ли в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и толуидиновым синим при РН = 2.

Микроскопические исследования проводили на микроскопе DMRXA фирмы Leica (Германия). Документирование результатов выполнялось с помощью компьютерной программы анализа изображения «ДиаМорф Сито-W» (Россия), совмещенной с микроскопом. Полученные результаты подвергали статистической обработке.

Статистическая обработка результатов исследования была произведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) непараметрическими методами. Количественные данные представлены в формате Me (UQ–LQ) — медиана, верхний и нижний квартили. Сравнение данных для пар несвязанных групп производили путем вычисления U-критерия Манна — Уитни. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми параметрами использовали корреляционный анализ. Для обработки результатов исследования использовали также программу Microsoft Excel 2002.

Результаты исследования. ТК по степени дегрануляции были разделены на 3 группы:

- недегранулированные (целые);
- дегранулированные;
- ТК, представляющие собой «россыпь» гранул и лишенные ядер.

Изучение соотношения ТК в разных зонах исследования по степени их дегрануляции у контрольных животных разного возраста представлено в таблице 1.

Таблица 1

Содержание дегранулированных ТК в разных зонах исследования у крыс разного возраста

Зона исследования	Возраст		
	1 месяца	2 месяца	3 месяца
Дуга аорты	27,70 (15,45; 55,05)	41,90 (40,40; 71,15)	68,25 (53,40; 74,20)
ОСА	38,00 (11,80; 74,60)	40,80 (31,30; 69,80)	75,00 (65,00; 81,10)
Корень легкого	32,00 (10,00; 73,60)	46,00 (34,15; 70,10)	65,60 (60,70; 70,70)
Сердце	42,45 (15,40; 88,30)	37,05 (24,50; 42,45)	79,90 (60,10; 85,70)

Согласно представленным данным, в каждой возрастной группе животных степень дегрануляции ТК практически одинакова во всех зонах исследования. Однако существенно влияет на данный показатель возраст животных в момент исследования. У взрослых животных 3-месячного возраста степень дегрануляции ТК по абсолютным значениям почти в 2 раза превышает таковую у молодых животных возраста 1 месяц.

Однако статистически значимое различие имело место лишь в зоне ОСА (P-level составил 0,0047) и в зоне дуги аорты (P-level — 0,0307).

Необходимо заметить, что у молодых контрольных животных не наблюдалось ТК с очень высокой степенью дегрануляции, когда клетки представляли собой «россыпь гранул», в то время как у взрослых крыс такие клетки встречались, хотя и в небольшом количестве — 5–7 %.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень дегрануляции ТК в рефлексогенных зонах существенно зависит от возраста экспериментальных животных. Этот факт необходимо учитывать при планировании экспериментов и интерпретации получаемых данных [4].

Список литературы

1. Selye H. The mast cells. — Washington; Butterworths Heinemann, 1965. — 495 p.
2. Юшков Б. Г., Черешнев В. А., Климин В. Г., Арташян О. С. Тучные клетки. Физиология и патофизиология. — М.: Медицина, 2011. — 240 с.: ил.
3. Цибулевский Ф. Ю., Елецкий Ю. К. Тканевые базофилы желудочно-кишечного тракта и их роль в физиологических и патологических процессах // Архив анатомии. — 1991. — Т. 100, № 2. — С. 92–100.

4. Кравченко Т. Г., Головнева Е. С. Краткосрочные эффекты действия лазерного излучения неповреждающей мощности на тучноклеточную популяцию и сосуды костного мозга (экспериментальное исследование) // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2007. — № 4. — С. 54–57.

5. Голощапова Ж. А., Головнева Е. С., Алехина Д. Д., Смелова И. В. Дегрануляция тучных клеток в условиях гиподинамического стресса в эксперименте / Сб. науч.-практ. работ «Актуальные вопросы хирургии». — Вып. 10. — Челябинск, 2014. — С. 290–291.

СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМЫ ЛИЦА С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

В. М. Горшенёва, А. В. Ятлук, С. М. Саяхов

Автономная некоммерческая организация «Центральная Медико-Санитарная Часть»,
г. Магнитогорск

Предмет исследования — неинфекционное заболевание кожи.

Цель — отразить случай эозинофильной гранулемы лица с редкой локализацией патологического процесса.

Материалы и методы: клинические данные одного пациента, патоморфологическое исследование фрагмента кожи.

Гранулема лица с эозинофилией — хроническое воспалительное кожное заболевание, характеризующее наличием на лице буровато-красных узлов и бляшек, основу которых составляет гранулематозный инфильтрат, богатый эозинофилами. Заболевание расценивается как редкое, с наиболее типичной локализацией на коже лица (щеки, нос, лоб), другие локализации: туловище, конечности — составляют 6 %. Сочетанное поражение — лицо и туловище — составляет 1,5 %. Эозинофильная гранулема лица встречается у взрослых людей, чаще мужчин, преимущественно в возрасте 40–60 лет.

Заболевание начинается с появления 1–2 четко очерченных пятен или слабо инфильтрированных бляшек буровато-красного или темно-багрового цвета, выступающих над уровнем окружающей кожи, имеющих резкие границы, овальные или неправильные очертания. Поверхность их гладкая, блестящая, имеет «пористый» вид за счет расширенных фолликулярных устьев, нередко покрыта мелкими телеангиэктазиями. Как правило, постепенно их размеры увеличиваются, нарастает инфильтрация, появляются новые элементы. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют. Иногда беспокоит зуд или жжение. Течение заболевания длительное. Спонтанный регресс наступает редко.

Патоморфологическая картина: в свежих элементах имеется воспалительный инфильтрат, локализующийся в верхней половине дермы и отделенный от эпидермиса и придатков кожи узкой полоской неизмененного коллагена. Инфильтрат состоит преимущественно из эозинофилов с примесью нейтрофилов, гистиоцитов и мононуклеаров. В поздней стадии в инфильтрате преобладают плазматические клетки, лимфоциты и фибробласты, он разделен прослойками коллагена. Имеются экстравазаты эритроцитов, изменения в сосудах микроциркуляторного русла по типу фибриноидного некроза. Количество эозинофилов в инфильтрате различно — от незначительного до выраженного, составляющая большую часть инфильтрата. В старых очагах плотность инфильтрата меньшая, в дерме зоны фиброза, гиалиноза. Диагностика основана на клинических данных и патоморфологической картине.

Приводим собственное наблюдение. Пациент К., 39 лет, обратился за медицинской помощью в связи с появлением на коже спины багровых, выступающих над поверхностью кожи, пятен с четкими контурами (рис. 1). При инсоляции, приеме острой пищи и алкоголя — зуд и жжение. При сборе анамнеза установлено: болен 2 года, первые две бляшки на спине были иссечены в частной клинике, гистологического исследования не проводилось. В зоне рубцов через 6 месяцев рецидив, в течение последних месяцев появление новых элементов на коже спины, увеличение бляшек в размере, распространение их на кожу верхних конечностей. На лице изменения отсутствуют. При обращении к онкологу рекомендовано взятие кожного лоскута на исследование, диагноз «саркома Капоши».



Рис. 1

Под местной анестезией иссечен участок кожи спины со «свежим» элементом с узкой зоной неизменной кожи (рис. 2).



Рис. 2

Макроскопическое описание — кожный лоскут $2 \times 1,2 \times 1$ см, в центре фиолетового цвета с четкими контурами образование.

Патоморфологическое описание. Исследуемый материал представлен фрагментом кожи. Многослойный плоский эпителий — стратификация слоев сохранена, в измененной зоне незначительно повышено количество меланоцитов. Подлежащий воспалительный инфильтрат не распространяется на эпителий. Придатки кожи сохранены только в зонах неизменной кожи.

В верхней трети дермы четко очерченный воспалительный инфильтрат, локализованный преимущественно периваскулярно и часть перифолликулярно. Небольшие зоны нижних отделах дермы периваскулярно. В инфильтрате (полиморфен) большое количество эозинофилов, полиморфноядерные нейтрофилы, гистиоциты, макрофаги — клетки с пенистой цитоплазмой, содержат мелкогранулярные включения (рис. 3, 4). Имеются участки скопления клеток с коричневатым пигментом в цитоплазме — при окраске по Перлсу — включения соединений окисей железа. На отдельных участках определяются микрзоны некроза с незначительным некротическим детритом и с перифокальной нейтрофильной инфильтрацией. Клеток типа Лангханса, гигантских и многоядерных клеток, клеток с анаплазией не обнаружено. Элементов тел паразитов, грибов, вирусного поражения, патогистологических признаков саркомы Капоши не обнаружено.

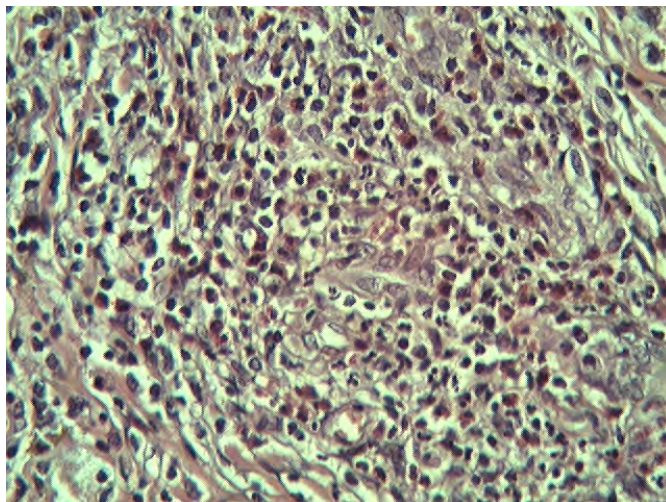


Рис. 3

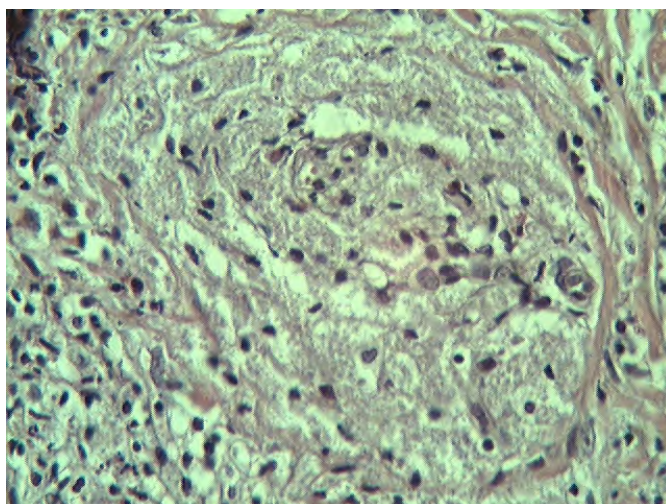


Рис. 4

Дифференциально-диагностический ряд заболеваний в виде гистиоцитоза, эозинофильной гранулемы, мастоцитоза, лимфопролиферативного процесса, лекарственной токсидермии. С учетом клинических данных, макроскопической картины, патогистологических изменений выставлен диагноз эозинофильной гранулемы с экстрафациальной локализацией.

Результат. На основании данных клинических и морфологического исследования установлено редкое неинфекционное, неопухоловое поражение кожи — гранулема лица с эозинофилией с экстрафациальной локализацией.

Вывод. Взятие материала, иссечение измененных участков кожи всегда должно проводиться с патоморфологическим исследованием. Диагностика заболеваний кожи, включая решение необходимости взятия материала, должна осуществляться коллегиально в составе следующих врачей — дерматолога, онколога, ревматолога, патологоанатома.

Список литературы

1. Пальцев М. А., Потекаев Н. Н., Казанцева И. А., Кряжева С. С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней : рук. для врачей. — М., 2006. — С. 228–229.
2. Cecchi R., Paoli S., Giomi A. Granuloma faciale wish extrafacial lesions // Br. J. Dermatol. — 2002. — P. 12–43.

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ДЕФЕКТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ПОСТРАДАВШИМ В АВТОТРАВМАХ

М. И. Губайдуллин, И. Л. Старикова, Р. Я. Сафин

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Проблема ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей медицинскими работниками имеет особую значимость и актуальность в связи с нарушением конституционных прав граждан на медицинскую помощь и посягательством на их жизнь и здоровье. Непрофессиональные действия медперсонала, наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем, а также онкологическими заболеваниями, входят в число 5 самых распространенных причин смерти [1]. Приоритетом в управлении качеством медицинской помощи, по мнению А. И. Вялкова с соавт. (2006), должна быть работа по прогнозированию и предотвращению врачебных ошибок [2]. Установление причин неблагоприятных исходов медицинской помощи, согласно формуле специальности, является одной из областей судебно-медицинских исследований.

Цель исследования — оценить степень влияния дефектов оказания медицинской помощи (ДОМП) на неблагоприятные исходы дорожно-транспортных травм.

Материал и методы исследования. Дизайн исследования имеет на различных его этапах вид ретроспективного или проспективного простого «слепого» рандомизированного исследования на большом объеме фактического материала (2657 историй болезни).

Для выявления значимости факторов, влияющих на исход травмы (инвалидность и смертность), были построены четырехпольные таблицы и рассчитаны показатели относительного и атрибутивного риска [3].

Относительный риск (ОР) показывает вероятность летального исхода среди раненых, подверженных воздействию фактора риска, и отражает силу связи нежелательного исхода с данным фактором риска.

Атрибутивный риск (АР) связывает два понятия: вероятность летального исхода при наличии фактора риска (ОР) и долю раненых, подверженных действию этого фактора. АР показывает, во сколько раз возможно уменьшение вероятности неблагоприятного исхода, при устранении данного фактора.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении ДОМП на госпитальном этапе выделено четыре блока дефектов: сбора информации (51,4 %); диагностики (21,1 %); лечения (19,1 %); преемственности (8,4 %).

Доминирующий блок «сбор информации» объединил *дефекты непосредственного исследования* — 55,6 % [при сборе жалоб (4,0 %), анамнеза травмы (16,3 %) и жизни (38,5 %)], 35,0 % случаев с *дефектами при лабораторной и инструментальной диагностике* [общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови (18,5 %), кровь на свертываемость (35,9 %), группа крови и резус-фактор (45,6 %), отсутствие ЭКГ (96,3 %), рентгенологических (1,3 %) и КТ (2,4 %) исследований] и 9,4 % — с *дефектами привлечения консультантов* [окулиста (54,4 %), анестезиолога-реаниматолога (34,1 %) и заведующего отделением (19,1 %)].

Дефекты в блоке «диагностика» заключались в том, что диагноз выставлялся без лабораторных и инструментальных исследований (46,1 %), без консультаций необходимых специалистов (12,1 %), в 8,5 % случаев — без учета сопутствующих заболеваний. В 4,7 % случаев формулировка диагноза была неполной, а в 6,5 % — не соответствовала МКБ-10. У 22,1 % пациентов не были диагностированы переломы костей опорно-двигательного аппарата (49,0 %), ушибы мягких тканей (42,9 %) и повреждения внутренних органов (8,1 %).

В блоке «лечение» представлены дефекты в виде недостаточного объема или прекращения лечения до стойкого клинического эффекта (45,4 %), нарушения стандартов оказания медицинской помощи (31,7 %) и позднего начала лечения (9,3 %). В 13,6 % отсутствовало лечение сопутствующих и фоновых заболеваний. В 90,7 % случаев не проводились восстановительно-реабилитационные мероприятия,

Блок «преемственность» объединяет дефекты в виде: краткого изложения или отсутствия в выписных эпикризах результатов исследований, экспертно-трудовых и бытовых рекомендаций (45,0 %); несвоевременной «передачи» пациента по вине врача (13,3 %); по вине пациента (позднее обращение в поликлинику после стационара); утрата связи с пациентом (9,2 %).

В информационно-деонтологической сфере выявлены следующие нарушения: отсутствовало информированное добровольное согласие пациента на медицинское вмешательство в 7,9 % историй

болезни; отказ пациента от медицинского вмешательства (13,9 %) оформлен с нарушением ст. 20 «Об Основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» (2011). В историях болезни отсутствовала подпись пациента.

При лечении в условиях стационара доминировали дефекты диагностики (55,8 %) (неполноценные анамнезы, поспешный осмотр, отсутствие показанных инструментальных и лабораторных методов обследования и консультативной помощи) и дефекты лечения (34,7 %) (несоответствие стандарту, несвоевременное, неполное по объему) (табл. 1).

Таблица 1

Причины дефектов медицинской помощи в стационаре пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях

Причины дефектов медицинской помощи в стационаре	%
Диагностические	55,8
Лечебные	34,7
Позднее обращение за медицинской помощью	1,9
Наличие фоновой патологии у раненого	5,6
Отсутствие необходимых средств диагностики	0,8
Отсутствие необходимых средств лечения	1,2
Итого	100,0

Таким образом, дефекты оказания медицинской помощи в 90,5 % случаев обусловлены ненадлежащей деятельностью медицинских работников и имеют преимущественно субъективный характер.

В 23,5 % случаев развитию неблагоприятного исхода способствовали дефекты ОМП в виде неадекватного, несвоевременного и неполного лечения, поздней госпитализации (по вине врачей), несвоевременной диагностики и не диагностированной патологии.

Для выявления факторов развития неблагоприятного исхода были использованы показатели относительного (ОР) и атрибутивного (АР) риска. По исходу стационарного лечения методом «пара-копия» были выделены группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом.

Факторами, способными реально увеличить риск неблагоприятного исхода при транспортных травмах, являются: дефекты диагностики (в 2 – 6 раза); дефекты лечения (в 9,5 раза); отсутствие лечения сопутствующих заболеваний (в 4,3 раза); поздно начатое лечение (в 2,5 раза); неоказание адекватной медицинской помощи раненому на догоспитальном этапе (в 2,1 раза); поступление в стационар в период 00:00 — 06:00 ч. (в 2,3 раза); повреждения внутренних органов (в 24 раза); наличие шока, кровопотери (в 2,6 раза) и тяжелой фоновой патологии и сопутствующих заболеваний (в 1,8 раз) (табл. 2).

Таблица 2

Риск — факторы неблагоприятного исхода травмы при ОМП на госпитальном этапе

№	Факторы риска	ОР	АР (%)
1	2	3	3
1	Ошибка в диагностике, повлекшая неправильное лечение	2,0	50,0 *
2	Не диагностированы повреждения	6,0	83,3 *
3	Лечение неадекватное	9,5	89,5 *

Окончание таблицы 2

1	2	3	3
4	Лечение сопутствующих заболеваний не проводилось	4,3	76,7 *
5	Лечение начато несвоевременно	2,5	60,0 *
6	Неадекватная медицинская помощь на догоспитальном этапе	2,1	52,4 *
7	Поступление в стационар в период 00:00 — 06:00 ч.	2,3	56,5 *
8	Возраст старше 65 лет	1,3	23,1
9	Пешеход	1,6	37,5
10	Наличие шока, кровопотери	2,6	61,5 **
11	Тяжелая фоновая патология и/или сопутствующие заболевания	1,8	44,4 **
12	Наличие повреждений внутренних органов	24,0	95,8 **
Примечание: * — «управляемые» факторы; ** — «неуправляемые» факторы.			

Факторы риска летального исхода по величинам ОР и АР условно объединены в две группы в зависимости от их управляемости. Наибольший интерес представляет группа «управляемых» факторов риска, корректируемых на уровне конкретного врача и коллектива ЛПУ. При повышении квалификации врачей по вопросам диагностики вероятность понижения уровня летального исхода возрастает на 50,0–83,3 % (п. 1 и 2); при адекватном и своевременном лечении — на 52,4–89,5 % (п. 3–6); при повышении организации медицинской помощи в период от 00 до 06 часов — на 56,5 %.

Группа «неуправляемых» факторов предполагает проявление повышенного внимания со стороны медицинских работников к пациентам с травмой внутренних органов, в состоянии шока, с тяжелой фоновой патологией и сопутствующими заболеваниями, при которых вероятность неблагоприятного исхода травмы варьирует в пределах 44,4–95,8 % (табл. 2).

Выводы.

1. В лечебных учреждениях г. Челябинска дефекты оказания медицинской помощи пострадавшим в ДТП имеют высокую распространенность. В подавляющем большинстве случаев дефекты связаны с организацией медицинской помощи. Дефекты диагностики, лечения и преемственности занимают наименьший удельный вес: соответственно 21,1; 19,1 и 8,4 %.

2. Доля дефектов ОМП, способствовавших летальному исходу, составила 23,5 %.

3. Причинами, повышающими вероятность летального исхода, являются: наличие у пострадавшего шока, кровопотери; неоказание адекватной медицинской помощи на догоспитальном этапе; диагностические ошибки, повлекшие неправильное лечение; неадекватное и несвоевременно начатое лечение; отсутствие лечения сопутствующих и фоновых заболеваний; наличие повреждений внутренних органов.

4. Ошибки в диагностике и лечении увеличивают риск неблагоприятного исхода в случаях с транспортными травмами в 2,0–9,5 раза.

Список литературы

1. Жаров, В. В. Роль БСМЭ ДЗМ в улучшении качества медицинской помощи / В. В. Жаров // Сборник докладов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию Российского центра судебно-медицинской экспертизы, «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе», Москва, 2007. — С. 79–83.

2. Вялков, А. И. Управление качеством медицинской помощи / А. И. Вялков, В. З. Кучеренко, С. Л. Вардосанидзе, Е. П. Яковлев, Г. М. Вялкова, Н. В. Эккерт // ГлавВрач. — 2007. — № 10. — С. 23–39.

3. Харисова, И. М. Комплексная оценка факторов риска, способствующих употреблению алкоголя среди студентов высших учебных заведений г. Уфы. / И. М. Харисова. — Уфа, 1989. — 19 с.

**КОНТАМИНАЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА
В НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЕ**

С. А. Гузов, М. К. Недзьведь, О. И. Солодка

Белорусский государственный медицинский университет
Городское клиническое патологоанатомическое бюро г. Минска
Республика Беларусь, Минск

Вирусные воспалительные поражения головного мозга известны не одно десятилетие и изучаются во всем мире. Этиологических агентов достаточно много, однако, по мнению многих авторов, одно из первых мест в этом списке занимает вирус простого герпеса (ВПГ). Ряд авторов считают ВПГ главным вирусным патогеном человека, который проявляет тропность к эпителиальным тканям и в частности нервной. Свойства вирусного генома к персистенции в нейроэпителиальных структурах также приводит к развитию хронических воспалительных процессов в ЦНС. Ранее нами описывались варианты хронических герпетических менингоэнцефалитов (ХГМЭ) в виде прогрессирующей деменции (преимущественным поражением коры больших полушарий), преобладанием акинетико-ригидного и эпилептического синдромов (преимущественное поражение подкорковых ядер), стволовым энцефалитом (преимущественным поражением ствола головного мозга).

Во всех случаях ХГМЭ не зависимо от формы имеют место типичные герпетические включения 1-го и 2-го типов с последующей гибелью клетки и формированием феномена «тутовой ягоды», т. е. клетки-тени. Морфологическая картина дополняется признаками хронического воспалительного продуктивного процесса: круглоклеточные периваскулярные воспалительные инфильтраты, склероз и кальциноз стенок сосудов, пролиферация эндотелиальных клеток, диффузно-очаговый глиоз, склероз мягких мозговых оболочек, прогрессирующая гибель ганглиозных клеточных элементов. Диагноз также верифицируется с помощью МФА и иммуногистохимическим методом (ИГХ).

С другой стороны, известна цитопролиферативная активность ВПГ и его связь с опухолями мозга. Нами и другими авторами ранее уже отмечалась его роль в ангиогенезе опухолей центральной нервной системы. Также в нейроэпителиальных опухолях, контаминированных вирусом простого герпеса, отмечается заметная воспалительная реакция, что может быть обусловлено не только реакцией на опухоль, но и на вирус.

Целью нашего исследования явилось изучение случаев опухолей головного мозга в сочетании с ХГМЭ. Мы располагаем 6 наблюдениями нейроэпителиальных опухолей головного мозга хронического в сочетании с признаками хронического герпетического менингоэнцефалита. Возраст умерших 51–68 года с клинической продолжительностью заболевания 6–18 месяцев. У 4 больных диагноз опухоли головного мозга был выставлен при жизни, 3 из них были прооперированы. Произведено субтотальное удаление опухоли и установлен диагноз после гистологического исследования: фибриллярно-протоплазматическая астроцитома (1 наблюдение) и глиобластома (2 наблюдения). В 1-м наблюдении с клиническим диагнозом опухоли мозга оперативное вмешательство не производилось в связи с тяжелым состоянием больного, смерть при этом наступила в результате отека и дислокации головного мозга. После аутопсии была диагностирована глиобластома. В 2 оставшихся наблюдениях диагноз при жизни выставлялся как ишемический инсульт на фоне сосудистой энцефалопатии, однако после аутопсии был установлен диагноз опухоли (анапластическая астроцитома и анапластическая олигоастроцитома). Таким образом, гистологические формы опухолей распределились следующим образом: глиобластома — 3, фибриллярно-протоплазматическая астроцитома — 1, анапластическая астроцитома — 1 и анапластическая олигоастроцитома — 1. По ходу аутопсии головной мозг забирался целиком и после фиксации в 10 % нейтральном формалине вырезались кусочки для гистологических препаратов симметрично с лобных, теменных, височных, затылочных долей больших полушарий, подкорковых ядер (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, таламус, гипоталамус, гиппокамп), ножки мозга, кора мозжечка, мост и продолговатый мозг. Отдельно маркировалась опухоль и перитуморозная зона. Гистологические препараты окрашивались гематоксилин и эозином, MSB на соединительную ткань и фибрин. Также проводилось иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к антигену ВПГ I и ВПГ II (Dako, Дания) в парафиновых срезах, антителами на глиальнокислый фибриллярный белок (КГФБ), для выявления сосудов применялись антитела CD34 и CD31, определялся пролиферативный индекс с помощью

Ki 67, маркеры на лимфоциты (CD45, CD8). Проводился МФА метод с противогерпетическими антителами 1-го и 2-го типов.

Гистологическое исследование во всех наблюдениях позволило установить признаки диффузного хронического герпетического менингоэнцефалита: фиброз мягких мозговых оболочек с круглоклеточной инфильтрацией, склероз, гиалиноз сосудов и периваскулярный склероз, в 2 наблюдениях с кальцинозом сосудов, диффузно-очаговый клеточный и фибриллярный глиоз, пролиферация эндотелиоцитов в сосудах различного калибра. Выявлены герпетические включения 1-го и 2-го типов во всех отделах головного мозга со значительными выпадениями ганглиозных элементов и образованием феномена «тутовой» ягоды. Одним из важных гистологических признаков ХГМ является повсеместная пролиферация эндотелия сосудов, что также указывает на цитопролиферативный эффект ВПГ.

Особое внимание привлекала перитуморозная зона, для которой характерен отек и набухание ткани мозга, выраженный ангиогенез (CD34 и CD31), и воспалительная периваскулярная круглоклеточная инфильтрация (CD45, CD8). Отмечены тяжелые дистрофические изменения ганглиозных и глиальных клеточных элементов. Здесь же в эндотелии сосудов повсеместно встречались преимущественно включения 2-го типа. Более выраженный ангиогенез наблюдался в глиобластомах, где имело место образование сосудистых почек с заметной пролиферацией эндотелия и перицитов, содержащих герпетические включения. В этих же срезах при ИГХ к ВПГ I и II типа отмечена положительная реакция. В дифференцированных опухолях ангиогенез не столь ярко представлен, а экспрессия ВПГ менее выражена. В перитуморозной зоне помимо ангиогенеза обращала на себя внимание значительная воспалительная реакция лимфоплазмочитарного характера. В глиобластомах на некотором удалении от первичного опухолевого поля обнаруживались периваскулярные имплантационные метастазы опухолевых клеток.

Все опухоли имели типичное гистологическое строение, однако с определенной особенностью. В первую очередь обращала на себя внимание круглоклеточная периваскулярная воспалительная реакция, как внутри опухоли, так и в перитуморозных зонах. Максимально данный признак манифестировался в глиобластомах, менее был заметен в анапластических и дифференцированных глиомах. Во-вторых, в глиобластомах и анапластических глиомах часто отмечался тромбоз сосудов (MSB метод), что, очевидно, обусловлено вирусным поражением эндотелия. Данный признак, возможно, свидетельствует о двойственном механизме развития некроза в опухоли, как в результате ее естественного распада и быстрого роста, так и сосудистого тромбоза.

Заключение. Таким образом, морфологическое исследование позволило диагностировать два тяжелых патологических процесса: нейроэпителиальная опухоль, контаминированная вирусом простого герпеса, и хронический диффузный герпетический менингоэнцефалит. Литературные данные указывают на возможности ВПГ, во-первых, вызывать хроническое продуктивное воспаление в ткани мозга (1); во-вторых, оказывать цитопролиферативное действие на клетки; в-третьих, оказывать канцерогенное действие на нейроэпителиальные элементы, т. е. вызывать опухоль (2). Детальные исследования контаминации ВПГ в нейроэпителиальных опухолях и их связь с ангиогенезом показали прямую корреляцию между ними. Также отмечена прямая зависимость между вирусной обсемененностью и выраженность воспалительного процесса, что, по данным этих авторов, является прогностическим признаком в течении опухоли (3).

Несомненно, больных с хронической герпетической инфекцией ЦНС следует рассматривать как группу риска развития нейроэпителиальных опухолей. В случаях контаминации вирусом простого герпеса течение опухолевого процесса, более вероятно, носит прогрессирующий характер. Возможно, и сама опухолевая прогрессия обусловлена в первую очередь вирусной репродукцией, что подтверждается быстрым течением заболевания в наших наблюдениях. В литературе также имеются указания на развитие воспалительного синдрома у больных с клиническим прогрессированием опухолей головного мозга (3). Зараженность человеческой популяции вирусом простого герпеса составляет 95–98 % по данным различных источников. До сих пор не ясно, почему при такой распространенности заболеваемость энцефалитами и опухолями ЦНС не столь высокая. Данная проблема, несомненно, носит как прикладной, так и теоретический характер.

Список литературы

1. Недзьведь, М. К. Морфологические особенности острых и хронических герпетических энцефалитов / М. К. Недзьведь, М. Е. Хмара, И. И. Протас, С. А. Гузов // Материалы I конгресса морфологов Беларуси. — Т. 2. Патологическая анатомия. — Минск, 1996. — С. 65–66.

2. Хмара, М. Е. Морфологические аспекты персистенции вируса простого герпеса (ВПГ) в головном мозге при хронических энцефалитах и нейроэктодермальных опухолях / М. Е. Хмара,

Г. П. Дубойская, М. К. Недзьведь // Материалы IV Респ. науч. конф. патологоанатомов Беларуси. МГМИ. — Минск, 2000. — С. 91.

3. Жукова, Т. В. Клинико-морфологические особенности роста нейроэпителиальных опухолей / Т. В. Жукова, А. Ф. Смянович, М. К. Недзьведь // «Беларуская наука». Минск. — С. 193.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОМОРФОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА В ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ ПО МАТЕРИАЛАМ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

О. Н. Егоров, Е. Л. Казачков, М. В. Белосохов

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Одной из функций патологоанатомического диагноза является научный анализ вопросов патоморфоза заболеваний [1–3]. Причем в связи с непрерывным прогрессом медицины дальнейшее развитие учения о патоморфозе заболеваний является весьма актуальным [4]. В последнее время наблюдается резкое ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, что проявляется ростом заболеваемости и смертности, увеличением числа случаев остро прогрессирующего туберкулеза легких, к которому относятся фиброзно-кавернозный и гематогенно-диссеминированный туберкулез, а также казеозная пневмония [5, 6]. Это может свидетельствовать об эпидемии туберкулеза [7]. С точки зрения учения об изменчивости болезней данная картина расценивается то как реверсия туберкулезной инфекции [8], то как негативная фаза патоморфоза туберкулеза [9].

Цель работы — изучить и оценить некоторые аспекты патоморфоза туберкулеза за период с 90-х годов XX века по наши дни на аутопсийном материале.

При ретроспективном анализе материала в случае получения новых данных, а также с учетом современных положений теории диагноза авторы оставляли за собой право пересматривать трактовку выявленных в ходе аутопсии структурных изменений органов и тканей с последующим внесением коррективов в формулирование патологоанатомического диагноза.

Нами был проведен статистический анализ (вычисление абсолютных и относительных показателей) взятых сплошным методом выкопировки аутопсийных материалов патологоанатомических отделений Челябинского областного патологоанатомического бюро за 1997 (I группа), а также 2013 (II группа) годы. Следует отметить, что трупы умерших поступали в бюро для патологоанатомического вскрытия из отделений областного противотуберкулезного диспансера.

В I группе, состоящей из 100 наблюдений, зарегистрированы 74 (74 %) случая туберкулеза у 61 (82,43 % от числа больных туберкулезом в группе) мужчины и 13 (17,57 %) женщин. Большинство больных туберкулезом было в возрасте старше 40 лет: в возрасте 20–39 лет умерло 12 больных (16,22 %), в возрасте 40–59 лет — 37 (50,0 %), 60 лет и старше — 25 (33,78 %). При этом структура клинико-морфологических форм туберкулеза в I группе была представлена фиброзно-кавернозным (45; 60,81 %), острым милиарным туберкулезом (7; 9,46 %), казеозной пневмонией (5; 6,76 %), острым кавернозным (5; 6,76 %), цирротическим (1; 1,35 %) туберкулезом; у 4 больных (5,40 %) наблюдались отдаленные последствия перенесенного туберкулеза легких, наконец, еще в 7 случаях (9,46 %) имелся силикотуберкулез.

Во II группе, в которую входило 120 пациентов, обнаружено 110 (91,7 %) наблюдений туберкулеза у 88 (80,0 %) мужчин и 22 (20,0 %) женщин. Большинство этих больных тоже было в возрасте старше 40 лет: в возрасте 20–39 лет умер 21 (19,09 %) человек, в возрасте 40–59 лет — 71 (64,55 %), 60 лет и старше — 18 (16,36 %). Структура клинико-морфологических форм туберкулеза во II группе была чрезвычайно разнообразной и представлена фиброзно-кавернозным (61; 55,45 %), казеозной пневмонией (24; 21,82 %), острым диссеминированным туберкулезом с преимущественным поражением легких (4; 3,64 %), хроническим крупноочаговым гематогенно-диссеминированным туберкулезом с преимущественным поражением легких (3; 2,73 %), фиброзно-очаговым туберкулезом легких (3; 2,73 %), туберкулезным спондилитом (2; 1,82 %), инфильтративным туберкулезом легких (2; 1,82 %), острым милиарным туберкулезом легких (1; 0,91 %), генерализованным туберкулезом (1; 0,91 %), туберкулемой (1; 0,91 %), острым кавернозным (1; 0,91 %), цирротическим туберкулезом (1; 0,91 %); в 2 наблюдениях (1,82 %) имелись отдаленные последствия перенесенного туберкулеза органов дыхания; в 4 случаях (3,64 %) был диагностирован силикотуберкулез.

В составе I группы в возрастную подгруппу 20–39 лет входило 10 больных (83,33 % от больных туберкулезом в подгруппе) фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, 1 — с острым ми-

лиарным и 1 — с острым кавернозным. В возрасте 40–59 лет у 26 пациентов (70,27 % от больных туберкулезом в подгруппе) наблюдался фиброзно-кавернозный туберкулез легких, имелось по 3 больных с казеозной пневмонией и острым милиарным туберкулезом, наблюдалось по 2 случая острого кавернозного туберкулеза и отдаленных последствий туберкулеза, единичный — силикотуберкулеза. Среди лиц 60 лет и старше также преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез — 9 (36,0 % от больных туберкулезом в подгруппе); кроме того, в 6 случаях наличествовал силикотуберкулез, в 3 — острый милиарный туберкулез, имелось по 2 наблюдения казеозной пневмонии, острого кавернозного туберкулеза, отдаленных последствий перенесенного туберкулеза и единичный случай — цирротического туберкулеза.

Во II группе в возрастную подгруппу 20–39 лет входило 16 пациентов (76,19 % от больных туберкулезом в подгруппе) с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, 2 — с острым диссеминированным туберкулезом с преимущественным поражением легких, имелись единичные случаи хронического крупноочагового гематогенно-диссеминированного туберкулеза с преимущественным поражением легких, острого милиарного туберкулеза легких и казеозной пневмонии. В возрасте 40–59 лет у 37 пациентов (52,11 % от больных туберкулезом в подгруппе) наблюдался фиброзно-кавернозный туберкулез легких; у 21 (29,58 % от больных туберкулезом в подгруппе) — казеозная пневмония; наблюдалось по 2 случая острого диссеминированного туберкулеза с преимущественным поражением легких, хронического крупноочагового гематогенно-диссеминированного туберкулеза с преимущественным поражением легких, фиброзно-очагового туберкулеза, силикотуберкулеза и единичные — туберкулезного спондилита, генерализованного туберкулеза, инфильтративного туберкулеза, туберкулемы, отдаленных последствий перенесенного туберкулеза. Среди лиц 60 лет и старше наличествовал фиброзно-кавернозный туберкулез — 8 (44,44 % от больных туберкулезом в подгруппе); имелось по 2 наблюдения казеозной пневмонии и силикотуберкулеза; регистрировались единичные случаи туберкулезного спондилита, фиброзно-очагового туберкулеза, инфильтративного туберкулеза, острого кавернозного туберкулеза, цирротического туберкулеза, отдаленных последствий перенесенного туберкулеза.

При сравнительном анализе групп оказалось, что туберкулез все чаще приводит пациентов к смерти в возрасте 40–59 лет; при этом доля туберкулезных больных, умерших в более позднем возрасте, резко уменьшилась. Отсутствие в обеих группах случаев смерти страдающих туберкулезом пациентов в возрасте до 20 лет мы относим на счет специфики контингента лечебного учреждения. Значимым в социально-экономическом отношении представляется то обстоятельство, что туберкулезные больные стали чаще умирать в трудоспособном возрасте от 20 до 39 лет: в 2013 году, в отличие от 1997 года, доля таких пациентов (19,09 %) превысила долю умерших в возрасте 60 и более лет (16,36 %). Изложенные возрастные особенности патоморфоза туберкулеза в последнее десятилетие — новая тенденция. Проведенный ранее [10] анализ научной литературы свидетельствовал о том, что «в эпоху широкого применения специфических химиопрепаратов основные эпидемиологические показатели, характеризующие распространенность туберкулеза, значительно уменьшаются у больных молодого и среднего возраста и в меньшей степени среди лиц пожилого и старческого возраста»; при этом единодушно констатировалась «выраженная тенденция к увеличению этой патологии у лиц старших возрастов в общей структуре заболеваемости, болезненности и смертности от туберкулеза».

По нашим данным, несколько увеличилась (с 17,57 % до 20,0 %) доля женщин среди умерших от туберкулеза. По-прежнему среди танатогенетически значимых клинико-морфологических форм туберкулеза преобладает фиброзно-кавернозный. Резко возросла танатогенетическая роль деструктивных форм туберкулеза. Так, обращает на себя внимание увеличение значения казеозной пневмонии (с 8,11 % в I группе до 29,58 % — во II) в возрастной подгруппе 40–59 лет. До отдаленных последствий туберкулеза пациенты сегодня доживают все реже (5,41 % и 1,82 % соответственно).

Интересным представляется тот факт, что частота встречаемости силикотуберкулеза у умерших больных в последнее десятилетие тоже уменьшилась (с 9,46 % до 3,64 %). Мы полагаем, что это явление связано с некоторым спадом промышленности, наблюдавшимся с начала 90-х гг. прошлого столетия до недавнего времени, и, возможно, с ухудшением в силу ряда экономических и юридических причин в постсоветском периоде, во время печально известных либерально-демократических реформ, диагностики профессиональных заболеваний.

Исходя из результатов нашего исследования полагаем, что за период с 90-х годов XX века по настоящее время идут качественные и количественные изменения туберкулеза, касающиеся увеличения его доли в структуре легочных заболеваний, структуры его форм, половой и возрастной характеристики пациентов. Наблюдается тенденция к «омоложению» контингента пациентов, стра-

дающих туберкулезом. Особенности указанных изменений заставляют рассматривать ситуацию по туберкулезу как негативную фазу патоморфоза данного страдания, на что уже имелись указания в литературе [9].

Список литературы

1. Хмельницкий, О. К. Некоторые вопросы танатогенеза с позиции диалектики патологического процесса и причинно-следственных отношений / О. К. Хмельницкий // *Арх. патологии.* — 1979. — Т. 41, вып. 7. — С. 58–61.
2. Лифшиц, А. М. Проблема диагноза в настоящее время / А. М. Лифшиц, М. Ю. Ахмеджанов // *Терапевт. арх.* — 1980. — Т. 52, № 9. — С. 91–96.
3. Автандилов, Г. Г. 9-й пересмотр Международной классификации болезней в патологоанатомической практике / Г. Г. Автандилов // *Арх. патологии.* — 1982. — Т. 25, вып. 2. — С. 56–60.
4. Хамитов, Х. С. Ятрогенные заболевания и научно-технический прогресс / Х. С. Хамитов, Д. М. Менделевич, К. К. Яхин // *Арх. патологии.* — 1988. — Т. 31, вып. 5. — С. 21–23.
5. Кибрик, Б. С. Особенности ранней диагностики казеозной пневмонии / Б. С. Кибрик, О. Г. Челнокова // *Пульмонология.* — 2006. — № 3. — С. 93–96.
6. Хоменко, А. Г. Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза / А. Г. Хоменко, В. Ю. Мишин // *Пробл. туберкулеза.* — 1996. — № 5. — С. 21–23.
7. Соловьева, И. П. Эпидемия туберкулеза в морфологическом освещении / И. П. Соловьева // *Арх. патологии.* — 1998. — Т. 41, вып. 1. — С. 30–34.
8. Серов, В. В. Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее / В. В. Серов // *Арх. патологии.* — 1998. — Т. 41, вып. 4. — С. 3–5.
9. Гринберг, Л. М. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза туберкулеза в России / Л. М. Гринберг // *Актуальные вопросы патологической анатомии: I Всерос. науч.-практ. конф. патологоанатомов: сб. науч. тр.* — Орел, 2005. — С. 104–106.
10. Яценко, Б. П. Фтизиогериатрия / Б. П. Яценко. — Киев : Здоровья, 1991. — 208 с.

**ПРЕПОДАВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ
В СИБИРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

М. В. Завьялова, Ю. М. Падеров, В. М. Перельмутер

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Томск

Не подлежит сомнению, что изучение патологической анатомии в системе высшего медицинского образования необходимо для формирования врачебного мышления, основывающегося на понимании структурно-функциональных нарушений, происходящих в организме. Кафедра патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета основана 6 мая 1890 года. Первый заведующий кафедрой профессор Константин Николаевич Виноградов много сделал для организации учебного процесса, положив основу коллекции макропрепаратов. Преподавание велось традиционным способом. В ходе практических занятий студенты под руководством преподавателя изучали макро- и микропрепараты по текущей теме, определяли патологический процесс или заболевание, обсуждали его возможные исходы и осложнения, значение для организма. Обучение завершалось экзаменом, включавшим вопросы из общего и частного курса, а также макро- и микропрепарат, не совпадающие с вопросами билета.

Оптимизируя учебный процесс, в середине 1960 годов доцент кафедры Д. А. Грацианов предложил индивидуализированный метод, позволивший обучающимся осваивать темы, распределяя время соответственно не только учебному плану, но и своим способностям, после чего проходить собеседование с преподавателем путем решения ситуационных задач с использованием макро- и микропрепаратов. В помощь студентам сотрудниками кафедры были созданы методические руководства по всем темам учебного курса с указанием списка необходимой и дополнительной литературы, описанием препаратов, теоретическими вопросами и вопросами для самоконтроля. С 1990 года заведующим кафедрой В. М. Перельмутером в преподавание патологической анатомии была введена рейтинговая система оценки качества знаний студентов. Вместо практикующейся в системе образования отметки по четырехбалльной градации был использован критерий, когда 92 % правильных ответов от теоретически возможного соответствуют оценке «отлично», 80 % — «хорошо», 70 % — «удовлетворительно», менее 70 % — «неудовлетворительно». Рейтинг практического заня-

тия включает результаты своевременности, исходного уровня подготовки и знание лекционного материала, оцениваемых на основании письменных ответов на десять элементов вводного программированного контроля. Поскольку наиболее эффективно развивать и корректировать логическое мышление студента возможно только при индивидуальном контакте, каждые три практических занятия завершаются индивидуальным собеседованием — контрольным занятием в форме решения клиничко-анатомических задач с диагностикой патологических процессов по макро- и микропрепаратам учебной коллекции. В ходе собеседования преподаватель оценивает приобретенные студентом знания, умения и практические навыки. Контрольному занятию предшествует занятие для самоподготовки. В конце каждого занятия преподаватель сообщает студенту его оценку в баллах. Зная количество полученных баллов и сопоставляя их с баллами, соответствующими конкретной оценке в конце семестра или учебного года, студент имеет постоянную информацию о своих результатах. Завершается прохождение общего и частного курса итоговым занятием в форме письменного ответа на билет из 20 вопросов. Таким образом, годовой рейтинг складывается из рейтинга каждого практического занятия, контрольных занятий в форме собеседований и двух письменных итоговых семестровых работ.

Использование в обучении рейтинговой системы позволило значительно изменить подход в оценке знаний студентов, принятый ранее, и полностью отойти от общепринятой схемы проведения экзамена, акцентировав его не только контролирующую, но и обучающую роль. Форма экзамена стала напрямую зависеть от годового рейтинга студента, а сам экзамен проходить в два этапа. Первый этап — проводимый анонимно письменный программированный контроль по всему курсу патологической анатомии. После сдачи тестового контроля не ниже удовлетворительной оценки студент допускается к собеседованию с экзаменатором на уровне — знание-умение с диагностикой патологических процессов по макро- и микропрепаратам, постановкой диагноза, обсуждением возможных исходов и осложнений. В течение нескольких лет опробовались разные варианты проведения экзамена. В настоящее время годовой рейтинг, соответствующий оценкам «отлично» и «хорошо», засчитывается как экзамен. Студенты с годовым рейтингом, соответствующим оценке «хорошо», могут претендовать на получение отличной оценки, сдав письменный экзамен по тестовому контролю из 20 учебных элементов и пройдя собеседование по макро- и микропрепаратам. Студенты, рейтинг которых соответствует оценкам «удовлетворительно» и «неудовлетворительно», сдают письменный экзамен по предмету в форме тест-контроля из 40 учебных элементов.

Введению рейтинговой системы предшествовала большая организационная работа. По всем темам общего и частного курса патологической анатомии сотрудниками кафедры составлены и постоянно обновляются билеты вводного программированного контроля второго уровня, состоящие из 10 элементов, эталоны ответов, разработаны и изданы учебные методические пособия, рекомендованные учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальностям стоматология и лечебное дело [1, 2, 3], разработаны варианты экзаменационных билетов с эталонами ответов.

Использование в преподавании патологической анатомии рейтинговой системы оценки результатов учебной деятельности способствовало улучшению организации учебного процесса, повышению мотивации к освоению предмета, позволив заинтересовать студентов в своевременном изучении тем курса, объективизировать оценку качества работы, индивидуализировать экзамен, поставив его форму и объем в зависимость от качества работы студента в течение года. Постоянное совершенствование этой системы сотрудниками кафедры создало реальную возможность максимально индивидуализировать обучение и контроль студентов, избежать траты времени на бесконечные отработки занятий, пропущенных по неуважительной причине или после неудовлетворительной оценки. Предложенная система обучения и многоуровневого контроля знаний положительно оценивается студентами, цикловой комиссией, ученым советом и центральным методическим советом университета, в течение многих лет дает высокий эффект «выживания» знаний по результатам государственной аттестации.

Список литературы

1. Завьялова М. В., Вторушин С. В., Борисова Г. В. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии : учебное пособие / под общ. ред. В. М. Перельмутера. — Томск : СиБГМУ, 2010. — 224 с.
2. Патологическая анатомия : учебное пособие / М. В. Завьялова, С. В. Вторушин, Г. В. Борисова ; под общ. ред. В. М. Перельмутера — Томск : СиБГМУ, 2011. — 172 с.

3. Завьялова М. В., Вторушин С. В., Степанов И. В. Патологическая анатомия головы и шеи : учебное пособие / под общ. ред. В. М. Перельмутера — Томск : СибГМУ, 2013. — 167 с.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ЛАБОРАТОРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОМОРФОЛОГИИ

Л. Н. Зайцева

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
г. Екатеринбург

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ СО «СОКБ № 1») — крупнейшее лечебное учреждение не только Уральского федерального округа, но и России, оказывающее высокотехнологичную медицинскую помощь. Больница ведет свою историю с начала XIX века, когда в 1810 г. по указу императора Александра I была организована госпитальная помощь работникам Верх-Исетского завода.

На базе больницы располагается 12 кафедр Уральского государственного медицинского университета, функционирует 11 специализированных центров.

Консультативно-диагностическая поликлиника больницы — одна из самых крупных поликлиник многопрофильных больниц Свердловской области.

Качественную лечебную работу больницы и поликлиники обеспечивают современная диагностическая база и высокий профессиональный уровень медицинских работников.

Лаборатория клинической патоморфологии (ЛКП) является структурным подразделением диагностической службы ГБУЗ СО «СОКБ № 1».

Основные задачи:

1. Прижизненная морфологическая диагностика патологических процессов и заболеваний по биопсийному, операционному материалу, обеспечивающая информативный и объективный подход к диагностическому и лечебному процессу.

2. Морфологическая интраоперационная экспресс-диагностика для ориентировочного определения характера патологического процесса.

3. Консультативно-диагностическая работа по биопсийному и операционному материалу.

ЛКП создана во исполнение Постановления Правительства Свердловской области от 18.09.2007 № 933-ПП «О дополнительной (вновь вводимой) сети и дополнительных объемах оказания медицинской помощи областных учреждений здравоохранения Свердловской области на 2008 год» и в целях совершенствования качества высокоспециализированной медицинской помощи и согласно приказу от № 127-П от 28 августа 2008 г. Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ СО «СОКБ № 1».

В настоящее время морфологическая диагностика характеризуется более высокой степенью достоверности в результате создания и внедрения в практику современного высокотехнологичного оборудования и новых методик исследования.

Результаты патоморфологического исследования определяют ход дальнейшей врачебной тактики, поэтому важно получить точное заключение, которое во многом зависит от качества гистологических препаратов. Чем совершеннее применяемое оборудование, тем выше качество готовых препаратов. Надежные автоматизированные системы с программируемым интерфейсом помогают подготовить образцы, полностью сохранив исходную морфологию тканей.

Основными проблемами гистологических лабораторий являются: увеличивающийся поток исследований, необходимость выдавать заключение в сжатые сроки, низкая автоматизация процесса, длительная проводка, работа крупными партиями, высокая трудоемкость, разница в опыте и квалификации персонала, недостаточное количество медицинских лабораторных техников. Сегодня срок получения заключения по морфологическому исследованию тканей от 3 до 10 дней и более.

ЛКП оснащена оборудованием нового поколения торговой марки Sakura.

Материал принимается в работу постоянно. После фиксации в 10 % забуференном нейтральном формалине и вырезке кусочков органов и тканей определенной толщины биологический материал укладывается в кассеты. Маркировка кассет и предметных стекол проводится на принтеры Sakura iDent™.

Проводка (процесс обезвоживания и пропитки тканей парафином) материала осуществляется в «Гистоконвейере» Tissue-Tek® Xpress®, корзины загружаются каждые 20 минут, емкость одной корзины от 1 до 40 кассет, длительность обработки 67 минут. Использование реактивов Tissue-Tek® Xpress® гарантирует получение тканевых образцов с высокими морфологическими характеристиками и четкой визуализацией деталей клетки, что является залогом успешного анализа и диагностики. Данная обработка материала создает возможность использования других передовых технологий Fish, ПЦР, ИГХ.

Процесс создания парафинового блока происходит в системе заливки тканей с графическим дисплеем Tissue-Tek® ТЕК™, состоящим из модуля заливки и криомодуля.

Микротомирование — изготовление тонких срезов органов и тканей проводится на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200 с использованием водяной бани и нагревательного столика Sakura.

При интраоперационных исследованиях срезы тканей делаются на криостате Tissue-Tek Cryo3.

Окрашивание срезов проходит в автоматическом мультистейнере Tissue-Tek® Prisma™ с последующим заключением срезов в автоматизированном склеивателе Tissue-Tek® Film™. Гистологический препарат через 3–4 часа у врача-патологоанатома.

Собственно гистологическое исследование проводит врач-патологоанатом на микроскопе Nikon Eclipse 50 I или Nikon Eclipse E200 с последующим описанием выявленных структурных изменений и формулировкой заключения с учетом анамнестических и клинико-лабораторных данных.

Морфологическая диагностика за 1–2 дня устанавливает новые стандарты в диагностической и лечебной работе. Большая производительность оборудования позволяет легко, качественно и быстро удовлетворить любой спрос. Снижается участие человека, уменьшается риск человеческой ошибки; стандартная технология дает стандартный результат.

Снижается время ожидания заключения (психологический комфорт), пациент раньше начинает получать необходимое лечение; сокращается очередь на оказание медицинских услуг.

При обработке материала применяются более безопасные реагенты, это снижает риск профессиональных заболеваний медицинских лабораторных техников и врачей-патологоанатомов.

Лаборатория клинической патоморфологии ГБУЗ СО «СОКБ № 1» — высокотехнологичная лаборатория с хорошим уровнем качества и гарантией достоверности результатов.

ВИРУСЫ ГЕРПЕСА И ПАПИЛЛОМАВИРУС ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА В ОПУХОЛИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ

М. Г. Зубрицкий, М. К. Недзьведь

УЗ Гродненское областное патологоанатомическое бюро, г. Гродно,
УО Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность работы. Герпес-вирусы и папилломавирус обладают тропизмом к эпителиальным клеткам желудочно-кишечного тракта. Описаны поражения различных отделов ЖКТ при инфицировании папилломавирусом (ВПЧ) [1], вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ) [2, 3]. В Беларуси и России рак желудка является весьма частой злокачественной опухолью. Различают три основные анатомические формы рака: полиповидную, уплощенную и язвенную. Аденокарцинома кишечного типа была признана его ведущей морфологической формой. Смертность от рака желудка на протяжении многих десятилетий постоянно занимает 2-е место, уступая только раку легкого [4, 5]. Все больше данных о том, что в возникновении и развитии таких предраковых заболеваний, как гастрит и язвенная болезнь желудка, несомненную роль играют вирусы герпеса и папилломавирус, а также наравне с Нр-инфекцией их относят к опосредованным канцерогенам [6, 7].

Цель. Оценить вклад инфицирования слизистой желудка вирусами герпеса 1-го, 2-го, 4-го, 5-го типов и вирусом папилломы человека в развитие хронического воспаления, а также определить возможную роль этих инфекционных агентов в формировании морфологических изменений слизистой желудка при канцерогенезе, определить наличие и степень контаминации вирусами паренхимы и стромы рака желудка.

Материал и методы исследования. Объектом исследования послужил операционный материал страдающих раком желудка. Мужчин среди обследованных было 30 (60 %), женщин — 20

(40 %). Возраст пациентов варьировал от 27 до 68 лет, медиана — 44,5 года, интерквартильный размах — 38–58 лет. Длительность заболевания составляла от 1 года до 7 лет, медиана — 3,0 года, интерквартильный размах — 1,4–5 лет. При исследовании срезов слизистой оболочки желудка, взятых в 5 см от опухоли, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивались степень выраженности лимфоидной инфильтрации, активность воспаления, наличие атрофии и метаплазии. С помощью стрептавидин-биотинового метода (Dako, Дания) в парафиновых срезах опухоли и слизистой оболочки выявлялись антигены ВПГ 1-го и 2-го типа, ЦМВ и ВЭБ, ВПЧ. Продукты иммуногистохимической реакции выявляли по наличию светло- и темно-коричневых гранул в ядрах и цитоплазме клеток. Для анализа результатов был использован стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Для описания распределения переменных использовали величины верхней (p75) и нижней квартилей (p25) и медианы (Me) в формате: Me (p25–p75). Сравнение двух независимых групп изучаемой переменной проводили с помощью теста Манна—Уитни (U). Для оценки связи между переменными применяли непараметрический корреляционный анализ Спирмана (R).

Полученные результаты. Антигены ВПГ1 распределялись практически всегда диффузно в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Антигены ВЭБ локализовались диффузно, особенно в местах развития полной кишечной метаплазии. Антигены ВПГ2 и ВПЧ локализовались также диффузно, преимущественно в цитоплазме, с интенсивным ядерным окрашиванием в отдельных эпителиоцитах. Антигены ЦМВ выявлялись преимущественно в клетках желез слизистой оболочки. В случаях поражения слизистой оболочки вирусом простого герпеса 1-го типа преобладала выраженная и умеренная степень экспрессии антигенов, в случаях заражения другими вирусами чаще встречалась слабая степень экспрессии вирусных антигенов, а при поражении цитомегаловирусом и вирусом папилломы человека с одинаковой частотой отмечалась умеренная и слабая степень экспрессии антигенов. Эти данные свидетельствуют о том, что ВПГ1 обладает наиболее агрессивным воздействием на клетки желудка и, вероятнее всего, наиболее долго персистирует в эпителиоцитах, эндотелиоцитах сосудов, нейтрофильных лейкоцитах, а также в других клетках, к которым у него отмечается высокий тропизм. Установлено, что только у 6 пациентов слизистая желудка не была инфицирована. ВПГ1 был обнаружен у 62 % обследованных, ВПГ2 — у 46 %, ВЭБ — у 48 %, ВПЧ — у 50 %, ЦМВ — у 12 %. Моноинфицирование вирусом (ВПГ1) было зарегистрировано только в 1 случае, а наличие в слизистой всех 6 идентифицируемых инфекционных агентов — в 3.

Наиболее часто (у 44 % обследованных) ВПГ1 сочетался с ВПЧ ($R = 0,54$; $p = 0,00006$), ВЭБ (у 38 %, $R = 0,34$; $p = 0,02$) и ВПГ2 (у 36 %, $R = 0,31$; $p = 0,03$). ВПГ2 с одинаково высокой вероятностью встречался в ассоциации с ЦМВ и ВЭБ (в обоих случаях у 28 %, $R = 0,40$; $p = 0,004$) и более редко — с ВПЧ ($R = 0,28$; $p = 0,05$). Выявляемость ВЭБ достоверно коррелировала с частотой встречаемости ВПЧ ($R = 0,40$; $p = 0,004$). Связь между ЦМВ и ВЭБ была на уровне тенденции к достоверности ($R = 0,27$; $p = 0,07$).

Для герпетической инфекции характерно типичное изменение ядер клеток, в которых появляются включения I и II типа, феномен «тутовой ягоды», пустые ядра. Включения первого типа представляют собой увеличенное в 4–6 раз по сравнению с нормой гиперхромное ядро, в котором ядрышко и хроматин не определяются. Затем в таких крупных ядрах появляются вакуоли, которые впоследствии полностью заполняют ядро. Это свидетельствует о формировании включений второго типа. Цитоплазма клеток может лизироваться и исчезать, а измененное ядро с включениями второго типа напоминает «тутовую ягоду». В каждом случае герпетического поражения изменения ядер сочетаются в различных пропорциях, что создает впечатление клеточного полиморфизма. При ВЭБ-инфекции слизистой оболочки кишки можно видеть микроизъязвления, а также внутриклеточные включения или скопление лимфоцитов вокруг кровеносных сосудов, обычно обнаруживают абсцессы в криптах, гранулемы и гигантские клетки, обычно связанные с инфильтрацией плазматическими или другими одноядерными клетками. Инфицированные ЦМВ клетки в организме человека характеризуются увеличенными размерами и внутриядерными включениями в виде «глаза совы». Когда речь идет о морфологических признаках папилломавирусной инфекции, то доминирующими являются изменения в строении ядер, в первую очередь их полиморфизм, гиперхроматоз, а также увеличение количества ядер в клетке. Отмечается также увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения.

Установлена корреляция между степенью контаминации слизистой желудка вирусами герпеса человека, ВПЧ и степенью поражения слизистой оболочки. В опухолях вирусная контаминация достигла 75 %, а при деструктивных формах доходила до 85 % — это гораздо выше, чем в группе сравнения.

Проведен корреляционный анализ по Спирмену морфологических изменений при герпетической инфекции. Установлены прямые корреляционные связи между герпетическими включениями

в клетках рака и воспалительными изменениями ($r_s = 0,512$; $p < 0,001$), герпетическими включениями в клетках рака и герпетическими включениями в эндотелиоцитах сосудов ($r_s = 0,476$; $p < 0,001$), между очаговым некрозом и герпетическими включениями в клетках рака ($r_s = 0,624$; $p < 0,001$).

Таким образом, помимо сочетанного поражения слизистой желудка, представляет интерес поражение вирусами опухолевых клеток, что, наряду с выраженностью атрофических процессов в слизистой оболочке, не исключает развития рака на фоне имевшегося ранее атрофического гастрита, хронической рецидивирующей язвы.

При ВПГ1 умеренная и выраженная степень активности воспаления обнаружена в слизистой желудка в 22 случаях (68,75 %), при ВПГ2 — в 12 случаях (52,17 %), при папилломавирусной инфекции — в 12 наблюдениях (48 %), при ВЭБ в 10 наблюдениях (40 %), при ЦМВ в 5 (из 6) биопсиях отмечена умеренная активность воспаления.

Кишечная метаплазия в желудке встречается при вирусных инфекциях довольно часто. При вирусном поражении слизистой желудка в нашем материале чаще встречалась полная метаплазия. При ВПГ1 метаплазия найдена в 24 случаях (75 %), из них слабая — 9, умеренная — 7, выраженная — 8, при ВПГ2 — в 10 случаях (43,48 %), при папилломавирусной инфекции — в 18 наблюдениях (72 %), при ВЭБ — в 13 наблюдениях (52 %), при ЦМВ отмечена слабая выраженность метаплазии. При этом при ВПГ1 чем выше степень экспрессии антигенов, тем больше выраженность метаплазии. Исследуя такие показатели, как атрофия и гиперплазия, удалось выяснить, что при всех видах вирусов преобладает слабая и умеренная степень выраженности признака. Пролиферация сосудов максимально была выражена при контаминации ВПГ1 (25 случаев или 78,125 %).

При микст-инфицировании местная иммунопатологическая реакция приобретает разнонаправленный характер и развивается по «раскручивающейся спирали», в результате чего в очаге воспаления преобладают деструктивные процессы.

С выраженностью всех патоморфологических изменений, обнаруженных у пациентов при гистологическом исследовании слизистой желудка, высоко достоверно положительно коррелировали показатели инфицированности слизистой оболочки ВПГ1, ВПГ2 и ВПЧ (табл. 1). ВЭБ был ассоциирован только с выраженностью воспаления и метаплазии слизистой, ЦМВ — с активностью и выраженностью воспаления, а также наличием гиперплазии и дисплазии слизистой.

Таблица 1

Связь между инфицированностью слизистой желудка и выраженностью патоморфологических изменений

Морфология	ВПГ1	ВПГ2	ВЭБ	ЦМВ	ВПЧ	ХП
Активность воспаления	0,29 *	0,48 ***	0,27	0,29 *	0,34 *	0,29 *
Выраженность воспаления	0,51 ***	0,38 **	0,34 *	0,33 *	0,59 ***	0,30 *
Метаплазия слизистой	0,63 ***	0,44 **	0,32 *	0,19	0,35 *	0,23
Атрофия слизистой	0,59 ***	0,44 **	0,13	0,12	0,36 **	0,13
Гиперплазия слизистой	0,56 ***	0,42 **	0,26	0,31 *	0,41 **	0,19
Дисплазия слизистой	0,57 ***	0,44 **	0,25	0,33 *	0,31 *	0,24
Пролиферация слизистой	0,79 ***	0,43 **	0,09	0,07	0,37 **	0,17
Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.						

Вирусное инфицирование слизистой желудка, как правило, происходит вторично и вызывается ассоциациями вирусов: наиболее часто ВПГ1 + ВПЧ и ВПГ1 + ВПГ2. У пациентов инфицирование ВПГ1, возможно, усиливает выраженность проявлений пролиферации клеток, метаплазии, атрофии и дисплазии. ВПЧ стимулирует процессы гиперплазии в слизистой желудка и выраженность воспаления, ВПГ2 поддерживает активность воспаления. Наиболее часто вирус простого герпеса 1-го типа сочетался с вирусом папилломы человека. С инфицированием вирусом простого герпеса 1-го типа связана пролиферация, метаплазия, атрофия и дисплазия. Гиперплазия связана с вирусом

папилломы человека. Инфицирование слизистой желудка вирусом простого герпеса 2-го типа имеет прямую корреляцию с активностью воспаления.

Выводы. Развитие рака желудка сопровождается высокой контаминацией опухоли вирусами и папилломавируса, которая при деструктивных формах достигает до 85 %. При этом чем более выражена деструкция, тем более высока частота обнаружения вирусов в ткани опухоли. Вирусы герпеса человека являются маркерами выраженного иммунодефицитного состояния и опосредованными канцерогенами. Вирусная контаминация при хронических заболеваниях желудка может вместе с Нр являться кофактором канцерогенеза. Полиморфизм ядер клеток при герпетической инфекции является важным морфологическим признаком, особенно в случаях подострого и хронического течения заболевания, при котором полимеразная цепная реакция может давать негативный результат.

Список литературы

1. Baseman J. G., Koutsky L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections // J. Clin. Virol. — 2005. — Vol. 32. — P. 16–24.
2. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Жаров А. А. Роль вирусов герпеса в патологии желудка // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки». — Сочи, 7–10 ноября 2006 // Вестник хир. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 91–92.
3. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста / В. А. Крулевский [и др.] // Архив патологии. — 2010. — № 1. — С. 33–35.
4. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Жаров А. А. Герпес-вирусная контаминация при эрозивно-язвенном поражении и раке желудка // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8, № 3. — С. 301.
5. Нелюбин В. Н., Мудров В. П. Бактериально-вирусное коинфицирование слизистой оболочки при гастродуоденальной патологии // Рос. журн. иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 2. — С. 111–115.
6. Zur Hausen, H. Oncogenic DNA viruses / H. zur Hausen // Oncogene Review. — 2001. — Vol. 20. — P. 7820–7823.
7. Zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic to clinical application / H. zur Hausen // Nat. Rev. Cancer. — 2002. — Vol. 2. — P. 342–350.

ОЦЕНКА ПОЛОВОЗРАСТНОЙ, ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ И НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СМЕРТНОСТИ ОТ ГЕМОБЛАСТОЗОВ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГБУЗ ЧОПАБ ЗА ПЕРИОД 2008–2013 гг.

Д. В. Казарцева¹, Г. В. Сычугов¹, Т. В. Васильева², Т. Е. Реутова², В. О. Лапина²

¹ ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», г. Челябинск

² ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Актуальность проблемы. Высокий уровень смертности и инвалидизации пациентов, а также значительные материальные затраты на лечение делают проблему гемобластозов одной из самых актуальных в ряду всех онкологических заболеваний.

Заболеваемость гемобластозами по России составляет 14,8 на 100 тысяч населения среди мужчин и 11,0 среди женщин с постоянным ростом данного показателя [2]. Общая заболеваемость гемобластозами на 2013 в России составляет 12,78 на 100 тысяч населения [4]. По Челябинской области за 2013 год заболеваемость гемобластозами составила 12,6 на 100 тысяч населения, смертность — 6,81 на 100 тысяч населения. Среднегодовой прирост смертности от гемобластозов в Уральском федеральном округе за последние 10 лет составил 0,61 % [4].

В структуре заболеваемости гемобластозами по России злокачественные лимфомы составляют 59,5 %, лейкозы — 40,5 % [1].

Анализ эпидемиологической ситуации в Челябинской области необходим в первую очередь для прогнозирования заболеваемости и оптимизации материальных ресурсов для лечения гемобластозов [3].

Цель исследования:

1. Выявить социально-демографические, территориальные характеристики гемобластозов в Челябинской области на примере ГБУЗ ЧОПАБ.

2. Проанализировать структуру смертности взрослого населения за период 2008–2013 гг. с целью оценки эпидемиологической ситуации в регионе.

3. Изучить нозологическую структуру гемобластозов за период 2008–2013 гг.

Материалы и методы. Эпидемиологическое исследование проводилось на примере аутопсийных случаев взрослого населения, прошедших в ГБУЗ ЧОПАБ, за период с 2008 по 2013 г. ГБУЗ ЧОПАБ обслуживает крупные стационары Челябинской области: Челябинская областная клиническая больница, Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Красноармейская центральная районная больница, Сосновская центральная районная больница и др.

Обследуемую популяцию составило городское и сельское население Челябинской области в возрасте от 25 до 70 лет. Данные получены путем выкопирования протоколов патологоанатомических вскрытий из архива ГБУЗ ЧОПАБ.

Статистические вычисления проводились с использованием программы Microsoft® Office Excel® 2007.

Результаты и обсуждение. За период с 2008 по 2013 г. в ГБУЗ ЧОПАБ произведено вскрытие 58 умерших от гемобластозов. Из них 45 проживало в городах, 13 — в сельской местности.

В качестве первоначальной причины смерти среди всех гемобластозов острые лейкозы составили 50 % (29 случаев), хронические лейкозы — 19 % (11 случаев), лимфомы — 31 % (18 случаев). Среди острых лейкозов: 12,1 % — острый лимфобластный лейкоз, 22,4 % — острый миелобластный лейкоз, 15,5 % — другие формы острых лейкозов. Среди хронических лейкозов: 6,9 % — хронический лимфолейкоз, 5,2 % — хронический миелолейкоз, 5,2 % — множественная миелома, 1,7 % — другие формы хронических лейкозов (табл. 1).

Таблица 1

Гемобластозы по результатам вскрытий в ГБУЗ ЧОПАБ 2008–2013
(городское и сельское население)

Нозологические формы	Количество умерших					
	общее		город		село	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Острый лимфобластный лейкоз	7	12,1	3	6,7	4	30,7
Острый миелобластный лейкоз	13	22,4	12	26,7	1	7,7
Другие формы острых лейкозов	9	15,5	7	15,5	2	15,4
Все формы острых лейкозов	29	50	22	48,9	7	53,8
Хронический лимфолейкоз	4	6,9	4	8,9	0	0
Хронический миелолейкоз	3	5,2	1	2,2	2	15,4
Множественная миелома	3	5,2	3	6,7	0	0
Другие формы хронических лейкозов	1	1,7	0	0	1	7,7
Все формы хронических лейкозов	11	19	8	17,8	3	23,1
Лимфомы	18	31	15	33,3	3	23,1
Все формы гемобластозов	58	100	45	100	13	100

Первое место в структуре смертности от гемобластозов заняли острые лейкозы (48,9 % — среди городских жителей; 53,8 % — среди сельских жителей).

Среди городских жителей в структуре острых лейкозов самая высокая смертность наблюдалась от острого миелобластного лейкоза (26,7 %), в то время как среди сельских жителей самая высокая смертность наблюдалась от острого лимфобластного лейкоза (30,7 %).

Половозрастная характеристика умерших от гемобластозов представлена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Гемобластозы по результатам вскрытий в ГБУЗ ЧОПАБ 2008–2013
(возрастные группы)

Нозологические формы	Количество умерших									
	общее		25–34		35–44		45–59		60 и старше	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Острый лимфобластный лейкоз	7	12,1	2	50	1	9,0	1	3,45	3	21,4
Острый миелобластный лейкоз	13	22,4	1	25	3	27,3	6	20,7	3	21,4
Другие формы острых лейкозов	9	15,5	1	25	3	27,3	3	10,35	2	14,3
Все формы острых лейкозов	29	50	4	100	7	63,6	10	34,5	8	57,1
Хронический лимфолейкоз	4	6,9	0	0	0	0	3	10,35	1	7,143
Хронический миелолейкоз	3	5,2	0	0	0	0	3	10,35	0	0
Множественная миелома	3	5,2	0	0	0	0	2	6,9	1	7,143
Другие формы хронических лейкозов	1	1,7	0	0	1	9,1	0	0	0	0
Все формы хронических лейкозов	11	19	0	0	1	9,1	8	27,6	2	14,3
Лимфомы	18	31	0	0	3	27,3	11	37,9	4	28,6
Все формы гемобластозов	58	100	4	100	11	100	29	100	14	100

Таблица 3

Гемобластозы по результатам вскрытий в ГБУЗ ЧОПАБ 2008–2013
(половозрастная характеристика)

Пол	Количество умерших									
	общее		25–34		35–44		45–59		60 и старше	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
мужской	29	50	2	40	3	37,5	21	65,6	1	7,7
женский	29	50	3	60	5	62,5	11	34,4	12	92,3
Всего	58	100	5	100	8	100	32	100	13	100

В трех возрастных группах (25–34, 35–44 и 60 лет и старше) все формы острых лейкозов преобладают в структуре смертности среди гемобластозов — 100 %, 63,6 % и 57,1 % соответственно. В возрастной группе 45–59 лет на первое место в структуре смертности выступают лимфомы — 37,9 %.

В структуре половозрастной характеристики смертности от гемобластозов определяется смещение соотношения в сторону женского пола во всех возрастных группах (25–34, 35–44 и 60 лет и старше), за исключением возрастной группы 45–59 лет, в которой на долю мужчин, умерших от гемобластозов, приходится 65,6 %. В то же время различий смертности от гемобластозов по полу за период с 2008 по 2013 г. не выявлено. Максимальное количество умерших от гемобластозов приходится также на возрастную группу 45–59 лет, на втором месте по количеству умерших — старшая возрастная группа (60 лет и старше).

Заключение. За период с 2008 по 2013 год среди аутопсийных случаев взрослого населения, прошедших в ГБУЗ ЧОПАБ, количество умерших от гемобластозов горожан превышает количество умерших сельских жителей.

Первое место в структуре смертности от гемобластозов как у городского, так и у сельского населения занимают острые лейкозы. Острые лейкозы преобладают в структуре смертности среди всех гемобластозов в большинстве возрастных групп.

Различий смертности от гемобластозов по полу за период с 2008 по 2013 г. не выявлено, определяются различные соотношения умерших мужчин и женщин по возрастным группам. Большинство умерших от гемобластозов обоих полов приходится на возрастные группы старше 45 лет.

Список литературы

1. Бондаренко, И. А. Гемобластозы на территории России: распространенность и смертность (1999–2007 гг.) / И. А. Бондаренко, А. Р. Мартынов, Б. В. Зингерман [и др.] // Вестник гематологии. — 2010. — Т. 6, № 2. — С. 18–19.
2. Давыдов, М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — С. 52–90.
3. Дрожжилова, Н. Ю. Гемобластозы в Челябинской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Ю. Дрожжилова ; Челябин. мед. академия. — Челябинск, 2006. — 145 с.
4. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М. : МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. — 2015. — 250 с.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ВОРСИНАХ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, И. В. Воробьев, Н. В. Паширова, Ю. С. Чуланова

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Плацента играет ключевую роль во внутриутробном развитии плода, являясь важнейшим посредником между ним и организмом матери в единой временной фетоплацентарной системе [1–3]. С одной стороны, плацента объединяет два самостоятельных организма — мать и плод, с другой — представляет собой своеобразный разделительный барьер, выполняя заместительную функцию всех органов и систем плода [4, 5].

Плацента, как и весь послед, является важнейшим диагностическим объектом при любом сроке беременности и любом способе ее прерывания, и поэтому, согласно «Порядку патологоанатомического исследования биопсийного (биопсийного и диагностического) материала», утвержденному Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [6], подлежит обязательному направлению на патологоанатомическое исследование. Исключение плаценты из числа обследуемых объектов крайне затрудняет и даже делает невозможным полноценное патоморфологическое заключение о причинах, механизмах, близких и отдаленных последствиях нарушения беременности.

Вполне объяснимые стремления акушеров-гинекологов получить возможность влиять на уровни инфекционных поражений последа, заболеваемость новорожденных и младенцев, структуру перинатальной смертности требуют не только 100 %-го патоморфологического изучения последов, но и их экспресс-исследования (в течение 2–3 суток). Тогда ценность такого исследования для прогноза жизни новорожденного и течения послеродового периода у родильницы чрезвычайно высока [7, 8].

Таким образом, основной задачей традиционного патоморфологического исследования следа является выявление патологических изменений и признаков компенсаторных процессов, определяющих звенья патогенеза нарушений функционирования системы мать — плацента — плод и ряда заболеваний новорожденных. При этом литература, посвященная морфологической характеристике нормально развивающейся плаценты, довольно обширна. Однако при выполнении современных иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований зачастую отсутствуют так называемые «нормальные» показатели изучаемых параметров, что нередко затрудняет морфологическую и морфометрическую интерпретацию полученных результатов.

Цель — выполнить морфометрию и иммуногистохимический анализ распределения фактора роста сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты у женщин с неосложненным течением доношенной беременности и родов.

Проведен морфометрический и иммуногистохимический анализ плацент от 20 женщин в возрасте 22–34 лет, имеющих неосложненное течение доношенной беременности и родов. В соответствии с рекомендациями А. П. Милованова и соавт. [9], после макроскопического изучения плаценты из центральной зоны плацентарного ложа иссекали полоску ткани $3 \times 0,5 \times 0,5$ см, которую прикрепляли к плотной бумаге эндометриальной поверхностью и фиксировали в 10 % нейтральном формалине. Затем из родившейся плаценты вырезали 3–4 кусочка ткани размерами $2 \times 2 \times 3$ см. Фрагменты проводили по традиционной схеме и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Ван-Гизона.

Морфометрическое исследование микропрепаратов выполнено с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» («ВидеоТест», Россия). С учетом рекомендаций Е. А. Дубовой и соавт. [10] рассчитывали площадь, периметр, количество терминальных и зрелых ворсин хориона, относительную площадь межворсинчатого пространства, среднюю площадь капилляра и сумму их площадей, средний периметр и сумму периметров капилляров.

С учетом полученных данных определяли ряд относительных величин (коэффициентов, k), а именно: степень васкуляризации ворсин (k_1) как отношение суммарной площади капилляров ворсины к площади ее поперечного сечения, отношение периметра ворсины к площади ее сечения (k_2), отношение суммы периметров капилляров терминальных ворсин к сумме площадей этих капилляров в ворсине (k_3), периметра ворсины — к сумме периметров ее капилляров (k_4), а также к сумме площадей сечения ее капилляров

Для иммуногистохимической визуализации депарафинированные срезы помещали на предметные стекла с полилизинным покрытием, а затем инкубировали с мышиными моноклональными антителами (МКАТ) к эндотелиальному сосудистому фактору роста (VEGF), с кроличьими МКАТ к мембранному рецептору сосудистого фактора роста VEGF-1, с кроличьими поликлональными антителами (ПКАТ) к мембранному рецептору сосудистого фактора роста VEGF-2 (EPITOMICS, USA) во влажной камере 60 мин при температуре 37 °С. Предварительную демаскировку антигена проводили путем кипячения образцов в растворе цитратного буфера с pH 6,0, блокирование эндогенной пероксидазы — путем обработки срезов 0,3 % раствором H_2O_2 в течение 15 минут. Для иммуногистохимического окрашивания использовали пероксидазный метод с полимерной системой детекции (Histofine® Simple Stain MAX PO MULTI, Japan).

Для полуколичественной оценки результатов иммуногистохимических реакций (степени экспрессии маркеров фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов) использовали следующую шкалу [11]: «-» — нет реакции, «+» — слабая, «++» — умеренная, «+++» — выраженная реакция. Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» («ВидеоТест», Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 с расчетом медианы и верхнего и нижнего квартилей. Равенство выборочных средних проверяли по непараметрическим критериям Вальда — Вольфовица и U-критерию Манна — Уитни. Тесноту связи между изучаемыми признаками оценивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми признавали критерии при уровне $p < 0,05$.

При гистологическом исследовании материала в окраске гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону установлено полное соответствие степени созревания ворсинчатого дерева сроку гестации. Большинство его элементов были представлены капилляризованными терминальными ворсинами, на долю зрелых промежуточных ворсин округлой формы среднего и крупного диаметра с большим числом капилляров приходилось около трети ворсинчатых формирований. Кроме того, наблюдались умеренно выраженные компенсаторно-приспособительные процессы в виде синцитиокапил-

лярных мембран и синцитиальных узелков, а также инволютивно-дистрофические процессы: мелкие отложения фибриноида, зачастую вокруг створковых ворсин, фокусы мелкобугристого кальциноза в проекции базальной пластинки.

Морфометрическим исследованием гистологических препаратов установлено следующее. Относительная площадь элементов ворсинчатого дерева составляет $77,7 \pm 5,4$ %, а на долю межворсинчатого пространства приходится $22,3 \pm 1,9$ % (табл. 1). Показатели средних значений площади поперечного сечения и периметра одной терминальной ворсины оказались равными соответственно $3098,3 \pm 250,1$ мкм² и $203,5 \pm 15,8$ мкм. Средние показатели площади поперечного сечения и периметра одного капилляра ворсины составили $220,8 \pm 19,3$ мкм² и $54,4 \pm 4,7$ мкм. С учетом показателя среднего количества капилляров в одной ворсине ($4,7 \pm 0,3$) мы определили сумму площадей поперечного сечения и периметров капилляров в одной ворсине, которые составили соответственно $1040,7 \pm 93,2$ мкм² и $289,5 \pm 22,0$ мкм. Коэффициент средней васкуляризации ворсины (k_1) оказался равным $31,9 \pm 2,7$ %.

Таблица 1

Результаты морфометрического анализа ворсин плаценты 20 женщин с неосложненным течением доношенной беременности и родов ($M \pm m$)

Параметр	Единица измерения или наименование	Значение показателя
Площадь ворсины		$3098,3 \pm 250,1$
Периметр ворсины	мкм	$203,5 \pm 15,8$
Относительная площадь межворсинчатого пространства	%	$22,3 \pm 1,9$
Количество капилляров в ворсине	–	$4,7 \pm 0,3$
Средняя площадь капилляра	мкм ²	$220,8 \pm 19,3$
Сумма площадей капилляров в ворсине	мкм ²	$1040,7 \pm 93,2$
Средний периметр капилляра	мкм	$54,4 \pm 4,7$
Сумма периметров капилляров в ворсине	мкм	$289,5 \pm 22,0$
Степень васкуляризации ворсин	k_1 , %	$31,9 \pm 2,7$
Отношение периметра ворсины к площади ее сечения	k_2 , мкм ⁻¹	$0,06 \pm 0,01$
Отношение суммы периметров к сумме площадей капилляров терминальных ворсин	k_3 , мкм ⁻¹	$0,27 \pm 0,02$
Отношение периметра ворсины к сумме периметров ее капилляров	k_4	$0,7 \pm 0,03$
Отношение периметра ворсины к сумме площадей сечения ее капилляров	мкм ⁻¹	$0,19 \pm 0,02$

Рассчитанные нами показатели соотношения ряда морфометрических параметров расположились в порядке убывания следующим образом: отношение периметра ворсины к сумме периметров ее капилляров (k_4) — $0,7 \pm 0,03$; отношение суммы периметров к сумме площадей капилляров терминальных ворсин (k_3) — $0,27 \pm 0,02$ мкм⁻¹; отношение периметра ворсины к сумме площадей сечения ее капилляров — $0,19 \pm 0,02$ мкм⁻¹; отношение периметра ворсины к площади ее сечения (k_2) — $0,06 \pm 0,01$ мкм⁻¹.

В ходе иммуногистохимического раздела работы установлено наиболее значительная экспрессия VEGF в сравнении с мембранными рецепторами сосудистого фактора роста (VEGF-1 и VEGF-2). Мы, как и А. И. Щёголев и соавт. [12], максимальную интенсивность экспрессии VEGF, а также VEGF-1 и VEGF-2 зарегистрировали в синцитиотрофобласте терминальных ворсин, а минимальную (VEGF, VEGF-1 и VEGF-2) — в стромальных клеточных элементах створковых ворсин плаценты.

Наиболее выраженная экспрессия (+++) эндотелиального сосудистого фактора роста отмечена нами в свободных симпластах, отделившихся от комплексов синцитиотрофобласта в межворсинчатое пространство и окруженных общей краевой мембраной (табл. 2). Не менее интенсивная экспрессия VEGF обнаружена в так называемых активных синцитиальных «почках» (+++). Последние были представлены скоплениями ядер, отделенных друг от друга в пределах единого слоя синцитиотрофобласта.

Таблица 2

Интенсивность экспрессии VEGF и его рецепторов (VEGF-1 и VEGF-2) в разных компонентах плаценты и плацентарного ложа женщин с неосложненным течением доношенной беременности и родов (n = 20)

Исследуемые параметры	VEGF	VEGF-1	VEGF-2
П Л А Ц Е Н Т А			
Синцитиотрофобласт	++	++	+
Активные синцитиальные «почки»	+++	++	++
Инволютивные «почки»	–	–	–
Свободные симпласты	+++	+	++
Цитотрофобласт клеточных островков	++	++	+
Цитотрофобласт базальной пластинки	++	+	+
Эндотелий крупных сосудов	+	+	–
Эндотелий капилляров	–	–	–
П Л А Ц Е Н Т А Р Н О Е Л О Ж Е			
Инвазирующий цитотрофобласт	+	+	–
Многоядерные клетки	–	–	–
Эндотелий маточно-плацентарных артерий	+	+	–
Эндотелий венозных сосудов	–	–	–

Инволютивные формы синцитиальных «почек» встречались в исследуемых плацентах в небольшом количестве. Имея визуальное сходство с активными формами синцитиальных «почек», они резко отличаются от них значительно базофилией ядер и склеиванием последних в мелкие конгломераты. Инволютивные формы синцитиальных «почек» афункциональны, что подтверждается отсутствием экспрессии VEGF, VEGF-1 и VEGF-2 (–).

Как видно из таблицы 2, основной структурой, продуцирующей VEGF и экспрессирующей рецепторы этого фактора (VEGF-1 и VEGF-2), являются эпителиальные структуры внешнего покрытия разветвленной сети ворсин, а именно синцитиотрофобласт. Наиболее выраженное иммуноокрашивание VEGF, VEGF-1 и VEGF-2 зарегистрировано в эпителии терминальных и промежуточных типов ворсин (+++), реакция умеренного типа (++) была характерна для эпителия опорных ворсин I, II и III порядка.

Кроме того, типичным местом экспрессии VEGF, VEGF-1 и VEGF-2 был вневорсинчатый цитотрофобласт в составе клеточных островков (++) и базальной пластинки (++), которые периодически встречаются в составе ворсинчатого дерева неизменных плацент. Принято считать [11], что описанные структуры являются дополнительными продуцентами плацентарных гормонов, в частности, плацентарного лактогена. В них зарегистрирована умеренная экспрессия VEGF, а так-

же низкое представительство VEGF-1 и VEGF-2 (по +), что мы связали с часто выявляемыми дистрофическими изменениями клеток периферического цитотрофобласта.

В элементах базальной пластинки исследованных плацент, являющихся частью плацентарного ложа матки, реакция на VEGF, VEGF-1 и VEGF-2 в инвазирующей субпопуляции периферического цитотрофобласта в его поверхностном слое, граничащем с межворсинчатым пространством, была умеренной. В эндотелии сосудов некоторой части опорных ворсин и в отдельных артериях хориальной пластины экспрессия VEGF, VEGF-1 и VEGF-2 расценена как слабая (+), а в сосудах микроциркуляторного русла промежуточных и терминальных ворсин вообще не наблюдалась (–).

В материале из плацентарного ложа матки в абсолютном большинстве наблюдений выявлялась конечная фаза инвазии цитотрофобласта с гестационными перестройками маточно-плацентарных (эндометриальных и миометриальных) артерий. Последние были представлены обширными кавернозными сосудистыми формированиями с замещением фибриноидными массами предшествующих эластомышечных компартментов спиральных и радиальных артерий. В строме среди децидуализированных клеток либо фибриноидных масс в стенках маточно-плацентарных сосудов встречались отдельные клетки или единичные многоядерные элементы цитотрофобласта как следы его инвазии.

Иммуногистохимически обнаружена слабая экспрессия (+) VEGF и VEGF-1 в цитотрофобласте и стенках маточно-плацентарных артерий с отсутствием представительства VEGF-2 в этих структурах (табл. 2). В многоядерных клетках и эндотелии венозных сосудов экспрессия маркеров VEGF, VEGF-1 и VEGF-2 не прослеживалась (–).

Таким образом, установленные нами гистологические морфометрические параметры и иммуногистохимические особенности распределения фактора роста сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты у женщин с неосложненным течением доношенной беременности и родов могут оказать существенную помощь для проведения сравнительного морфометрического и иммуногистохимического анализа структурных изменений плаценты при ее поражениях, связанных с различными заболеваниями половой и экстрагенитальной сфер.

Список литературы

1. Милованов, А. П. Внутриутробное развитие человека : руководство для врачей / А. П. Милованов, С. В. Савельев. — М. : МДВ, 2006. — 384 с.
2. Перинатальная патология / М. К. Недзведь (ред.). — Минск : Вышэйшая школа, 2012. — 575 с.
3. Benirschke, K. Pathology of the Human Placenta : 6th ed. / K. Benirschke, G. J. Burton, R. N. Baergen. — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. — 941 p.
4. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. — СПб. : ГРААЛЬ, 2002. — 448 с.
5. Kaplan, C. G. Color Atlas of Gross Placental Pathology : 2nd ed. / C. G. Kaplan. — New York : Springer Science, 2007. — 139 p.
6. Пальцев, М. А. Порядок патологоанатомического исследования биопсийного (диагностического и операционного) материала / М. А. Пальцев, И. А. Казанцева, О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский // Система добровольной сертификации процессов выполнения патоморфологических (патологоанатомических) исследований и патологоанатомических услуг в здравоохранении / Р. У. Хабриев, М. А. Пальцев (ред.). — М. : Медицина для всех, 2007. — С. 291–297.
7. Надеев, А. П. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии / А. П. Надеев, В. А. Шкурупий, И. О. Маринкин. — Новосибирск : Наука, 2014. — 244 с.
8. Salafia, C. M. Why all placentas should be examined by pathologist in 1990 / C. M. Salafia, A. M. Vintzileos // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 163, № 4 (pt. 1). — P. 1282–1293.
9. Faye-Petersen, O. M. Handbook of Placental Pathology : 2nd ed. / O. M. Faye-Petersen, D. S. Heller, V. V. Joshi. — UK : Taylor & Francis Group, 2006. — 328 p.
10. Дубова, Е. А. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты беременных, страдающих сахарным диабетом / Е. А. Дубова, К. А. Павлов, Р. М. Есаян [и др.] // Бюллетень экспер. биол. и мед. — 2011. — Т. 151, № 5. — С. 589–593.
11. Милованов, А. П. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией / А. П. Милованов, И. С. Сидорова, А. Н. Солоницын, Е. И. Боровкова // Архив патологии. — 2008. — Т. 70, вып. 3. — С. 12–15.
12. Щёголев, А. И. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа / А. И. Щёголев, Е. А. Дубова, К. А. Павлов [и др.] // Арх. патологии. — 2013. — Т. 75, вып. 5. — С. 13–18.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ И СТЕРОИДНОЙ РЕЦЕПЦИИ В ЭКЗОЦЕРВИКСЕ У ПАЦИЕНТОК С ДИСКЕРАТОЗОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, К. С. Шумилина, Е. Е. Воропаева

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Проблема профилактики и лечения патологии шейки матки продолжает оставаться актуальной в связи с эпидемиологическим увеличением частоты папилломавирусной инфекции и распространенности рака шейки матки. Особое место среди цервикопатий занимает лейкоплакия шейки матки, структура и условия возникновения которой изучены недостаточно.

Воспалительные поражения шейки матки с последующим репаративным процессом, а также изменения экзоцервикса, не связанные с воспалением, зачастую сопровождаются формированием акантоза, пара- и гиперкератоза, что обуславливает появление на влажной порции шейки матки белесоватых пятен и соответствует клиническому понятию «лейкоплакия» [1–4].

Термин «лейкоплакия» (греч. λευκό — белый; πλάκα — плитка, пластинка) уже более 150 лет используется в отечественной литературе и клинической практике [5]. В МКБ-10 лейкоплакия шейки матки отражена в рубрике N88.0 блока рубрик N88–N98 «Невоспалительные болезни женских половых органов» [6]. Однако анализ зарубежных источников последних лет [7–9] показал, что этот термин редко используется применительно к поражению шейки матки, хотя для обозначения **лейкоплакии** другой локализации (вульвы, влагалища, слизистой оболочки полости рта и пр.) применяется широко.

По мнению ряда патоморфологов [10–12], разнообразные структурные изменения слизистой оболочки шейки матки, так или иначе связанные с склонностью к ороговению (лейкоплакия), следует объединять под общим названием «дискератоз». Согласно современным представлениям, дискератоз шейки матки является полиэтиологическим, в абсолютном большинстве наблюдений вторичным патологическим процессом по отношению к другим цервикопатиям. При этом к развитию цервикального дискератоза предрасполагают многие факторы: перенесенные инфекционные заболевания, нарушения иммунного статуса и гормонального гомеостаза, травматические воздействия на шейку матки различного генеза, неадекватное лечение цервикальной патологии и др.

Цервикопатии с дискератозом как предраковые состояния оцениваются по-разному. Так называемую простую лейкоплакию шейки матки без атипии (дискератоз без клеточной атипии) относят к гипер- и паракератозу и трактуют как фоновый патологический процесс, а **лейкоплакию** с атипией — к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN с кератинизацией) различной степени тяжести, при этом CIN II–III ст. рассматривают как предраковое поражение шейки матки [13–16].

Сегодня представляется крайне важным исследование как фоновых, так и предраковых заболеваний шейки матки, поскольку рак экзоцервикса является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем. Вместе с тем прогностически разные варианты цервикального дискератоза макроскопически могут выглядеть одинаково в виде утолщения белого цвета, обычно несколько возвышающегося над поверхностью экзоцервикса.

В связи с изложенным считаем целесообразным сохранить клинический диагноз «лейкоплакия шейки матки», основанный на визуальной характеристике процесса и являющийся облигатным показанием к биопсии экзоцервикса. При гистологическом исследовании цервикобиоптата патолог, не наблюдая в микроскоп «белого пятна», обязан дифференцированно подойти к трактовке структурных изменений, сопровождающихся пара- и гиперкератозом, а затем, сопоставив макро- и микроскопические картины перестройки экзоцервикса, оформить патоморфологическое заключение о сущности патологического процесса.

Таким образом, лейкоплакию шейки матки можно отнести к группе актуальных проблем современной гинекологии. При этом следует иметь в виду, что ключом к снижению заболеваемости раком шейки матки являются ранняя, в первую очередь морфологическая, диагностика, своевременное и адекватное лечение фоновых и предраковых заболеваний экзоцервикса, в том числе и лейкоплакии, а также других цервикопатий, часто ассоциирующихся с дискератозом.

Цель исследования — изучение структурных особенностей, условий возникновения, характера процессов клеточного обновления и стероидной рецепции в экзоцервиксе у женщин репродуктивного возраста при дискератозе шейки матки.

Обследовано 103 пациентки репродуктивного возраста с гистологически верифицированным дискератозом шейки матки. После тщательного изучения медицинская документация, профессио-

нального маршрута, анамнеза жизни и заболевания больным проведено комплексное обследование: общее клиническое и гинекологическое исследование, общепринятые лабораторные и специальные методы. Последние включали комплекс методов диагностики генитальных инфекций, простую и расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование мазков-отпечатков с шейки матки, прицельную биопсию шейки матки, взятую на 8–9-й день менструального цикла, с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

После фиксации в 10 % нейтральном формалине тканевой материал заливали в парафин по принятой методике [17]. Во всех случаях парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для общей оценки состояния эпителиальных структур и стромы.

При изучении гистологических препаратов слизистой оболочки шейки матки, согласно рекомендациям «Протокола экспертизы образцов от больных раком шейки матки» [18], учитывали следующие параметры: топографию процесса, форму и активность хронического цервицита [19], степень выраженности фиброза, а также образование и состояние лимфатических узелков в слизистой оболочке шейки матки.

Для иммунного окрашивания использовали пероксидазный метод с полимерной системой детекции (Histofine® Simple Stain MAX PO MULTI, Япония). Срезы инкубировали с моноклональными антителами к Ki-67, bcl-2, эстрогенам и прогестерону во влажной камере 60 мин при температуре 37 °С. Для количественной оценки результатов иммуногистохимической реакции получали микрофотографии образцов ткани с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Carl Zeiss Axioskop 40, цифровой камеры Jenoptik ProgRes CT3, персонального компьютера на базе Intel® Core™ i7, программного обеспечения ProgRes CapturePro 2.5. Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты. Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» («ВидеоТест», Россия). При этом рассчитывали относительную плотность изучаемых структур по отношению к общей площади исследуемого кадра при длине волны 450 нм по методике М. Ю. Смирновой и соавт. [20].

Для выявления взаимосвязей между изучаемыми факторами был использован комплексный статистический анализ полученных количественных и порядковых величин.

В зависимости от клинической картины и морфологически верифицированной формы поражения экзоцервикса пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили 78 женщин с дискератозом шейки матки (простая лейкоплакия без клеточной атипии). Во вторую группу вошли 25 пациенток, у которых была диагностирована цервикальная интраэпителиальная неоплазия I–II степени с дискератозом (CIN с кератинизацией) шейки матки (лейкоплакия с клеточной атипией). Группу сравнения (третью группу) составили 10 женщин, у которых при кольпоскопическом исследовании была заподозрена патология шейки матки, но при цитологическом и гистологическом исследовании цервикобиоптатах отклонений от нормального строения слизистой оболочки экзоцервикса обнаружено не было.

Основная жалоба пациенток обеих групп — патологические выделения из половых путей.

Абсолютное большинство пациенток первой группы находятся в позднем репродуктивном периоде (средний возраст $36,8 \pm 0,27$ года), в то время как женщины второй группы были достоверно моложе, а их средний возраст составил $27,3 \pm 0,13$ года ($P < 0,05$). В ходе анализа социального статуса пациенток обеих групп оказалось, что 56 (71,8 %) женщин первой группы и 19 (76,0 %) второй группы имеют среднее специальное и высшее образование, заняты в сфере обслуживания и регулярно посещают гинеколога.

Средний возраст менархе у пациенток всех групп практически совпадает. При этом возраст начала половой жизни женщин второй группы несколько ниже ($16,8 \pm 0,11$ года), чем в первой группе ($19,4 \pm 0,11$ года; $P > 0,05$), а количество половых партнеров женщин с CIN с кератинизацией практически в два раза превышает одноименный параметр в первой группе пациенток ($P < 0,01$).

Более половины (47; 60,3 %) женщин с дискератозом шейки матки имеют в анамнезе роды, 42 (53,8 %) — хирургические аборты, 12 (15,4 %) — самопроизвольные выкидыши, а у 61 (78,2 %) пациентки ранее проводились деструктивные методы лечения патологии шейки матки. Среди женщин с CIN с кератинизацией роды в анамнезе имеют 13 (52 %; $P < 0,05$), хирургические аборты — 12 (48 %; $P > 0,05$), спонтанные выкидыши — 4 (16 %; $P > 0,05$), хирургические деструктивные вмешательства на шейке матки ранее перенесли 16 (64 %; $P < 0,05$). При сравнении полученных данных установлено, что процент рожавших и перенесших хирургические вмешательства на шейке матки в первой группе оказался достоверно выше, что, вероятно, следует связать с более молодым контингентом больных второй группы.

Почти в половине случаев дискератоза шейки матки (38; 48,7 %) и в большинстве наблюдений CIN с кератинизацией (19; 76 %) в анамнезе регистрировались возбудители инфекций, передающихся половым путем (чаще — генитальные микоплазмы, вирусы папилломы человека, хламидии, трихомонады), у 46 (59 %) женщин первой группы и 15 (60 %) пациенток второй группы — дисбиотические состояния микробиоценоза влагалища. При этом следует отметить, что барьерную контрацепцию предпочитали лишь 14,1 % женщин первой и 16 % — второй группы, гормональную — соответственно 5,1 % и 2 %, основная же масса пациенток контрацепцией пренебрегали.

У 70 (89,7 %) женщин с дискератозом шейки матки и 18 (72 %) — с CIN с кератинизацией в анамнезе встречались хронический эндометрит и хронический аднексит, нередко с гипофункцией яичников (недостаточность лютеиновой фазы).

Во всех наблюдениях групп сравнения имелось сочетание двух и более цервикопатий, а дискератоз шейки матки в изолированном виде не встречался. В этих случаях сочетанных цервикопатий лейкоплакия всегда была ассоциирована с хроническим цервицитом различной степени активности воспалительного процесса. При этом в генезе хронического цервицита преобладали микробные ассоциации, включая вирусы папилломы человека семейства A9 (41 (52,6 %) случай и 22 (88 %) наблюдений в первой и второй группах соответственно; $P < 0,05$). В цервикобиоптатах 35 (44,9 %) женщин с дискератозом шейки матки и 20 (80 %) — с CIN с кератинизацией мы обнаружили косвенные морфологические признаки папилломавирусной инфекции (койлоцитоз) ($P < 0,05$).

У 15 (19,2 %) женщин первой группы и 4 (15 %) — второй группы наряду с хроническим цервицитом регистрировали незавершенную зону трансформации («эктопию») цервикального эпителия в виде «заживающего» либо «стационарного эндоцервикоза», у 16 (17,9 %) и 1 (4 %) соответственно — рубцовые изменения экзоцервикса ($P < 0,05$), у 2 (2,6 %) женщин первой группы — полипы цервикального канала.

Морфологическая картина дискератоза (лейкоплакии) шейки матки у пациенток первой группы характеризовалась следующими структурными изменениями многослойного плоского эпителия: утолщение покровного эпителиального пласта; наличие рогового слоя на поверхности эпителия в виде тонких безъядерных структур, состоящих из кератина, который в норме отсутствует (гиперкератоз); наличие зернистого слоя, который расположен под роговым и представлен несколькими рядами клеток, цитоплазма которых заполнена умеренным количеством базофильных гранул (паракератоз); рассеянной или очаговой лимфоидной инфильтрацией подэпителиальной соединительной ткани. Нередко структурным компонентом дискератоза шейки матки являлся акантоз, который представлял собой погружение эпителия экзоцервикса в подлежащие ткани вследствие пролиферации клеток парабазального слоя. Как указывает Н. И. Кондриков [2], акантоз в зоне трансформации эпителия шейки матки развивается в результате плоскоклеточной метаплазии в криптах эндоцервикального типа с последующей его дифференцировкой в многослойный плоский эпителий.

В 10 (40 %) наблюдениях второй группы выявлена CIN I с кератинизацией, в 15 (60 %) — CIN II с кератинизацией на фоне хронического цервицита умеренной либо высокой степени активности с косвенными морфологическими признаками папилломавирусной инфекции. При этом в шейке матки наблюдались своеобразные «двухслойные» изменения. В верхнем «слое» отмечены структурные перестройки, сходные с теми, которые мы наблюдали при простой лейкоплакии шейки матки — гипер- и паракератоз с явлениями более или менее выраженного акантоза. При CIN I в «нижнем» слое покровного эпителиального пласта экзоцервикса обнаруживали пролиферативную активность камбиальных клеток с мозаичными признаками атипизма эпителиоцитов. При CIN II этим изменениям подвергались эпителиоциты «нижнего» и «среднего» слоев покровного пласта, сочетаясь зачастую с выраженным акантозом и нечеткостью волокнистой субэпителиальной стромы.

Нами проведено иммуногистохимическое исследование характера и интенсивности процессов клеточного обновления, а также стероидной рецепции в экзоцервиксе у женщин групп сравнения.

В цервикобиоптатах пациенток первой группы маркер пролиферации обнаружен в ядрах многочисленных базальных и парабазальных клеток, располагающихся в проекции стромальных сосочков этих слоев покровного эпителия экзоцервикса. Интенсивность экспрессии Ki-67 несколько превышала нормальные показатели ($1,40 \pm 0,07$ об% против $1,00 \pm 0,05$ об% соответственно; $P > 0,05$). При простой лейкоплакии (без клеточной атипии) экспрессия bcl-2 отмечалась в клетках базального слоя (в виде монослоя-полосы) и также мало отличалась от контрольных параметров ($6,1 \pm 0,4$ об% против $6,2 \pm 0,37$ об% в норме; $P > 0,05$).

При CIN I с кератинизацией положительная иммуногистохимическая реакция с Ki-67 выявлялась в ядрах клеток базального и парабазального слоев на протяжении не более 1/3 эпителиального

пласта экзоцервикса. Количество клеток эпителия, экспрессирующих Ki-67, в 2,7 раза превышало одноименный параметр при дискератозе без клеточной атипии, а по сравнению с нормой возрастало более чем в 3,5 раза ($3,78 \pm 0,2$ об% против $1,00 \pm 0,05$ об% соответственно; $P < 0,05$). В цервикобиоптатах женщин с CIN II с кератинизацией маркер пролиферации выявлялся дополнительно в среднем слое эпителиального пласта, а иногда и в единичных поверхностно расположенных эпителиоцитах. Количество клеток эпителия, экспрессирующих рецепторы к Ki-67, по сравнению с нормой достоверно возрастало и превышало одноименные показатели, зарегистрированные при CIN I с кератинизацией ($3,78 \pm 0,6$ об% при CIN I против $4,9 \pm 0,8$ об% при CIN II; $P < 0,05$).

Изменилось состояние регуляторных систем программированной клеточной гибели. Если в эпителии цервикобиоптатов женщин группы контроля экспрессия bcl-2 выявлялась в клетках базального слоя, расположенных в виде полосы вдоль базальной мембраны, то при CIN I с кератинизацией объемная плотность эпителиоцитов, экспрессирующих в цитоплазме белок bcl-2, в той же локализации недостоверно повышалась ($6,9 \pm 0,43$ об% против $6,2 \pm 0,37$ об% в норме; $P > 0,05$). При этом отдельные клетки, содержащие bcl-2-метку, обнаруживались уже и в среднем слое экзоцервикса. При CIN II с кератинизацией объемная плотность эпителиоцитов с экспрессией в цитоплазме bcl-2 достоверно превышала нормальные показатели и значение одноименного параметра при CIN I ($6,9 \pm 0,43$ об% при CIN I против $9,4 \pm 0,7$ об% при CIN II; $P < 0,05$), причем клетки, содержащие bcl-2-метку, обнаруживались во всех слоях экзоцервикса.

При изучении уровня экспрессии рецепторов клетками многослойного плоского эпителия экзоцервикса в обеих группах выявлено, что эпителиоциты, экспрессирующие эстрогеновые (ER) и прогестероновые (PRG) рецепторы, располагались равномерно, преимущественно в базальном, парабазальном, а иногда в промежуточном слоях. Оценка компонентов гормонально-рецепторного аппарата шейки матки выявила превалирование PRG над ER в покровном эпителии экзоцервикса как в норме, так и при дискератозе экзоцервикса (простой лейкоплакии без клеточной атипии). При этом показатели недостоверно отличались друг от друга (ER: $3,64 \pm 0,36$ об% в норме, при простой лейкоплакии — $3,24 \pm 0,25$ об%; PRG: $5,51 \pm 0,4$ об% в норме, при простой лейкоплакии — $5,63 \pm 0,35$ об%).

При CIN с кератинизацией отмечалось более значительное падение уровня ER (в 2 раза), чем PRG (в 1,3 раза) по сравнению с нормой (ER: $3,64 \pm 0,36$ об% в норме, при CIN I с кератинизацией — $1,76 \pm 0,08$ об%, при CIN II с кератинизацией — $1,86 \pm 0,05$ об%; PRG: $5,51 \pm 0,4$ об% в норме, при CIN I с кератинизацией — $4,23 \pm 0,34$ об%, при CIN II с кератинизацией — $6,21 \pm 0,38$ об%). Как видно из приведенных данных, при развитии при CIN II с кератинизацией отмечалось падение уровня ER (в 2 раза) при несколько повышенном уровне PRG.

Мы полагаем, что поскольку в едином гормонально-рецепторном аппарате слизистой оболочки шейки матки клетки с экспрессией ER и PGR находятся в антагонистических функциональных взаимоотношениях, интерес представляет не столько абсолютное количество клеток каждого типа, сколько отношение ER:PGR или ER/PGR-index (EPI). В норме EPI составил 0,66, при дискератозе экзоцервикса (простой лейкоплакии без клеточной атипии) — 0,59, при CIN I с кератинизацией — 0,41, а при CIN II с кератинизацией — 0,31. При этом становится очевидным, что с нарастанием степени тяжести поражения эпителия (от простого дискератоза экзоцервикса к CIN I с кератинизацией и далее к CIN II с кератинизацией) происходит прогрессивное падение уровня EPI. Таким образом, снижается относительная чувствительность клеток покровного эпителия экзоцервикса к эстрогенам.

Таким образом, в исследованном нами материале цервикальный дискератоз в изолированном виде практически не встречается, отмечено сочетание двух и более цервикопатий, при которых обязательным компонентом был пара- и гиперкератоз (дискератоз) экзоцервикса и хронический цервицит различной степени активности, что сопровождалось наличием этиологически значимых микробных ассоциаций, включая вирусы папилломы человека семейства A9 (52,6 % наблюдений первой и 88 % — второй группы). При этом в 44,9 % биоптатов при дискератозе шейки матки и 80 % — при CIN с кератинизацией обнаружен койлоцитоз как косвенный маркер папилломавирусной инфекции. Это может явиться свидетельством роли инфекционного фактора в генезе цервикального дискератоза, на что указывают и другие авторы [21–23].

Результаты иммуногистохимического исследования процессов клеточного обновления в экзоцервиксе при дискератозах свидетельствуют о высоком уровне параллельно идущих процессов пролиферации и апоптоза покровного эпителия шейки матки при CIN с кератинизацией (вторая группа наблюдений), более интенсивных, чем при простой лейкоплакии без клеточной атипии (первая группа наблюдений), с вектором обновления эпителиальных структур, направленным в сторону пролиферации.

Оценка компонентов гормонально-рецепторного аппарата шейки матки выявила превалирование PRG над ER в покровном эпителии экзоцервикса как в норме, так и при различных вариантах дискератоза экзоцервикса. При этом лишь в группе CIN с кератинизацией отмечалось значительное падение уровня ER и PRG по сравнению с нормой и лейкоплакией без клеточной атипии. Для суждения о чувствительности клеток экзоцервикса к половым стероидным гормонам полагаем целесообразным ориентироваться на показатель ER/PGR-index, значение которого, по нашим данным, прогрессивно падает в зависимости от степени тяжести поражения шейки матки — от простого дискератоза к CIN I с кератинизацией и далее к CIN II с кератинизацией. Это указывает на снижение относительной чувствительности клеток покровного эпителия экзоцервикса к эстрогенам в ходе его предопухолевого трансформации.

Список литературы

1. Прилепская, В. Н. Лейкоплакия шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / В. Н. Прилепская. — М. : МЕДпресс-информ, 2000. — С. 84–93.
2. Кондриков, Н. И. Патология матки / Н. И. Кондриков. — М. : Практическая медицина, 2008. — 334 с.
3. Журкова, И. В. Современные представления о заболеваниях шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / И. В. Журкова // Рос. мед. вестн. — 2010. — Т. 15, № 4. — С. 32–38.
4. Прилепская, В. Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / В. Н. Прилепская. — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — С. 241–242.
5. Василевская, Л. Н. Кольпоскопия / Л. Н. Василевская. — М. : Медицина, 1986.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем : Десятый пересмотр. Т. 1 (часть 2). Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 1995.
7. Dallenbach-Hellweg, G. Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uteri: 2nd ed. / G. Dallenbach-Hellweg, M. von Knebel Doeberitz, M. J. Trunk. — Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
8. Nucci, M. R. Gynecologic Pathology / M. R. Nucci, E. Oliva. — London Elsevier Churchill Livingstone, 2009.
9. Crum, Ch. P. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2nd ed. / eds. Ch. P. Crum, M. R. Nucci, K. R. Lee. — Philadelphia : Elsevier Saunders, 2011.
10. Яковлева, И. А. Морфологическая диагностика предопухолевых процессов и опухолей матки по биопсиям и соскобам / И. А. Яковлева, Б. Г. Кукутэ. — Кишенёв : Штиинца, 1979.
11. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О. К. Хмельницкий. — СПб. : СОТИС, 2000.
12. Краснопольский, В. И. (ред.) Патология влагалища и шейки матки / В. И. Краснопольский. — М. : Медицина, 1997.
13. Гольберт, З. В. Морфология предрака и начальных форм рака шейки матки / З. В. Гольберт, Т. Е. Гош // Современные принципы диагностики и лечения рака шейки матки. — М., 1969. — С. 35–44.
14. Яковлева, И. А. Эпителий шейки матки в процессе малигнизации / И. А. Яковлева, А. П. Чёрный, Э. Р. Ботнаръ. — Кишенёв : Штиинца, 1981.
15. Singer, A. Lower Genital Tract Precancer. 2nd ed. / A. Singer, J. M. Monaghan. — London : Blackwell Science, 2000.
16. Jordan, J. A. The Cervix. 2nd ed. / J. A. Jordan, A. Singer. — Oxford : Blackwell Publishing, 2006.
17. Меркулов, Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. — Ленинград, 1969.
18. Kurman, R. J. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Cervix / R. J. Kurman, M. B. Amin // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1999. — Vol. 123. — P. 55–61.
19. Чигринцев, О. В. Этиологические и патогенетические аспекты оптимизации и диагностики хронических цервицитов : дис. ... канд. мед. наук / О. В. Чигринцев. — Челябинск, 2004. — 175 с.
20. Смирнова, М. Ю. Количественная иммуногистохимия: оптимизация анализа экспрессии сигнальных молекул в миометрии / М. Ю. Смирнова, Л. Х. Джемлиханова, И. Н. Костючек [и др.] // Архив патологии. — 2010. — Т. 72, вып. 4. — С. 51–55.
21. Олина, А. А. Вирусно-бактериальные инфекции и патология шейки матки / А. А. Олина // Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее : материалы Междунар. науч.-практ. конф. — М., 2008. — С. 104–105.

22. Zheng, M. J. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology / M. J. Zheng, H. L. Zhao, J. P. Di // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. — 2010. — Vol. 45, № 6. — P. 424–428.

23. Андосова, Л. Д. Исследование биоценозов урогенитального тракта у женщин с патологией шейки матки / Л. Д. Андосова // *Уральский мед. журнал*. — 2011. — № 3. — С. 22–25.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕМЕНТОВ ПАРАКАНКРОЗНОЙ ЗОНЫ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ С МЕСТНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Е. Л. Казачков, А. Ю. Шаманова

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Изучению роли и значения противоопухолевой защиты в возникновении и развитии рака посвящены многие исследования [1, 2]. При этом строгий учет характера эпителиально-стромальных взаимоотношений, являющихся важнейшей биологической особенностью опухолевой прогрессии, определяет особую теоретическую и прикладную значимость комплексной морфологической оценки паренхимы и стромы опухоли [3, 4]. Параканкротическая зона, представляя собой непосредственное микроокружение опухоли, в структурном отношении остается недостаточно изученной, а вопрос о характере участия ее основных элементов в течении и прогрессии опухолевого процесса до сих пор остается далеким от разрешения. Следует отметить, что сегодня особое значение придается исследованию микроциркуляции и процессов ангиогенеза в новообразовании, а также выраженности и качественного состава инфильтрации в зоне воспалительно-клеточного демаркационного вала [5]. Так, Н. Н. Тупицын [6] установил, что у онкологических больных рост злокачественных новообразований сопровождается снижением среди клеток демаркационного отграничения опухоли уровня естественных киллеров, Т-хелперов и увеличением количества Т-супрессоров. По нашим данным [7], микроокружение местнораспространенных ($T_{1-3}N_0M_0$) плоскоклеточных карцином гортани разнообразно по составу, клеточной плотности и зависит от степени дифференцировки опухоли. Однако результатов комплексного изучения элементов микроокружения опухолевой ткани при раке гортани в доступной литературе нам встретить не удалось.

В связи с изложенным **целью** настоящего исследования явилась качественно-количественная характеристика лимфоцитарного компонента параканкротической зоны с оценкой плотности распределения микроциркуляторного русла в местнораспространенных плоскоклеточных карциномах гортани ($T_{1-3}N_0M_0$) высокой степени дифференцировки (G1).

Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала, полученного в процессе хирургического лечения рака гортани (ларингэктомия) от 27 пациентов без предшествующей лучевой терапии в ГБУЗ «ЧОКОД» за период 2013–2014 гг. Среди больных было 23 мужчины (средний возраст — $54,7 \pm 3,4$ года) и 4 женщины (средний возраст — $50,7 \pm 2,5$). В ходе предоперационного обследования больных и исследовании биопсийного материала из опухоли гортани гистологически была верифицирована плоскоклеточная карцинома высокой степени дифференцировки (G1). Обзорная микроскопия проводилась в окрасках гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Сосуды микроциркуляторного русла параканкротической зоны выявляли иммуногистохимически с помощью моноклональных антител (МКАТ) к CD34 (clone QBEnd 10; Dako, Denmark). Иммунофенотипирование клеток демаркационного и параваскулярного инфильтратов осуществлялось с помощью МКАТ к CD4 (clone 4B12), CD7 (clone CBS.37), CD8 (clone C8/144B), CD56 (clone 123C3), CD20 (clone L26) (Dako, Denmark). Иммуногистохимическое исследование проведено на Autostainer Plus (Dako, Denmark). Обработка материала выполнена с использованием Target Retrieval Solution в PTLINK (Dako, Denmark) при условиях 97°C в течение 20 мин.

Наблюдения были разделены на три группы в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса. Первую группу составили 8 (30 %) случаев местнораспространенного рака гортани I клинической стадии ($T_1N_0M_0$), во вторую вошли 9 (33 %) случаев II клинической стадии ($T_2N_0M_0$), в третью — 10 (37 %) случаев III клинической стадии ($T_3N_0M_0$).

Особенности инфильтрации лимфоцитами и представительства сосудистого компонента параканкротической зоны оценивались нами с помощью микроскопа Leica путем изучения нескольких полей зрения перитуморозного инфильтрата при увеличении ок.10 х об.40 с подсчетом изучаемых параметров на 300 клеток инфильтрата. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0, программы Microsoft Office Excel. Для обнаруже-

ния различий в количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Достоверность различий выявляли при $p < 0,05$.

При оценке клеточного состава демаркационного воспалительного параканкрозного инфильтрата нами установлено, что в полиморфноклеточном окружении преобладали В-лимфоциты (CD20-позитивные клетки), иногда с тенденцией к образованию фолликулоподобных структур без герминативных центров.

Плотность клеточного инфильтрата в непосредственной близости к опухолевой ткани определялась нами как высокая, однако по ходу удаления от опухолевых разрастаний она уменьшалась прямо пропорционально расстоянию от тяжелой новообразования. При иммуногистохимическом исследовании лимфоцитарного компонента параканкрозного инфильтрата установлено (табл. 1), что с изменением клинической стадии опухолевого процесса (от I к III клинической стадии) количество CD4- и CD7-позитивных лимфоцитов увеличивалось. При этом наблюдалась выраженная очаговая и диффузная инфильтрация этими клетками не только параканкрозной зоны, но и стромы самой опухоли. Наряду с этим клеточная плотность CD8- и CD56-лимфоцитов была выше при III клинической стадии, однако уже без тенденции к распространению Т-клеточного инфильтрата в строму новообразования. Вокруг сосудов микроциркуляторного русла параканкрозной зоны располагались преимущественно цитотоксические Т-лимфоциты (CD8-позитивные клетки) и естественные киллеры (CD56-позитивные клеточные элементы), причем в большей степени при II и III клинических стадиях, иногда с тенденцией к образованию периваскулярных муфт.

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования CD4- CD7- CD8- CD56-позитивных лимфоцитов в параканкрозной зоне при различных клинических стадиях местнораспространенного рака гортани

Иммунофенотипированные клетки	I стадия (T ₁ N ₀ M ₀) n = 8	II стадия (T ₂ N ₀ M ₀) n = 9	III стадия (T ₃ N ₀ M ₀) n = 10
CD4-позитивные лимфоциты	40,4 ± 3,4	43,4 ± 2,6	87,2 ± 3,3*
CD7-позитивные лимфоциты	33,3 ± 2,1	35,1 ± 2,7	80,1 ± 2,4*
CD8-позитивные лимфоциты	30,2 ± 4,4	60,4 ± 2,8	83,5 ± 2,2*
CD56-позитивные лимфоциты	25,7 ± 1,8	28,3 ± 4,2	31,2 ± 2,6
Примечание: n — число пациентов; * — достоверность различий между группами III и II соответственно, $p < 0,05$.			

Распределение артериол, капилляров и венул в параканкрозной зоне характеризовалось преимущественным расположением их на границе с опухолью, наличием мелких сосудистых сетей на более ранних клинических стадиях опухолевого процесса (I и II) и более петлистых широкопросветных густых сетей при III клинической стадии.

Таким образом, нами установлена взаимосвязь между размерами опухоли (клинической стадией рака) и плотностью микроциркуляторного русла в параканкрозной зоне, а также с интенсивностью и плотностью лимфоцитарной инфильтрации. Чем менее распространен опухолевый процесс (I и II клинические стадии рака гортани), тем слабее выраженность диффузно-очаговой лимфоцитарной инфильтрации с тенденцией преобладающей локализации элементов инфильтрата на границе между клетками новообразования и параканкрозной зоной. С изменением клинической стадии от I к III определяется увеличение клеточной плотности лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухолевого узла с миграцией Т-клеток-хелперов на границу параканкрозной зоны и опухоли с их проникновением в строму новообразования. Не найдено достоверных различий в количестве CD4- и CD7-позитивных лимфоцитов при I и II клинической стадии рака гортани высокой степени дифференцировки (G1). Вместе с тем Т-цитотоксические клетки и естественные киллеры группируются преимущественно на границе с опухолью, формируя очаги, «гнездные» скопления с минимальной тенденцией к проникновению в пласты опухолевых клеток.

Начальная клиническая стадия плоскоклеточной ороговевающей карциномы гортани характеризуются наличием в параканкрозной зоне тонких, слабопетлистых артериоло-венулярных сосудистых сетей с точечными мелкими просветами. Сосуды микроциркуляторного русла локализуются преимущественно на границе опухоли и параканкрозной зоны. На более поздних клинических ста-

диях местнораспространенного рака гортани (II и III стадия) наблюдается увеличение плотности сосудов микроциркуляторного русла в зоне демаркации, диаметра их просветов, а также наличием вокруг сосудов цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, иногда с тенденцией к образованию периваскулярных муфт.

Список литературы

1. Новицкий, В. В. Патофизиология / В. В. Новицкий, Е. Д. Гольдберг, О. И. Уразова. — М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — Гл. 13. — С. 476–514.
2. Абелев, Г. И. Иммунология опухолей человека / Г. И. Абелев // Природа. — 2000. — № 2. — С. 20–25.
3. Аничков, Н. М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н. М. Аничков, И. М. Кветной, С. С. Коновалов. — СПб. : Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004. — 224 с.
4. Данилова, И. А. Морфологические особенности паренхиматозного компонента основных гистологических форм рака желудка / И. А. Данилова // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. — 2011. — № 1. — С. 8–13.
5. Крючков, А. Н. Неоангиогенез и плотность сети микрососудов в раке молочной железы / А. Н. Крючков, Г. Г. Фрейнд // Архив патологии. — 2008. — Т. 70, вып. 1. — С. 62–65.
6. Тупицын, Н. Н. Иммунофенотип рака молочной железы. Рак молочной железы / под ред. Н. Е. Кушлинского, С. М. Портного, К. П. Лактионова. — М. : РАМН, 2005. — С. 174–197.
7. Казачков, Е. Л. Особенности лимфоцитарного состава микроокружения опухоли при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортани различных степеней дифференцировки / Е. Л. Казачков, А. Ю. Шаманова, А. Б. Семенова // Материалы научно-практической патологоанатомической конференции Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов, России и СНГ. — Челябинск, 2014. — С. 33–35.

МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Э. А. Казачкова, И. Г. Хелашвили, Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, Л. Е. Мирошниченко

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Рецептивность эндометрия — комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия, определяющий способность его к имплантации, процесс сложной интеграции и многоуровневого «диалога» между эндометрием и эмбрионом в специфический период «окна имплантации». Потеря эндометрием рецептивности влечет за собой срыв имплантации или развитие ее патологических вариантов.

Продолжительность «окна имплантации» у человека составляет в среднем 4 дня: с 6-го по 8–10-й день после пика секреции лютеинизирующего гормона, или 20–24-й день цикла (при 28-дневном менструальном цикле).

При открытии «окна имплантации» в эндометрии усиливается экспрессия около 395 генов (ApoE, PLA2) и снижается экспрессия 186 генов (ITF, различные протеазы, внеклеточные матричные белки и др.)

Среди протеомных маркеров, связанных с рецептивностью эндометрия, выделяют различные молекулы адгезии, факторы роста, цитокины и рецепторы: семейство IL-1, LIF и LIF-R, $\alpha V\beta 3$, TNF- α , IFN- γ и др. Из них наиболее изученным является лейкоингибирующий фактор (LIF) — член семейства интерлейкина-6. Максимальная его экспрессия в эндометрии наблюдается на 20-й день цикла.

«Окно имплантации» в эндометрии соответствует средняя стадия фазы секреции. Эндометрий может обладать рецептивными свойствами только в том случае, если молекулярные маркеры рецептивности выявляются точно в среднюю стадию фазы секреции менструального цикла.

Одним из ключевых ультраструктурных образований, участвующих в формировании рецептивности, являются пиноподии. Это микроскопические выпячивания в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия, образующиеся на месте микроворсинок в «окно имплантации» и выступающие в полость матки. Предполагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоциты располагаются на поверхности пиноподий, где также концентрированно экспрессируется LIF.

Эстрадиол и прогестерон регулируют большинство идентифицированных маркеров «окна имплантации» (пиноподии, LIF и др.). Поскольку действие стероидных гормонов осуществляется путем

связывания со специфическими ядерными рецепторами, любой дисбаланс в экспрессии стероидных рецепторов может привести к нарушению морфофункциональных свойств эндометрия, его рецептивности. Поэтому определение уровня эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в среднюю стадию фазы секреции позволяет дополнить морфологическое исследование эндометрия, оценить его рецептивность. В норме показатель соотношения PR/ER в строме колеблется от 2 до 4.

В среднюю стадию фазы секреции наблюдается физиологическое снижение уровня ER в эндометрии. Это — критическое событие, освобождающее от подавляющего влияния определенные гены и обеспечивающее сигнал для начала внутриматочной рецептивности. Гиперэкспрессия ER в среднюю стадию фазы секреции вызывает нарушение экспрессии биологических маркеров имплантации, нарушает рецептивность эндометрия.

В настоящее время активно обсуждается роль различных патологических процессов, способных повлиять на рецептивность эндометрия. Среди следует особо выделить хронический эндометрит (ХЭ). Это клиничко-морфологический синдром, при котором в результате повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию слизистой оболочки матки, что приводит к стойкому нарушению менструальной и генеративной функций. Частота встречаемости ХЭ в популяции составляет 2,6–51 %. Причем среди этих женщин бесплодны 60,4 %, а неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов отмечены у 37 %. В 2006 г. FIGO уравнила понятия «неразвивающаяся беременность» и «хронический эндометрит».

Проблеме ХЭ посвящены многие фундаментальные исследования, однако состояние рецептивности при ХЭ остается мало изученным.

Целью исследования явилась оценка рецептивности эндометрия у женщин с ХЭ на основании изучения структурных особенностей поверхностного эпителия, характера экспрессии к стероидным гормонам и LIF в период «окна имплантации».

Осуществлен анализ морфологического состояния эндометрия у 76 пациенток (основная группа), страдающих ХЭ, и 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования семьи, которые составили группу сравнения.

Обследование пациенток проводили по единой схеме, включающей анализ жалоб, анамнеза, общепринятые клинические и лабораторные, а также специальные методы исследования. Последние включали комплекс методов диагностики генитальной инфекции (ПЦР, микроскопия, культуральный метод), морфологические методы исследования эндометрия, полученного путем пайпель-биопсии на 7–8-й день после овуляции. Все пациентки находились в репродуктивном возрасте, имели овуляторный менструальный цикл, нормальный уровень гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, стероидных гормонов яичников, гормонов надпочечников, щитовидной железы в сыворотке крови.

В биоптатах эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении светового микроскопа $\times 600$ подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии.

Для суждения о состоянии стероидной рецепции эндометрия определяли процент клеток желез и стромы, экспрессирующих ER и PR (ER — clone 6F11, r. t. u; PR — clone 1A6, r. t. u.) с помощью метода гистологического счета HISTOSCORE с вычислением прогестерон-эстрогенового индекса (PR/ER). Для этого использовали формулу: $HS = 1a + 2b + 3c$, где a — % слабо окрашенных клеток, b — % умеренно окрашенных клеток, c — % выражено окрашенных клеток; 1, 2, 3 — степень выраженности экспрессии, выраженная в баллах. Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в баллах следующим образом: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 — слабая экспрессия, 101–200 — умеренная экспрессия, 201–300 — выраженная экспрессия. Для выявления экспрессии LIF использовали первичные поликлональные кроличьи антитела к LIF (LIF clone — RB21725). Результаты исследования экспрессии LIF полуколичественным методом в баллах по общепринятой методике: отсутствие иммуноокрашенных клеток (–) — 0 баллов; менее 5 % иммуноокрашенных клеток (±) — 0,5 балла; менее 20 % иммуноокрашенных клеток (+) — 2 балла; от 20 до 40 % окрашенных клеток (++) — 4 балла; более 40 % окрашенных клеток (+++) — 6 баллов.

Сравнение между группами проводили непараметрическими статистическими методами с использованием критерия Манна — Уитни.

Группы обследованных женщин были сопоставимы по характеру менструальной функции, сексуальному дебюту, количеству родов и абортгов, характеру контрацептивного поведения. Каждая третья пациентка основной группы имела те или иные гинекологические заболевания в анамнезе, преимущественно осложненную эктопию цилиндрического эпителия шейки матки и хронический цервицит, ХЭ и сальпингоофорит, инфекции, передающиеся половым путем.

При исследовании ткани эндометрия наличие различных микроорганизмов выявлено в 100 % случаев основной группы. Хламидийная инфекция выделена в эндометрии у 23,7 %, уреоплазменная и микоплазменная инфекция — у 50 %, вирусная инфекция — у 49 %, аэробные и неспорообразующие анаэробные бактерии обнаружены у 31,6 %. Следует отметить, что в эндометрии микроорганизмы выявлялись чаще, чем в цервикальном канале, что свидетельствует о необходимости идентификации возбудителей непосредственно в слизистой оболочке матки. Моноинфекция в эндометрии была зарегистрирована у 44,7 % женщин основной группы.

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия показало, что у всех женщин основной группы имеются структурные изменения слизистой оболочки матки, характерные для ХЭ. При этом степень активности воспалительного процесса в группах наиболее часто была низкой либо умеренной.

В группе сравнения во всех биоптатах эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции менструального цикла. Число поверхностных эпителиоцитов, имеющих апикальные выпячивания цитоплазмы (пиноподии), колебалось от 65 до 80 % (в среднем — $69,3 \pm 2,1$). Среднее значение уровня PR рецепторов в поверхностном и железистом эпителии составило $124,8 \pm 8,3$ балла, в клетках стромы — $212,3 \pm 14,5$ балла. Одноименные значения параметров экспрессии ER оказались равными $60,8 \pm 4,5$ и $96,4 \pm 5,3$ балла соответственно. Соотношение PR/ER во всех наблюдениях группы сравнения было больше двух: для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез средний показатель PR/ER-индекса составил $2,1 \pm 0,1$, для клеток стромы — $2,2 \pm 0,1$. Кроме того, отмечена высокая степень экспрессии в покровном эпителии цитокина LIF (5–6 баллов).

У женщин с ХЭ эндометрий находился преимущественно в ранней стадии фазы секреции, реже — в средней стадии. Уровень поверхностных эпителиоцитов с пиноподиями был достоверно ниже (средний показатель $37,5 \pm 2,1$; $p < 0,01$), что мы связываем с альтеративными изменениями покровных клеток различной степени выраженности, обусловленными активным ХЭ. При этом обнаружено уменьшение высоты покровного эпителия и его объемной плотности ниже контрольных значений, а также нарушение дифференцировки эпителиоцитов в виде резкого снижения числа реснитчатых клеток и повышения количества активно секретирующих эпителиальных элементов. Наблюдалось увеличение уровня экспрессии ER в покровном и железистом эпителии (в среднем $102,5 \pm 6,8$ балла; $p < 0,01$), а также в клетках стромы ($110,2 \pm 8,3$ балла; $p > 0,05$). Интенсивность экспрессии PR, напротив, достоверно снизилась относительно одноименных показателей группы сравнения как в покровном эпителии и glanduloцитах желез (в среднем $104,7 \pm 5,5$ балла; $p < 0,01$), так и в клетках стромы ($178,5 \pm 11,3$ балла; $p < 0,01$). Соотношение PR/ER в наблюдениях основной группы уменьшилось и во всех случаях было меньше двух: средний показатель PR/ER-индекса для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез составил $1,1 \pm 0,09$, для клеток стромы — $1,6 \pm 0,1$. Экспрессия цитокина LIF в этой группе уменьшилась до 1–2 баллов.

Таким образом, у пациенток с ХЭ наблюдается расстройство рецептивности эндометрия, включающее повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», снижение экспрессии LIF и гиперэкспрессию ER. Это может лежать в основе нарушения репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ИНФИЛЬТРАТА И АТИПИЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ АТИПИЧНОЙ МЕЛКОАЦИНАРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. А. Казмирова, И. Р. Юсупова

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, кафедра патологической анатомии,
г. Челябинск

Гистологическая диагностика доброкачественных, пограничных и злокачественных новообразований, выполняемая при исследовании биоптатов предстательной железы, нуждается сегодня в повышении доказательности морфологических заключений. Большую трудность для патологоанатомов составляет дифференциальная диагностика аденокарциномы с атипичной мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы, так как от окончательного заключения зависит метод лечения пациента. Ввиду отсутствия точных диагностических критериев необходимо искать новые подходы к изучению характерных морфологических признаков. Эти подходы могут быть разработаны на основе широкого использования методов количественной патологической анатомии [1]. Следует

сказать, что дифференциальная диагностика атипичной мелкоацинарной пролиферации и аденокарциномы с различной степенью дифференцировки нередко оказывается затруднительной, так как гистологические препараты изготавливаются из небольшого по объему кусочка железы, срез которой иногда бывает недостаточно представительным по отношению к развивающемуся в ней патологическому процессу. При обычной диагностике, выполняемой по гистологическим срезам, окрашенным гематоксилином и эозином («золотой стандарт»), патологоанатому сложно судить о клеточном составе опухоли. Поэтому возникает необходимость дополнительных дорогостоящих иммуногистохимических и других исследований. Учитывая состояние проблемы, подчеркнем, что объективизация микроскопической диагностики преимущественно должна базироваться на данных морфометрического исследования. Применение окулярных стереометрических сеток позволяет, в частности, определять объемные соотношения различных гистологических элементов в срезах биоптата.

Цель исследования — дать морфометрическую оценку клеточного состава инфильтрата и определить количество атипичных клеток в биоптатах предстательной железы при атипичной мелкоацинарной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы.

Материал и методы исследования. Исследовано 15 биоптатов предстательной железы с аденокарциномой — первая группа и 15 биоптатов с атипичной мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы — вторая группа с учетом рекомендации Международной гистологической классификации, предложенной экспертами ВОЗ под руководством F. K. Mastofi (1980), а также Классификацией опухолей ВОЗ (2004): гистологический тип, степень дифференцировки. Морфологическая оценка степени злокачественности осуществлялась по Глисону (1996). Биоптаты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (в термостате при температуре 37–40 °С). После обезвоживания в спиртах восходящей крепости объекты помещали в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 8 мкм. Для гистологического и морфометрического исследований срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрическом исследовании использовали окулярную стереометрическую сетку Автандилова, содержащую 100 тест-точек [1, 2]. Проводили подсчет точек, совпадающих с изучаемыми гистологическими структурами на срезе ткани, и по 20 полям зрения микроскопа определяли количество атипичных ядер и клеток воспалительной инфильтрации. Для статистической обработки материала использован статистический пакет лицензионных программ Microsoft Excel, Statistica 6,0 для операционной системы Windows XP. Учитывая, что распределение не являлась нормальным, применяли медиану и интерквартильный размах. Вариационный анализ осуществляли с помощью критерия Манна — Уитни — для двух независимых выборок (при сравнении количественных параметров). Для выяснения корреляционных взаимосвязей ряда показателей — линейный коэффициент корреляции (r) [4]. Статистическое измерение связи (силы и направления) проводилось путем вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (ρ). Коэффициент равен +1,0 при прямой связи, -1,0 — при обратной связи, 0 — в отсутствии связи. Сила корреляционной связи оценивалась качественно: $\rho = 0,0...-0,25$ и $\rho = 0,0...0,25$ — отсутствие связи или слабая связь; $\rho = 0,26...0,5$ (-0,26...-0,5) — умеренная связь; $\rho = 0,51...0,75$ (-0,51...-0,75) — средняя связь; $\rho = 0,76$ и более (-0,76...) — сильная связь. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Просмотр микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axioscop 40 (Carl Zeiss Jena, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение. При морфологическом исследовании данных групп отмечено, что воспалительно-клеточная инфильтрация лимфоцитарного характера встречается преимущественно при атипичной мелкоацинарной пролиферации — в трех случаях и в одном случае при аденокарциноме. Так, в результате морфометрического исследования отмечено, что в клеточном составе инфильтрата при атипичной мелкоацинарной пролиферации преобладали лимфоциты — $Me = 140,5$ (50–260), при аденокарциноме их было значительно меньше — $Me = 1$ (1–5). Лейкоцитарная инфильтрация в виде сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в обеих группах обнаружена в единичных случаях. Нейтрофильные гранулоциты при атипичной мелкоацинарной пролиферации в воспалительном инфильтрате содержались в гораздо меньшем количестве, чем лимфоциты — $Me = 13$ (8–14). Однако их число было все-таки больше, чем в биоптатах при аденокарциноме 2 (2–6). Из сочетанной патологии в тканевых образцах выявлена лишь доброкачественная гиперплазия предстательной железы, причем при атипичной мелкоацинарной пролиферации несколько чаще, чем при аденокарциноме (2 и 1 случай соответственно). При вычислении коэффициента корреляции выявлено, что чем больше атипичных клеток при атипичной мелкоацинарной пролиферации, тем более выражена лимфоцитарная инфильтрация ($p = 0,000000000003$), но менее выражена инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами ($p = 0,0002$). При аденокарциноме выявлена данная корреляция: чем больше атипичных клеток в исследуемых полях зрения, тем менее выражена инфильтрация как лим-

фоцитами ($p = 0,00000000004$), так и нейтрофильными гранулоцитами ($p = 0,000001$), а также чем больше атипичных клеток, тем меньше клеток с доброкачественной гиперплазией ($p = 0,0000000000003$). Сочетанная патология в виде доброкачественной гиперплазии предстательной железы составила $Me = 25$ (1–55) при атипичной мелкоацинарной пролиферации и $Me = 10$ (6–12) при аденокарциноме, что подтверждают и литературные источники, где доброкачественная гиперплазия предстательной железы и атипичная мелкоацинарная пролиферация сочеталась в более 50 % исследуемых больных, а с аденокарциномой предстательной железы — лишь в единичном случае [4]. Морфометрическое исследование количества атипичных клеток выявило такие данные: при атипичной мелкоацинарной пролиферации $Me = 55,5$ (2–204), при аденокарциноме $Me = 177$ (2–383). Таким образом, достоверно большее количество атипичных клеток регистрировалось при аденокарциноме, чем при атипичной мелкоацинарной пролиферации ($p = 0,00000005$).

Выводы. При атипичной мелкоацинарной пролиферации отмечается большая выраженность лимфоцитарного компонента в воспалительно-клеточном инфильтрате, чем при аденокарциноме предстательной железы, но количество атипичных клеток в биоптатах при аденокарциноме, напротив, статистически достоверно превышает данное значение при атипичной мелкоацинарной пролиферации.

Дополнение морфологического исследования биоптата морфометрическим способом позволяет выявить и сформировать группу риска по раку предстательной железы в сомнительных случаях, что имеет важную прогностическую и диагностическую ценность.

Список литературы

1. Автандилов, Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 1984. — С. 286.
2. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии : учеб. пособие / Г. Г. Автандилов. — М. : Медицина, 2002. — С. 238.
3. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М. : Медиа Сфера, 2001. — С. 392.
4. Федорина, Т. А. Особенности диагностики рака простаты по биопсийному материалу / Т. А. Федорина, С. В. Полетаева // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — Т. 9 — С. 632–636.

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ В СТРУКТУРЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА ПО ДАННЫМ ПРОЗЕКТУР ГОРОДА МАГНИТОГОРСКА ЗА 2012–2014 гг.

С. Г. Каунова¹, А. А. Бобылев¹, А. В. Гаврилов¹, В. М. Горшенёва², А. М. Колесов³

¹Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская больница № 1 им. Г. И. Дробышева»,

²автономная некоммерческая организация «Центральная медико-санитарная часть»,

³муниципальное учреждение здравоохранения «Городская больница № 3»,

г. Магнитогорск

Алкогольная болезнь (АБ) на современном этапе рассматривается как группа нозологических форм, при которых стадийно взаимосвязаны патологические изменения в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляции до полиорганной патологии, вызванные действием этанола. Патогенез АБ складывается из 3 стадий.

1-я стадия — повторные эпизодические употребления алкоголя с острыми алкогольными интоксикациями. В этот период еще нет выраженных клинических проявлений болезни, но уже появляются изменения в так называемых органах-мишенях. Поскольку алкоголь является мембранным ядом, то патологические изменения начинаются с микроциркуляторного русла. Запускается каскадный характер повреждения на уровне клеточных структур, носящих обратимые дистрофические изменения (в центральной нервной системе, миокарде, печени).

2-я стадия — пьянства без зависимости от алкоголя. На этой стадии психосоматические патологические изменения также могут быть обратимыми. В органах и системах развиваются и прогрессируют дистрофические, атрофические и склеротические процессы. Именно на этой стадии больные начинают обращаться к врачам разных специальностей в зависимости от клинических проявлений.

По мере декомпенсации компенсаторных возможностей организма развивается психическая и физическая зависимость от алкоголя, а в органах и системах — необратимые морфологические изменения. Алкогольная болезнь переходит в 3-ю стадию — алкоголизма.

Смерть от алкогольной болезни может наступить в любую из стадий. На 1-й стадии, как правило, это умершие с отравлением этанолом и его суррогатами. Это прерогатива судебно-медицинской экспертизы. А со смертью от алкогольной болезни 2-й и 3-й стадий без признаков отравления имеем дело мы — врачи-патологоанатомы. Требования к написанию патологоанатомического диагноза всем известны, изложены в сборнике нормативно-методических документов.

Таким образом, алкогольная болезнь — это групповое понятие, это типичное системное заболевание, при котором в разной степени и разнообразных сочетаниях поражаются различные органы и системы, а клинико-морфологические проявления болезни позволяют выделять органы-мишени как нозологические единицы. Коды нозологических форм при алкогольной болезни отражены в различных классах МКБ 10.

Цель работы. Анализ частоты летального исхода от алкогольной болезни по результатам вскрытий 3 прозектур города Магнитогорска.

Материалы и методы. Исследование базировалось на данных патологоанатомических протоколов вскрытий за 2012–2014 гг. следующих прозектур: МУЗ Городская больница № 1 им. Г. И. Дробышева, АНО ЦМСЧ и МУЗ Городская больница № 3. За этот период было проведено 1753 аутопсии.

Результаты и обсуждения. В нашем городе с алкогольной болезнью дело обстоит следующим образом. За период 2012–2014 гг. в патологоанатомических отделениях города была проведено 1753 аутопсии. Из них в качестве основного заболевания — первоначальной причины смерти и 2, 3 заболевания в полипатии одна из нозологических форм алкогольной болезни была выставлена в 173 случаях, что составляет 9,8 %.

В качестве фонового заболевания алкогольная болезнь (ее варианты) выставлена в 109 случаях смерти — 6,1 %. В качестве сопутствующего заболевания — в 67 случаях смерти (5,6 %).

Таким образом, в 349 случаях смерти алкогольная болезнь (ее нозологические варианты: хронический алкоголизм, пагубное употребление алкоголя, алкогольная кардиомиопатия, алкогольный цирроз печени в стадии декомпенсации, хронический алкогольный панкреатит в стадии обострения) фигурирует в той или иной рубрике патологоанатомического диагноза, что составляет 20 %.

Данные по половой и возрастной характеристике также неутешительны. В выделенной группе умерших 1/3 составляют женщины (мужчины — 263 умерших, женщины — 85 умерших). Возрастная категория больных, у которых алкогольная болезнь непосредственно или опосредованно (утяжеляла заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания) явилась причиной смерти, занимает преимущественно трудоспособный возраст. Умерших мужчин трудоспособного возраста — 217 (82,3 %). Умерших женщин трудоспособного возраста — 75 (88,2 %).

Выводы. Россия занимает 4-е место в мире по употреблению алкоголя на душу населения в год (15,7 литра). От случайного отравления алкоголем ежегодно в стране умирает более 3 тысяч человек, а от болезней, связанных со злоупотреблением алкоголем, — более 75 тысяч в год. Зависимость от алкоголя, как в России, так и в Челябинской области, приобрела эпидемический характер и представляет серьезную угрозу нации, она вносит значительный вклад в повышение общей заболеваемости населения и преждевременной смертности.

Городское население города Магнитогорска составляет 414 тысяч человек, мужское население — 188 тысяч человек, женское — 226 тысяч. Из этого числа трудоспособного возраста — 240 тысяч человек (59,4 %). Магнитогорск — молодой город, и, по данным настоящего исследования, в каждом 5-м случае смерти алкогольная болезнь сыграла свою фатальную роль.

Список литературы

1. Патологическая анатомия : национальное руководство / гл. ред. М. А. Пальцев, Л. В. Кактурский, О. В. Зайратьянц. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1264 с.
2. Библиотека патологоанатома. Научно-практический журнал. Санкт-Петербург. 2008. Вып. 92. С. 1–32.

МОРФО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ОПЕРАЦИЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

А. Е. Каюкова¹, Н. Р. Шабунина-Басок^{1,2}

¹ ФБГУ «НИИ ОММ» МЗ РФ, Лаборатория патоморфологии и цитодиагностики,
г. Екатеринбург, Россия;

² ГБОУ ВПО УГМУ, кафедра патологической анатомии,
г. Екатеринбург, Россия

Современные медицинские технологии позволяют проводить эндоскопические операционные вмешательства, способные минимизировать травматическое воздействие на ткани и, как следствие, обеспечить наибольшую сохранность органа. Однако данные методы не распространяются на наиболее часто применяемый способ оперативного родоразрешения — кесарево сечение (КС). Сегодня основное направление совершенствования указанного вмешательства касается, главным образом, косметического эффекта (применение новых шовных материалов, щадящие способы разрезов тканей передней брюшной стенки...). При этом объем и характер повреждающего воздействия непосредственно на ткани миометрия практически остаются неизменными.

Между тем, частота оперативного родоразрешения в последние годы резко возросла и, по данным ряда авторов, составляет до 60 % в крупных перинатальных центрах. Необходимо отметить, что среди женщин, завершивших беременность оперативным путем, значительную часть составляют пациентки с повторным чревосечением, у которых единственным показанием к операции становится наличие кесарева сечения в анамнезе.

Круг проблем, возникающих в связи с травматизацией матки и формированием в ней рубцовой ткани, достаточно широк — от своевременной диагностики несостоятельности рубца до изучения воздействий операций КС на фето-плацентарный комплекс при вынашивании последующих беременностей. Формирование рубца миометрия с морфологической точки зрения обладает определенными особенностями, влияющими на характер репаративного процесса. Так, разрез и последующее ушивание миометрия матки происходят на фоне гестационной гипертрофии утеромиоцитов и лакунарной трансформации сосудистого русла. Репарация ткани матки в послеродовый период осуществляется в условиях инволюции миометрия и обратного развития кровеносного микроциркуляторного русла. В дальнейшем, после завершения репаративного процесса, на указанном этапе вопрос о морфофункциональной полноценности рубца и окружающего миометрия может возникнуть при планировании или реализации последующей вынашиваемой беременности.

Направленность исследования рубцовой ткани миометрия со стороны клиницистов проявляется в оценке монолитности плодовместилища. Однако данных о морфофункциональных изменениях матки после повторных операций КС на сегодня имеется крайне мало. Использование неинвазивных методов диагностики посредством компьютерной томографии в сочетании с традиционными морфологическими методами исследования открывает новые возможности в изучении указанного процесса.

Цель исследования. Изучить морфо-инструментальные параллели для оценки функционального состояния миометрия после повторных оперативных родоразрешений.

Материалы и методы. Для проведения комплексного исследования (методами морфологии, УЗИ, магнитно-резонансной томографии — МРТ) были выбраны рубцы миометрия, полученные после родоразрешения 52 женщин, имевших в анамнезе операции КС, осуществлявших лечение в НИИ «Охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ, г. Екатеринбург.

В состав основной группы «I» вошли 32 беременные женщины, имевшие рубец на матке после предыдущего родоразрешения. Из них были сформированы две подгруппы: Ia — 23 женщины с единичным эпизодом КС и Ib — 9 женщин с повторяющимися КС. Группу контроля II составили 20 женщин, не имевших в анамнезе оперативных родов. Критериями включения материалов в исследование были: со стороны матери — одноплодная беременность в доношенном сроке, отсутствие у беременных соматических заболеваний и гестационных осложнений в стадии декомпенсации; со стороны матки — отсутствие пороков развития, опухолей миометрия и рубцов от других операций по типу миомэктомии; со стороны последа — отсутствие аномалий развития и признаков преждевременной отслойки, индекс амниотической жидкости в пределах нормы; со стороны плода — головное предлежание в родах, живорождение.

Комплекс исследований осуществлялся в два этапа: 1 — дородовый: анализ данных акушерского анамнеза матери; исследование матки и фето-плацентарного комплекса в брюшной полости

методом МРТ-томографии на аппарате General Electric Signa HD 1,5T, и УЗИ с доплерометрией на аппарате Voluson E8; 2 — послеродовый — морфологическое исследование иссеченного рубца и матки (в случае ее удаления).

В процессе изучения серии МР снимков брюшной полости и матки определялись 6 основных показателей: высота (вертикальная линия, лежащая между наиболее удаленными точками дна и нижнего маточного сегмента), ширина (горизонтальная линия, лежащая между наиболее удаленными точкам на правом и левом ребре), толщина (горизонтальная линия, лежащая между наиболее удаленными точкам на уровне проекции пупочной ямки матери). Толщина стенки матки оценивалась на трех уровнях: дно (наивысший и наиболее толстый участок), передняя стенка (на уровне пупочной ямки матери) и нижний маточный сегмент (средний показатель в области предлежания головки плода, вне рубца).

Морфологическое изучение матки и рубцовой ткани включало органометрию, макроскопическое описание и гистологическое исследование тканей. Подготовка и проводка операционного материала к гистологическому исследованию осуществлялась по общепринятым методикам. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также на эластике по стандартным протоколам. Обзорное микроскопическое исследование гистопрепаратов проводили на световом микроскопе AxioScore A1, оснащенном фотосистемой (производство Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение. На основании данных акушерского анамнеза установлено, что средний возраст женщин, чья беременность впервые завершилась операцией КС, составил 24,5 года. В среднем через 4,7 года в возрасте 29,2 года те же женщины поступили для повторного планового КС в связи с наличием рубца на матке. Третья операция КС зафиксирована у пяти из них при последующих беременностях через 3,3 года в среднем возрасте 32,5 года. В сравнении с ними средний возраст женщин группы контроля, вступивших в беременность и родоразрешенных через естественные родовые пути, составил 22,3 года. При анализе количественных показателей беременностей оказалось, что наибольшее число беременностей в Ib группе встречалось в 2,4 раза чаще, чем в Ia, и в 9 раз чаще, чем в группе контроля. Сходная тенденция была отмечена и в плане частоты искусственных абортов. Так, в Ib группе они были осуществлены в 2 раза чаще, чем в Ia, и в 3,4 раза чаще, чем в группе контроля. Указанная статистика свидетельствовала о временной последовательности возникновения и вынашивания беременностей и средней продолжительности периода между повторными операциями КС. Одновременно с этим она косвенно характеризовала состояние рубцовой ткани миометрия — ее готовность к последующему вынашиванию плода.

Результаты УЗИ и МРТ исследований матки показали, что в подгруппах основной группы рубцы были в 99,9 % однородными. Их средняя толщина составила от 4,2 до 5,3 см соответственно.

По данным МРТ органометрии вертикальный размер беременной матки в подгруппе Ia с одним рубцом и в группе контроля был практически одинаковым, а в подгруппе Ib на 8 мм меньше. При этом передне-задний и боковые размеры в подгруппе Ib были больше, чем в других группах. В результате сравнения метрических показателей была выявлена следующая тенденция: по мере увеличения числа операций КС матка сначала равномерно истончается, а затем происходит утолщение в области передней стенки и нижнего маточного сегмента (НМС); при этом уменьшается толщина дна матки. Представленные данные позволили предположить, что передняя стенка и НМС многократно оперированной матки становятся менее эластичными за счет распространенного фиброза, явившегося следствием длительного репаративного процесса. Указанные изменения толщины стенок матки на трех уровнях обуславливают вероятность неравномерного напряжения матки в различных ее отделах. В результате повышается риск нарушений родовой деятельности при родоразрешении через естественные родовые пути.

При гистологическом исследовании передней стенки и НМС пяти ампутированных маток, имевших рубцовые изменения после одной (матка Кювелера) или двух операций КС (4 случая: вращение и послеродовые кровотечения), были установлены следующие изменения. В стенке матки после одной операции КС ткань рубца представлена незначительным количеством соединительной ткани с четким отграничением от миометрия. В новообразованной ткани определялись немногочисленные тонкостенные сосуды среднего и мелкого калибра со слабовыраженной рассеянной лимфоцитарной инфильтрацией. Степень распространения фиброза носила ограниченный характер и была представлена небольшой полоской межпучковой стромы вокруг рубца. В стенках маток после неоднократных КС отмечалась неоднородность миометрия околорубцовой зоны за счет крупных тяжелей межпучковой фиброзированной ткани, содержащей единичные мелкие сосуды с пролиферирующим

эндотелием. Непосредственно сам рубец в зоне истончения был гиалинизирован. В одном из случаев в нем содержались клетки вневорсинчатого трофобласта. Сочетание диапедезных кровоизлияний, присутствие гемосидерофагов и очагово-диффузной лимфоцитарной инфильтрации свидетельствовало о наличии реактивного воспаления в ответ на повреждение.

При исследовании миометрия средней трети передней стенки матки с одним рубцом на тканевом и клеточном уровне значительных изменений обнаружено не было. Однако в матках с повторным КС отмечалось изменение соотношения утероиоцитов и соединительной ткани в пользу увеличения последней. Некоторые клетки миометрия были с признаками дистрофии; встречались единичные очаги миолиза.

Выводы:

1. При увеличении числа беременностей, сопровождающихся операциями КС, у женщин при последующих беременностях происходят изменения органомерических показателей матки в сторону уменьшения ее продольных и увеличения поперечных размеров.

2. Толщина передней стенки матки и НМС находится в прямой зависимости от числа перенесенных операций КС. Утолщение стенки матки указанной локализации сопровождается компенсаторным растяжением миометрия и его истончением в области дна матки.

3. В миометрии передней стенки матки при повторных повреждениях в ходе операции КС развиваются дистрофические и фибропластические изменения, формирующие участки со сниженной функциональной активностью. Это дает основания полагать, что выявленные процессы могут влиять как на характер течения инволюции матки в послеродовом периоде, так и на частоту возникновения осложнений во время родов.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ И ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

Н. А. Кирьянов¹, С. А. Суханов¹, Ю. В. Крылов², О. В. Лесничая³, С. Н. Рябов²

¹ ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ»,
г. Ижевск, Удмуртская Республика,

² УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,
г. Витебск, Республика Беларусь,

³ УО «Витебский государственный медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) сегодня занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин. По данным ВОЗ, в мире каждый год регистрируется 1 млн 200 тыс. новых случаев заболевания, и погибает более 500 тыс. женщин [1]. В настоящее время благодаря внедрению в медицинскую практику новых методов диагностики, скрининга, хирургического лечения, лекарственной и лучевой терапии, достижений в области генетики и молекулярной биологии РМЖ стало возможным сохранить и продлить жизнь женщинам с данным заболеванием. В последние годы введено в разряд рутинных методов диагностики иммуногистохимическое определение характера экспрессии рецепторов эстрогена (Er), прогестерона (Pg), белка HER2 и фактора пролиферации Ki67 в опухолевых клетках, т. к. наличие или отсутствие рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также HER2 и Ki67 определяет прогноз опухоли и ее чувствительность к гормональной или химиотерапии [2, 3]. Кроме того, благодаря современным молекулярно-биологическим исследованиям злокачественных новообразований стали известны ключевые звенья канцерогенеза, что позволило создать таргетные препараты, имеющие точную мишень воздействия [4].

Несмотря на достигнутые успехи, рост заболеваемости раком молочной железы и высокая смертность от этого заболевания делают актуальными исследования, посвященные проблеме эпидемиологии, биологии, генетики и морфологии данного заболевания. Исследования свидетельствуют о наличии региональной специфики распространенности РМЖ, что связывают с климато-географическими, социально-демографическими, гигиеническими и этническими особенностями [1].

В связи с этим **целью** нашей работы стал сравнительный анализ иммуногистохимических особенностей рака молочной железы в Удмуртской Республике (Российская Федерация) и Витебской области (Республика Беларусь).

Материал и методы. Были проанализированы результаты иммуногистохимического исследования рецепторов эстрогена (Er), прогестерона (Pg), белка HER2 в материале рака молочной же-

лезы за 2011, 2012 и 2013 гг. (по данным УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» (УЗ «ВОКПАБ») и данным БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер»), который был получен при оперативном удалении новообразований и взятии биопсий. Всего в Удмуртской Республике и Витебской области за 2011–2013 гг. было исследовано 1689 и 1532 случаев рака молочной железы соответственно. Учитывая то, что население в Удмуртской Республике составляет 1,517 млн человек [5], а в Витебской области — 1,202 млн человек [6], средняя заболеваемость на тысячу населения в год составила в Удмуртии — 0,37, в Витебской области — 0,43, что несколько выше, чем в Удмуртской Республике. За анализируемый период времени иммуногистохимическое исследование в Удмуртской Республике было выполнено в 790 случаях РМЖ, в Витебской области — в 996 случаях РМЖ по стандартной методике. Применялись антитела фирмы Dako к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (рабочее разведение 1 : 350, кроличьи; в 2013 году использовался готовый набор реагентов Dako Herceptest™, в УЗ «ВОКПАБ» использовался готовый набор реагентов Dako Herceptest™ на протяжении всего анализируемого периода), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные).

Результаты исследования. Полученные нами данные по двум анализируемым регионам за 2011–2013 гг. представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Иммунорфологическая характеристика рака молочной железы (количество случаев, %) в Удмуртской Республике за 2011–2013 гг.

Результаты ИГХ реакции	Негативная реакция	+	++	+++	Всего
Рецепторы к эстрогену	224 28,35 %	42 5,31 %	108 13,67 %	417 52,78 %	791
Рецепторы к прогестерону	293 37,18 %	152 19,28 %	151 19,16 %	192 24,37 %	788
Экспрессия белка HER2	368 45,43 %	197 24,32 %	119 14,69 %	126 15,56 %	810
Примечание: + — слабовыраженная реакция, ++ — умеренно выраженная реакция, +++ — резко выраженная реакция.					

Таблица 2

Иммунорфологическая характеристика рака молочной железы (количество случаев, %) в Витебской области за 2011–2013 гг.

Результаты ИГХ реакции	Негативная реакция	+	++	+++	Всего
Рецепторы к эстрогену	342 34,34 %	128 12,85 %	213 21,39 %	313 31,43 %	996
Рецепторы к прогестерону	399 40,06 %	63 6,33 %	222 22,29 %	312 31,33 %	996
Экспрессия белка HER2	173 24,82 %	196 28,12 %	168 24,10 %	160 22,96 %	697
Примечание: + — слабовыраженная реакция, ++ — умеренно выраженная реакция, +++ — резко выраженная реакция.					

При анализе полученных данных (таблица 1 и 2) было установлено, что в Удмуртской Республике положительная реакция разной степени выраженности с рецепторами эстрогена и прогестерона наблюдалась в 71,65 % и 62,82 % случаев соответственно. В Витебской области эти показатели составили 65,66 % и 59,94 %, что ниже, чем в Удмуртии. В то же время процент гиперэкспрессии HER2, которая является показанием к назначению таргетного препарата Трастузумаб, в Удмуртской Республике составил 15,56 %, в Витебской области — 22,96 %. Учитывая то, что по данным ASCO/CAP гиперэкспрессия должна составлять 20–25 % [3], процент гиперэкспрессии в Удмуртии несколько ниже стандартных показателей.

Таким образом, приведенные данные дают представление о некоторых аспектах эпидемиологии рака молочной железы у женщин различных регионов, а также об иммунофенотипических ха-

рактеристиках этого вида опухоли в Удмуртской Республике и Витебской области. Представленные сведения имеют незначительные различия, однако во многом совпадают с приведенными в литературе данными, что позволяет говорить о стандартных механизмах возникновения и прогрессирования рака молочной железы в Удмуртии и в Витебской области Республики Беларусь.

Список литературы

1. Петерсон С., Малыгин С. Рак молочной железы. Эпидемиология и вторичная профилактика // Медицинская газета. — 2006. — № 68.
2. Рак молочной железы: морфологическая диагностика и генетика : практ. рук. для врачей / Ю. Ю. Андреева [и др.] ; под ред. Г. А. Франка, Л. Э. Завалишиной, К. М. Пожарисского. — М. : Практическая медицина, 2014. — 176 с.
3. Методические рекомендации по проведению HER-2 тестирования рака молочной железы / Л. Э. Завалишина [и др.]. — М. : Медицина, 2011. — 24 с.
4. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика в онкологии / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Е. Е. Аригина — М. : Шико, 2011. — 424 с.
5. Удмуртия // Википедия — свободная энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2014. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%B4%D0%BC%D1%83%D1%80%D1%82%D0%B8%D1%8F>. — Дата доступа: 10.12.2014.
6. Витебская область // Википедия — свободная энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2014. — Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%B1%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C>. — Дата доступа: 10.12.2014.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКИХ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПО МАТЕРИАЛАМ ПРИЖИЗНЕННОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В КРУПНОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ

М. А. Козяев, А. П. Надеев

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Актуальность. Рак легкого — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, для которого характерен высокий уровень смертности. Рак легкого занимает первое место в структуре мужской онкологии стран Европы и СНГ. У женщин рак легких диагностируют в 3–10 раз реже. Рак легкого у женщин занимает 4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний, после рака молочной железы, желудка и толстой кишки, этот показатель является стабильным на протяжении многих лет, и встречается преимущественно у женщин после 40 лет [1].

Приблизительно в 70 % случаев рак легкого диагностируют при появлении симптомов заболевания, когда уже имеются медиастинальные или отдаленные метастазы. При раке легкого, диагностированном клинически, пятилетняя выживаемость больных составляет всего 10–16 %. В то же время при обнаружении рака легкого на ранних стадиях, когда еще возможно полное удаление опухоли, прогноз значительно лучше и пятилетняя выживаемость может превышать 70 %.

При морфологическом анализе опухолей легких возникает ряд диагностических трудностей, основными из которых являются: определение происхождения аденокарциномы — первичная опухоль или метастатическое поражение; верификация мелкоклеточных, лимфоэпителиальных недифференцированных и нейроэндокринных опухолей; дифференциальная диагностика крупноклеточного анапластического рака и крупноклеточной лимфомы и ряд других [2, 3].

Кроме того, изменились классификационные подходы к аденокарциномам: Международной ассоциацией по изучению рака легких совместно с Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом (IASLC/ATS/ERS) (2011) выделены преинвазивные поражения, минимально инвазивная аденокарцинома и инвазивные аденокарциномы. В последней выделяют ряд гистологических подтипов — преимущественно чешуйчатый, преимущественно ацинарная карцинома, преимущественно папиллярная, преимущественно микропапиллярная, преимущественно солидная инвазивная карцинома с выработкой муцина. Последние два подтипа имеют неблагоприятное течение. Также выделены варианты аденокарциномы: инвазивная муцинозная, смешанная, коллоидная, фетальная, кишечная [4].

Среди нейроэндокринных опухолей выделяют 4 типа: типичный карциноид, атипичный карциноид, мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак.

Целью исследования были анализ гистологического типа злокачественных новообразований легких и их топографии, наличия метастатического поражения, распределения по возрасту.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ 164 случаев биопсийной диагностики опухолевого процесса в легких пациентов крупной многопрофильной больницы г. Новосибирска (кочный фонд — 1740 коек) в 2014 году.

Результаты исследования. В 2012 г. в крупной многопрофильной больнице г. Новосибирска было проведено исследование 3718 случаев биопсийной диагностики новообразований, из них на злокачественные опухоли легких и грудной клетки составило 313 наблюдений (8,14 %). В 2013 г. общее количество биопсийных исследований составило 3802 наблюдений, из них на злокачественные опухоли легких и грудной клетки — 303 случая (7,96 %). В 2014 г. общее количество биопсийных исследований составило 1998 наблюдений, из них на злокачественные опухоли легких и грудной клетки — 164 случая (8,21 %). За исследуемый период (2012–2014 гг.) злокачественные новообразования легких занимали второе место после злокачественных новообразований органов пищеварения.

Гистологический тип рака легкого из 164 проведенных исследований в 2014 г. в 136 случаях (83 %), в 8 случаях (4,9 %) была диагностирована нейроэндокринная карцинома, в 4 случаях (2,4 %) — мезотелиома плевры. В 16 случаях (9,7 %) исследования легких диагностировали метастазы рака внелегочной локализации, из них в 12 наблюдениях метастатические очаги в легких были представлены раком почек.

Рак легких был диагностирован наиболее часто в возрастном периоде 51–60 лет — 68 %. В 3 раза реже (22,6 %) наблюдали случаи рака в возрасте 71–80 лет. В 84 % случаев исследования рак был диагностирован у мужчин, т. е. более чем в 5 раз чаще, чем у женщин.

Рак легких наиболее часто имел периферическую локализацию (69 %).

По гистологическому типу рак легких был распределен следующим образом: плоскоклеточный рак — 50 %, аденокарцинома — 36 %, недифференцированный (мелкоклеточный и крупноклеточный) рак — 8,3 %, нейроэндокринная карцинома (типичный, атипичный карциноид) — 5,5 %. В случаях трудности дифференциального диагноза был применен иммуногистохимический метод. Для дифференциальной диагностики опухолей легких получен и нашел практическое применение ряд моноклональных антител, среди которых особое место занимает тиреоидный фактор транскрипции (ТТФ1), цитокератины, р63, эпителиальный мембранный антиген, раково-эмбриональный антиген, к нейроэндокринным антигенам (хромогранин, нейронспецифическая энолаза, CD56, S-100 и другие) [3, 5].

В 14 % исследованных случаев имели место метастазы рака в лимфоузлы средостения.

Выводы.

1. Злокачественные опухоли легких и органов дыхания при биопсийном исследовании занимают устойчивое второе место среди всех новообразований, составляя 8 %.

2. Рак легких имел преимущественно периферическую локализацию (69 %), основным гистологическим типом рака легкого явился плоскоклеточный вариант строения, на втором месте — аденокарцинома.

3. Рак легкого диагностировался преимущественно у мужчин (84 %), в возрастном периоде 51–60 лет (68 %).

Список литературы

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. — 2011. — Т. 22, № 3s. — С. 93–123.

2. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека : руководство в 2 т. / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. — М. : Медицина, 1993. — Т. 1. — 560 с.

3. Петров С. В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — Казань, 2012. — 624 с.

4. Travis W. D., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A. G. [et al.]. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma // Journal of Thoracic Oncology. — 2011. — Vol. 6, № 2. — P. 244–285.

5. Dabbs D. J. Diagnostic Immunohistochemistry. — Philadelphia, Elsevier, 2006. — 817 p.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ Ki67 КЛЕТКАМИ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА И РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К. В. Коньшев^{1,2}, А. А. Бриллиант¹, С. В. Сазонов^{1,2}

¹ ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,

² ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Актуальность работы. Рак молочной железы — ведущая причина смертности от онкологических заболеваний среди женщин, как в развитых, так и в развивающихся странах. Заболеваемость в Европе в 2008 году составляла 62,8 / 100000 женщин, смертность — 16,7 / 100000 женщин. По различным данным, при постановке диагноза РМЖ от 5 до 10 % больных уже имеют метастатические поражения. В случаях с поражением регионарных лимфатических узлов вероятность рецидива достигает 70 % [1]. В настоящее время рутинным методом морфологической диагностики карциномы молочной железы становится иммуногистохимическое исследование рецепторного статуса клеток опухоли и определение пролиферативного индекса Ki67 для назначения наиболее эффективной терапии и оценки прогноза заболевания [2]. Учитывая тот факт, что действие адъювантной химиотерапии направлено в первую очередь против выявленных или предполагаемых метастазов, исследователи широко обсуждают вопрос об обоснованности назначения тех или иных средств на основании исследования только опухолевой ткани первичного очага, а также о возможности увеличить эффективность терапии, корректируя ее в случаях отличий рецепторного и Ki67-статуса метастатических клеток от клеток первичного очага. Сведения о существовании различий экспрессии ER, PgR, Her2, Ki67 и некоторых других маркеров в ткани первичной опухоли и метастазов или рецидивов содержатся в большинстве публикаций, посвященных этой теме [3]. По данным литературы, в опухолевой ткани при рецидивах РМЖ значение Ki67 увеличено по сравнению с первичной опухолью [4, 5], но не увеличено в регионарных метастазах [5]. Однако существуют сведения о том, что метастатическая ткань в регионарных лимфатических узлах демонстрирует тенденцию принадлежать к более агрессивным подгруппам по классификации St. Gallen [6] и увеличивать пропорцию Ki67-положительных опухолевых клеток наряду с другими показателями агрессивности [7]. Оценка статуса ER, PgR и Her2 метастатической ткани включена в клинические рекомендации ESMO 2012 года. Ki67 является значимым показателем, позволяющим разграничить некоторые молекулярные подтипы РМЖ в соответствии с классификацией St. Gallen, что ведет к назначению наиболее адекватной терапии и более точному определению прогноза. Вероятность и характер изменения индекса пролиферации Ki67 при метастазировании и значимость определения его в клетках метастазов РМЖ до конца не исследованы.

Целью данного исследования является изучение экспрессии Ki67 в ткани первичного и метастатического очагов при раке молочной железы у больных, не получавших до взятия материала химио- или радиотерапию.

Материалы и методы. В исследование вошел послеоперационный материал от 88 больных раком молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Всем пациенткам не проводили химио- или радиотерапию до операции. Исследование экспрессии маркера пролиферативной активности Ki67 проводилось иммуногистохимическим методом (антитела Dako, clone MIB-1) по стандартным методикам с использованием автостейнера Dako. Оценивалась доля окрашенных опухолевых ядер среди всех ядер 600 опухолевых клеток. Все пациентки были разделены на четыре группы в соответствии со значением Ki67 в ткани первичного опухолевого узла: 1 — до 20 %, 2 — от 20 до 40 %, 3 — от 40 до 60 %, 4 — от 60 % и более. В каждой группе сопоставлялись доли Ki67-положительных клеток в ткани первичного очага и ткани метастазов. Значимость обнаруженных различий средних оценивалась при помощи теста Уилкоксона.

Результаты. В первой группе среднее значение Ki67 в первичной опухоли составило 9,9 %, в метастазах — 13,3 %, во второй группе — 26,1 % и 26,8 %, в третьей группе — 42,9 % и 38,2 %, в четвертой группе — 69,2 % и 62,0 % соответственно. Статистически значимым сдвигом (Т-критерий Уилкоксона) является только различие значений в первой группе ($p < 0,05$). В остальных группах, несмотря на значительное отличие средних для первичной опухоли и метастаза, невозможно сделать вывод о преобладающем направлении сдвига значений Ki67.

Выводы. Для пациенток с индексом Ki67 в первичной опухоли менее 20 % выявлена тенденция к увеличению его значения в метастазах. Для пациенток из других групп направление изменения Ki67 при метастазировании не было определено.

Список литературы

1. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield [et al.]. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology* 23, supplement 7: VII11-VII19, 2012.
2. Сазонов С. В., Бриллиант А. А. Рецепторы клеток карциномы молочной железы и ее пролиферация : монография. — Lambert Academic Publishing, Германия, 2014.
3. Должиков А. А., Петров С. В. Трудности в выявлении и оценке уровня пролиферации, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов // Большая конференция RUSSCO: Рак молочной железы. — М. : RUSSCO, 2014. — С. 2206–2223.
4. Nishimura R., Osako T., Okumura Ya. [et al.]. Changes in the ER, PgR, HER2, p53 and Ki-67 biological markers between primary and recurrent breast cancer: discordance rates and prognosis // *World Journal of Surgical Oncology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 131.
5. Falck A.-K., Bendahl P.-O., Chebil G. [et al.]. Biomarker expression and St Gallen molecular subtype classification in primary tumors, synchronous lymph node metastases and asynchronous relapses in primary breast cancer patients with 10 years` follow-up // *Breast Cancer Res Treat.* — 2013. — Vol. 140 (1). — P. 93–104.
6. Falck A.-K., Ferno M., Bendahl P.-O. [et al.]. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases — aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumors: results from a prospective randomized trial // *BMC Cancer*. — 2013. — Vol. 13. — P. 558.
7. Paksoy S. E., Tasdelen I., Balaban A. S. [et al.]. A comparison of Ki67 proliferative index in primary tumor and axillary metastatic lymph nodes with length of survival in patients with breast cancer // *Bratisl Lek Listy*. — 2013. — Vol. 114, № 11. — P. 645–649.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В СОЧЕТАНИИ С ЛАЗЕРНЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ

А. Н. Кузьмин

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
 Центр организации специализированной медицинской помощи
 «Челябинский государственный институт лазерной хирургии»
 Министерства здравоохранения Челябинской области
 г. Челябинск

В последнее время вызывают интерес нейропротекторные свойства эритропоэтина (ЭП), связанные с антиапоптотическим и антигипоксическим действиями [3, 4]. Наряду с этим известно, что воздействие лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона способствует усилению микроциркуляции, повышению функциональной активности эндотелиоцитов, что приводит к активации неоангиогенеза [1].

Цель исследования — оценить динамику патоморфологических изменений у животных при моделировании экспериментальной ишемии коры головного мозга (ГМ) после введения рекомбинантного ЭП («ЭПОКРИН 2000МЕ») в сочетании с дистанционным накожным лазерным облучением диодным лазером ИРЭ-ПОЛЮС.

Материал и методы исследования. Нами проведен эксперимент на 130 беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 220–250 г под общим обезболиванием препаратом Zoletil 20 мг/кг веса внутримышечно. Животные были разделены на 5 серий опытов. 1-я серия — моделирование ишемии коры ГМ (n = 30). 2-я серия — ишемия коры ГМ и введение внутривентрикулярно трехкратно по 1000 МЕ рекомбинантного ЭП (n = 30). 3-я серия — ишемия коры ГМ и дистанционное накожное лазерное облучение области ишемического очага (n = 30; 970 нм, 1 Вт, 2 мин). 4-я серия — ишемия коры ГМ, леченная ЭП трехкратно в сочетании с накожным лазерным облучением (n = 30; 970 нм, 1 Вт, 2 мин). 5-я серия (контроль) — крысы с трепанацией черепа, но без моделирования ишемии коры ГМ (n = 10). Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 30-е сутки.

После выведения животных из эксперимента ГМ извлекали и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Серийные срезы ГМ окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Бильшовского для выявления миелиновых волокон, по методу Ниссля для определения тигроидного вещества Ниссля, глиальных клеток. Подсчитывали на условной единице площади количество ней-

ронов (нормальных, с хроматолизом, клеток-теней), мелких кровеносных сосудов, а также определяли площадь ишемического очага при увеличении $\times 200$ и $\times 400$ соответственно. Результаты исследования обрабатывали статистически с использованием непараметрического U-теста Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты количественного исследования препаратов головного мозга крыс 4-й серии эксперимента показали, что число нормальных нейронов и кровеносных сосудов увеличивалось с 7-х до 30-х суток, а содержание нейронов с хроматолизом и клеток-теней уменьшалось в те же сроки наблюдения. Число нормальных нейронов и кровеносных сосудов было значительно больше, а содержание нейронов с хроматолизом и клеток-теней меньше на всех сроках наблюдения по сравнению с 1, 2, 3-й серией экспериментов (табл. 1).

Таблица 1

Динамика количественных изменений исследованных показателей в ишемизированных тканях головного мозга крыс различных серий опытов ($M \pm m$)

Исследованный показатель (на условной единице площади)	Серия опыта	Сроки наблюдения (сутки)		
		7-е	14-е	30-е
Количество нормальных нейронов	1-я	37,2 ± 2,4 *	30,1 ± 2,8	25,1 ± 3,8
	2-я	83,3 ± 1,4 **	89,4 ± 1,2 *' **	91 ± 2,7 **
	3-я	64,1 ± 0,9 *' *** ****	71,5 ± 1,2 *' *** ****	82,6 ± 1,1 *' *** ****
	4-я	92,4 ± 1,2 *' *** ****	94,6 ± 1,3 *' *** ****	98,9 ± 1,9 *' *** ****
Число нейронов с хроматолизом	1-я	25,8 ± 0,5 *	33,9 ± 0,6 *	41,9 ± 0,7 *
	2-я	9,6 ± 0,3 *' **	7,2 ± 0,2 *' **	6,1 ± 0,1 **
	3-я	11,9 ± 0,4 *' *** ****	9,7 ± 0,3 *' *** ****	7,4 ± 0,3 *' *** ****
	4-я	8,1 ± 0,2 *' *** ****	6,5 ± 0,3 *' *** ****	4,1 ± 0,2 *' *** ****
Число клеток-теней	1-я	63,1 ± 2,1 *	69,8 ± 1,3 *	75,7 ± 1,5 *
	2-я	10,2 ± 0,7 *' **	7,1 ± 0,4 *' **	3,4 ± 0,2 *' **
	3-я	15,5 ± 0,5 *' *** ****	11,6 ± 0,5 *' *** ****	7,8 ± 0,3 *' *** ****
	4-я	7,2 ± 0,3 *' *** ****	4,1 ± 0,2 *' *** ****	2,1 ± 0,1 *' *** ****
Количество мелких кровеносных сосудов	1-я	7,1 ± 0,3 *	9 ± 0,6 *	14,1 ± 0,7 *
	2-я	16,3 ± 0,5 *' **	19,5 ± 0,4 *' **	25,7 ± 0,8 *' **
	3-я	19,5 ± 0,4 *' *** ****	23,7 ± 0,6 *' *** ****	28,9 ± 0,7 *' *** ****
	4-я	25,7 ± 0,5 *' *** ****	31,9 ± 0,7 *' *** ****	34,8 ± 0,6 *' *** ****
Примечание: 1-я серия опыта — модель ишемии головного мозга (группа сравнения); 2-я серия опыта — модель ишемии головного мозга, леченная рекомбинантным эритропоэтином; 3-я серия опыта — модель ишемии головного мозга, леченная лазерным излучением; 4-я серия опыта — модель ишемии головного мозга, леченная лазерным излучением в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином; * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим сроком опыта в каждой серии; ** — $p < 0,05$ по отношению к 1-й серии опыта; *** — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й и 3-й серией опытов; **** — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й серией опыта.				

Заключение. Применение лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в сочетании с рекомбинантным ЭП для лечения ишемии коры ГМ у крыс в сравнении с другими методами (только лазерное облучение или введение рекомбинантного ЭП) способствует на ранних сроках опытов более выраженному предотвращению деструктивных изменений в нейронах, существенно уменьшению очага инфаркта, усилению пролиферации глиоцитов, эндотелиоцитов с развитием неоангиогенеза [2].

Список литературы

1. Головнева Е. С. О роли тучных клеток в стимуляции процесса неоангиогенеза в ответ на воздействие высокоинтенсивного лазерного излучения // Лазерная медицина. — 2001. — № 5. — С. 29–32.
2. Козель А. И., Попов Г. К., Гиниатуллин Р. У., Астахова Л. В., Кузьмин А. Н., Игнатьева Е. Н., Кравченко Т. Г. Способ лечения ишемии головного мозга в эксперименте: Патент РФ на изобретение № 2495688 от 20.10.2013.
3. Celik M., Gokmen N., Erbayraktar S. [et al.]. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury // Proc Natl Acad Sci USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 2258–2263.
4. Siren A. L., Fratelli M., Brines M. [et al.]. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress // Proc Natl Acad Sci USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 4044–4049.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Изучение морфологических проявлений инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (HCV), в нервной системе началось около десяти лет назад, после обнаружения репликации вируса в головном мозге. Субстратом вирусной нейроинвазии в нервной системе являются преимущественно клетки микроглии (CD68), а также астроциты и клетки эндотелия [1, 2]. Морфологически HCV-инфекция проявляется ЦНС в виде различных воспалительных и дистрофических изменений, одним из которых является демиелинизация. По данным литературы, у пациентов с хронической HCV-инфекцией в белом веществе головного и спинного мозга наблюдаются диффузные сливные очаги деструкции миелина с относительной сохранностью аксонов. Процесс имеет концентрический характер с относительной сохранностью миелина в периваскулярных зонах, и выраженными процессами демиелинизации и молекулярными признаками ишемии ткани в маргинальных зонах. В очагах разрушения миелина обнаруживается периваскулярная и паренхиматозная воспалительная инфильтрация Т-лимфоцитами и клетками микроглии. Среди возможных механизмов демиелинизации в случае HCV-инфекции выделяют прямое цитопатическое действие HCV и аутоиммунные реакции на инфицированные клетки ЦНС и структуры миелина [3].

В то же время в литературе не встречаются количественные морфометрические исследования, посвященные изменениям ЦНС при хронической HCV-инфекции, которые явились бы важным звеном в понимании патоморфоза этого заболевания на территории нервной системы, который на сегодняшний день нельзя считать полностью изученным [1, 2].

Целью настоящего исследования явились изучение и морфометрическая оценка демиелинизации в белом веществе головного мозга у пациентов, умерших в исходе хронической HCV-инфекции.

Материалы и методы исследования. Проведено морфологическое исследование структур мозолистого тела в 16 наблюдениях (10 мужчин и 6 женщин в возрасте от 30 до 59 лет), умерших от цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Во всех случаях диагноз ВГС был установлен прижизненно методами молекулярно-генетических исследований согласно существующим клиническим протоколам. При проведении аутопсии головной мозг извлекали целиком. Вырезку производили через 3–4 недели фиксации в 10 % нейтральном забуференном формалине. Для гистологического исследования вырезали кусочки коры поясной извилины с подлежащими участками ствола мозолистого тела во фронтальной плоскости в проекции таламуса. После стандартной проводки и заливки готовили серийные срезы толщиной 4–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, и люксолом быстрым голубым по Клюверу и Баррера на миелин.

Для определения экспрессии антигенов вируса и клеток микроглии в исследуемых структурах мозга проводили иммуногистохимическое исследование, которое осуществляли на срезах с готовых парафиновых блоков с использованием полимерно-протеиново-пероксидазного метода по стандартной методике с использованием первичных антител к HCV и CD68.

Оценка иммунологической активности микроглии проводилась по полуколичественной шкале согласно ранее предложенной методике [4]. Подсчет клеток микроглии проводили при большом увеличении микроскопа (объектив $\times 40$) в 5 полях зрения. Применялась следующая визуально-аналоговая шкала: отсутствие экспрессии — 0 баллов, наличие экспрессии в 1–9 клетках — 1 балл, экспрессия в 10–25 клетках, из которых не менее 25 % амeboидного типа, — 2 балла, экспрессия более чем в 25 клетках, из которых не менее 25 % амeboидного типа, — 3 балла. Для определения интенсивности демиелинизации применяли модифицированную визуально-аналоговую шкалу, измеряемую в баллах при среднем увеличении микроскопа (объектив $\times 20$): 0 баллов — интактный миелин, 1 балл — бледный миелин, редкие вакуоли среди волокон, 2 балла — фокальные очаги демиелинизации, выраженная вакуолизация, 3 балла — сливные диффузные очаги демиелинизации [5].

Результаты исследований. Все исследованные случаи характеризовались стойкой цитоплазматической экспрессией антигенов HCV в клетках микроглии. Демиелинизация в мозолистом теле у соответствующих пациентов обнаруживалась во всех наблюдениях. Процесс имел преимущественно умеренно выраженный характер (2 балла) и встречалась в 62,5 % наблюдений (табл. 1). Опре-

делялись концентрические и диффузные очаги поражения. Нарушения структуры миелина сопровождалась круглоклеточной, преимущественно периваскулярной лимфоплазмочитарной инфильтрацией (рис. 1, 2). Отмечались выраженное повреждение аксонов по типу набухания и фрагментации осевых цилиндров с перифокальной макрофагальной реакцией и обильным формированием зернистых шаров. При этом процессы ремиелинизации практически отсутствовали. Нами также не было выявлено заметных изменений со стороны олигодендроцитов, не считая некоторого снижения их количества в зоне поражения. Наряду с изменениями миелиновых волокон во всех случаях наблюдалась преимущественно умеренно выраженная активация микроглии, что подтверждалось иммуногистохимически (рис. 3). Клетки микроглии были представлены в основном амебоидным фенотипом и характеризовались достаточно равномерным распределением и интенсивностью экспрессии в исследуемых участках (табл. 1). В ряде случаев имели место формирующиеся очажки волокнисто-клеточного глиоза. Изменения микрососудов главным образом характеризовались склеротическими процессами в стенке, что в отдельных случаях сопровождалось очаговой ее деструкцией и мелкими периваскулярными кровоизлияниями. В просвете микрососудов обращали на себя внимание отложения белковых преципитатов, фиксированных в эндотелию, что зачастую сопровождалось периваскулярной круглоклеточной инфильтрацией.

Таблица 1

Степень выраженности демиелинизации и активации микроглии в белом веществе мозолистого тела

Морфологический признак		Степень выраженности в баллах			
		0	1	2	3
Демиелинизация	n	0	5	10	1
	%	0	31,5	62,5	6,26
Активность микроглии	n	0	3	7	6
	%	0	18,5	43,7	37,5

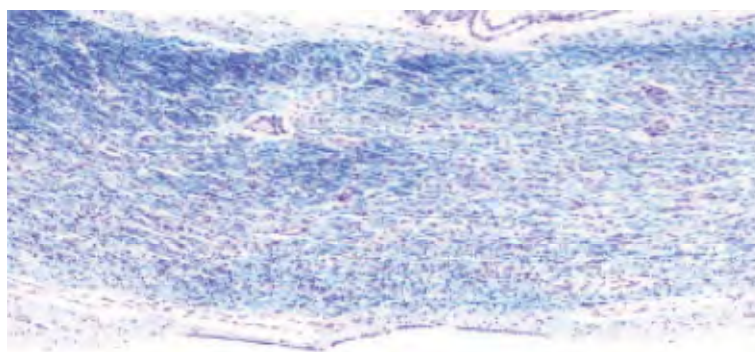


Рис. 1. Мозолистое тело. Диффузная и концентрическая демиелинизация на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации и микроглиоза.
Окраска: люксол быстрый голубой по Кloverу и Баррера. Увеличение: $\times 100$

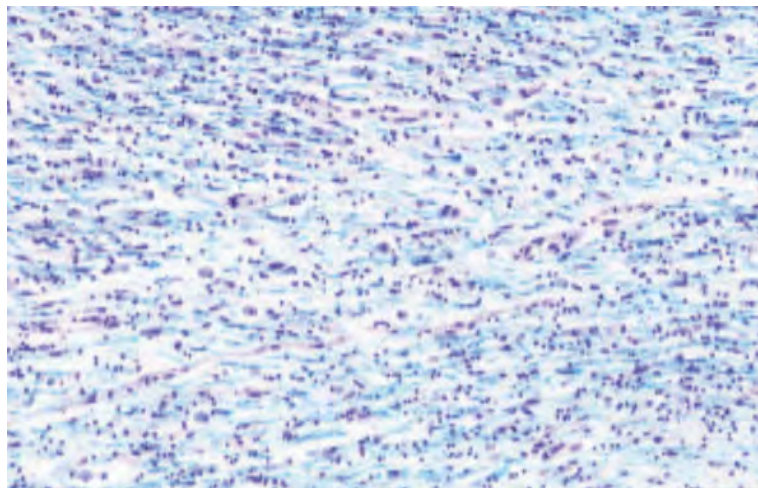


Рис. 2. Мозолистое тело. Диффузная демиелинизация, аксональное повреждение, воспалительная инфильтрация, микроглиоз и формирующийся волокнисто-клеточный глиоз. Окраска: люксол быстрый голубой по Клюверу и Баррера. Увеличение: $\times 400$

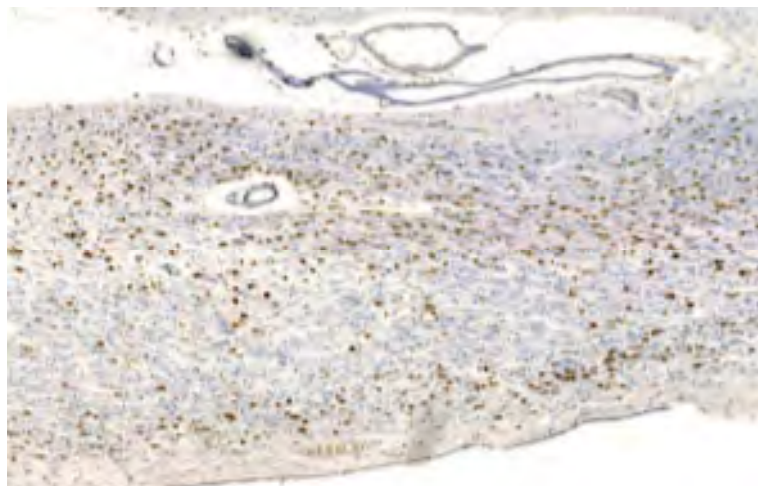


Рис. 3. Мозолистое тело. Диффузный микроглиоз. Окраска: ИГХ с использованием первичных антител к CD68. Увеличение: $\times 100$

Выводы. Изменения белого вещества в составе мозолистого тела были представлены альтеративным (демиелинизация, повреждение осевых цилиндров), пролиферативным (круглоклеточная воспалительная инфильтрация, микроглиоз) и отчасти репаративным (волокнисто-клеточный глиоз) компонентами, соотношение которых очевидно обусловлено индивидуальными особенностями течения болезни. Это свидетельствует о гетерогенности процесса с морфологической точки зрения. Характер демиелинизации (распад миелина с уменьшением количества олигодендроцитов) говорит о том, что в ее основе лежат повреждение миелинообразующих клеток и аутоиммунные процессы сенсibilизации на миелин и продукты его распада. Концентрический характер демиелинизации указывает на ишемический фактор в ее развитии, а выраженная активация микроглии в очагах распада миелина подтверждает иммунопатологический генез наблюдаемых изменений.

Таким образом, демиелинизацию, сопровождающуюся аксональными повреждениями, воспалительной инфильтрацией и реактивным микроглиозом, следует рассматривать одним из критериев морфологической диагностики поражения головного мозга при хронической HCV-инфекции.

Список литературы

1. Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants / Forton D. M. [et al.] // *Journal of Virology*. — 2004. — Vol. 78 (10). — P. 5170–5183.
2. Майбогин, А. М. Идентификация клеточного морфологического субстрата при инвазии головного мозга вирусом гепатита С (обзор литературы) / А. М. Майбогин, М. К. Недзьведь // Про-

блемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний : сб. научных ст. II съезда патологоанатомов Республики Беларусь / Гом. гос. мед. ун-т ; редкол. А. Н. Лызи-ков [и др.]. — Гомель, 2011. — С. 150–154.

3. Fulminant central nervous system demyelination associated with interferon- α therapy and hepatitis C infection / R. Höfbergen [et al.] // *Multiple Sclerosis*. — 2007. — Vol. 13. — P. 1100–1106.

4. Microglia activation in sepsis: a case-control study / A. W. Lemstra [et al.] // *J Neuroinflammation*. — 2007. — Vol. 15 (4). — P. 4.

5. High sensitivity detection of JC-virus DNA in postmortem brain tissue by in situ PCR. / Ingrid W. Samorei [et al.] // *Journal of NeuroVirology*. — 2000. — Vol. 6 (1). — P. 61–74.

РУБРОФИТИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ХАКСТХАУЗЕНА

А. П. Мельник, Р. М. Тверской, И. М. Яковлев, Е. С. Болотина, Д. А. Антипин, С. С. Пилипко

ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 4», г. Магнитогорск

Введение. Одной из причин развития микоза стоп является нарушение гормонального баланса, что приводит в том числе и к формированию вторичного иммунодефицита. В последнее время увеличилось число больных с эстрогенной недостаточностью, снижением функции щитовидной железы, что в климактерическом периоде вызывает появление дисгормональной кератодермии (ДГ) или синдрома Хакстхаузена.

Brooke в 1891 г., Dubreuil в 1892 г. описали кожные изменения в климактерическом периоде, назвав их кератотической эритемой ладоней и подошв. Naughton в 1934 г. привел подробное клиническое описание кожных изменений при климактерии у женщин и предложил название *Keratoderma climacterium*.

Целью исследования явилось изучение распространенности руброфитии и ее влияния на клиническое течение ДГ.

Материалы и методы исследования. За период 2011–2013 гг. были обследованы с последующим лечением 32 женщины с дисгормональной кератодермией в возрасте от 45 до 58 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 9 лет, состоящих на учете у гинеколога-эндокринолога. У женщин были проведены исследования с определением уровней тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, прогестерона, сахара крови и мочи, Т3, Т4, ТТГ, наличием антител к ТГ и ТПО, бактериоскопические и культуральные обследования на грибы, гистологические исследования.

Результаты. Клинически заболевание проявляется симметричным диффузным или очаговым утолщением рогового слоя ладоней и подошв, кожа становится сухой, появляются болезненные трещины. Везикуляция, мокнутие и другие проявления экземы отсутствуют. Гиперкератоз особенно выражен в местах давлений и трения (по краю подошв). Зуд, нарастающий в ночное время, отмечается у многих больных. Все женщины связывают начало заболевания с менопаузой, когда появились нервозность, раздражительность, «приливы», артериальная гипертензия, приступы тахикардии, потливость.

На фоне увеличения концентрации фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, при снижении уровня эстрадиола, изменилась функция щитовидной железы (у 6 пациенток), появились ожирение (у 4 пациенток), сахарный диабет (у 3), миалгии и артралгии (у 18).

Гистологически: акантоз, массивный гиперкератоз, участки паракератоза, гранулез. В дерме — периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат.

При проведении бактериоскопического и культурального исследований *Tr. rubrum* был обнаружен у 18 больных (56,2 %), *Tr. rubrum* + *S. albicans* — у 1 больной (3,1 %). Обращает на себя внимание то, что ногтевые пластинки были поражены лишь у больных, имеющих гипотиреоз (6 чел. — 18,8 %). Течение ДГ в сочетании с руброфитией носило более мягкий характер. Отсутствовали глубокие, болезненные трещины, слабо были выражены воспалительные явления, хотя гиперкератоз имел место в более высокой степени.

Пероральная гормональная заместительная терапия эстрогенами приводила к ремиссиям продолжительностью $247,2 \pm 21,4$ дня. Применение в комплексном лечении системных антимикотиков по известным схемам способствовало увеличению сроков ремиссии до $371,5 \pm 18,6$ дня ($p < 0,001$), причем последующие обострения имели менее выраженный характер.

Выводы. Таким образом, сочетание руброфитии и дисгормональной кератодермии не является редким явлением. Применение в комплексном лечении системных антимикотиков способствует удлинению сроков ремиссии, а последующие атаки, в большинстве случаев, носят субклинический или стертый характер.

Список литературы

1. Белоусова Т. А., Горячкина М. В., Грязева Т. М. Принципы наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии // *Совс. Мед. (Дерматология)*. — 2011. — № 2.
2. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции : руководство для врачей. — М. : Бинном, 2008.
3. Скворцов В. В., Тумаренко А. В. Клиническая эндокринология: диагностика и лечение. — М. : Феникс, 2009.
4. Соколова Т. В., Мальярчук Т. А. Клинико-эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в России и совершенствование терапии // *РМЖ*. — 2011. — № 21.

РАССТРОЙСТВА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ, МИОМА МАТКИ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? (Обзор литературы)

Л. Е. Мирошниченко, Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Проблема бесплодия является одной из важнейших медико-социальных проблем современности. Согласно определению ВОЗ (1993), бесплодным считают брак, при котором у женщины детородного возраста не наступает беременность в течение года регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств. В настоящее время во всем мире проводятся широкомасштабные исследования, направленные на изучение причин нарушения репродуктивной функции человека и разработку методов, восстанавливающих фертильность [1].

Частота бесплодных браков в разных регионах России колеблется в пределах от 8 до 19 %, оказываясь более высокой в крупных городах и промышленно развитых областях. Причиной бесплодия могут быть нарушения репродуктивной системы у одного или обоих супругов. При этом женский фактор служит причиной бесплодия в браке в 45 % случаев, мужской — в 40 %, сочетанный — в 15 % случаев. При увеличении количества бесплодных браков до 15 % общего числа семейных пар неблагоприятную демографическую ситуацию можно рассматривать как серьезную проблему для здравоохранения, общества и государства [2].

Одним из важных этапов диагностики бесплодия является исследование эндометрия с целью исключения или подтверждения эндометрита и установления соответствия его структуры фазе менструального цикла. Рутинным методом исследования эндометрия является его гистологическая оценка после окрашивания гематоксилин и эозином. Используется также иммуногистохимическое окрашивание тканей для детализации характера воспалительного процесса и выявления рецепторов к половым гормонам (прогестерону и эстрогенам), которые, в частности, рассматривают в качестве маркеров рецептивности эндометрия [3, 4].

Рецептивностью эндометрия принято считать комплекс структурно-функциональных характеристик слизистой оболочки матки с четкими временными и пространственными константами, определяющий способность эндометрия к имплантации [5, 6].

В последнее время понятие «рецептивность эндометрия» стало широко применяться в отечественной и зарубежной литературе. Термин «рецептивность» происходит от английского слова *receptivity* (в переводе — восприимчивость, чувствительность). Эндометрий — ключевая структура в процессе имплантации, которая возможна только за счет сложной интеграции и взаимобмена сигналами между плодным яйцом и клетками эндометрия. Именно эта способность эндометрия к «диалогу» и называется рецептивностью. При повреждении потеря эндометрием рецептивности означает потерю этой способности к взаимодействию, что влечет за собой срыв имплантации или развитие патологических ее вариантов [5].

Сегодня активно обсуждаются патологические процессы, способные влиять на рецептивность эндометрия. Среди них особо выделяют: хронический эндометрит, миомы матки, эндометриоз, заболевания щитовидной железы, системные аутоиммунные процессы и др. При этом для осуществления успешной имплантации blastocyst необходима не только нормальная анатомическая структура эндометрия, но и его функциональная состоятельность — адекватная восприимчивость в период «окна имплантации». Установлена прямая связь между частотой наступления и вынашивания беременности и благополучным состоянием эндометрия. Патологические изменения эндометрия зачастую приводят к нарушению его рецептивности и, как следствие, к дефектам имплантации, неоднократным неэффективным программам ЭКО или повторным выкидышам на ранних сроках беременности [7].

Эндометрий может находиться в различных функциональных состояниях, которые включают нейтральную, рецептивную и нерецептивную, или рефрактерную, фазы. Именно рецептивность эндометрия формирует необходимые ультраструктурные изменения в слизистой оболочке матки для возникновения «имплантационного окна» и, в конечном результате, обеспечивает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, наступление и развитие беременности [7].

С внедрением молекулярных технологий в репродуктологии началась новая эра научных исследований, принеся принципиально новое понимание многих патологических процессов и позволившая впервые говорить об имплантации как о специфическом взаимодействии эндометрия и плодного яйца в период «окна имплантации». Именно с начала 90-х годов прошлого столетия понятие «рецептивность эндометрия» начинает обретать свое современное значение как процесс сложной интеграции и многоуровневого «диалога» между эндометрием и эмбрионом [8, 9].

Известно, что миома матки (ММ) — наиболее часто возникающая опухоль у женщин репродуктивного возраста, способная влиять на фертильность. ММ диагностируют приблизительно у 5–10 % пациенток с бесплодием, а как единственный фактор определяют в 1–2,2 % случаев [10]. Анализ результатов вспомогательных репродуктивных технологий показал, что частота беременности у женщин с ММ и бесплодием после ЭКО и переноса эмбриона достоверно ниже, чем у бесплодных женщин после ЭКО и переноса эмбриона без ММ. Структурные перестройки эндометрия, приводящие к неудачной имплантации эмбриона, в значительной степени объясняют снижение частоты беременностей у женщин с ММ. Однако лежащие в основе этого явления механизмы миома-ассоциированного бесплодия и особенности нарушения рецептивности эндометрия при наличии ММ до сих пор остаются неясными.

Среди возможных вариантов патологической перестройки слизистой оболочки матки наиболее частой причиной нарушения рецептивности эндометрия принято считать хронический эндометрит (ХЭ) [11, 12]. ХЭ — трудно диагностируемый клинко-морфологический синдром, поскольку клинически часто протекает бессимптомно. При прямой визуализации поверхности эндометрия с помощью гистероскопа изменения, характерные для ХЭ, зачастую остаются незамеченными или сомнительными [11].

По данным литературы [1, 12, 13], у женщин с ХЭ почти в 50 % случаев диагностируют бесплодие, у 37 % в анамнезе имеются неудачные попытки ЭКО (в среднем 3,3 попытки на пациентку). Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекции в эндометрии приводит к выраженным изменениям в тканевой структуре, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность, а также вызывая нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия.

Распространенность ХЭ колеблется в широких пределах, частота его регистрации варьирует от 0,2 до 46 %. Имеются доказательства, что ХЭ может быть причиной преждевременных родов. Даже протекающий бессимптомно, ХЭ может ухудшать репродуктивные результаты в естественных циклах и циклах ЭКО, нарушая имплантацию или индуцируя самопроизвольный аборт. Потенциальная связь ХЭ с бесплодием, неудачными попытками ЭКО и спонтанными абортами может быть обусловлена нарушением клеточно-молекулярной эндометриальной среды и территории фетоплацентарного барьера [14].

По данным M. Matteo et al. [14], в секреторном эндометрии бесплодных пациенток с ХЭ содержится достоверно меньше CD56⁺, CD16-лимфоцитов и достоверно больше CD3⁺-клеток с цитолитической активностью, чем у женщин без признаков ХЭ. Авторы полагают, что изменение соотношения лимфоцитов в эндометрии может влиять на инвазию трофобласта и объяснить неблагоприятные результаты беременности, связанные с ХЭ.

K. Kitaya et al. [15] обнаружили значительное повышение плотности IgM⁺, IgA₁⁺, IgA₂⁺, IgG₁⁺, IgG₂⁺-клеток в строме эндометрия у пациенток с повторными нарушениями имплантации и подтвержденным ХЭ в сравнении с женщинами с повторными нарушениями имплантации без ХЭ. При этом в эндометрии бесплодных женщин с повторными нарушениями имплантации с подтвержденным ХЭ плотность IgG₂⁺ стромальных клеток была значительно выше, чем в других группах.

C. Di Pietro et al. [16] выявили значительные изменения экспрессии некоторых генов в эндометрии у женщин с ХЭ. В частности, отмечено повышение уровня экспрессии IGFBP1, BCL2, BAX и понижение интенсивности экспрессии IL11, CCL4, IGF1 и CASP8. Результаты исследования продемонстрировали, что в эндометрии женщин, страдающих ХЭ, экспрессия некоторых генов, кодирующих провоспалительные цитокины и факторы, связанные с процессами роста и апоптозом, значительно возросла по сравнению с контрольной группой. Это говорит о причинной и патогенетической роли ХЭ в генезе нарушения способности к зачатию, аномальных маточных кровотечений, пролиферативной патологии эндометрия.

В настоящее время продолжается поиск маркеров рецептивности эндометрия, которые позволили бы на практике оценивать степень повреждения эндометрия, эффективность лечебных мероприятий, а также прогнозировать успех программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Так, A. Germeyer et al. [17] показали значительное снижение экспрессии маркера имплантации бета3-интегрин в эндометрии пациенток с повторными потерями беременности неясного генеза по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, среди протеомных маркеров, связанных с рецептивностью эндометрия (молекулы адгезии, факторы роста, цитокины и рецепторы: семейство IL-1, LIF и LIF-R, α V β 3, TNF- α , IFN- γ и пр.), наиболее изученным является лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) — член семейства интерлейкина-6. Максимальная его экспрессия в эндометрии наблюдается на 20-й день менструального цикла [18,19]. При этом следует иметь в виду, что эндометрий может обладать рецептивными свойствами только в том случае, если молекулярные маркеры рецептивности выявляются точно в среднюю стадию фазы секреции [20, 21].

Одним из ключевых ультраструктурных образований, участвующих в формировании рецептивности, являются пиноподии, представляющие собой «структуры адаптации эндометрия к имплантации» [22] — микроскопические выпячивания в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия, образующиеся на месте микроворсинок в «окно имплантации» и выступающие в полость матки. W. Ingman, R. Jones [19] полагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности пиноподий, где также концентрированно экспрессируется LIF.

Половые стероидные гормоны (эстрадиол и прогестерон) регулируют большинство идентифицированных маркеров «окна имплантации» [23]. Любой дисбаланс в экспрессии стероидных рецепторов может привести к нарушению морфофункциональных свойств эндометрия, его рецептивности, поскольку действие стероидных гормонов осуществляется путем связывания со специфическими ядерными рецепторами. Поэтому определение уровня эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в среднюю стадию фазы секреции позволяет дополнить морфологическое исследование эндометрия и оценить его рецептивность. В норме показатель соотношения PR/ER в строме колеблется от 2 до 4 [24].

Известно [25, 26], что уменьшение интенсивности экспрессии ER освобождает от подавления определенные гены, запускающие внутриматочную рецептивность. Напротив, гиперэкспрессия ER и снижение представительства PR, обнаруженное рядом авторов [27–29], трактуется как нарушение экспрессии биологических маркеров имплантации. При этом отсутствие физиологического снижения ER в средне-секреторную фазу менструального цикла может быть связано с неадекватным уровнем прогестерона в сыворотке крови, чрезмерной экспрессией коактиваторов стероидных рецепторов и некоторых провоспалительных цитокинов, что зачастую наблюдается при ХЭ.

Таким образом, успешная имплантация требует надлежащего развития как бластоцисты, так и эндометрия. Если в настоящее время имеются методы оценки развития эмбриона (морфологический индекс или генетический скрининг), то надлежащее полноценное описание рецептивности эндометрия до сих пор отсутствует. Описано много потенциальных маркеров «окна имплантации», но некоторые из них, по мнению ряда авторов [30, 31], не имеют отношения к процессу имплантации.

У пациенток с ХЭ наблюдается расстройство рецептивности эндометрия, включающее повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», снижение экспрессии LIF и гиперэкспрессию ER. Это может лежать в основе нарушения репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

Литературные данные свидетельствуют о несомненном влиянии на расстройства рецептивности эндометрия ММ. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе нарушений рецептивности эндометрия при ММ, до сих пор остаются недостаточно изученными.

Список литературы

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению : руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 784 с.
2. Гинекология : национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1088 с.
3. Воропаева, Е. Е. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом / Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков, Б. И. Медведев [и др.] // Вестник РУДН, серия «Медицина». — 2009. — № 6. — С. 332–338.
4. Казачков, Е. Л. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза / Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, В. Л. Коваленко, Э. А. Казачкова // Архив патологии. — 2010. — Т. 72, вып. 1. — С. 23–26.

5. Коган, Е. А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. А. Коган, Т. А. Демура, В. Я. Водяной, А. В. Шуршалина // *Архив патологии*. — 2012. — Т. 74, вып. 3. — С. 15–17.
6. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и рецептивность эндометрия / Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, И. Г. Хелашвили [и др.] : учеб. пособие. — Челябинск, 2014. — 36 с.
7. Левиашвили, М. М. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М. М. Левиашвили, Т. А. Демура, Н. Г. Мишиева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 4 (1). — С. 65–69.
8. Шуршалина, А. В. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А. В. Шуршалина, Т. А. Демура // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 7 (2). — С. 9–13.
9. Дюжева, Е. В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе : автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 23 с.
10. Shokrzadeh, N. Semi-quantitative analysis of endometrial receptivity marker mRNA expression in the mid-secretory endometrium of patients with uterine fibromas / N. Shokrzadeh, Z. Alizadeh // *African J. Biotechnology*. — 2012. — Vol. 11, № 23. — P. 6220–6225.
11. Kasius, J. C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain [et al.] // *Fertility and Sterility*. — Vol. 96, No. 6. — P. 345–349.
12. Казачкова, Э. А. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия / Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков, И. Г. Хелашвили, Е. Е. Воропаева. — Челябинск, 2015. — 147 с.
13. Кузнецова, А. В. Хронический эндометрит / А. В. Кузнецова // *Архив патологии*. — 2000. — Т. 62, вып. 3. — С. 48–52.
14. Matteo, M. Abnormal Pattern of Lymphocyte Subpopulations in the Endometrium of Infertile Women with Chronic Endometritis / M. Matteo, E. Cicinelli, P. Greco [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2009. — Vol. 61. — P. 322–329.
15. Kitaya, K. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Vol. 72, № 4. — P. 386–391.
16. Di Pietro, C. Altered Transcriptional Regulation of Cytokines, Growth Factors, and Apoptotic Proteins in the Endometrium of Infertile Women with Chronic Endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M. R. Guglielmino [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2013. — Vol. 70, № 5. — P. 489–494.
17. Germeyer, A. Endometrial beta3-Integrin profile reflects endometrial receptivity defects in women with unexplained recurrent pregnancy loss / A. Germeyer, R. F. Savaris, J. Jauckus, B. Lessey // *Reproduct. Biol. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 53–60.
18. Steck, T. Leukemia inhibitor factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer / T. Steck, R. Giess // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 112. — P. 69–73.
19. Ingman, W. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproduction biology / W. Ingman, R. Jones // *Hum. Reprod. Update*. — 2008. — Vol. 14, № 2. — P. 179–192.
20. Acache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Acache, A. Revel // *Hum. Reprod. Update*. — 2006. — Vol. 12. — P. 731–746.
21. Haouzi, D. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle / D. Haouzi, K. Mahmoud, M. Fourar // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 198–205.
22. Quinn, C. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity / C. Quinn, R. Casper // *Hum. Reprod. Update*. — 2009. — Vol. 15. — P. 229–236.
23. Creus, M. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study / M. Creus, J. Ordi // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 683–693.
24. Ola, B. Implantation failure following in-vitro fertilization / B. Ola, T.-C. Li // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 440–445.
25. Дюжева, Е. В. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Е. В. Дюжева, Е. А. Коган, Е. А. Калинина, А. Н. Кузьмичёв // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 7–2. — С. 39–45.
26. Talbi, S. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normoovulatory women / S. Talbi, A. E. Hamilton, K. C. Vo // *Endocrinol.* — 2006. — Vol. 147. — P. 1097–1121.

27. Казачков, Е. Л. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева [и др.] // Архив патологии. — 2014. — Т. 76, вып. 3. — С. 53–58.
28. Казачкова, Э. А. Хронический эндометрит: клиничко-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия / Э. А. Казачкова, И. Г. Хелашвили, Е. Л. Казачков [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2014. — Т. 118, № 4. — С. 47–52.
29. Donaghay, M. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease / M. Donaghay, B. A. Lessey // Semin. Reprod. Med. — 2007. — Vol. 25. — P. 461–475.
30. Díaz-Gimeno, P. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity / P. Díaz-Gimeno, M. Ruiz-Alonso, D. Blesa [et al.] // Fertil. Steril. — 2013. — Vol. 99, № 2. — P. 508–517.
31. Mikołajczyk, M. No correlation between pinopode formation and LIF and MMP2 expression in endometrium during implantation window / M. Mikołajczyk, J. Skrzypczak, P. Wirstlein // Folia histochem. Cytobiol. — 2011. — Vol. 49, № 4. — P. 615–621.

ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ НА ФОНЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

О. В. Панкова¹, Е. В. Денисов^{1,3}, С. А. Тузиков^{1,2}, В. М. Перельмутер^{1,2}

¹Томский НИИ онкологии, г. Томск,

²Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск,

³Томский государственный университет, г. Томск

Согласно существующей в настоящее время многоступенчатой модели канцерогенеза, к процессам, предшествующим плоскоклеточному раку легкого, относятся не только пре- и неоплазия, но также гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия [1]. Уже на ранних этапах канцерогенеза в нормальном или гиперплазированном эпителии происходят различные молекулярно-генетические нарушения, в том числе экспрессия генов и микро-РНК, изменения регуляции клеточного цикла и апоптоза [2, 3]. Прогрессия предшествующих раку легкого процессов может быть обусловлена как генетическими и эпигенетическими нарушениями в эпителии, так и влиянием клеток микроокружения, в частности, воздействием воспалительного инфильтрата.

Базальноклеточная пролиферация, плоскоклеточная метаплазия, пре- (дисплазия I) и неопластические (дисплазия II–III) изменения могут быть найдены в одном и том же бронхе [4]. Однако исследования, в которых иммунофенотип клеток изучался бы в синхронно развивающихся базальноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии, пре- и неопластических процессах с учетом особенностей воспалительной инфильтрации, практически отсутствуют. Например, характеристика базальноклеточной пролиферации при ее сочетании с плоскоклеточной метаплазией и без таковой с учетом характера воспалительной реакции при каждом из этих процессов. Решению этих задач и посвящена настоящая статья.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 94 пациента в возрасте от 41 до 73 лет. Все пациенты прооперированны в клинике Томский НИИ онкологии по поводу плоскоклеточного рака легкого T₁₋₄N_{0-х}M₀ стадии.

В предоперационном периоде 54 пациента (57,4 %) получали неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м² внутривенно 1 день / карбоплатин АУС 6 внутривенно 1 день. Проводилось 2–3 курса с интервалом в 3 недели. Во время проведения радикальной операции 18/54 пациентов однократно получали интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) в дозе 10–15 Гр. Из них 10/18 больным перед облучением вводили радиосенсибилизатор (РСС) цисплатин/гемзар. Ранее нами было показано, что проведение больным НАХТ при немелкоклеточном раке легкого не оказывает существенного влияния как на частоту встречаемости гиперпластических, метапластических и неопластических изменений, выявляемых в смежных с опухолью участках слизистой бронха, так и на их экспрессионный профиль [5]. Поэтому в данном исследовании мы сформировали группы наблюдения по вариантам сочетаний базальноклеточной пролиферации и плоскоклеточной метаплазии. У 9 пациентов в участках слизистой бронха смежных с опухолью бронхиальный эпителий был неизменен. Эти пациенты составили группу контроля.

Морфологический диагноз рака легкого устанавливался согласно «International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma» [6].

Материалом для морфологического исследования были опухоль и фрагменты ткани удаленного легкого с бронхом. Фрагменты ткани с бронхом брали на расстоянии 4–5 см от опухоли. Ткань фиксировали в нейтральном формалине. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для морфологического исследования использовали световой микроскоп Axio Scope. A1 (K. Zeiss, Германия).

При иммуногистохимическом исследовании демаскировку антигенов осуществляли с помощью аппарата PT Link (Daco) в буфере с высоким pH. Для визуализации реакции антиген — антитело использовали систему Super Sensitive Polymer — HRP Detection System (Bio Genex, США).

Для исследования респираторного эпителия в смежных с опухолью участках, а также клеток воспалительного инфильтрата использовали моноклональные антитела к белкам p53 (клон DO-7, RTU, «Daco»), выявляющий «дикий» и «мутантный» варианты протеина; bcl-2 (клон 124, RTU, «Daco»); Ki67 (клон MIB — 1, RTU, «Daco»), syndecan-1 (CD138 — клон MI 15, RTU, «Daco»), CD68 (клон PG-M1, RTU, «Daco»), CD79 α (клон JCB 117, RTU, «Daco»), CD117 (скит, рабочее разведение 1 : 500).

Результаты иммуногистохимической реакции оценивали по процентному содержанию окрашенных клеток при любой степени положительной экспрессии маркера в разных участках препарата (по 100 клеток в 10 полях зрения), соответствующих различным морфологическим процессам — базальноклеточной пролиферации (БКП) и плоскоклеточной метаплазии (ПМ).

Обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ Statistica for Windows 7.0. Для оценки различий между группами по частоте встречаемости признака, использовался критерий χ^2 , а также t-критерий Стьюдента. Уровень значимости принимали равным 0,05 и менее.

Результаты и обсуждения. По результатам проведенного нами ранее исследования отмечено, что неоплазии чаще встречались на фоне изолированной ПМ и реже при наличии БКП или ее сочетании с ПМ. Обращал на себя внимание тот факт, что БКП не всегда сопровождается развитием ПМ [7]. Поскольку развитие и характер дисрегенераторных изменений могут быть связаны с вариантом местной воспалительной реакции, мы предположили, что наличие базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, на фоне которой часто развивается дисплазия, сопутствует разный характер воспаления. Поэтому представляло интерес сопоставить экспрессионные характеристики клеток БКП в зависимости от наличия или отсутствия ПМ с особенностями воспалительной реакции при различных вариантах сочетания этих процессах. Исследуемые параметры определялись отдельно в участках эпителия и воспалительного инфильтрата каждого варианта дисрегенераторного процесса (например: в группе БКП+ПМ+ подсчитывалось количество клеток с позитивной экспрессией отдельно в участках эпителия с БКП и ПМ, соответственно в воспалительном инфильтрате под БКП или ПМ).

Сравнительная характеристика иммунофенотипов БКП и ПМ

При сочетании БКП+ПМ+ экспрессия Ki67, p53 и bcl-2 была выше в фокусах плоскоклеточной метаплазии, чем в участках базальноклеточной пролиферации (табл. 1). В нормальном респираторном эпителии экспрессия CD138 в базальном эпителии была в 58,5 % клеток (табл. 1). В очагах базальноклеточной гиперплазии CD 138+ клеток было меньше ($p_{1-3} = 0,00001$). В участках плоскоклеточной метаплазии клеток с положительной экспрессией не было выявлено.

Таблица 1

Зависимость экспрессии исследуемых маркеров от характера морфологических изменений бронхиального эпителия, смежного с плоскоклеточным раком легкого

Бронхиальный эпителий	группа	% клеток с позитивной экспрессией			
		Ki-67	p53	Bcl-2	CD138
Норма $n_1 = 9$	контроль	12,3 ± 5,1 $p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,004$	4,4 ± 1,2 $p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,001$ $n = 3$	5,3 ± 2,3 $p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,02$ $n = 3$	58,5 ± 3,2 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,0001$
БКП $n_2 = 55$	БКП+ПМ–	18,3 ± 7,1 $p_{2-3} = 0,003$	9,6 ± 2,3 $p_{2-3} = 0,0008$ $n = 39$	9,3 ± 4,3 $p_{2-3} = 0,08$ $n = 47$	38,5 ± 2,7 $p_{2-3} = 0,003$
БКП $n_3 = 30$	БКП+ПМ+	34,9 ± 1,7 $p_{3-4} = 0,04$	14,4 ± 5,5 $p_{3-4} = 0,0001$ $n = 27$	11,0 ± 3,8 $p_{3-4} = 0,0001$	21,8 ± 2,6
ПМ $n_4 = 30$	БКП+ПМ+	48,9 ± 9,8	29,4 ± 7,6 $n = 29$	29,4 ± 4,1	

Примечание: n — число случаев с позитивной экспрессией p53 и bcl-2.

Характеристика иммунофенотипа БКП в зависимости от ее сочетания с ПМ

При БКП клетки с экспрессией p53 и bcl-2 отмечались не в каждом случае (табл. 1, n). Частота встречаемости случаев с положительной экспрессией p53 зависела от того сочетается БКП с ПМ или нет. При сочетании БКП+ПМ+ было меньше случаев с отсутствием экспрессии p53 (10 %) по сравнению с изолированной БКП (29,1 %). Случаев с отсутствием экспрессии bcl-2 также было меньше при сочетании БКП с ПМ чем при БКП+ПМ-, однако статистической разницы между группами не было.

В случаях сочетания БКП с ПМ (группа БКП+ПМ+), процентное содержание эпителиальных клеток с экспрессией Ki67 и p53 в очагах БКП было значительно выше по сравнению с изолированной БКП (группа БКП+ПМ-; табл. 1, p₂₋₃). Показатель экспрессии CD138 в участках БКП, сочетающейся с ПМ, наоборот, был ниже — 21,8 %, чем при изолированной БКП — 38,5 % (p₂₋₃ = 0,003).

Сравнительная характеристика воспалительного инфильтрата БКП и ПМ

В группе БКП+ПМ+ число клеток воспалительного инфильтрата с экспрессией Ki67, p53 и bcl-2 под очагами плоскоклеточной метаплазии характеризовались более высокими значениями по сравнению с таковыми под участками базальноклеточной пролиферации (табл. 2, p₁₋₂). Вместе с тем в воспалительном инфильтрате в участках ПМ отмечалось уменьшение процента CD138+ плазматических клеток, CD117+ тучных клеток и CD68+ макрофагов.

Таблица 2

Иммунофенотип воспалительного инфильтрата базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в группе БКП+ПМ+

Показатель	% клеток с позитивной экспрессией		
	1. БКП+ (БКП+ПМ+)	2. ПМ+	3. БКП+ (БКП+ПМ-)
Ki67	28,4 ± 8,3	38,6 ± 4,7	20,1 ± 4,4
	p ₁₋₂ = 0,0001		p ₁₋₃ = 0,0004
p53	17,6 ± 7,6	22,2 ± 4,9	9,3 ± 2,6
	p ₁₋₂ = 0,05		p ₁₋₃ = 0,00005
Bcl-2	15,2 ± 6,8	28,9 ± 6,8	9,5 ± 2,2
	p ₁₋₂ = 0,000002		p ₁₋₃ = 0,001
CD138	23,1 ± 1,8	15,6 ± 4,4	13,3 ± 3,4
	p ₁₋₂ = 0,004		p ₁₋₃ = 0,0002
CD117	15,9 ± 3,2	10,02 ± 2,9	15,6 ± 1,3
	p ₁₋₂ = 0,00002		p ₁₋₃ = 0,6
CD68	17,5 ± 5,1	11,6 ± 2,3	23,1 ± 3,6
	p ₁₋₂ = 0,0001		p ₁₋₃ = 0,004
CD79α	15,5 ± 2,0	15,9 ± 7,9	15,8 ± 1,8
	p ₁₋₂ = 0,85		p ₁₋₃ = 0,17

Сравнительная характеристика воспалительного инфильтрата БКП в зависимости от ее сочетания с ПМ

Характер экспрессии показателей пролиферативной активности и апоптоза в клетках воспалительного инфильтрата имел следующие особенности. Процентное содержание клеток с экспрессией Ki67, p53 и bcl-2 в очагах инфильтрата под БКП, сочетающейся с ПМ, было значительно выше по сравнению с изолированной БКП (БКП+ПМ-, табл. 2, p₁₋₃). При этом в случаях сочетания БКП с ПМ в отличие от изолированной БКП определялось большее количество CD138+ плазматических клеток (p = 0,0002) и меньшее число CD68+ макрофагов (p = 0,004). Показатель экспрессии CD79α+ В-лимфоцитов в строме разных вариантов БКП не имел статистически значимых отличий (табл. 2, p₁₋₃).

Таким образом, БКП, в случае ее сочетания с ПМ, характеризуется более выраженной экспрессией маркеров пролиферативной активности и апоптоза и уменьшением количества клеток с позитивной экспрессией CD138 по сравнению с изолированной БКП, несмотря на идентичность морфологических проявлений процесса в обеих группах. Выраженность воспалительных изменений в участках БКП также зависела от того, сопровождается или нет последняя ПМ. Базальноклеточная пролиферация в присутствии плоскоклеточной метаплазии характеризовалась большим числом пролиферирующих клеток и лейкоцитов экспрессирующих bcl-2 и p53, большим количеством плазматических клеток и некоторым уменьшением числа макрофагов. Данные обстоятельства могут свидетельствовать о различиях биологических свойств морфологически идентичных клеточных элементов БКП при наличии или отсутствии признаков ее прогрессии в направлении ПМ. Поэтому представляет интерес более глубокое изучение биологических особенностей (генетических, эпигенетических) различных вариантов БКП (изолированной и сочетающейся с плоскоклеточной метаплазией).

Список литературы

1. Kadara H., Wistuba I. *Molecular Biology of Lung Preneoplasia* / edited by Jack A. Roth, Waun Ki Hong, Ritsuko U. Komaki // *Lung Cancer*. — 2014. — P. 110–128.
2. Kadara H., Fujimoto J., Yoo Suk-Young, Yuho Maki [et al.]. *Transcriptomic Architecture of the Adjacent Airway Field Cancerization in Non-Small Cell Lung Cancer* // *J. Nat. Cancer Inst.* — 2014. — Vol. 106, № 3. — P. 1–9.
3. Dacic S. *Pulmonary Preneoplasia* // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2008. — Vol. 132. — P. 1073–1078.
4. Lai M. *Intraepithelial Neoplasia*. In. 2009, Springer: Berlin. 420.
5. Панкова О. В., Перельмутер В. М., Савенкова О. В., Тузиков С. А. Влияние неоадьювантной химиотерапии на спектр и экспрессионный профиль дисрегуляторных изменений в слизистой бронха при немелкоклеточном раке легкого // *Сибирский онкологический журнал*. — 2012. — Vol. 3. — P. 79–83.
6. Travis W., Brambilla E., Noguchi M. [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. — 2011. — Vol. 6. — P. 244–285.
7. Панкова О. В., Перельмутер В. М., Литвяков Н. В. [и др.]. Взаимосвязь неопластических изменений с базальноклеточной гиперплазией бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого // *Сибирский онкологический журнал*. — 2011. — Vol. 5. — P. 57–60.

МАТЕРИАЛЫ К РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ УЧЕНИЯ О ПРЕДОТВРАТИМОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИКО-ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

О. В. Подобед, В. Л. Коваленко, М. Г. Москвичева

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Существующая система оценки качества лечебно-диагностической деятельности медицинских организаций должна соответствовать современным требованиям, появившимся в связи с повсеместным внедрением обязательного медицинского страхования и, вероятно, требует изменения, дополнения новыми индикативными показателями. В мировой практике на протяжении десятилетий в качестве обобщенного индикатора качества работы системы здравоохранения применяется показатель предотвратимой смертности (ПС). Предотвратимой считают смертность в результате причин, которые определены экспертами как предотвратимые усилиями системы здравоохранения, исходя из современных знаний и практики, в определенных возрастно-половых группах населения [1]. В настоящее время анализ причин ПС в европейских странах осуществляется для групп, различающихся по уровню профилактики (первичная, вторичная и третичная), в возрасте от 5 до 65 лет. Российскими исследователями в области организации здравоохранения предложена классификация предотвратимых причин смерти населения по субъектам управления этими причинами, основанная на степени вовлечения в управление уровнем смертности социально-экономических и политических факторов [2]. Ими были выделены три группы предотвратимых причин смерти: группа А — возможность реализации профилактических мероприятий только силами системы здравоохранения, группа В — возможность реализации профилактических мероприятий силами системы здравоохранения с привлечением других ведомств и общественных организаций, группа С — возможность реализации профилактических мероприятий силами системы здравоохранения при условии измене-

ния государственной политики в области охраны здоровья. Предложен также расчет индекса предотвратимости (ИП) общей смертности, представляющий собой отношение числа предотвратимых случаев смерти к общему количеству летальных исходов, выраженное в процентах [3]. Неоднократно высказывалось мнение о возможности применения демографического показателя ПС в качестве индикатора оценки качества всей системы медицинской помощи — от профилактики до лечения и деятельности службы [4].

Общеизвестно, что клинико-патологоанатомический анализ является источником наиболее объективной информации о качестве оказания медицинской помощи и характере выявленных дефектов. Использование концепции ПС при его проведении представляется весьма полезным и перспективным, однако технология такого применения в целом не разработана. Существует лишь достаточно узкий опыт анализа причин материнской смертности и определения ее предотвратимости в конкретной ситуации [5]. Методическими рекомендациями № 384-ПД/613 «Технология анализа причин материнской смертности» Минздравсоцразвития Российской Федерации [6] определены критерии предотвратимости случаев материнской смерти с выделением предотвратимых, непредотвратимых и условно предотвратимых летальных исходов, с которыми сложно согласиться. Представляется некорректным при современном уровне развития медицины отнесение к непредотвратимым причинам всех случаев разрыва аневризмы артерии, инфаркта миокарда, эмболии околоплодными водами, акушерской легочной тромбоэмболии, а также экстрагенитальных заболеваний, при которых беременность и роды были противопоказаны. Принцип выделения причин условно предотвратимых летальных исходов на основе объективных и организационных трудностей, таких как территориальная отдаленность родовспомогательного учреждения от населенного пункта, недостаточная обеспеченность родовспомогательного учреждения санитарным транспортом, средствами коммуникации и прочих, на наш взгляд, сложно комментировать. Согласно действующих в настоящее время документов, ведущее значение в оценке предотвратимости материнской смерти придается результатам посткомиссионного этапа клинико-патологоанатомического анализа в управлении здравоохранением субъекта федерации при игнорировании предыдущих его этапов. В этой связи необходима коррекция документальной базы для использования ее в практике работы специалистов различного профиля.

Целью настоящей работы явилась попытка разработки технологии применения учения о ПС при клинико-патологоанатомическом анализе. Нами были проведены сопоставления в 55 случаях летальных исходов за 2014 год по материалам патологоанатомического отделения клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Среди умерших было 37 мужчин и 18 женщин, средний возраст которых составил $44,4 \pm 2,9$ и $50,1 \pm 3,4$ года соответственно. Обращала на себя внимание достаточная сложность патологии. Об этом свидетельствовал тот факт, что монокаузальный генез болезни и смерти зарегистрирован лишь в 13 (23,6 %) наблюдений, в то время как бикаузальный — в 30 (54,5 %), а мультикаузальный — в 12 (21,9 %). Место первоначальной причины смерти в абсолютном большинстве случаев (27 — 49,1 %) занимала инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), обычно развивавшаяся на фоне опиоидной наркомании. При этом больные наиболее часто погибали от множественных инфекционных заболеваний, в том числе — гематогенного генерализованного туберкулеза, генерализованной цитомегаловирусной инфекции, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмозного энцефалита. Злокачественные новообразования (раки толстой кишки, желудка, легкого) возглавляли патологоанатомический диагноз в 10 (18,2 %) наблюдениях. Третье место по частоте встречаемости занимали циррозы печени алкогольного или смешанного (алкогольного и вирусного генеза). Традиционный клинико-патологоанатомический анализ позволил выявить такой дефект оказания медицинской помощи, как расхождение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию, у 6 (10,9 %) умерших. При этом сличение проводилось по каждой нозологической форме в составе комбинированного основного заболевания или полипатии. Все расхождения были отнесены ко II категории и имели с одинаковой частотой как объективные (трудность или невозможность обследования больного из-за тяжести его состояния), так и субъективные (недостаточное клиническое обследование, неправильная интерпретация клинических данных, переоценка заключения консультанта) причины. Еще в 3 (5,5 %) случаях выставлены расхождения диагнозов по ведущим смертельным осложнениям I и II категории, допущенные по объективным причинам. Расхождения диагнозов III категории отсутствовали. Ятрогенные заболевания регистрировались достаточно часто и были выявлены у пациентов, погибших после операций по поводу злокачественных новообразований брюшной полости или патологии сосудов, в 7 аутопсиях (12,7 %). Все они трактовались как аномальные реакции или поздние осложнения без упоминания о случайном нанесении вреда в ходе их выполнения, оце-

нивались как ятрогении II группы и занимали второе место в комбинации болезней, второе и третье места в полипатии. Клинически ятрогения не была диагностирована в одном наблюдении (1,2 %). Поздняя госпитализация, повлиявшая на исход заболевания, отмечена еще в 2 (3,6 %) случаях.

При проведении клинико-патологоанатомического анализа с позиций учения о ПС с отнесением ее к группам А, В, С установлено, что 44 летальных исхода (80,0 %) были предотвратимы. ИП также составил 80,0 %. В группу А вошли 4 наблюдения (7,3 %). В качестве первоначальной причины смерти в них фигурировали бедренная грыжа, синдром Лериша, рак желудка без метастазов, а смерть наступила от тяжелых осложнений (разлитого перитонита, септикопиемии, тромбоэмболии легочной артерии), адекватная профилактика и/или лечение которых не проводились. В группу В также были отнесены 4 летальных исхода (7,3 %): от хронического бронхита, злокачественного новообразования главного бронха, ишемического инфаркта головного мозга, острого инфаркта миокарда. Преобладающими явились причины группы С (36 — 65,5 %), что может свидетельствовать о неэффективности деятельности органов управления здравоохранением по реализации целевых программ в области охраны здоровья населения. Данную группу представили ВИЧ-инфекция — 27 случаев, цирроз печени алкогольного или смешанного генеза — 7, сальмонеллез — 1, гнойный тромбофлебит у наркомана, ставший источником сепсиса, — 1. К непредотвратимым смертельным исходам были отнесены лишь 11 из 55 (20,0 %): раки толстой кишки и желудка IV стадии (8), ревматоидный артрит, осложненный амилоидозом (1), отдаленные последствия энцефалита неустановленной этиологии с развитием деменции и церебральной кахексии (1), атеросклеротическая гангрена кишки (1). Представленные данные о частоте выявления дефектов оказания медицинской помощи серьезно отличаются от тех, которые позволяет получить общепринятый клинико-патологоанатомический анализ, использующий традиционные индикаторы — расхождения заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов с выделением трех их категорий. Это свидетельствует о несовершенстве существующей системы оценки качества работы медицинской организации. На наш взгляд, применение учения о ПС с вычислением интегрального показателя — ИП может способствовать получению более объективной информации о качестве работы лечебно-профилактических учреждений и отдельных специалистов.

Безусловно, концепция ПС, разработанная в конце XX века, не является аксиомой, постулатом и константой в академическом смысле слова. Существующий список предотвратимых причин смерти, представляющий собой перечень нозологических единиц и их групп, должен подвергаться регулярному пересмотру в связи с успехами в установлении причинности болезней и смерти, совершенствованием методов профилактики и лечения, вероятно, даже в связи с различиями возможностей медицины в отдельных регионах Российской Федерации. Кроме того, его следует дополнить синдромами, выступающими в роли ведущих смертельных осложнений и приобретающими важнейшее танатологическое значение. Анализ их роли для оценки предотвратимости летального исхода особенно важен для наиболее сложной группы А, когда определяется возможность реализации профилактических мероприятий только силами системы здравоохранения, а также для констатации непредотвратимости смерти. Комплексный и многофакторный подход является наиболее приемлемым для проведения клинико-патологоанатомический параллелей и сопоставлений в каждом случае летального исхода. Оценку причин смерти нужно осуществлять коллегиально путем проведения трехэтапной экспертизы (прозекторской, комиссионной, посткомиссионной) с установлением характера выявленных дефектов оказания медицинской помощи, их причин, выработкой четкого суждения о предотвратимости или непредотвратимости неблагоприятного исхода. Окончательное решение о предотвратимости смерти должно быть принято на заседании лечебно-контрольной комиссии или клинико-патологоанатомической конференции; в случае констатации предотвратимой смерти необходимо определение ее группы (А, В, С).

Выводы. Концепция учения о ПС, предложенной в качестве демографического показателя, рекомендуется к использованию в клинической практике путем выведения ИП как интегративного показателя качества медицинской помощи при клинико-патологоанатомических сопоставлениях [7].

Поскольку смерть — это результат пространственно-временной организации условий, из которых одно (нозологическая форма) является главным, при суждении о ее причинности следует исходить не из позиции механистического монокаузализма, а — современного кондиционализма [8].

Распределение причин смерти по нозологиям и группам имеет чисто статистическое значение, как и учение о нозологических формах. При лечебно-диагностическом процессе нозологический принцип не следует считать ведущим [9]. Вероятно, эффективное лечение, стабилизация состояния здоровья пациента и предотвратимость его смерти зависят в большей части от сущности общепатологического процесса, развившегося у больного, или совокупности этих процессов.

Список литературы

1. Rutstein, D. D. Measuring the Quality of Medical Care / D. D. Rutstein, W. Berenrger, T. C. Chalmers [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1976. — Vol. 294. — P. 582–588.
2. Михайлова, Ю. В. Предотвратимая смертность в России и пути ее снижения / Ю. В. Михайлова, А. Е. Иванова. — М. : ЦНИИОИЗ, 2006. — 308 с.
3. Зайцева, Н. В. К оценке предотвратимости преждевременной смертности населения от инфекционных заболеваний (на модели Пермского края) / Н. В. Зайцева // Вестник городской больницы № 2. — 2010. — № 1. — С. 1–5.
4. Стародубов, В. И. Концепция предотвратимой смертности и особенности ее применения в России в качестве инструмента решений в здравоохранении / В. И. Стародубов, Ю. В. Михайлова // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. — 2006. — № 6. — С. 3–10.
5. Милованов, А. П. Анализ причин материнской смертности : руководство для врачей / А. П. Милованов. — М. : МВД, 2008. — 228 с.
6. Технология анализа причин материнской смертности : методические рекомендации № 384-ПД/613 Минздравсоцразвития Российской Федерации. — М., 2006. — 21 с.
7. Коваленко, В. Л. Законодательные и нормативные основы регулирования порядка проведения патологоанатомических вскрытий трупов. Оценка (экспертиза) качества медицинской помощи на основе клинико-патологоанатомических параллелей и сопоставлений: учебное пособие для студентов / В. Л. Коваленко, М. А. Пальцев, Н. М. Аничков [и др.]. — Челябинск : Изд-во ЮУГМУ, 2014. — 99 с.
8. Медведев, Ю. А. Кондиционализм и формулировка причины смерти / Ю. А. Медведев // Архив патологии. — 2005. — № 2. — С. 60–64.
9. Шулутко, Б. И. К теории и практике диагноза и стратегии лечения / Б. И. Шулутко // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2009. — № 2. — С. 72–76.

**О «ВЕРОЯТНОСТНОМ» ЗАКЛЮЧЕНИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ
(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)**

И. Л. Старикова¹, Н. В. Коршунов²

¹ ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

² ГБУЗ ЧОБСМЭ, г. Челябинск

Судебно-медицинские эксперты делятся на два непримиримых лагеря. Первые считают, что оценивать можно лишь материальные факты, и категорически отказываются, как они считают, «работать за следователя», оценивая различные ситуации. Излюбленное выражение у этой категории экспертов: «Оценка ситуации лежит вне компетенции судебно-медицинской экспертизы». При исследовании гнилостно трансформированных трупов у экспертов, входящих в эту группу, всегда «причина смерти не установлена из-за гнилостных изменений», хотя, по нашему мнению, диагностика на гнилостно измененном трупе мало чем, точнее только гниением, отличается от ранней посмертной диагностики. Такая «непримиримость» приводит, как правило, к назначению нескольких повторных экспертиз, пока не находится эксперт, разъясняющий «медицинскую» подоплеку ситуации, чего следователь или суд не могли сделать сами в силу своей «несведущности».

Другая крайность — это эксперт-«фантазер», который в любых повреждениях на трупе видит «криминал», не допуская их образование при несчастном случае или в агональном периоде.

Не только по мнению авторов этой статьи истина лежит где-то посередине. Мы считаем, что даже при недостатке информации, полученной при исследовании трупа, только судебно-медицинский эксперт, исследовав материалы дела, может объяснить ситуацию с медицинской точки зрения, что является неоценимой помощью следователю или судье.

Примером может служить нижеприведенный случай. В октябре 2009 г. в одном из городов Челябинской области пропал гр. Е. В августе 2010 г. в воде озера соседнего района обнаружен труп мужчины в состоянии частичного гниения и жировоска, частично с отсутствующими мягкими тканями (в области шеи). Идентификационные мероприятия указали на то, что труп принадлежит гр. Е. Исследование трупа, проведенное в межрайонном отделении, закончилось уже знакомым диагнозом: «Причина смерти не установлена в связи с гнилостными изменениями трупа». В результате следственных мероприятий было установлено, что в октябре 2009 г. гр. К. и гр. С. с помощью шопера Д. привезли потерпевшего ночью на берег озера, вывели по льду на глубину, где сделали про-

рубь. С. наносил удары кулаком по лицу Е. Далее К. достал пистолет и выстрелил в шею потерпевшему, о чем дал показания шофер Д., видевший происходящее с расстояния в 20 метров. Д. отчетливо слышал звук выстрела и видел вспышку, после чего Е. упал. К. и С. привязали к связанным рукам потерпевшего два шлакоблока и столкнули в воду. Ранее гр. К. неоднократно демонстрировал газовый пистолет, переделанный под стрельбу боевыми патронами.

После ознакомления с первичным заключением эксперта гр. К., С. и Д. полностью отказались от своих показаний. Следует отметить, что в рамках первичной экспертизы были проведены судебно-химическое исследование мышцы на алкоголь, гистологическое исследование ткани тканей (неинформативное), альгологическое исследование легкого и почки (исключившее вероятную причину смерти — утопление), медико-криминалистическое исследование перелома костей носа.

В октябре 2011 г. (через два года после смерти и более чем через год после первичного исследования) была назначена повторная экспертиза со стандартным набором вопросов: «Какова причина смерти? Какова давность наступления смерти? Какие повреждения имеются на трупе? и т. д.». Также был поставлен вопрос: «Возможно ли причинение смерти Е. при обстоятельствах, указанных подозреваемым Д., то есть от огнестрельного ранения в область головы или шеи, как показывает Д. в протоколе допроса?».

Для исключения необнаруженных при первичном исследовании «артефактов» была предпринята эксгумация останков. Труп представлял из себя скелет, покрытый коричневой мазеобразной массой с большим количеством насекомых в различных стадиях развития. Органы шеи полностью отсутствовали. Труп был полностью обследован с помощью металлодетектора с целью обнаружения металлических фрагментов пули. Металл не был обнаружен. Исследование эксгумированного трупа не установило каких-либо фактов, не обнаруженных при первичном исследовании.

Выводы повторной экспертизы повторяли выводы первичной в части того, что достоверно установить причину смерти не представляется возможным из-за поздних трупных явлений, таких как гниение, жировоск и разрушение трупа обитателями водоема. Наличие панцирей диатомового планктона в легком указывает на пребывание трупа в воде (что было и так ясно). Отсутствие их в почке свидетельствует о том, что в воду тело попало после наступления смерти. Таким образом, в данном случае можно исключить смерть от утопления. Кожные покровы и органы шеи отсутствовали уже при первичном исследовании. Известно, что деструкция трупа в воде (рыбами, ракообразными) начинается именно с имеющихся ран. Это обстоятельство может косвенно свидетельствовать о повреждении шеи. Таким образом, не исключается возможность причинения смерти при обстоятельствах, сообщенных гр. Д.

Разумеется, такое заключение выглядело малоубедительным. Подозреваемые не находились под арестом и прибыли в зал судебного заседания на личных автомобилях, уверенные в собственной безнаказанности. Допрос эксперта участниками судебного заседания продолжался несколько часов. Задавались вопросы о различных вариантах наступления смерти, начиная от инфаркта и инсульта и заканчивая экзотическими инфекциями. Подробно исследовался вопрос посмертной трансформации трупа. Судью интересовал вопрос о том, насколько часто в озерах Челябинской области обнаруживаются трупы со связанными руками, привязанным грузом и повреждением в области шеи. Все ответы эксперта носили исключительно вероятностный характер. Например, что насильственная причина смерти в данной ситуации более вероятна, чем смерть от заболевания или несчастного случая.

Как известно, заключение судебно-медицинского эксперта не имеет ранее установленной силы, не обладает преимуществом перед другими доказательствами и, как и все иные доказательства, оценивается по общим правилам в совокупности с другими доказательствами. Эксперт высказался в соответствии со своими знаниями и опытом по интересующим суд вопросам, и суд оценил заключение исходя из внутреннего убеждения. После выступления эксперта итогом судебного процесса был арест подсудимых в зале судебного заседания, чему фигуранты дела крайне удивились.

Таким образом, судебно-медицинским экспертом был определен уровень вероятности событий, оценка которых судом явилась немаловажной частью судебного решения.

**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИНА В
ПРИ ДИФфуЗНОМ И КИШЕЧНОМ ТИПАХ РАКА ЖЕЛУДКА**

И. В. Степанов^{1,2}, М. В. Завьялова^{1,2}

¹ ФГБНУ Томский НИИ онкологии, г. Томск

² ФГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск

Актуальность. Гены *INHBA* и *INHBB* являются членами семейства TGF-beta и играют важную роль в репродукции и развитии. Ген *INHBA* кодирует субъединицу бета-А, которая в составе с субъединицей альфа образует димер, представляющий собой ингибин А. Ингибины/активины в зависимости от состава субъединиц вовлечены в процессы регуляции гипоталамо-гипофизарной секреции гормонов, развития половых клеток, эритроидной дифференцировки, секреции инсулина, выживаемости нервных клеток, роста костной ткани. Полагают, что ингибины обладают опухолю-супрессорной активностью. Сывороточный уровень ингибинов отражает размер опухолей базально-го рака яичников и может быть использован в качестве маркера первичного рака, а также рецидива опухоли [1]. Экспрессия *INHBA* повышена в клеточных линиях рака желудка [2], в опухолях желудка [3, 4]. Повышенная экспрессия *INHBA* коррелирует с диаметром опухоли и глубиной опухолевой инвазии. Пациенты с высокой экспрессией *INHBA* характеризуются пониженной безрецидивной выживаемостью [5]. Предполагают, что *INHBA* и некоторые другие гены посредством активации TGF-b сигналинга могут представлять специфическую стартовую сигнатуру запуска процессов инвазии и метастазирования. Кроме того, *INHBA* может являться одним из главных игроков в механизме образования фибробластов, ассоциированных с метастазами (MAF, metastasis associated fibroblasts) [6].

Цель работы. Оценить экспрессию ингибина β в образцах опухолей, полученных от пациентов с кишечным и диффузным типами рака желудка. Проанализировать взаимосвязь исследуемого маркера с различными вариантами опухолевой прогрессии.

Материалы и методы исследования. Исследовался операционный материал от 43 больных раком желудка стадии T₁₋₄N₀₋₃M₀, проходивших лечение в отделении торакоабдоминальной онкологии ФГБНУ Томского НИИ онкологии и в клиниках ФГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России за период 2004–2009 гг. Средний возраст больных составил 58,7 ± 10,3 года. В исследование вошли 22 (51 %) мужчины и 43 (54 %) женщины. Предоперационной терапии пациенты не получали. Оперативное лечение проводилось в объеме субтотальной дистальной резекции желудка и гастроэктоми. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Проводилась макроскопическая оценка удаленного во время операции желудка. Гистологически изучалась ткань первичной опухоли и все удаленные лимфатические узлы. Изготовление гистологических препаратов проводилось по стандартной методике. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. В ткани первичной опухоли определяли гистологический тип рака желудка согласно классификации Lauren P. (1965), выделялись кишечный и диффузный типы рака. В паренхиматозном компоненте опухолей определялись железистоподобные, крибозные, трабекулярные, солидные структуры, дискретно расположенные группы опухолевых клеток и перстневидноклеточные элементы. Оценивалась глубина инвазии слоев стенки желудка разными типами опухолевых структур. В регионарных лимфатических узлах отмечалось наличие метастатического поражения. Иммуногистохимическое исследование для изучения экспрессии ингибина β проводилось по стандартной методике с использованием первичных/специфичных антител к ингибину β (рабочее разведение 1 : 300). В иммуногистохимических препаратах определяли наличие и выраженность цитоплазматической экспрессии ингибина β . Оценивался процент экспрессии ингибина β в клетках разных структур опухоли на разной глубине инвазии при увеличении микроскопа ×400. Определялся процент экспрессии ингибина β в опухоли в целом. Для определения наличия рецидивов и гематогенных метастазов анализировались первичные документы — амбулаторные карты и истории болезни пациентов. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Применялся дисперсионный, корреляционный анализ по Спирмену, критерий χ^2 . Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты исследования. В исследование были включены 29 (63 %) больных с кишечным и 17 (37 %) пациентов с диффузным типом рака желудка. Средний возраст больных с кишечным типом рака желудка составил 62,1 ± 7,3 года, с диффузным типом — 55,1 ± 11,1 года ($F = 6,3$; $p = 0,02$).

Случаи с позитивной экспрессией ингибина β чаще наблюдались при раке желудка кишечного типа (табл. 1).

Таблица 1

Наличие экспрессии ингибина β в опухолевых клетках с учетом гистотипа рака желудка

Гистологический тип рака	Экспрессия ингибина β , количество больных, (а. ч., %)	
	нет	есть
Кишечный	7/27 (26 %)	20/27 (74 %)
Диффузный	12/16 (75 %)	4/16 (25 %)
$\chi^2 = 9,8; p = 0,001$		

Процент экспрессии ингибина β был выше в опухолях кишечного типа (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность экспрессии ингибина β в опухоли с учетом гистотипа рака желудка

Гистологический тип	Процент экспрессии ингибина β (M \pm SD)
Кишечный	38,2 \pm 25,6 (n = 20)
Диффузный	10,7 \pm 5,1 (n = 4)
$F = 4,4; p = 0,04$	

Наличие и процент экспрессии ингибина β не были связаны с глубиной инвазии опухолью стенки желудка.

При кишечном типе рака желудка также не было различий в проценте экспрессии ингибина β по слоям при изолированном изучении этого показателя в разных структурах паренхиматозного компонента новообразования. В то же время процент экспрессии ингибина β в дискретных группах опухолевых клеток был ниже в сравнении с таковым в клетках, формирующих железистоподобные структуры (табл. 3).

Таблица 3

Процент экспрессии ингибина β в разных структурах опухоли при различной глубине инвазии их в стенке желудка у больных кишечным типом рака желудка

Тип структур опухоли		Процент экспрессии ингибина β (M \pm S. D.)			
		слизистый	подслизистый	мышечный	серозный
		а	б	в	г
железистоподобные	1	56,3 \pm 32,1 (n = 18)	44,9 \pm 32,8 (n = 18)	42,1 \pm 30,8 (n = 7)	38,0 \pm 39,5 (n = 2)
крибровые	2	39,0 \pm 28,9 (n = 11)	32,8 \pm 39,7 (n = 10)	56,0 (n = 1)	– (n = 0)
группы клеток	3	27,0 \pm 24,8 (n = 7) $p_1 = 0,02$	19,0 \pm 19,2 (n = 5)	– (n = 0)	– (n = 0)

Процент экспрессии ингибина β значительно не различался в зависимости от локализации по слоям стенки желудка и в диффузном типе опухоли.

Развитие лимфогенных метастазов не было связано с наличием экспрессии ингибина β ни при кишечном, ни при диффузном типе рака желудка (соответственно: $\chi^2 = 1,1; p = 0,30$ и $\chi^2 = 0,3; p = 0,55$).

Также не было выявлено связи лимфогенного метастазирования с процентом экспрессии ингибина β при обоих изучаемых гистологических типах рака желудка (соответственно: $F = 0,4; p = 0,87$ и $F = 0,2; p = 0,73$).

Не было обнаружено взаимосвязи между наличием, а также процентом экспрессии ингибина β и количеством пораженных метастазами лимфоузлов ни при диффузном, ни при кишечном типе рака желудка.

Наличие и процент экспрессии ингибина β также не были связаны ни с вероятностью развития рецидивов, ни с возникновением гематогенной диссеминации опухоли.

Выводы. В настоящем исследовании удалось установить, что экспрессия ингибина β различается в опухолях кишечного и диффузного типов. Так, при кишечном типе рака желудка чаще встречаются случаи с позитивной экспрессией ингибина β . Кроме того, в новообразованиях кишечного типа выше процент экспрессии исследуемого маркера. При кишечном типе рака желудка процент экспрессии ингибина β отличается в структурах разной степени дифференцировки. Он выше в наиболее дифференцированных железистоподобных структурах в сравнении с таковым в наименее дифференцированных структурах — группах опухолевых клеток. Показатели экспрессии белка ингибина β не были связаны с различными вариантами опухолевой прогрессии — лимфогенным, гематогенным метастазированием и рецидивированием. Необходимо дальнейшее детальное изучение ингибина β для установления его роли в развитии и прогрессировании рака желудка.

Список литературы

1. Zhang, X. An 8-gene signature, including methylated and downregulated glutathione peroxidase 3, of gastric cancer / X. Zhang, J. J. Yang, Y. S. Kim [et al.] // *Int. J. Oncol.* — 2010. — Vol. 36. — P. 405–414.
2. Yang, Y. Q. Upregulated expression of S100A6 in human gastric cancer / Y. Q. Yang, L. J. Zhang, H. Dong [et al.] // *J. Dig. Dis.* — 2007. — Vol. 8. — P. 186–193.
3. Takeno, A. Integrative approach for differentially overexpressed genes in gastric cancer by combining large-scale gene expression profiling and network analysis / A. Takeno, I. Takemasa, Y. Doki [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 99. — P. 1307–1315.
4. Jung, J. J. Chemokine growth-regulated oncogene 1 as a putative biomarker for gastric cancer progression / J. J. Jung, S. Noh, H. C. Jeung [et al.] // *Cancer Sci.* — 2010. — Vol. 101. — P. 2200–2206.
5. Wang, X. H. S100A6 overexpression is associated with poor prognosis and is epigenetically up-regulated in gastric cancer / X. H. Wang, L. H. Zhang, X. Y. Zhong [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2010. — Vol. 177. — P. 586–597.
6. Kim, H. Multi-cancer computational analysis reveals invasion associate variant of desmoplastic reaction involving INHBA, THBS2 and COL11A1 / H. Kim, J. Watkinson, V. Varadan [et al.] // *BMC Med. Genomics.* — 2010. — Vol. 3. — P. 51.

СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОГО УРАЛА ПО АУТОПСИЙНЫМ МАТЕРИАЛАМ ЧЕЛЯБИНСКОГО ОБЛАСТНОГО ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО БЮРО ЗА ПЕРИОД 2009–2013 гг.

Г. В. Сычугов¹, Е. Л. Казачков², В. П. Маркова², У. В. Кузнецова², О. В. Аронец²

¹ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», г. Челябинск;

²ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Актуальность проблемы. Рак легкого (РЛ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований. РЛ является ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний у мужчин и занимает второе место (после рака молочной железы) у женщин (Hung R. J. et al., 2003). Стандартизованный показатель заболеваемости РЛ по России в 2013 году составляет 49,15 на 100 тысяч населения среди мужчин и 7,17 — среди женщин с постоянным ростом данного показателя. Общая заболеваемость РЛ в 2013 году в России составляет 23,54 на 100 тысяч населения. По Челябинской области за 2013 год заболеваемость РЛ составила 26,63 на 100 тысяч населения, смертность — 23,72 на 100 тысяч населения (Каприн А. Д., 2015).

Цель исследования. Проанализировать структуру смертности взрослого населения от РЛ за период 2009–2013 гг. в сочетании с выявленной гистологической формой РЛ.

Материалы и методы. Исследование проводилось путем анализа аутопсийных случаев взрослого населения, подвергшихся патологоанатомическому вскрытию в Челябинском областном патологоанатомическом бюро (ГБУЗ ЧОПАБ), за период с 2009 по 2013 г. Обследуемую популяцию составило городское и сельское население Челябинской области в возрасте от 39 до 85 лет. Данные получены путем выкопирования протоколов патологоанатомических вскрытий из архива ГБУЗ

ЧОПАБ. Статистические вычисления проводились с использованием программы Microsoft® Office Excel® 2007.

Результаты и обсуждение. За период с 2009 по 2013 г. в ГБУЗ ЧОПАБ произведено вскрытие 67 умерших от РЛ. Из них 47 (70 %) проживало в городах, 20 (30 %) — в сельской местности. Медиана возраста всех умерших от РЛ составила 62 года (LQ — 58; UQ — 71); городского населения — 62 (LQ — 57; UQ — 71); сельского населения — 67 (LQ — 58; UQ — 71,5). В половом составе умерших подавляющее количество случаев было представлено мужским населением — 95 % от всех умерших, подвергнутых патологоанатомическому вскрытию в ГБУЗ ЧОПАБ. Данное соотношение наблюдалось как в городских, так и в сельских территориях.

Структура смертности городского и сельского населения в зависимости от гистологической формы опухоли представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура смертности населения Южного Урала в зависимости от гистологической формы опухоли

Гистологические формы	Количество умерших (n = 67)					
	общее		город		село	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Плоскоклеточная карцинома (всех видов)	36	54 %	25	53 %	11	55 %
Аденокарцинома (всех видов)	12	18 %	11	23 %	1	5 %
Железисто-плоскоклеточная карцинома	1	1 %	1	2 %	–	–
Мелкоклеточный рак	17	25 %	10	21 %	7	35 %
Недифференцированный рак	1	1 %	–	–	1	5 %
Все формы РЛ	67	100 %	47	100 %	20	100 %

В качестве гистологической формы опухоли среди всех случаев РЛ наиболее часто была зафиксирована плоскоклеточная карцинома — 36 случаев (54 %), 53 % — среди городских жителей; 55 % — среди сельских жителей.

Среди городских жителей в структуре гистологических форм РЛ на втором месте после плоскоклеточной карциномы наблюдались аденокарцинома всех видов и мелкоклеточный рак (11 и 10 случаев соответственно). В то же время среди сельских жителей на втором месте после плоскоклеточной карциномы наблюдался только мелкоклеточный рак (7 случаев из 20). Аденокарцинома у сельских жителей была зафиксирована только в 1 случае.

Возрастная характеристика умерших от РЛ в зависимости от гистологической формы опухоли представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура смертности населения Южного Урала в зависимости от гистологической формы опухоли и возраста

Гистологические формы	Количество умерших (n = 67)							
	39–49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70 лет и старше	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Плоскоклеточная карцинома (всех видов)	2	5 %	10	28 %	14	39 %	10	28 %
Аденокарцинома (всех видов)	0	–	5	42 %	2	16 %	5	42 %

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Железисто-плоскоклеточная карцинома	0	–	0	–	0	–	1	100 %
Мелкоклеточный рак	0	–	4	24 %	9	52 %	4	24 %
Недифференцированный рак	0	–	0	–	1	100 %	0	–
Все формы РЛ	2	3 %	19	28 %	26	39 %	20	30 %

Наибольшее количество аутопсийных случаев — 26 (39 %) пришлось на возрастную группу 60–69 лет, наименьшее (2 случая (3 %)) — на группу 39–49 лет. Во всех возрастных группах (39–49, 50–59, 60–69 и 70 лет и старше) случаи с плоскоклеточной карциномой преобладают в структуре смертности среди РЛ. Пик смертности от плоскоклеточной карциномы и мелкоклеточного рака определяется в возрастной группе 60–69 лет. Пик смертности от аденокарциномы легких имеет бимодальный характер распределения по возрастным группам — 50–59 лет и 70 лет и старше.

Заключение. За период с 2009 по 2013 год среди аутопсийных случаев взрослого населения, прошедших в ГБУЗ ЧОПАБ, количество умерших от РЛ горожан существенно превышает количество умерших сельских жителей; количество умерших мужчин также существенно превышает количество умерших женщин.

Первое место в структуре смертности от РЛ как у городского, так и у сельского населения занимает плоскоклеточная карцинома легких. Плоскоклеточная карцинома легких преобладает в структуре смертности среди всех случаев РЛ во всех возрастных группах.

Отмечается значительно меньшее количество случаев развития аденокарциномы легкого у жителей сельских территорий по сравнению с городскими поселениями.

В отличие от всех прочих гистологических форм РЛ при аденокарциноме легкого у населения Южного Урала регистрируется 2 пика смертности: в возрастных группах 50–59 лет и старше 70 лет.

Список литературы

1. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2015. — 250 с.

2. Hung, R. J. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphism and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: A pooled analysis / Hung R. J., Boffetta P., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M. L. [et al.] // Carcinogenesis 24(5): 875–882.

ДИАГНОСТИКА ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И. С. Траксова, Н. А. Плотникова, С. П. Кемайкин

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева», медицинский институт,
кафедра патологии с курсом патологической физиологии,
г. Саранск

Введение. Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов канцерогенеза, конкретные причины возникновения, закономерности развития опухолевого процесса, характеристики патологических состояний органов, предшествующих и сопутствующих злокачественной трансформации, до конца не выяснены [1]. Это вызывает необходимость изучения патоморфологических изменений в тканях, предшествующих злокачественной трансформации. Канцерогенез рассматривается как стадийный многоступенчатый процесс, приводящий к нарушению регуляции пролиферации, дифференцировки и клеточной гибели [2]. В связи с этим распространенность цистита, частая хронизация процесса привлекают внимание многих исследователей, особенно в плане дифференциальной диагностики опухолевых и предопухолевых поражений мочевого пузыря [3].

Слизистая оболочка мочевого пузыря, как и слизистые оболочки других органов, подвергается значительному воздействию экзо- и эндогенных чужеродных веществ, концентрируя их «на выходе» [4]. Уротелий препятствует внедрению агрессивных субстанций мочи в стенку мочевого пузыря, нарушение этого барьера приводит к развитию различных патологических процессов, которые интерпретируются в большинстве случаев как воспалительные.

Принято считать, что опухоль возникает при наличии и на основе предшествующих стадийных изменений, имеющих характерное морфологическое выражение в различных органах и тканях. Так, при хроническом цистите наблюдаются стандартные изменения переходного эпителия мочевого пузыря, проявляющиеся в виде дистрофии, метаплазии, дисплазии, гиперплазии и атрофии. Эти состояния целесообразно рассматривать в целом, так как они представляют собой различные этапы физиологической и репаративной регенерации [5].

В качестве основного морфологического маркера предопухолевого периода рассматривают дисплазию, которая обозначает контролируемые и обратимые нарушения дифференцировки эпителия предракового характера в результате пролиферации камбиальных элементов с развитием их атипии, утратой полярности и нарушением гистоструктуры без инвазии мембраны [2]. Кроме того, среди процессов, предшествующих злокачественной трансформации, выделяют фоновые — неопухольные диффузные изменения — дистрофия, атрофия, гиперплазия, которые не являются непосредственными предшественниками опухоли, а только создают основу для малигнизации [6].

Идея применения бактериальных иммуностимуляторов для профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей родилась около 40 лет назад, однако потенциальные механизмы их действия были в то время не совсем ясны. Только в последние годы лучшее понимание природы иммунной системы обеспечило твердое логическое обоснование применения препаратов данной группы, одним из которых — Уро-ваксон. Пероральный иммуностимулирующий препарат Уро-ваксон, назначаемый для снижения частоты рецидивов, активизирует механизм иммунной защиты организма, а также воздействует на лимфоидную ткань слизистой оболочки мочевыделительной системы и поддерживает активность этих механизмов на высоком уровне. Сюда входит гуморальный и клеточный иммунный ответ, в результате чего укрепляется естественная защита организма от инфекций нижних мочевыводящих путей, вызванных различными микроорганизмами, в том числе *Escherichia coli*.

Цель работы — изучение динамики альтернативных и регенеративных изменений с определением морфологических маркеров предопухольных состояний уротелия мочевого пузыря при хронических циститах и цистопатиях по данным биопсий до и после использования Уро-ваксона.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили амбулаторные карты, протоколы ретроспективного микроскопического исследования биопсийного материала 10 пациенток с клиническим диагнозом хронический цистит.

Результаты и их обсуждения. Нами проанализировано 10 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 29 до 60 лет с явлениями цистита. Всем пациентам при обследовании назначался посев мочи на бактериурию, в результатах которого в 100 % случаях была получена *Escherichia coli*, что позволило определить чувствительность возбудителя к антибиотикам и обеспечивало рациональное применение препаратов. Также больным произведено цистоскопическое обследование, в ходе которой взята биопсия мочевого пузыря.

Больные распределены на две группы в зависимости от приема препарата Уро-ваксон.

Гистологическая картина результатов биопсий в первой группе представлена в 40 % плоскоклеточной метаплазией с гиперплазией стенки мочевого пузыря, в 10 % хроническим циститом. В лечении пациенток данной группы были применены антибиотики таких групп как цефалоспорины III поколения, нитрофураны и фторхинолоны. Пациентам назначали инстилляции в мочевой пузырь с аналогами гликозаминогликанов. После проведенного курса лечения жалобы на дизурические расстройства предъявляли 90 % больных данной группы (4 из 5), посещаемость кабинета уролога в поликлинике осталась на прежнем уровне и составила в среднем 2 посещения за 3 месяца.

Во второй группе, наряду с антибактериальными препаратами и местной терапии в виде инстилляций, пациенты получали иммуномодулирующий препарат Уро-ваксон в дозе 6 мг курсом от 10 до 20 дней. Результаты гистологического обследования распределены следующим образом: 20 % плоскоклеточная метаплазия с гиперплазией стенки мочевого пузыря, 10 % хронический цистит, 20 % цистопатия с явлениями лейкоплакии. По истечению курса лечения больные в 100 % случаях наблюдали положительный эффект от лечения, что подтверждено снижением дизурической симптоматики в течение трех месяцев, а также повторным эндоскопическим обследованием, по результатам которого выявлено снижение явлений лейкоплакии, зон гиперемий.

Выводы. В диагностике предопухольных изменений и опухолей мочевого пузыря важное практическое значение имеет выделение из группы хронических циститов цистопатий — патологического процесса первично дистрофического генеза. Полученные результаты свидетельствуют о важности комплексного люминесцентного и патоморфологического исследования цистобиоптатов с оценкой совокупности всех структурных изменений для ранней диагностики предраковых состоя-

ний и рака мочевого пузыря. Проведенное исследование имеет существенное значение для понимания необходимости назначения препарата Уро-ваксон в состав комплексного лечения хронического цистита с целью снижения частоты рецидивов.

Список литературы

1. Аруин Л. И. Новая Международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 15–17.
2. Заридзе Д. Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Арх. патол. 2002. — № 2. — С. 53–61.
3. Коган Е. А. Патоморфология предрака // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002. — Т. 12, № 5. — С. 54–59.
4. Пылеев Л. Н., Кобляков В. А. Типы и классы химических канцерогенов // Канцерогенез / под ред. Д. Г. Заридзе. — М. : Научный мир, 2003. — С. 122–131.
5. Бобоев М. М. Морфофункциональное исследование уротелия при раке мочевого пузыря и доброкачественной гиперплазии предстательной железы : автореф. дис. — 2010 // Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com>.
6. Матвеев Б. П., Кудашев Б. В., Бухаркин Б. В. [и др.]. Роль флюоресцентного контроля в повышении радикализма оперативного лечения поверхностного рака мочевого пузыря // Урология. 2004. — № 3. — С. 22–24. Киселев Ф. Л. Онкогенный потенциал вирусов и механизмы его проявления // Канцерогенез / под ред. Д. Г. Заридзе. — М. : Научный мир, 2003. — С. 172–180.

РОЛЬ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ

И. В. Фоминых

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Целью работы явилось уточнение роли опухолевой патологии яичников в генезе женского бесплодия на основе клинико-морфологического анализа. Малая медицинская энциклопедия определяет бесплодие как «неспособность лиц детородного возраста к воспроизводству потомства вследствие нарушения оплодотворения или имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Брак считают бесплодным, если беременность у женщины не наступает в течение года регулярной половой жизни (половые сношения не реже 1 раза в неделю) без использования средств и методов контрацепции» [1]. Процент бесплодных супружеских пар, по данным разных авторов, составляет от 8 до 15 [1–4].

Проанализирован биопсийный материал яичников 250 женщин репродуктивного возраста, поводом для обращения за медицинской помощью у которых стало первичное или вторичное бесплодие (сплошная выборка биопсийного материала за 4 года многопрофильной больницы на 1100 коек — Челябинской областной клинической больницы, главный врач Д. А. Альтман).

При проведении комплексного клинико-морфологического анализа, включающего помимо изучения биопсийных микропрепаратов анамнез пациенток, а также протоколы лапароскопии и ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза, весь материал был разделен на 6 групп: 1) склерокистоз яичников; 2) оофориты и их последствия; 3) эндометриоз яичников; 4) аномалии развития половых органов; 5) опухоли яичников; 6) бесплодие неяичникового генеза.

Пятую группу составили биоптаты яичников пяти женщин (средний возраст $28,2 \pm 1,79$ года) с диагностированными опухолями. Приводим наши наблюдения.

1) Пациентка Г., 28 лет, с жалобами на отсутствие беременности в течение 4 лет. Менструации с 13 лет по 4 дня через 28 дней. Половая жизнь в браке, муж обследован, сперма фертильна. За год до поступления получала лечение по поводу хронического сальпингоофорита хламидийной этиологии с последующим лабораторным контролем. При лапароскопии, проведенной на 21-й день менструального цикла, левый яичник был увеличен в размерах до $6 \times 5 \times 3$ см, правый — нормальной величины. Хромогидротубация выявила, что левая маточная труба проходима, правая — непроходима в маточном сегменте. Проведена резекция левого яичника, биопсия правого, выскабливание полости матки. При гистологическом исследовании в левом яичнике — кистозная тератома органоидного строения, в которой определялись элементы кожи с придатками и зрелая жировая ткань. В правом яичнике белочная оболочка была склерозирована. Под ней были видны единичные примордиальные фолликулы, гиалиновые тела. Созревающие и зрелые фолликулы в биоптате отсутствовали. Соскоб эндометрия был обильным, разделение на функциональный и базальный слои со-

хранено. Железы с субнуклеарной вакуолизацией цитоплазмы эпителия, соответствовали средней стадии фазы секреции. В строме отмечался очаговый фиброз, умеренно выраженная диффузно-очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Наиболее вероятной причиной бесплодия в данном случае являлся трубный фактор (непроходимость одной из маточных труб) в сочетании с хроническим эндометритом предположительно инфекционной этиологии (хламидиоз в анамнез).

2) Больная Ш., 28 лет, обратилась с жалобами на отсутствие беременности при регулярной половой жизни. Менструации с 13 лет по 5 дней через 25–35 дней. В браке 8 лет. Муж здоров, сперма фертильна. Два года назад выявлен хламидиоз, по поводу которого проводились неоднократные курсы противовоспалительной и антибактериальной терапии (последний — за полгода до обращения). Контрольные лабораторные анализы на хламидии отрицательны. Уровень общего тестостерона (79,4 нг/дл) и пролактина (6,61 нг/мл) в норме. На 20-й день менструального цикла проведена лапароскопия, при которой в брюшной полости обнаружено до 20 мл серозного выпота. Правый яичник $4 \times 3 \times 2$ см, с желтым телом, левый размерами $3 \times 3 \times 2$ см. Маточные трубы извитые, ретрообразной формы, с запаянными ампулярными отделами, размерами $10 \times 5 \times 4$ см правая и $10 \times 5 \times 5$ левая. Между маточными трубами и париетальной брюшиной рыхлые спайки. Сигмовидная кишка также подпаяна к париетальной брюшине. Спайки рассечены, наложены сальпингостомы, проходимость маточных труб восстановлена. Произведена биопсия яичников и выскабливание полости матки. В правой трубно-яичниковой связке при лапароскопии была обнаружена тонкостенная киста до 2 см в диаметре, которая была иссечена. При гистологическом исследовании верифицирована серозная цистаденома яичника, выстланная кубическим эпителием и эпителием трубного типа. В биоптатах яичников имели место грубые фиброзные спайки с очагами гиалиноза и дистрофического обызвествления. Корковый слой яичников был склерозирован, с примордиальными, единичными фиброзно- и кистозно атрезирующимися фолликулами. Кроме того, в левом яичнике определялись гиалиновые тела, фрагменты желтого тела и инклюзионные кисты. В соскобе из полости матки фрагменты функционального слоя эндометрия с железами, соответствующими средней стадии фазы секреции. В строме клубки спиральных артерий, очаговые кровоизлияния. Гистологических признаков активного воспалительного процесса в биопсийном материале в данном случае не обнаружено.

Ведущая роль в развитии бесплодия данной пациентки, на наш взгляд, принадлежит трубному фактору (непроходимость обеих маточных труб) на основе выраженного спаечного процесса в малом тазу, обусловленного перенесенным воспалительным процессом инфекционной этиологии (хламидиоз в анамнезе). Влияние серозной цистаденомы одного из яичников на генез бесплодия представляется менее значительным.

3) Больная Ч., 28 лет, обратилась с жалобами на отсутствие беременности в течение 3 лет. Менструации с 12 лет по 3 дня через 30 дней. Половая жизнь в браке. Муж не обследован. В анамнезе около 7 лет назад самопроизвольный гистологически не подтвержденный аборт на раннем сроке (задержка менструации, положительный тест на беременность). Выскабливания полости матки тогда не проводилось. Около 3 лет назад был диагностирован аднексит, по поводу которого проводилось противовоспалительное лечение. Кроме того, получала бромкриптин по поводу гиперпролактинемии. При обследовании отмечено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови (1,9 мМЕ/мл при норме 3,0–12,0 мМЕ/мл для фолликулиновой фазы менструального цикла) при нормальном уровне лютеинизирующего гормона (3,9 мМЕ/мл при норме 0,8–10,5 мМЕ/мл). Кроме того, выявлены антитела к цитомегаловирусу (IgG 1,00 о. е.). В стационаре проведен курс противовоспалительной и антибактериальной терапии по общепринятой схеме (пирогенал + доксициклин + метронидазол + нистатин; местно — тампоны с димексидом + физиолечение). При проведении лапароскопии выявлен выраженный спаечный процесс в малом тазу. Маточные трубы с обеих сторон были непроходимы в ампулярных отделах, подпаяны к телу матки. Яичники спаяны с париетальной брюшиной. Размеры левого яичника $5 \times 4 \times 3$ см, правого — нормальные. С помощью инструментов произведено рассечение спаек, проходимость маточных труб восстановлена, выполнена биопсия яичников и выскабливание полости матки. При гистологическом исследовании биопсийного материала в левом яичнике выявлено полостное образование, выстланное одним слоем высоких призматических клеток с обильной светлой цитоплазмой и базально-расположенными ядрами. Клетки внутренней выстилки образовывали немногочисленные сосочковые структуры с фиброзной стромой. Под базальной мембраной встречались железистоподобные структуры, образованные аналогичного вида клетками с умеренно гиперхромными и полиморфными ядрами. Данная морфологическая картина была расценена как пограничная муцинозная циста-

денома яичника. На поверхности правого яичника определялись многочисленные фиброзные спайки. В корковом слое правого яичника имелись многочисленные примордиальные, фиброзно-атретические и кистозно-атретические фолликулы, а также один вторичный фолликул. Строение эндометрия в соскобе соответствовало средней — поздней стадии фазы секреции. Гистологические признаки активного воспаления в биопсийном материале отсутствовали.

Главной причиной бесплодия этой женщины, на наш взгляд, также следует считать трубный фактор (непроходимость обеих маточных труб) вследствие спаечного процесса. Причина развития спаек в данном случае — перенесенная инфекция, о чем косвенно свидетельствует наличие антител к цитомегаловирусу. Кроме того, у данной пациентки имелись гормональные нарушения (снижение содержания в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона), что могло оказать влияние на процесс созревания фолликулов в яичниках.

4) У пациентки В., 26 лет, с первичным бесплодием в правом яичнике при лапароскопии обнаружено плотное образование на ножке диаметром 2 см, которое было удалено. Маточные трубы были проходимы. Микроскопическая картина соответствовала аденофибrome правого яичника. В левом яичнике имел место фиброз белочной оболочки. В корковом слое определялось множество примордиальных и вторичных фолликулов, кистозно-атрезирующиеся фолликулы. Эндометрий соответствовал ранней стадии фазы пролиферации. Кроме того, имелась скудная лимфоплазмодитарная инфильтрация стромы эндометрия с примесью единичных гранулоцитов.

5) Женщине Д., 31 г., с клиническим диагнозом «Вторичное бесплодие» проведена лапароскопия органов брюшной полости и малого таза, при котором выявлено кистозное образование левого яичника диаметром 2 см с атероматозным содержимым. Маточные трубы были проходимы, спаяк в малом тазу не было. Произведена резекция кистозного образования левого яичника, биопсия правого, выскабливание полости матки. При гистологическом исследовании структурной патологии в правом яичнике не было выявлено: имелось множество примордиальных фолликулов, единичные вторичные и кистозно-атрезирующиеся фолликулы. В левом яичнике имела место зрелая кистозная тератома организмоидного строения, содержащая участки кожи с придатками, фолликулы щитовидной железы и зрелую кость. Структура эндометрия соответствовала средней стадии фазы пролиферации. При этом в строме эндометрия имелась умеренно выраженная лимфоплазмодитарная инфильтрация с единичными эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами.

В двух последних случаях имелись признаки хронического неактивного эндометрита, которым вполне можно объяснить нарушение процесса имплантации плодного яйца в эндометрий. Наиболее частой причиной хронического эндометрита по литературным данным являются инфекционные агенты [5, 6]. При ретроспективном изучении первичной медицинской документации не было указаний на выявление генитальных инфекций у этих двух женщин, однако также отсутствовали сведения о проведении подобных исследований. С другой стороны, в доступной нам научной литературе мы не встретили исследований, объясняющих возможную патогенетическую связь между хроническим эндометритом и наличием доброкачественной опухоли в яичнике.

Таким образом, опухоли яичников при бесплодии встречаются редко (на нашем материале — у 2 % пациенток). У 4 из 5 женщин выявленные опухоли были доброкачественными, у одной — пограничной. В 4 случаях опухоли имели кистозное строение. Во всех пяти случаях, кроме выявленных опухолей яичника, имелся по крайней мере один фактор, способствующий бесплодию: непроходимость маточных труб, обусловленная спаечным процессом; фиброз белочной оболочки, препятствующий овуляции; хронический эндометрит; гормональный дисбаланс. А у двух пациенток имело место сочетание двух таких факторов. В анамнезе трех женщин были указания на инфекционную этиологию перенесенного воспалительного процесса в органах репродуктивной системы. В связи с вышеизложенным генез женского бесплодия при наличии доброкачественных/пограничных гормонально неактивных опухолей яичников нам представляется многофакторным, в котором сами опухоли играют не единственную, а зачастую — не главную роль.

Список литературы

1. Малая медицинская энциклопедия / под ред. акад. В. И. Покровского. — М.: Советская энциклопедия, 1991. — Т. 1. — С. 230–232.
2. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар / пер. с англ. Р. А. Нерсеяна. — 4-е изд. — М.: МедПресс, 1997. — С. 10–91.
3. Maruani P, Schwartz D. Sterility and fecundability estimation // *J. Theor. Biol.* — 1983. — Vol. 105, № 2. — P. 211–219.
4. Trussell J., Wilson C. Sterility in a population with natural fertility // *Popul. Stud.* — 1985. — Vol. 29. — P. 269–286.

5. Moller B. R., Taylor-Robinson D., Furr P. M., Toft B., Allen J. Serological evidence that chlamydiae and mycoplasmas are involved in infertility of women // J. Reprod. Fertil. — 1985. — Vol. 73, № 1. — P. 237–240.

6. Robertson J. N., Ward M. E., Conway D., Caul E. O. Chlamydial and gonococcal antibodies in sera of infertile women with tubal obstruction // J. Clin. Pathol. — 1987. — Vol. 40, № 4. — P. 377–383.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ОТВЕТОМ ОПУХОЛИ НА ХИМИОТЕРАПИЮ

**К. Ю. Христенко^{1,2}, С. В. Вторушин^{1,2}, Н. В. Крахмаль^{1,2},
Н. С. Телегина¹, М. В. Завьялова^{1,2,3}**

¹ ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

² Томский НИИ онкологии, г. Томск

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

Актуальность. Среди группы инвазивных раков наиболее пристальное внимание уделяется инвазивной карциноме неспецифического типа. Этот вид опухоли составляет около 80 % от других вариантов инвазивного рака молочной железы, по своему морфологическому строению он разнообразен, представлен гетерогенными структурами.

В инфильтративном компоненте инвазивной карциномы неспецифического типа мы выделяем тубулярные, трабекулярные, альвеолярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток [1]. Тубулярные структуры представлены одним рядом достаточно однообразных клеток с нормохромными ядрами, в основном округлыми. Трабекулярные структуры имеют вид коротких линейных объединений, образованные одним рядом мелких однотипных клеток, либо представляют собой широкие клеточные кластеры, состоящие из 2–3 рядов клеток средних размеров с умеренно выраженной цитоплазмой, с округлыми нормохромными или гиперхромными ядрами. Альвеолярные структуры — это скопления опухолевых клеток округлой либо немного неправильной формы. Фенотип клеток, образующих данный вид структур, варьирует от мелких клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и округлыми ядрами до крупных с гиперхромными, неправильной формы ядрами и умеренной цитоплазмой. Сольные структуры представляют собой поля различные по размеру и форме, состоящие либо из мелких клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и монотипными ядрами, либо из крупных клеток с обильной цитоплазмой и полиморфными ядрами. Дискретно расположенные группы клеток встречаются в виде скоплений полиморфных клеток, по 1–4 в группе [1, 2].

Современные подходы лечения рака молочной железы отличаются мультимодальностью и комплексностью, одним из компонентов общей терапии является химиотерапия. Особое значение имеет неoadъювантная химиотерапия, поскольку ее проведение позволяет не только уменьшить размер опухоли для облегчения проведения хирургического лечения, но и определить чувствительность к той или иной схеме химиотерапии [3, 4]. Но все чаще в своей практике онкологи сталкиваются с таким феноменом, как множественная лекарственная устойчивость — это состояние, при котором имеет место широкая кросс-резистентность клеток к веществам различным по структуре и механизму действия [5]. В связи с этим актуально выявление морфологических маркеров для прогнозирования чувствительности опухоли к химиотерапии.

Цель. Выявить связь между особенностями морфологического строения первичного опухолевого очага и ответом на химиотерапию при инфильтративной карциноме неспецифического типа молочной железы.

Материалы и методы исследования. В исследование был включен биопсийный материал от 58 больных с инвазивной карциномой неспецифического типа, которые в дальнейшем получали неoadъювантную химиотерапию. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялась по стандартной методике, препараты окрашивались гематоксилином и эозином. В каждом случае в инфильтративном компоненте были выявлены различные типы структур.

Чувствительность опухоли к химиотерапии определялась с помощью системы RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), в основе которой лежит измерение диаметра опухоли. Согласно шкале, выделяют следующие эффекты: полная ремиссия (полный ответ, complete response) — исчезновение всех поражений; частичная ремиссия (partial response) — уменьшение

исходного максимального диаметра очагов на 30 % и более; прогрессирование — увеличение исходного максимального диаметра очагов на 20 % или более либо возникновение новых очагов; стабилизация — незначительные изменения исходного максимального диаметра очагов, не позволяющие расценить результат как частичную ремиссию или прогрессирование.

Был проведен анализ связи ответа опухоли на химиотерапию с наличием в ее инфильтративном компоненте различных морфологических структур. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Применялся дисперсионный анализ и критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Связь ответа опухоли на химиотерапию с наличием в инфильтративном компоненте различных морфологических структур

	RECIST			
	полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование
	1	2	3	4
Трабекулярные структуры	1/16 (6 %)	1/22 (5 %)	0/14 (0 %)	0/6 (0 %)
Тубулярные структуры	4/16 (25 %)	3/22 (14 %)	2/14 (14 %)	2/6 (30 %)
Солидные структуры	15/16 (94 %)	19/22 (86 %)	11/14 (78 %)	5/6 (83 %)
Альвеолярные структуры	1/16 (6 %)	4/22 (18 %)	0/14 (0 %)	0/6 (0 %)
Дискретные группы клеток	0/16 (0 %)	3/22 (13 %)	2/14 (14 %)	3/6 (50 %) $p_1 = 0,003$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,05$

Выводы. Наличие доказательной связи ответа опухоли на химиотерапию с обнаружением в инвазивном компоненте опухоли тубулярных, трабекулярных, альвеолярных и солидных структур не обнаружено. Дискретные группы опухолевых клеток встречаются чаще (50 %) в группе с прогрессированием заболевания в сравнении со случаями с полной регрессией (0 %; $p = 0,003$), частичной регрессией (13 %; $p = 0,02$), и стабилизацией (14 %; $p = 0,05$).

Проведенное исследование показало, что наличие в инфильтративном компоненте дискретных групп опухолевых клеток может учитываться в качестве одного из прогностических признаков чувствительности опухоли к химиотерапии. Выявленные закономерности требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Zavyalova M. V., Perelmuter V. M., Vtorushin S. V. [et al.]. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // *Diagn Cytopathol.* — 2013. — Vol. 41. — P. 279–282.
2. Геращенко Т. С., Денисов Е. В., Литвяков Н. В. [и др.]. Внутриопухолевая гетерогенность: природа и биологическое значение // *Биохимия.* — 2013. — № 78. — P. 1531–1549.
3. Faneyte J. F., Schrama J. G., Peterse J. L., Remijnse P. L., Rodenhuis S., van de Vijver M. J. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome // *Br. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 1088 (3). — P. 406–412.
4. Redden M. H., Fuhrman G. M. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer // *Surg. Clin. North. Am.* — 2013. — Vol. 93, № 2. — P. 493–499.
5. Stavrovskaya A. A. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells // *Biochemistry.* — 2000. — Vol. 65, № 1. — P. 95–106.

МИКРОМЕТАСТАЗЫ РАКА В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ: ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Ф. Ф. Хузин

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Казань

Актуальность. Исследования в данной области, по сведениям из литературы, ведутся по трем направлениям: 1) клиническая идентификация микрометастазов (дооперационная и интраоперационная); 2) гистологическое выявление микрометастазов (до операции — в биоптатах; во время операции — экспресс-диагностика на замороженных срезах, последующее изучение залитого в парафин операционного материала), 3) поиск комплексных клинико-морфологических методов выявления микрометастазов.

Эффективные клинические методики для выявления микрометастазов, а тем более изолированных опухолевых клеток, пока не разработаны. Предпринимались попытки предоперационной радиоизотопной визуализации лимфатических узлов с интраоперационным применением управляемого гамма-зонда, позитронно-эмиссионной томографии, ультразвукового исследования в комплексе с определением показателей интоксикации (активности ферментов аргиназы и орнитиндекарбоксилазы) и др. Большинство авторов пришли к выводу, что возможности дооперационной диагностики микрометастазов существенно ограничены.

Таким образом, на сегодняшний день основным методом исследования лимфатических узлов при микрометастатическом процессе является морфологический. По справедливому замечанию A. Rinaldo et al. [1], традиционный способ патогистологического исследования подразумевает изучение одного среза после макроскопического описания, вследствие чего значительная часть лимфатического узла остается не оцененной микроскопически. Указанная процедура, кроме невозможности выявления изолированных опухолевых клеток и микрометастазов рака, может привести также к неправильной трактовке обнаруженных изменений, когда метастаз больших размеров из-за ограниченности одного гистологического среза симулирует в препарате микрометастаз.

Применение иммуногистохимического метода существенно улучшает диагностику. Частота выявления микрометастазов при иммуногистохимической диагностике существенно возрастает при увеличении от 1–2 до 5 серийных срезов — более чем в 50 % случаев исследования лимфатических узлов до этого гистологически расцениваемых как негативные [2].

Таким образом, хотя большинство авторов считают, что наиболее оптимальным методом для выявления микрометастазов является сочетание окраски гематоксилином и эозином, иммуногистохимического исследования и изготовление серийных срезов, с таким заключением согласны не все. Предлагаются дополнительные «неморфологические» методы исследования, такие как точная цитометрия, полимеразно-цепная реакция или иммуномагнитная сепарация.

W. E. Gillandets et al. [3] для выявления микрометастазов рака молочной железы провели рутинное гистологическое исследование и мультимаркерный генетический анализ с помощью обратнотранскриптной полимеразно-цепной реакции (tam, tamB, muc1, CEA, PSE, ЦКР-19 и PIP). Положительный сигнал от определяемых генов был отмечен у 126 (87 %) из 145 больных с позитивным статусом лимфатических узлов и у 112 (33 %) с негативным статусом. Использование обратнотранскриптной полимеразно-цепной реакции при раке желудка показало наличие экспрессии мРНК цитокератина 18 в 133 из 298 лимфатических узлов (44,6 %), тогда как гистологически метастазы были выявлены в 99 лимфоузлах (33,2 %). Доказывая ценность полимеразно-цепной реакции, некоторые авторы предлагают применять ее для диагностики метастатического процесса как отдельный метод, так и в комплексе с иммуногистохимическим исследованием. Так, H. Y. Wang et al. [4] утверждают, что частота выявления микрометастазов в гистологически негативных лимфатических узлах при использовании одной иммуногистохимии составляет 20 %, а при дополнительной обратнотранскриптной полимеразно-цепной реакции (экспрессия цитокератина-19) — 42,8 %.

Несмотря на приведенные данные, следует все же согласиться с P. Netmanek et al. [5], которые считают, что применение «неморфологических», по определению авторов, методов чревато большей частотой ложноположительных результатов по сравнению с иммуногистохимией. Так, например, согласно H. Makino et al. [6], наличие псевдогенов цитокератина-19 значительно снижает специфичность обратнотранскриптной полимеразно-цепной реакции.

Цель работы: поиск наиболее эффективных методов выявления микрометастазов рака в регионарных лимфатических узлах.

Материалы и методы исследования. Изучено 945 регионарных лимфоузлов, полученных во время операций от 150 онкологических больных (архив парафиновых блоков): рак желудка — 300 лимфоузлов (43 больных), рак молочной железы — 353 лимфоузлов (57 больных), толстой кишки — 292 лимфоузлов (50 больных). В целях определения наиболее оптимального метода проводилось сравнительное исследование в следующих возможных сочетаниях: 1) окраска гематоксилином и эозином 1–2 гистологических срезов; 2) окраска гематоксилином и эозином серийных срезов (через каждые 100 мкм парафинового блока); 3) иммуногистохимическое выявление пан-цитокератинов в 1–2 срезах; 4) окраска гематоксилином и эозином с параллельной иммуногистохимической реакцией против пан-цитокератинов на 2 срезах; 5) сочетание окраски гематоксилином и эозином, иммуногистохимического метода и изготовления серийных срезов. За микрометастаз рака принимали неопластические образования, занимающие 5–15 % от общей площади среза лимфоузла, что вычислялось с помощью морфометрической сетки Г. Г. Автандилова.

Результаты. При окраске гематоксилином и эозином 1–2 срезов микрометастатическое поражение было выявлено в 189 (20 %) лимфатических узлах. Определялись кластеры опухолевых клеток, расположенные в окружающей жировой клетчатке или субкапсулярном синусе, откуда они часто начинали распространяться вдоль трабекул в синусы коркового вещества. Изолированные опухолевые клетки, как правило, не определялись. Только в единичных случаях можно было заподозрить наличие отдельных неопластических элементов либо в расширенных синусах при отсутствии явлений гистиоцитоза, либо в жировой ткани вокруг лимфатического узла, если не было ее выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Точная идентификация опухолевых клеток при этом весьма затруднительна. В других структурных компонентах лимфатического узла (кортикальная зона, мякотные тяжи и др.) вследствие плотного расположения здесь клеточных элементов, которые могут иметь различные размеры и форму, выявление изолированных опухолевых клеток и небольших кластеров при рутинном исследовании вообще не представляется возможным.

При диагностике на серийных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, сохранялись те же трудности, что и при исследовании 1–2 гистологических срезов. Однако эффективность этого метода оказалась несколько выше: было выявлено 207 лимфатических узлов с микрометастазами рака (21,9 %).

Иммуногистохимическое окрашивание 1–2 срезов позволяет хорошо идентифицировать отдельные опухолевые клетки в различных структурных компонентах лимфатического узла. С помощью этого метода микрометастазы рака удалось идентифицировать в 249 лимфатических узлах (26,3 %).

Последний метод, т. е. сочетание окраски гематоксилином и эозином, иммуногистохимической реакции против пан-цитокератинов на серийных срезах, оказался наиболее эффективным. Он позволяет не только выявить наибольшее количество лимфатических узлов с микрометастазами рака (270; 28,6 %), но и четко идентифицировать единичные опухолевые клетки в любом структурном компоненте лимфатического узла.

В то же время при использовании иммуногистохимического метода имеются некоторые особенности. Так, в ряде случаев могут встречаться артефакты в виде неспецифической окраски структур лимфатического узла, напоминающие изолированные опухолевые клетки или их кластеры. Кроме того, в лимфатическом узле всегда содержится то или иное количество так называемых фибробластических ретикулярных клеток, дающих положительную реакцию с моноклональными антителами против пан-цитокератинов. Отличить эти клетки можно по одинаковому размеру и вытянутой форме.

Таким образом, для уточнения результатов иммуногистохимического исследования практически всегда требуется параллельный просмотр серийного среза, окрашенного гематоксилином и эозином.

Выводы. Для наиболее эффективного выявления в регионарных лимфатических узлах метастатического поражения небольшого объема (изолированные опухолевые клетки, кластер опухолевых клеток, микрометастаз) необходимо: 1) изготовление серийных срезов толщиной 4–5 мкм через каждые 100 мкм лимфатического узла; 2) окрашивание гистологических срезов гематоксилином и эозином; 3) иммуногистохимическая реакция против пан-цитокератинов.

Список литературы

1. Rinaldo A., Devaney K. O., Ferlito A. Immunohistochemical studies in the identification of lymph node micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* — 2004. — Vol. 66 (1). — P. 38–41.

2. Noura S., Yamamoto H., Miyake Y. [et al.]. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8 (3). — P. 759–767.
3. Gillandeits W. E., Mikhitarian K., Hebert R. [et al.]. Molecular detection of micrometastatic breast cancer in histopathology-negative axillary lymph nodes correlates with traditional predictors of prognosis: an interim analysis of a prospective multi-institutional cohort study // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 239 (6). — P. 828–837.
4. Wang H. Y., Sun D. M., Lu H. F. Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph nodes of patients with early-stage cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2006. — Vol. 16 (2). — P. 643–648.
5. Hermanek P., Hutter R. V. P., Sobin L. H., Wittekind Ch. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis // *Cancer.* — 1999. — Vol. 86, № 12. — P. 2668–2673.
6. Makino H., Tajiri T., Onda M. [et al.]. Detection of lymph node micrometastasis in esophageal carcinoma // *Hepatogastroenterology.* — 2003. — Vol. 50 (53). — P. 1407–1410.

МИКРОМЕТАСТАЗЫ РАКА В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ф. Ф. Хузин, Д. Э. Цыплаков

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Казань

Актуальность. Одним из перспективных направлений современной хирургической онкологии является разработка и внедрение органосохраняющих операций. Опыт применения такого рода вмешательств показывает, что ухудшения отдаленные результатов лечения не происходит, при этом снижается риск развития послеоперационных осложнений, связанных с обширными полостными операциями, что способствует улучшению качества жизни больных, их социальной и трудовой адаптации. Основным направлением работы при этом стало сокращение объема оперативного вмешательства без ущерба радикальности. При этом одним из решающих факторов, определяющих тактику хирургического лечения, является состояние регионарных лимфатических узлов. Большинство онкологов единодушны лишь в том, что при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы адекватным лечением может быть выполнение органосберегающих операций, а при их наличии, особенно при поражении нескольких лимфатических узлов из регионарной группы, показана радикальная операция с расширенной лимфаденэктомией.

В то же время при наличии микрометастазов рака определение тактики лечения весьма затруднительно, поскольку их прогностическое значение до настоящего времени не выяснено. Анализ литературы показывает, что существует три мнения по этому вопросу: 1) наличие микрометастазов никак не влияет на прогноз: он такой же, как и при интактных лимфатических узлах, и, следовательно, нужно стараться избегать «ненужных», как считают авторы, лимфодиссекций [69, 132]; 2) появление даже небольших скоплений опухолевых клеток ухудшает, иногда значительно, прогноз заболевания, способствует дальнейшему метастазированию, генерализации опухолевого процесса и часто обуславливает рецидив заболевания, поэтому необходима лимфаденэктомия или даже профилактическое удаление лимфатических узлов [156, 160]; 3) прогностическое значение микрометастазов пока остается неясным [25, 70, 85].

Цель работы: определить факторы, которые влияют на прогноз онкологического заболевания при наличии в регионарных лимфатических узлах микрометастазов рака.

Материал и методы исследования. Было изучено 945 регионарных лимфоузлов, полученных во время операций от 150 онкологических больных (архив парафиновых блоков): рак желудка — 300 лимфоузлов (43 больных), рак молочной железы — 353 лимфоузла (57 больных), рак толстой кишки — 292 лимфоузла (50 больных). Изготавливались серийные срезы толщиной 4–5 мкм с интервалом через каждые 100 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, пиронином по Браше, импрегнировались серебром по Футу. Иммуногистохимическое исследование проводилось с помощью набора моно- и поликлональных антител против CD 3, CD 20, VLA 36, CD 38, CD 31, Ki 67, CD 68 антигенов, а также пан-цитокератинов, lambda-и kappa-цепей иммуноглобулинов, лизоцима, FVIII:Ag, миелопероксидазы, коллагена IV, виментина, десмина. Расчет показателей пятилетней выживаемости больных раком проводили с исполь-

зованием прямого метода определения показателя выживаемости (Д. П. Березкин, 1985). Различия считали достоверными при 95 %-м уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Как показали наши исследования, наличие микрометастазов в регионарных к раковой опухоли лимфатических узлах в целом следует признать прогностически неблагоприятным фактором. Показатели пятилетней выживаемости, вне зависимости от локализации опухоли, при обнаружении в лимфоузлах любого количества раковых клеток (отдельных опухолевых клеток, их кластеров и, особенно, микрометастазов), ниже, чем при их отсутствии (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пятилетней выживаемости онкологических больных при отсутствии или наличии в регионарных лимфатических узлах отдельных опухолевых клеток, их кластеров и микрометастазов рака

Локализация первичной опухоли	Пятилетняя выживаемость больных без метастазов	Пятилетняя выживаемость больных с пораженными регионарными лимфоузлами		
		ИОК *	КОК **	ММ ***
Желудок	0,45	0,37	0,32	0,29
Толстая кишка	0,67	0,51	0,45	0,43
Молочная железа	0,71	0,49	0,42	0,38

Примечание (здесь и далее во всех таблицах): * — изолированные опухолевые клетки; ** — кластер опухолевых клеток; *** — микрометастаз рака.

Однако после проведения многопараметрового анализа выявлено, что далеко не во всех случаях при поражении лимфатических узлов прогноз является фатальным. Так, независимо от локализации первичной опухоли прогноз ухудшается параллельно с увеличением объема опухолевых элементов в лимфатических узлах: отдельные опухолевые клетки — кластер опухолевых клеток — микрометастаз (табл. 1).

Если поражено более одного регионарного лимфатического узла из всей группы, то прогноз также плохой (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость пятилетней выживаемости онкологических больных от количества пораженных лимфатических узлов из всей регионарной группы

Количество пораженных лимфоузлов	Один из всего региона		Два из всего региона			Более двух из всего региона		
	ИОК	КОК	ИОК	ИОК + КОК	ММ	ИОК	ИОК + КОК	ММ
Пятилетняя выживаемость	0,82	0,74	0,76	0,69	0,61	0,38	0,29	0,23

Способствуют опухолевой прогрессии увеличение размера первичного новообразования (критерий T), низкая степень дифференцировки и, особенно, высокая пролиферативная активность раковых клеток, выявляемая по экспрессии Ki 67. Возрастание экспрессии Ki 67 в клетках новообразования достоверно связано как с увеличением числа пораженных лимфоузлов из всей регионарной группы, так и с площадью метастазов, которые, как правило, представлены кластерами злокачественных клеток.

Во многом прогноз определяется реактивными изменениями, возникающими в лимфатических узлах в ответ на развитие рака (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость пятилетней выживаемости онкологических больных от типа иммуноморфологической реакции регионарных лимфатических узлов

Характер опухолевого поражения лимфоузлов	Иммуноморфологическая реакция					
	В-клеточная фолликулярная реакция	Паракортикальная гиперплазия с преобладанием Т-клеток	Синусный гистиоцитоз	Сочетание 2 и более реакций	Нестимулированный лимфоузел	Ослабленная реакция, дегенеративные изменения
ООК	0,47	0,87	0,59	0,69	0,43	0,39
КОК	0,45	0,83	0,56	0,66	0,40	0,35
ММ	0,42	0,75	0,49	0,61	0,36	0,28

Улучшают прогноз выраженная Т-клеточная реакция с паракортикальной гиперплазией (обладающий иммуногистохимический фенотип — CD 3 (+)), а в ряде наблюдений — синусный гистиоцитоз с увеличением количества свободных и фиксированных макрофагов (CD 68 (+), лизоцим (+), миелопероксидаза (+)), что статистически подтверждается при наличии в лимфоузле не только отдельных опухолевых клеток, но и их кластеров. Ниже пятилетняя выживаемость при выраженной В-клеточной реакции с фолликулярной гиперплазией и плазматизацией (CD 20 (+), CD 36 (+), CD 38 (+)), особенно в комплексе с опухолевым кластером или микрометастазом.

Самый неблагоприятный прогноз ассоциируется либо с нестимулированным лимфатическим узлом, либо, что еще хуже, с его ослабленной реакцией и дегенеративными изменениями (склеролипomatозная трансформация).

При этом прогноз зависит также от локализации опухолевых элементов в различных структурных компонентах лимфоузла (таблица 4).

Таблица 4

Зависимость пятилетней выживаемости онкологических больных от локализации опухолевого поражения в различных структурных компонентах лимфоузла

Характер опухолевого поражения лимфоузлов	Структурный компонент лимфатического узла						
	Капсула, жировая клетчатка	Субкапсулярный синус	Промежуточные синусы	Парафолликулярно в корковом плато	Мякотные тяжи	Кровеносные сосуды	Сочетание 2 и более
ООК	0,48	0,76	0,53	0,49	0,51	0,37	0,30
КОК	0,46	0,72	0,51	0,47	0,48	0,34	0,27
ММ	0,40	0,67	0,48	0,43	0,45	0,32	0,21

Одновременное поражение нескольких структур и наличие клеток опухоли в кровеносном микроциркуляторном русле характерны для самой низкой пятилетней выживаемости. Ухудшается прогноз и при проникновении микрометастазов в промежуточные синусы и мякотные тяжи. Если же неопластические элементы обнаруживаются только в субкапсулярном синусе и представлены отдельными опухолевыми клетками или небольшим кластером, то прогноз может быть хорошим, так как раковые клетки на этом этапе метастазирования, при наличии адекватного иммунного ответа, видимо, еще могут уничтожаться Т-лимфоцитами и макрофагами.

Выводы. Факторами, определяющими неблагоприятный прогноз заболевания при наличии в регионарных лимфатических узлах микрометастазов рака, являются: 1) высокая пролиферативная активность первичной опухоли; 2) поражение 2 и более лимфатических узлов из всей регионарной группы; 3) поражение более 1 структурного компонента лимфатического узла; 4) отсутствие иммуноморфологических реакций лимфоузла (нестимулированный лимфатический узел); 5) дегенера-

тивные изменения лимфатического узла с развитием склеролипоматозной трансформации; 6) преобладание В-клеточного иммунного ответа по сравнению с Т-клеточной реакцией в лимфатическом узле; 7) наличие отдельных опухолевых клеток и/или их кластеров в кровеносном микроциркуляторном русле лимфоузла.

Список литературы

1. Bulte C. S., van der Heiden-van der Loo M., Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumor negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 35 (1). — P. 25–31.
2. Pavies M., Arumugam P. J., Shah V. I. [et al.]. The clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and stage II colorectal cancer // *Clin. Transl. Oncol.* — 2008. — Vol. 10 (3). — P. 175–179.
3. Truong P. T., Vinh-Hung V., Csenir G. [et al.]. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer // *Eur. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 44 (12). — P. 1670–1677.
4. Wada N., Imoto S. Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 13 (1). — P. 24–32.
5. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // *Практическая онкология.* — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
6. Candido E. B., Silva-Filho A. L., Triginelli S. A. [et al.]. Histopathological and immunohistochemical (cytokeratins AE1 / AE3) study of the parametrium of patients with early stage cervical cancer // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2008. — Vol. 141 (1). — P. 58–63.
7. Goya I. A., Mansei R. E. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2008. — Vol. 20 (6). — P. 621–626.

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОКАЛОВИДНОКЛЕТОЧНОГО КАРЦИНОИДА**

Э. В. Яковлева, В. В. Литвинов

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнера,
г. Пермь

Бокаловидноклеточный карциноид является редкой опухолью желудочно-кишечного тракта. В конце шестидесятых годов XX века Ганье и соавт. была описана опухоль аппендикса, отличающаяся по морфологии от аденокарциномы и карциноида [1]. В дальнейшем ее описывали как «микрогландулярную карциному», «промежуточноклеточный карциноид», «аденокарциноид». Бокаловидноклеточный карциноид составляет 5 % от всех первичных новообразований аппендикса, заболеваемость — 0,12 случая на 1 миллион в год. Возраст больных колеблется от 18 до 89 лет, чаще — 50–60 лет. 5-летняя выживаемость — 58–83 %. Размеры опухоли от 0,6 до 2 см, характерен стелющийся рост в подслизистой оболочке. Метастазы не имеют узловой структуры и поэтому визуально не определяются. Описывают преимущественно правостороннее метастазирование (в правый яичник, печень). Так, метастазы в яичник составляют 83 % случаев. Опухоль может также давать метастазы в ребра и тела позвонков [2]. Клинические проявления опухоли крайне неспецифичны, при локализации в червеобразном отростке обычно дает картину острого аппендицита. До настоящего времени нет единого мнения о том, является ли бокаловидноклеточный карциноид нейроэндокринной опухолью или вариантом аденокарциномы с нейроэндокринной дифференцировкой [2].

Существует точка зрения, что бокаловидноклеточный карциноид представляет собой эндокринно-экзокринную (амфикринную) опухоль, которая развивается из отдельных недифференцированных стволовых плюрипотентных клеток с дальнейшей дифференцировкой на нейроэндокринный и муцинозный компоненты. Редкие случаи сочетания бокаловидноклеточного карциноида с муцинозной цистаденомой подтверждают возможность перехода аденомы в карциному. В противоположность этому классические карциноиды имеют моноклональную дифференцировку из нейроэндокринных клеток слизистой оболочки. Если бокаловидноклеточный карциноид является вариантом карциноида, то его сосуществование с муцинозными опухолями поддерживает унипотентную теорию происхождения клеток кишечного эпителия. К сожалению, имеется также много аргументов против трактовки бокаловидноклеточного карциноида как типа аденокарциномы. В отличие от аденокарциномы в бокаловидноклеточном карциноиде отсутствует экспрессия K-Ras и β-катенина.

Однако для него характерна потеря аллелей хромосом 11q, 16q и 18q, как и для карциноидов толстого кишечника. Учитывая молекулярный портрет и амфикиринный гистогенез, существует предложение обозначать ее как слизееобразующую нейроэндокринную опухоль. В классификации ВОЗ «бокаловидноклеточный карциноид» рассматривают отдельно от карциноидов и аденокарцином (МКБ-О 8243/3, 2010) [3].

Микроскопическая картина опухоли впервые была описана в виде комплексов клеток, формирующих розетки и заполненных слизью. Отмечается сходство с перстневидными клетками. Основная часть опухолевых комплексов находится в собственной пластинке слизистой оболочки или в подслизистом слое. Описан также характерный компонент в виде небольших промежуточных клеток с хорошо эозинофильной мелко вакуолизированной или мелкозернистой цитоплазмой, везикулярным ядром, крупным ядрышком и признаками слабовыраженной цитологической атипии. Митозы встречаются редко, в основном в метастазах. Часто отмечается инвазия опухолевых клеток в сосуды. Все клетки окрашиваются альциановым синим, ШИК-позитивны. Большинство клеток опухоли дают положительную реакцию при серебрении [4].

При ИГХ исследовании опухоль обычно позитивна для СЕА, CDX-2 САМ 5.2 и СК, иногда позитивна для нейроэндокринных маркеров. Положительная реакция на СК20 отмечается в 100 % случаев, на СК7 — в 70,5 %. Карциноиды негативны к СК7 и в 16 % случаев положительны для СК20 [5]. Окрашивание на СК19 является положительным для бокаловидноклеточного рака и не коррелирует с прогнозом, в отличие от желудочно-кишечных и легочных нейроэндокринных опухолей. Значительная часть классических карциноидов также экспрессирует данный маркер. Экспрессия нейроэндокринных маркеров в бокаловидноклеточном карциноиде различна. Один или несколько нейроэндокринных маркеров всегда положительны в этой опухоли. К ним относятся синаптофизин, хромогранин А, соматостатин, серотонин, нейронспецифическая энолаза, PGP9.5 и панкреатический полипептид. В классических карциноидных опухолях экспрессия перечисленных маркеров является ярко выраженной и диффузной, а в случаях бокаловидноклеточного карциноида имеет фокальный слабовыраженный характер [6]. Окрашивание Leu7 (CD57) и NCAM (CD56) вокруг гнезд опухолевых клеток, как правило, не дают положительного результата в отличие от карциноидов. Поскольку опухолевые клетки имеют сродство со шванноподобными клетками, то экспрессия S100 может быть положительной и даже выраженной, что наблюдалось в представленном нами случае. Непредсказуемое поведение этой опухоли может быть обусловлено высоким уровнем пролиферации, несмотря на слабую митотическую активность. Положительная реакция на PCNA была выявлена на уровне 60–90 % [5]. Положительная реакция на Ki-67 (MIB-1) варьирует от 0 % до 80 % и не связана с прогнозом. Реакция на p53 и p16, по литературным данным, является отрицательной в большинстве случаев, что свидетельствует о p53 независимом пути этой опухоли [7].

Молекулярные исследования не смогли окончательно решить вопрос гистогенеза этих опухолей. Результаты данных исследований противоречивы, хотя большинство из них указывают на сходство между карциноидами подвздошной кишки и бокаловидноклеточным карциноидом. Сообщается о мутации гена p53 в 25 % бокаловидноклеточного карциноида и в 44 % случаев классических карциноидов, тем самым предлагая этот механизм в качестве возможного в некоторых бокаловидноклеточных карциноидах. Мутация не коррелирует с положительной иммуногистохимической реакцией на p53. Это не удивительно, так как известно, что мутация p53 не обязательно ведет к белковой избыточной экспрессии, в то время как избыточная экспрессия p53 может происходить и в отсутствие генетической мутации. Дальнейшие молекулярные исследования необходимы для уточнения природы этой опухоли. [7].

Приводим собственное секционное наблюдение.

Пациентка Н., 67 лет, 29.12.13 поступила в терапевтическое отделение с жалобами на рвоту, слабость, интенсивные головные боли, головокружение. Считает себя больной с конца декабря 2013 года. Со слов близких родственников, заболевание возникло на фоне сильного психоэмоционального стресса. После проведенного лечения 16.01.14 была выписана домой с улучшением состояния, но уже 17.01.14 вновь поступила с жалобами сильные схваткообразные головные боли, головокружение, снижения зрения и боли в позвоночнике. Пациентка госпитализирована в неврологическое отделение. Во время нахождения в стационаре интенсивность головных болей нарастала, при этом отмечалась их резистентность к действию наркотических анальгетиков. Через месяц нахождения в стационаре 17.02.14 наступила смерть пациентки.

При гистологическом исследовании правого яичника, легкого, печени в лимфатических сосудах выявлены скопления светлых клеток в виде цепочек и комплексов, которые имели сходство с перстневидными клетками, окрашивались альциановым синим и давали ШИК положительную реакцию.

В мягкой мозговой оболочке, спинном мозге, гипофизе наряду с описанными выше клетками имелись единичные мелкие тубулярно-альвеолярно-солидные комплексы из крупных клеток с эозинофильной зернистой цитоплазмой.

Так как данный секционный случай вызвал определенные затруднения в диагностическом плане, то все материалы были направлены на консультацию во «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России им. А. М. Никифорова» г. Санкт-Петербурга. При консультативном пересмотре микропрепаратов секционного случая и проведении иммуногистохимического исследования на базе патологоанатомического отделения под руководством канд. мед. наук В. Н. Эллиниды были получены следующие результаты.

Пан-цитокератин (+), виментин (+), CD45 (-), синаптофизин (-), NSE (-). При дополнительной панели опухолевые клетки имели фенотип: CK7 (+), CK20 (+), определялась цитоплазматическая экспрессия S-100 (+). В единичных клетках определялась экспрессия хромогранина (+).

В результате проведенных исследований и на основе анализа литературных данных было сделано заключение, что данная патология является множественными метастазами бокаловидноклеточного карциноида (GCC-globet cell carcinoid). Учитывая лимфогенное распространение метастазов, преимущественное поражение органов справа (правый яичник, печень), макроскопическое отсутствие метастатических узлов, микроскопическое строение и иммунофенотип CK7+CK20+, первичная локализация опухоли характерна для бокаловидноклеточного карциноида аппендикса (ICD-O 8243/3) [3].

Заключительный диагноз был оформлен следующим образом:

Основное заболевание: C79.8 Множественные метастазы бокаловидноклеточного карциноида аппендикса (иммунофенотип CK7+, CK20+, S100+, Chromogranin A+) в мягкую мозговую оболочку, правый яичник, печень, легкие, тела позвонков, костный мозг грудины.

Осложнения основного заболевания: ДВС-синдром: кровоизлияния в кожу верхних и нижних конечностей, под эндокард, в слизистую оболочку лоханок, слизистую оболочку желудка, субкортикальное кровоизлияния в полушария головного мозга. Тяжелые дистрофические изменения печени, почек, миокарда. Двусторонний гидроторакс. Некронефроз. Отек легких. Отек-набухание головного мозга.

Сопутствующие заболевания: Мелкоочаговый диффузный кардиосклероз. Хронический бронхит. Субсерозная лейомиома матки. Киста правого яичника. Резекция желудка по поводу хронической язвы в 1992 году.

Бокаловидноклеточный карциноид является редкой патологией желудочно-кишечного тракта, имеет особенности метастазирования и представляет трудности при морфологической диагностике. ИГХ исследование позволяет утонить гистогенез опухоли.

Список литературы

1. Gagné F., Fortin P., Dufour V., Delage C. Tumors of the appendix associating histologic features of carcinoid and adenocarcinoma // *Ann. Anat. Pathol. (Paris)*. — 1969. — Vol. 14. — P. 393–406.
2. Anderson N. H., Somerville J. E., Johnston C. F., Hayes D. M., Buchanan K. D., Sloan J. M. Appendiceal goblet cell carcinoids: a clinicopathological and immunohistochemical study // *Histopathology*. — 1991. — Vol. 18. — P. 61–65.
3. Bosman T., Fatuma Carneiro, Ralph H. Hruban, Neil D. World Health Organization Classification of Tumours of Digestive Sictem. — Lyon : IARC Press, 2010.
4. Pahlavan P. S., Kanthan R. Goblet cell carcinoid of the appendix // *World J. Surg. Oncol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 36.
5. Kanthan R., Saxena A., Kanthan S. C. Goblet cell carcinoids of the appendix: immunophenotype and ultrastructural study // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 125. — P. 386–390.
6. Ramnani D. M., Wistuba I. I., Behrens C., Gazdar A. F., Sobin L. H., Albores-Saavedra J. K-ras and p53 mutations in the pathogenesis of classical and goblet cell carcinoids of the appendix // *Cancer*. — 1999. — Vol. 86. — P. 14–21.
7. Tang L. H., Shia J., Soslow R. A., Dhall D., Wong W. D., O'Reilly E., Qin J., Paty P., Weiser M. R., Guillem J. [et al.]. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1429–1443.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Алехина Д. Д. 17
 Антипин Д. А. 68
 Аронец О. В. 83
 Беликов Е. С. 3
 Белкин А. Н. 5
 Белосохов М. В. 27
 Бобылев А. А. 54
 Болотина Е. С. 68
 Бочкарев А. Н. 8
 Бриллиант А. А. 62
 Бычков В. Г. 10
 Васильева Т. В. 35
 Воробьев И. В. 38
 Воропаев Д. В. 13
 Воропаева Е. Е. 43, 50, 69
 Вторушин С. В. 90
 Гаврилов А. В. 54
 Головнева Е. С. 17
 Голощапова А. К. 17
 Голощапова Ж. А. 17
 Горшенёва В. М. 19, 54
 Губайдуллин М. И. 22
 Гузов С. А. 25
 Денисов Е. В. 73
 Дергачев В. Б. 5
 Егоров О. Н. 27
 Завьялова М. В. 29, 81, 90
 Зайцева Л. Н. 31
 Зубрицкий М. Г. 32
 Казарцева Д. В. 35
 Казачков Е. Л. 13, 27, 38, 43, 48, 50, 69, 83
 Казачкова Э. А. 38, 43, 50, 69
 Казимирова А. А. 52
 Калюжин Ю. В. 3
 Каунова С. Г. 54
 Кацнельсон М. Д. 5
 Каюкова А. Е. 56
 Кемайкин С. П. 85
 Кирьянов Н. А. 8, 58
 Коваленко В. Л. 76
 Козяев М. А. 60
 Колесов А. М. 54
 Коньшев К. В. 62
 Коршунов Н. В. 79
 Кравченко Т. Г. 17
 Крахмаль Н. В. 90
 Крылов Ю. В. 58
 Кузнецова У. В. 83
 Кузьмин А. Н. 63
 Лапина В. О. 35
 Лесничая О. В. 58
 Литвинов В. В. 97
 Ложкин Е. А. 8
 Лукманов И. Р. 10
 Майбогин А. М. 65
 Маркова В. П. 83
 Мельник А. П. 68
 Мирошниченко Л. Е. 50, 69
 Москвичева М. Г. 76
 Надеев А. П. 60
 Недзведь М. К. 25, 32, 65
 Падеров Ю. М. 29
 Панкова О. В. 73
 Паширова Н. В. 38
 Перельмутер В. М. 29, 73
 Пилипко С. С. 68
 Плотникова Н. А. 85
 Подобед О. В. 76
 Реутова Т. Е. 35
 Рябов С. Н. 58
 Сазонов С. В. 62
 Сафин Р. Я. 22
 Саяхов С. М. 19
 Симонов А. В. 10
 Солодкая О. И. 25
 Старикова И. Л. 22, 79
 Степанов И. В. 81
 Суханов С. А. 8, 58
 Сычугов Г. В. 35, 83
 Тверской Р. М. 68
 Телегина Н. С. 90
 Терехов В. З. 8
 Траксова И. С. 85
 Тузиков С. А. 73
 Урузбаев Р. М. 10
 Фоминых И. В. 87
 Фрейнд Г. Г. 5
 Хадиева Е. Д. 10
 Хелашвили И. Г. 50
 Христенко К. Ю. 90
 Хузин Ф. Ф. 92, 94
 Цыплаков Д. Э. 94
 Чернов А. Н. 8
 Чистяков М. А. 3
 Чуланова Ю. С. 38
 Шабунина-Басок Н. Р. 56
 Шаманова А. Ю. 48
 Шахам-Диаманд Й. 5
 Шумилина К. С. 43
 Юсупова И. Р. 52
 Яковлев И. М. 68
 Яковлева Э. В. 97
 Ятлук А. В. 19

СОДЕРЖАНИЕ

АНАЛИЗ ПРАКТИКИ ЗАПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ О СМЕРТИ	3
Беликов Е. С., Чистяков М. А., Калюжин Ю. В.	
ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОЧИПОВ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	5
Белкин А. Н., Фрейнд Г. Г., Дергачев В. Б., Кацнельсон М. Д., Шахам-Диаманд Й.	
ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	8
Бочкарев А. Н., Суханов С. А., Ложкин Е. А., Терехов В. З., Кирьянов Н. А., Чернов А. Н.	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОМОТОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ	10
Бычков В. Г., Хадиева Е. Д., Симонов А. В., Лукманов И. Р., Урузбаев Р. М.	
ХАРАКТЕРИСТИКА АРХИТЕКТониКИ АРТЕРИЙ СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВНЕЗАПНОЙ КОРОНАРНОЙ СМЕРТИ	13
Воропаев Д. В., Казачков Е. Л.	
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНЫХ КЛЕТОК РЕФЛЕКСОГЕННЫХ ЗОН У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА	17
Голощапова Ж. А., Головнева Е. С., Кравченко Т. Г., Алехина Д. Д., Голощапова А. К.	
СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМЫ ЛИЦА С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ	19
Горшенёва В. М., Ятлук А. В., Саяхов С. М.	
ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ДЕФЕКТОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ПОСТРАДАВШИМ В АВТОТРАВМАХ	22
Губайдуллин М. И., Старикова И. Л., Сафин Р. Я.	
КОНТАМИНАЦИЯ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА В НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЕ	25
Гузов С. А., Недзьведь М. К., Солодкая О. И.	
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОМОРФОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА В ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ ПО МАТЕРИАЛАМ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	27
Егоров О. Н., Казачков Е. Л., Белосохов М. В.	
ПРЕПОДАВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В СИБИРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ	29
Завьялова М. В., Падеров Ю. М., Перельмутер В. М.	
ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ЛАБОРАТОРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОМОРФОЛОГИИ	31
Зайцева Л. Н.	
ВИРУСЫ ГЕРПЕСА И ПАПИЛЛОМАВИРУС ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА В ОПУХОЛИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ	32
Зубрицкий М. Г., Недзьведь М. К.	
ОЦЕНКА ПОЛОВОЗРАСТНОЙ, ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ И НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СМЕРТНОСТИ ОТ ГЕМОБЛАСТОЗОВ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГБУЗ ЧОПАБ ЗА ПЕРИОД 2008–2013 гг.	35
Казарцева Д. В., Сычугов Г. В., Васильева Т. В., Реутова Т. Е., Лапина В. О.	
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ВОРСИНАХ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ	38
Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., Воробьёв И. В., Паширова Н. В., Чуланова Ю. С.	

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ И СТЕРОИДНОЙ РЕЦЕПЦИИ В ЭКЗОЦЕРВИКСЕ У ПАЦИЕНТОК С ДИСКЕРАТОЗОМ ШЕЙКИ МАТКИ	43
Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., Шумилина К. С., Воропаева Е. Е.	
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕМЕНТОВ ПАРАКАНКРОЗНОЙ ЗОНЫ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ С МЕСТНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НОВООБРАЗОВАНИЯ	48
Казачков Е. Л., Шаманова А. Ю.	
МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ: МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	50
Казачкова Э. А., Хелашвили И. Г., Казачков Е. Л., Воропаева Е. Е., Мирошниченко Л. Е.	
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ИНФИЛЬТРАТА И АТИПИЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ АТИПИЧНОЙ МЕЛКОАЦИНАРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	52
Казимирова А. А., Юсупова И. Р.	
АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ В СТРУКТУРЕ ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА ПО ДАННЫМ ПРОЗЕКТУР ГОРОДА МАГНИТОГОРСКА ЗА 2012–2014 гг.	54
Каунова С. Г., Бобылев А. А., Гаврилов А. В., Горшенёва В. М., Колесов А. М.	
МОРФО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ОПЕРАЦИЙ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ	56
Каюкова А. Е., Шабунина-Басок Н. Р.	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ И ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ	58
Кирьянов Н. А., Суханов С. А., Крылов Ю. В., Лесничая О. В., Рябов С. Н.	
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛЕГКИХ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ПО МАТЕРИАЛАМ ПРИЖИЗНЕННОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В КРУПНОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ	60
Козяев М. А., Надеев А. П.	
ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ Ki67 КЛЕТКАМИ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА И РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	62
Коньшев К. В., Бриллиант А. А., Сазонов С. В.	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В СОЧЕТАНИИ С ЛАЗЕРНЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ	63
Кузьмин А. Н.	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С	65
Майбогин А. М., Недзьведь М. К.	
РУБРОФИТИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ХАКСТХАУЗЕНА	68
Мельник А. П., Тверской Р. М., Яковлев И. М., Болотина Е. С., Антипин Д. А., Пилипко С. С.	
РАССТРОЙСТВА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ, МИОМА МАТКИ И ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? (Обзор литературы)	69
Мирошниченко Л. Е., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., Воропаева Е. Е.	
ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ НА ФОНЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО	73
Панкова О. В., Денисов Е. В., Тузиков С. А., Перельмутер В. М.	

МАТЕРИАЛЫ К РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ УЧЕНИЯ О ПРЕДОТВРАТИМОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИКО-ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	76
Подобед О. В., Коваленко В. Л., Москвичева М. Г.	
О «ВЕРОЯТНОСТНОМ» ЗАКЛЮЧЕНИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	79
Старикова И. Л., Коршунов Н. В.	
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИНА В ПРИ ДИФФУЗНОМ И КИШЕЧНОМ ТИПАХ РАКА ЖЕЛУДКА	81
Степанов И. В., Завьялова М. В.	
СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОГО УРАЛА ПО АУТОПСИЙНЫМ МАТЕРИАЛАМ ЧЕЛЯБИНСКОГО ОБЛАСТНОГО ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО БЮРО ЗА ПЕРИОД 2009–2013 гг.	83
Сычугов Г. В., Казачков Е. Л., Маркова В. П., Кузнецова У. В., Аронец О. В.	
ДИАГНОСТИКА ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	85
Траксова И. С., Плотникова Н. А., Кемайкин С. П.	
РОЛЬ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ	87
Фоминых И. В.	
ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ОТВЕТОМ ОПУХОЛИ НА ХИМИОТЕРАПИЮ	90
Христенко К. Ю., Вторушин С. В., Крахмаль Н. В., Телегина Н. С., Завьялова М. В.	
МИКРОМЕТАСТАЗЫ РАКА В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ: ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ	92
Хузин Ф. Ф.	
МИКРОМЕТАСТАЗЫ РАКА В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ	94
Хузин Ф. Ф., Цыплаков Д. Э.	
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОКАЛОВИДНОКЛЕТОЧНОГО КАРЦИНОИДА	97
Яковлева Э. В., Литвинов В. В.	
Алфавитный указатель	100

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Под редакцией профессора Е. Л. Казачкова


ISBN 978-5-94507-213-8

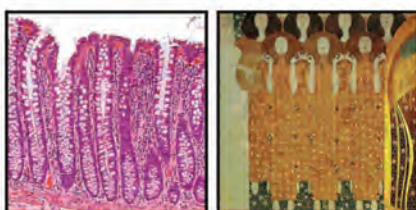
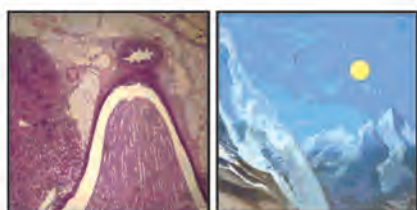
Подписано в печать 02.02.2015.
Формат 60 × 84 ¹/₈. Усл. печ. л. 12,09.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman суг.
Печать лазерная. Тираж 125 экз. Заказ № 2039/15.

Издательство
Южно-Уральского государственного
медицинского университета
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Тел. (351) 262-77-98

Отпечатано в ПЦ «ПРИНТМЕД».
454092, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 23
Тел. (351) 230-67-37
rinmed@mail.ru

КОМПАНИЯ "БИОВИТРУМ" ПРЕДЛАГАЕТ ВАШЕМУ ВНИМАНИЮ НОВУЮ ЛИНЕЙКУ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ КРАСИТЕЛЕЙ ПРЕМИУМ-КЛАССА СОБСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

- Все красители имеют регистрационное удостоверение Росздравнадзора (РУ № РЗН 2013/775 от 28.06.2013)
- Производство сертифицировано по системе менеджмента качества ГОСТ ISO 9001-2011 
- Каждая новая партия продукции проходит строгий контроль качества в собственной лаборатории



Альциановый синий рН 0,5 по Моури
Альциановый синий рН 1,0 Моури
Альциановый синий рН 2,5 по Моури
Альциановый синий рН 3,1 по Моури
Бриллиантовый крезоловый синий
Ван-Гизон - Фуше
Вартин-Старри
Вейгерт-Ван-Гизон
Вейгерт-Ван-Гизон (экспресс)
Гематоксилин Р.Т.А.Н.
Фосфорновольфрамовый
Гимза
Гримелиус
Импрегнация серебром
Йодная кислота
Карбол-фуксин (модификация Циля)
Кармалаун Майера
Коллоидное железо по Моури
Конго красный
Малахитовый зелёный
Метаниловый жёлтый

Метенамин-серебро P.A.S.M.
Метиленовый синий для метода Циля-Нильсена
Метиленовый синий Леффлера
Метиловый зелёный-пиронин
Муцикармин
Окраска азаном по Гейденгайну
Окраска по Вейгерту
Окраска по Вейгерту (экспресс)
Окраска по Маллорри
Орсеин
Перльс Ван-Гизон
Пикро Маллори
Резорцин-фуксин по Вейгерту (экспресс)
Сириус красный
Сириус красный
Судан III по Герксгеймеру
Судан черный
Фельген-окраска
Фуксин основной



ООО «БиоВитрум»

Россия, 199106, Санкт-Петербург
Большой пр. В.О., д.68
Тел./факс: +7 (812) 305-06-06
info@biovitrum.ru

ООО «БиоВитрум-Юг»

Россия, 344016, г. Ростов-на-Дону
ул. Таганрогская, 128
Тел./факс: +7 (863) 255-03-05
garegin.khachaturyan@biovitrum.ru

ООО «БиоВитрум М»

127287, г. Москва, ул. 2-я
Хуторская, д. 38А, стр. 8, этаж 7
Тел./факс: +7 (495) 787-40-46
moscow@biovitrum.ru

ООО «БиоВитрум»

Казахстан, 010000, Астана
ул. Московская 40, офис 108
Тел./факс: +7 (7172) 31-29-19
kz@biovitrum.ru

ООО «БиоВитрум-Сибирь»

Россия, 630049, г. Новосибирск,
ул. Галушцака, 2А, офис 26
Тел./факс: +7 (383) 230-49-00
sibir@biovitrum.ru

Региональные представители:

г. Казань
г. Краснодар
г. Нижний Новгород
г. Владивосток
г. Екатеринбург

