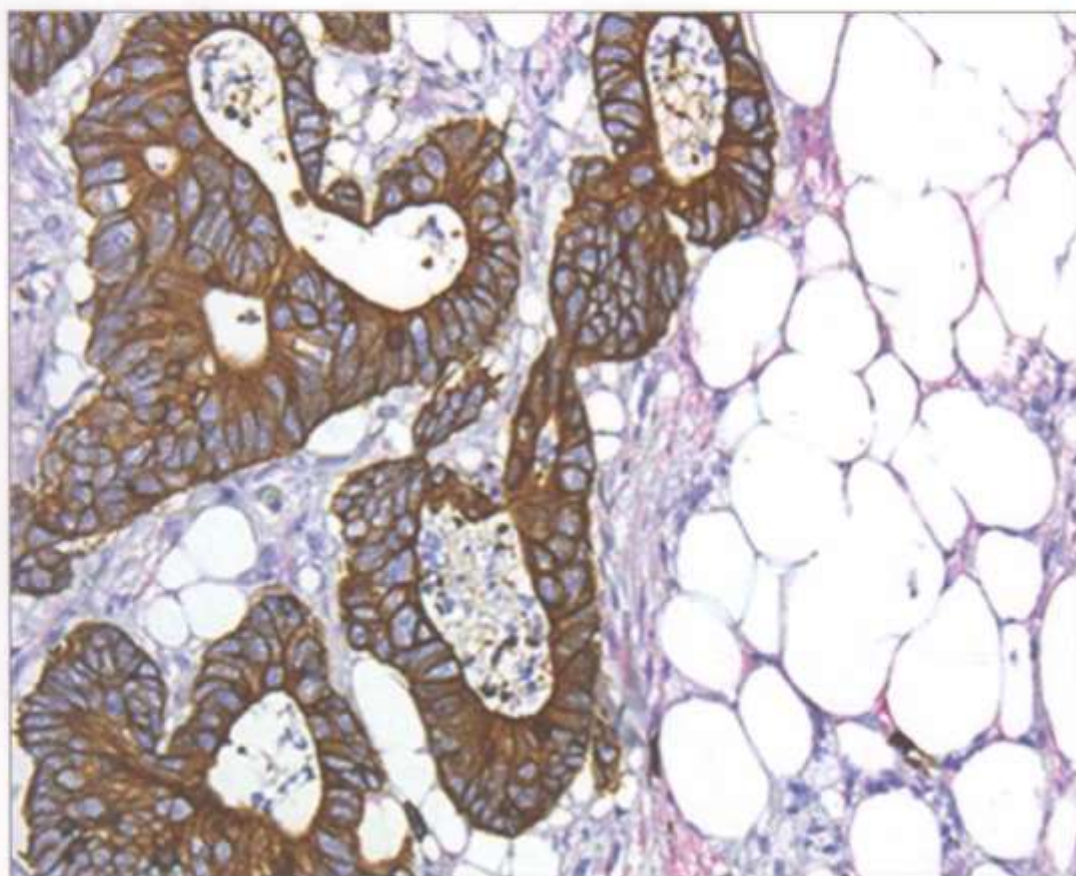


АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



4

2021 Том 83

Основан в 1935 г.

Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

«Архив патологии» — научно-практический
рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 6 раз в год
Основан в 1935 году

«Arkhir patologii» (Archive of Pathology)
is a bimonthly peer-reviewed medical journal
published by MEDIA SPHERA Publishing Group.
Founded in 1935

Журнал представлен в следующих междуна-
родных базах данных и информационно-
справочных изданиях: РИНЦ (Российский
индекс научного цитирования), Web of Science
(BIOSIS Previews, Russian Science Citation
Index — RSCI), Scopus/EMBASE, PubMed/
Medline, Index Medicus, EBSCOhost, Ulrich's
Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Архив патологии» включен в Перечень
рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых
рекомендована публикация основных результатов
диссертационных исследований на соискание уче-
ных степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

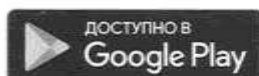
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

125284 Москва, ул. Поликарпова, д. 12
Тел.: (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Зав. редакцией И.Н. Соколова

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган,
Корректор: О.М. Тарарина

Рис. на обложке к статье Н.А. Олейниковой
и соавт. «Экспрессия подопланина в опухоле-
ассоциированных фибробластах вблизи опухоле-
вых почкований инвазивного края»



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПП289

Подписано в печать 13.07.2021
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 9,5. Заказ 21-Z-1054
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ

ARKHIR PATOLOGII

Том 83

июль—август

4'2021

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г.А. Франк, акад. РАН

А.Ю. Абросимов, д.м.н., проф.

Ю.Ю. Андреева, д.м.н. (отв. секретарь)

Н.М. Аничков, член-корр. РАН

В.П. Быкова, д.м.н., проф.

И.Н. Волощук, д.м.н., проф. (отв. секретарь)

О.В. Зайратьянц, д.м.н., проф.

А.А. Иванов, д.м.н., проф.

Л.В. Кактурский, член-корр. РАН (зам. главного редактора)

А.И. Карселадзе, д.м.н., проф.

А.В. Кононов, д.м.н., проф.

Ю.А. Криволапов, д.м.н., проф.

Л.В. Леонова, д.м.н.

О.В. Макарова, д.м.н., проф.

П.Г. Мальков, д.м.н., проф.

Г.Н. Маслякова, д.м.н., проф.

А.П. Милованов, д.м.н., проф.

О.Д. Мишинев, д.м.н., проф.

Е.М. Пальцева, д.м.н., проф. РАН

С.А. Повзун, д.м.н., проф.

С.Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.

М.В. Рыжова, д.м.н.

Т.А. Федорина, д.м.н., проф.

А.Л. Черняев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Брэнтон (Бетесда, США)

И.С. Дерижанова (Ростов-на-Дону)

В. Ениш (Берлин, ФРГ)

Д.Д. Зербино (Львов, Украина)

Ю.Р. Зюзя (Москва)

А. Кваас (Кельн, ФРГ)

А.Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

Г.И. Лазюк (Минск, Беларусь)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Барселона, Испания)

Б.А. Магруппов (Ташкент, Узбекистан)

Б. Натвани (Лос-Анджелес, США)

Ю.Н. Соловьев (Москва)

В.А. Туманский (Запорожье, Украина)

Д. Хармс (Киль, ФРГ)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Russian Academy of Medical Sciences
Russian Society of Pathologists

Founded in 1935

«Arkhiv patologii» (Archive of Pathology)

is a bimonthly peer-reviewed medical journal
published by MEDIA SPHERA Publishing Group.

The journal is presented in the following
international databases and information reference
editions: RSCI (Russian Science Citation In-
dex), Web of Science (BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index — RSCI),
Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index
Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals
Directory, Google Scholar.

In accordance with the resolution of the Higher At-
testation Commission, Ministry of Education and
Science of the Russian Federation, the journal «Arkhiv
Patologii» (Archives of Pathology) is included in the
List of Leading Peer-Reviewed Journals and Periodi-
cals issued in the Russian Federation, in which the
main results of Candidate and Doctor Theses are rec-
ommended to be published.

Media Sfera Publishing Group:

46-2, Dmitrovskoe Sh., Floor 4
Moscow 127238
Phone: 7 (495) 482-4329
Fax: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:

Post office box 54, Media Sfera, Moscow 127238
Advertising department:
Phone: 7 (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department
Phone: 7 (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the Editorial Office:

12, Polikarpov St., Moscow 125284
Phone: 7 (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Managing Editor: I.N. Sokolova



Download on the
App Store



GET IT ON
Google Play

ARKHIV PATOLOGII

ARCHIVE OF PATHOLOGY

Volume 83

July—August

4'2021

A BIMONTHLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief G.A. Frank,
Acad. of the Russian Academy of Sciences
Prof. A.Yu. Abrosimov, MD
Yu.Yu. Andreeva, MD (Executive Secretary)
N.M. Anichkov, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
Prof. V.P. Bykova, MD
Prof. I.N. Voloshchuk, MD (Executive Secretary)
Prof. O.V. Zairatyants, MD
Prof. A.A. Ivanov, MD
L.V. Kakturskiy, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
(Deputy Editor-in-Chief)
Prof. A.I. Karseladze, MD
Prof. A.V. Kononov, MD
Prof. Yu.A. Krivolapov, MD
L.V. Leonova, MD
Prof. O.V. Makarova, MD
Prof. P.G. Malkov, MD
Prof. G.N. Maslyakova, MD
Prof. A.P. Milovanov, MD
Prof. O.D. Mishnev, MD
Prof. E.M. Paltseva, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences
Prof. S.A. Povzun, MD
Prof. S.G. Radenska-Lopovok, MD
M.V. Ryzhova, MD
Prof. T.A. Fedorina, MD
Prof. A.L. Chernyaev, MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

F. Branton (Bethesda, USA)	A. Llombart-Bosch (Barcelona, Spain)
I.S. Derizhanova (Rostov-on-Don)	B.A. Magrupov (Tashkent, Uzbekistan)
V. Enisch (Berlin, FRG)	B. Nathwani (Los Angeles, USA)
D.D. Zerbino (Lvov, Ukraine)	Yu.N. Solov'yev (Moscow)
Yu.R. Zyuzya (Moscow)	V.A. Tumansky (Zaporozhye, Ukraine)
A. Kvaas (Cologne, FRG)	D. Harms (Kiel, FRG)
A.G. Korshunov (Heidelberg, FRG)	
G.I. Lazyuk (Minsk, Belarus)	
K. Lapis (Budapest, Hungary)	

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. The opinion of authors may not coincide with that of the editorial board. Only the articles prepared in accordance with the instructions for authors are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. The instructions for authors and the public offer agreement can be found on website: www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only by written permission of the publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С., Благова О.В., Жарков Н.В., Айнетдинова Д.Х., Демяшкин Г.А.
Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита,
подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда 5
- Яровая В.А., Шацких А.В., Зарецкий А.Р., Левашов И.А., Володин Д.П., Яровой А.А.
Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы 14
- Олейникова Н.А., Михайлов И.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А.
Экспрессия подопланина в опухолеассоциированных фибробластах вблизи опухолевых почкований
инвазивного края 22
- Кулида Л.В., Малышева М.В., Перетятко Л.П., Сарыева О.П., Проценко Е.В.
Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных
22–27 недель гестации 29

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Спиридонов И.Н., Асауленко З.П., Криволапов Ю.А.
Анализ фенотипической гетерогенности CD123-позитивных клеток при болезни Кикучи—Фуджимото
с помощью метода последовательного иммунопероксидазного окрашивания и стирания 36
- Горощенко С.А., Ситовская Д.А., Петров А.Е., Рожченко Л.В., Христофорова М.И., Самочерных К.А.
Неблагоприятный исход течения гигантской аневризмы позвоночной артерии.
Клиническое наблюдение и обзор литературы 45
- Некрасова Т.П., Стрибуль П.А., Берестова А.В.
IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, протекающий под маской холангиоцеллюлярной
карциномы 52
- Волочук И.Н., Баринаева И.В., Андреева Е.Н., Фаттахов А.Р., Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю.
Перинатальный летальный вариант болезни Гоше. Описание наблюдения 56

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Рукша Т.Г., Сергеева Е.Ю., Фелелова Ю.А., Хоржевский В.А.
Значение мутаций гена C-KIT в диагностике и прогнозе течения злокачественных опухолей 61

ДИСКУССИЯ

- Карнаухов Н.С., Хомерики С.Г., Дерижанова И.С., Манцов А.А., Израилов Р.Е., Цвиркун В.В.,
Хатьков И.Е.
Карцинома желудка из плохо сцепленных клеток. Правомочность использования термина
и варианты перевода 69

ОТЧЕТ

- Восьмые научные чтения, посвященные памяти члена-корреспондента РАМН, профессора
Олега Константиновича Хмельницкого, Санкт-Петербург, 12.02.21 73

ЮБИЛЕЙ

- Николай Мильевич Аничков. К 80-летию со дня рождения 74

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Kogan E.A., Kukleva A.D., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Zharkov N.V., Ainetdinova D.Kh., Demyashkin G.A.*
Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue 5
- Yarovaya V.A., Shatskikh A.V., Zaretsky A.R., Levashov I.A., Volodin D.P., Yarovoy A.A.*
The prognostic value of uveal melanoma cell type 14
- Oleynikova N.A., Mikhailov I.A., Malkov P.G., Danilova N.V., Kharlova O.A.*
Podoplanin's expression in cancer-associated fibroblasts close to tumor budding of invasive edge 22
- Kulida L.V., Malysheva M.V., Peretyatko L.P., Saryeva O.P., Protsenko E.V.*
Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22–27 weeks' gestation 29

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- Spiridonov I.N., Asaulenko Z.P., Krivolapov Yu.A.*
Analysis of the phenotypic heterogeneity of CD123-positive cells in Kikuchi—Fujimoto disease using a sequential immunoperoxidase labeling and erasing method 36
- Goroshchenko S.A., Sitovskaya D.A., Petrov A.E., Rozhchenko L.V., Khristoforova M.I., Samochernykh K.A.*
Unfavorable outcome of giant vertebral artery aneurysm. Clinical case and literature review 45
- Nekrasova T.P., Stribul P.A., Berestova A.V.*
IgG4-associated sclerosing cholangitis mimicking cholangiocellular carcinoma 52
- Voloshchuk I.N., Barinova I.V., Andreeva E.N., Fattakhov A.R., Baydakova G.V., Zakharova E.Yu.*
Perinatal lethal Gaucher disease. Case report 56

REVIEWS OF LITERATURE

- Ruksha T.G., Sergeeva E.Yu., Fefelova Yu.A., Khorzhevsky V.A.*
The significance of C-KIT gene mutations in the diagnosis and prognosis of malignant tumors 61

DISCUSSION

- Karnaukhov N.S., Khomeriki S.G., Derizhanova I.S., Mantsov A.A., Izrailov R.E., Tsvirkun V.V., Khatkov I.E.*
Poorly cohesive gastric carcinoma. Validity of using the term; translation variants 69

REPORT

- The Eighth Scientific Readings in memory of Honored Scientist Professor Oleg Konstantinovich Khmel'nitsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg, February 12, 2021 73

ANNIVERSARY

- Nikolai Milievich Anichkov. On the occasion of the 80th anniversary of his birth 74

Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда

© Е.А. КОГАН¹, А.Д. КУКЛЕВА¹, Ю.С. БЕРЕЗОВСКИЙ², О.В. БЛАГОВА¹, Н.В. ЖАРКОВ¹,
Д.Х. АЙНЕТДИНОВА¹, Г.А. ДЕМЯШКИН¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические особенности SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита с определением наличия РНК и белков вируса в ткани миокарда.

Материал и методы. Исследование проведено на материале 32 аутопсий с подтвержденным диагнозом миокардита. Представлены данные морфологического исследования, включающего стандартное гистологическое исследование, а также иммуногистохимическое определение поверхностных маркеров CD45-, CD3-, CD20-, CD68-клеток воспалительного инфильтрата и белков вируса (белка нуклеокапсида и spike-белка SARS-CoV-2). Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции. Кроме того, проводилась детекция РНК коронавируса в миокарде с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. При проведении исследования РНК SARS-CoV-2 обнаружена в ткани миокарда. Белки вируса идентифицированы в макрофагах воспалительного инфильтрата и кардиомиоцитах.

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о персистенции вируса в миокарде и развитии хронического миокардита.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, иммуногистохимическое исследование, миокардит, макрофаги, РНК SARS-CoV-2, nucleocapsid-protein SARS-CoV-2, spike-protein SARS-CoV-2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Куклева А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6690-3347>

Березовский Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>

Благова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Жарков Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Айнетдинова Д.Х. — e-mail: dana_ya@mail.ru

Демьяшкин Г.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Автор, ответственный за переписку: Куклева А.Д. — e-mail: kukleva_msmu@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С., Благова О.В., Жарков Н.В., Айнетдинова Д.Х., Демьяшкин Г.А. Клинико-морфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. *Архив патологии*. 2021;83(4):5–13. <https://doi.org/10.17116/patol2021830415>

Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue

© Е.А. КОГАН¹, А.Д. КУКЛЕВА¹, Ю.С. БЕРЕЗОВСКИЙ², О.В. БЛАГОВА¹, Н.В. ЖАРКОВ¹, Д.Х. АЙНЕТДИНОВА¹,
Г.А. ДЕМЯШКИН¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To investigate the clinical and morphological features of SARS-CoV-2-related myocarditis, by determining the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue.

Material and methods. The study was conducted to examine the material of 32 autopsies with a confirmed diagnosis of myocarditis. There were data of a morphological study, including a standard histological study, as well as immunohistochemical determination of the surface markers CD45, CD3, CD20, and CD68 cells of an inflammatory infiltrate and virus proteins (SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and spike protein). Positive and negative control tests were carried out. In addition, coronavirus RNA was detected in the myocardium using a polymerase chain reaction.

Results. Polymerase chain reaction (PCR) revealed viral RNA in myocardial tissue. Viral proteins were identified in the macrophages of an inflammatory infiltrate and cardiomyocytes.

Conclusion. The findings may suggest that the virus persists in the myocardium and chronic myocarditis develops.

Keywords: COVID-19, coronavirus, immunohistochemical examination, myocarditis, macrophages, SARS-CoV-2 RNA, SARS-CoV-2 nucleocapsid protein, SARS-CoV-2 spike protein.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>
Kukleva A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6690-3347>
Berezovskiy Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5904-0021>
Blagova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>
Zharkov N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>
Ainetdinova D.Kh. — e-mail: dana_ya@mail.ru
Demyashkin G.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>
Corresponding author: Kukleva A.D. — e-mail: kukleva_msmu@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kogan EA, Kukleva AD, Berezovskiy YuS, Blagova OV, Zharkov NV, Ainetdinova DKh, Demyashkin GA. Clinical and morphological characteristics of SARS-CoV-2-related myocarditis proven by the presence of viral RNA and proteins in myocardial tissue. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2021830415>

COVID-19 сопровождается развитием широкого спектра поражений сердечно-сосудистой системы. Клинические данные подтверждают возникновение у ряда пациентов с новой коронавирусной инфекцией инфарктов миокарда, острого коронарного синдрома, миокардитов, внезапной сердечной смерти [1–5]. У 19% пациентов, госпитализируемых с COVID-19, наблюдаются такие симптомы поражения сердца, как боли за грудиной, гипотензия, аритмии, признаки сердечной недостаточности. Хотя наиболее частой причиной смерти при COVID-19 является дыхательная недостаточность, однако сердечно-сосудистая недостаточность также вносит свой вклад в общую смертность [2, 6–8]. S. Shi и соавт. [2] при анализе причин смерти при новой коронавирусной инфекции обнаружили, что в 51% случаев смерть наступала от сердечных приступов. Q. Ruan и соавт. [9] при ретроспективном изучении историй болезни выявили, что из 68 умерших с подтвержденной коронавирусной инфекцией у 5 (7%) смерть наступила от сердечно-сосудистой недостаточности, у 22 (33%) — от легочно-сердечной недостаточности, у них при жизни фиксировали высокие уровни тропонина и миоглобина в сыворотке крови. Авторы высказывают предположение, что причиной летального исхода послужил fulminantный миокардит, однако данных аутопсии не приводится.

В литературе описаны разнообразные виды патологии миокарда при COVID-19 [10, 11]:

- 1) прямое повреждение миокарда вследствие взаимодействия вируса с АПФ-2 кардиомиоцитов [4];
- 2) ишемическое повреждение миокарда в результате нарастающей гипоксии в крови из-за респираторного дистресс-синдрома, а также на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий, коронарита, эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и коагулопатии [12];
- 3) миокардит, развивающийся в результате прямого вирусного повреждения миокарда, ишемического и цитокинного повреждения миокарда, которое может возникать из-за системной инфекции и «цитокинового шторма» [13, 14];
- 4) апоптотические изменения, вероятнее всего, связанные с 3CLpro — ингибитором аминопептидаз, влияющих на активность клеточных протеасом [15].

В литературе приводится крайне мало случаев описания миокардита у пациентов с COVID-19 с анализом биопсийного и аутопсийного материала. Отдельными авторами сообщается о нескольких случаях клинически диагностированного миокардита без гистологического подтверждения [3, 16–18]. Указывается случай посмертной диа-

гностики лимфоцитарного миокардита с гистологическим подтверждением у пациента из Италии [19]. Одними из первых сообщили о наличии лимфоцитарных миокардитов при COVID-19, установленных морфологически, российские авторы в июне–июле 2020 г. [14, 20]. Вскоре появились описания SARS-CoV-2-позитивного миокардита группой авторов из клиники Шарите [21]. В первой из этих работ методом ПЦР была впервые обнаружена РНК вируса в прижизненных биоптатах правого желудочка — вирус наряду с признаками миокардита выявлен у 5 из 104 больных, которым биопсия была выполнена по поводу сердечной недостаточности неясного генеза [21]. Возможность РНК-позитивного миокардита показана у больных с отрицательными мазками из зева [22]. Позднее геном SARS-CoV-2 был ретроспективно идентифицирован в биоптатах правого желудочка от 29.02.20, симптоматика миокардита развилась незадолго до этого и регрессировала после иммуносупрессивной терапии в последующие 2 мес [23].

Следует отметить, что ни в одном из упомянутых клинических описаний уровень антикардиальных антител в крови не изучался, что не позволяет оценить вклад иммунных механизмов в формирование представленной клинической картины. Работы по изучению уровня и роли антикардиальных антител при COVID-19 и в постковидный период до сих пор отсутствуют в доступной медицинской литературе. Специальное исследование было проведено лишь в COVID-госпитале Сеченовского Университета: повышение титра антител к тем или иным антигенам сердца выявлено почти у ¼ больных с острой коронавирусной инфекцией и коррелировало не только с кардиальными симптомами (аритмиями, перикардитом), но и с тяжестью пневмонии, маркерами воспаления и прогнозом [24].

В связи с тем, что случаев миокардита, ассоциированного с COVID-19, в литературе описано крайне мало, приводим данные собственного исследования.

Цель исследования — изучить клинко-морфологические особенности SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита с определением наличия РНК и белков вируса в ткани миокарда.

Материал и методы

Исследование выполнено на материале 32 аутопсий пациентов, умерших от тяжелой формы новой коронавирусной инфекции, сопровождавшейся развитием миокардита. Исследовали макро- и микропрепараты сердца. Кусочки миокарда вырезали из свободной стенки правого и левого

желудочков, межжелудочковой перегородки, стенок правого и левого предсердия (5—7 образцов). Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим и по Ван-Гизону. Проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование иммунопероксидазным методом с использованием панели антител для характеристики клеточного состава инфильтрата и детекции белков вируса (табл. 1). Ставили положительные и отрицательные контрольные реакции. В качестве позитивного контроля использовали блоки из клеток 293T со spike-белком и белком нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 (cell pellet block — GeneTex435640, GeneTex435641); в качестве негативного контроля — аутопсийный материал миокарда пациентов без миокардита и без COVID-19 и миокарда пациентов с COVID-19, но без миокардита. Согласно международным критериям Далласа, а также рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества патологов, диагноз вирусного лимфоцитарного миокардита ставился при наличии в миокарде на 1 мм² не менее 7 CD3+ лимфоцитов и не менее 14 CD45+ лимфоцитов.

Обнаружение вирусной РНК в образцах проводят с помощью ПЦР в реальном времени (РВ-ПЦР). Для выделения тотальной РНК из тканей, фиксированных в парафине, применяли RNeasy FFPE Kit («Qiagen, Hilden», Германия). РВ-ПЦР для SARS-CoV-2 выполняли с помощью набора N2, как описано в литературе [25]. Для проведения анализа использовали 20 мкл реакционной смеси, состоящей из 2 × Master Mix и RT из набора QuantiTect probe RT-PCR («Qiagen, Hilden», Германия), набор праймеров/зондов N2 (праймер N1ID_2019-nCoV_N_F2, праймер N1ID_2019-nCoV_N_R2 и зонд N1ID_2019-nCoV_N_P2) и 5 мкл РНК, экстрагированной из образцов тканей, фиксированных в парафине, подвергали ПЦР в амплификаторе QuantStudio 5 («Thermo Scientific», США). Условия реакции были следующими: 50 °C в течение 30 мин, 95 °C — 15 мин и 45 циклов 95 °C в течение 15 с и 60 °C — 1 мин. Для всех образцов, положительных по РВ-ПЦР, получены значения Ct. Значения Ct образцов сравнивали с таковыми Ct контрольных позитивных и негативных образцов (рис. 1).

Результаты исследования

1. Клиническая характеристика

Средний возраст пациентов составил 72,7±15,5 года. В группе преобладали (53%) лица мужского пола.

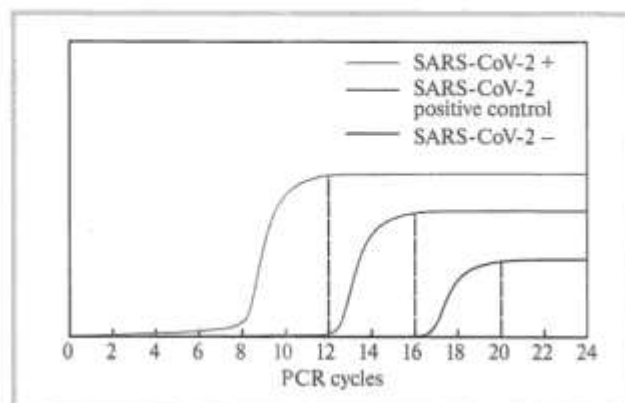


Рис. 1. ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (РВ-ПЦР).

Fig. 1. Real-time reverse transcription PCR (RT-PCR).

Основными клиническими проявлениями ковидного миокардита являются, по нашим наблюдениям, бивентрикулярная сердечная недостаточность (с/без дилатации и падением сократимости как левого, так и правого желудочка) и/или разнообразные нарушения ритма — от частой полиморфной экстрасистолы до непрерывно рецидивирующей мерцательной аритмии и желудочковой тахикардии. Раннее и выраженное поражение миокарда правого желудочка (вследствие его перегрузки в рамках легочной гипертензии, прямой тропности вируса к правым отделам сердца?) следует, вероятно, считать одной из характерных особенностей болезни. Средние и высокие уровни антикардиальных антител характерны для абсолютного большинства таких больных, тогда как общевоспалительные маркеры в крови практически никогда не превышают нормы.

2. Морфологическая характеристика

При макроскопическом исследовании средние размеры сердца составили 14,2×10,5×6,5 см. Масса сердца колебалась от 300 до 430 г, в среднем составляла 362±37 г. Толщина стенки левого желудочка в среднем 2,2—2,7 см, правого — 0,3—0,5 см. При вскрытии в 68% наблюдений отмечались дилатация камер и гипертрофия стенки левого желудочка сердца. На эндокарде в 9 (31%) случаях наблюдались пристеночные тромбы. Миокард дрябловатой

Таблица 1. Панель первичных антител для ИГХ-исследования миокарда пациентов с COVID-19

Первичные антитела, производитель	Клон, разведение	Назначение первичных антител
CD3, «Cell Marque»	MRQ-39, 1:1000	Пан-Т-лимфоцитарный маркер реагирует с антигеном, присутствующим на поверхности и в цитоплазме Т-лимфоцитов
CD20, «Cell Marque», кроличьи моноклональные	SP32, 1:500	Трансмембранный белок в поздних предшественниках В-клеток и зрелых В-клетках, который играет роль в регуляции пролиферации и дифференциации
CD45, «Dako», мышинные моноклональные	4KB5, 1:100	Мембранный гликопротеин, общий лейкоцитарный антиген. Экспрессируется на различных типах лимфоцитов
CD68, «Dako», мышинные моноклональные	KP1, 1:50	Гликопротеин, экспрессируется на поверхности моноцитов и макрофагов
Nucleocapsid antibody SARS-CoV-2, «GeneTex», кроличьи поликлональные	1:500	Белок нуклеокапсида коронавируса (COVID-19)
Spike antibody SARS-CoV-2, «GeneTex», кроличьи поликлональные	1:500	Spike-белок коронавируса (COVID-19)

Таблица 2. Патология сердца при COVID-19 в группе из 32 пациентов

Вариант патологии сердца	Количество случаев
Миокардит, преимущественно лимфоцитарный	32
Эндокардит	6
Перикардит	4
Эндотелиит и деструктивно-продуктивный коронарит	26
Ишемические повреждения вплоть до развития очагов некроза миокарда	14
ДВС-синдром с тромбозами мелких веточек коронарных артерий, пристеночными тромбами в предсердиях, кровоизлияниями в миокарде	29

консистенции, на разрезе темно-красного цвета, пестрого вида, с мелкими желтовато-красноватыми/белесоватыми очагами. Перикард отечный, в 4 (12%) случаях утолщен.

Гистологическое исследование. При гистологическом исследовании препаратов сердца обнаружена морфология миокардита, а в некоторых случаях — сочетание миокардита с эндокардитом и перикардитом. Результаты гистологического исследования сердца 32 пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции представлены в табл. 2.

В ткани миокарда отмечаются дистрофические изменения кардиомиоцитов вплоть до некроза отдельных клеток, с лизисом ядер, фрагментацией цитоплазмы и потерей поперечной исчерченности, нередко наблюдаются полосы пересокращения. Отдельные кардиомиоциты гипертрофированы. В интерстиции склероз, отек и выраженная в разной степени лимфогистиоцитарная инфильтрация (в 32 случаях количество лимфоцитов >10 на 1 мм^2). В 1 случае инфильтрат с примесью небольшого количества гигантских многоядерных симпластов (рис. 2, а, б), что также косвенно подтверждает вирусную этиологию процесса. Интерстиций неравномерно расширенный, отечный. Эндотелий мелких веточек венечных артерий набухший, с лимфоидными элементами, местами веточки коронарных артерий в состоянии деструктивно-продуктивного тромбоваскулита (рис. 2, в), что является особенностью коронавирусного миокардита. Следует отметить, что морфологические признаки лимфоцитарного миокардита более ярко выражены в правых отделах сердца.

В 6 из 32 случаев обнаружены признаки тромбоэндокардита правого желудочка. Эндокард инфильтрирован лимфогистиоцитарными элементами с прилежащими тромботическими массами (рис. 2, г, д).

В 4 из 32 случаев выявлен лимфоцитарный перикардит (рис. 2, е).

Кроме того, у умерших от COVID-19 имелась также и предсуществующая патология сердца в виде хронической ИБС с постинфарктным и мелкоочаговым кардиосклерозом и атеросклероза коронарных артерий в 5 (18%) случаях, гипертонической болезни в 12 (38%) и ожирения сердца, в большинстве случаев не сочетавшегося с другими хроническими заболеваниями сердца, в 8 (27%).

3. Молекулярное и ИГХ-исследование

В 32 (100%) случаях методом РВ-ПЦР у пациентов посмертно в ткани миокарда выявлена РНК SARS-CoV-2, что подтверждает наличие генома вируса.

ИГХ-типирование клеток инфильтрата проводилось на посмертном материале ткани сердца. В препаратах сердца (в эндо-, мио- и перикарде) выявлено на $1\text{ мм}^2 >7$ CD3-положительных Т-лимфоцитов, >14 CD45-положительных лимфоцитов и >7 CD68-положительных макрофагов. CD20-положительные В-лимфоциты отсутствовали во всех

образцах (рис. 3, а—г). ИГХ-исследование белков SARS-CoV-2 проведено на материале аутопсии. Выявлена выраженная положительная экспрессия к нуклеокапсиду вируса в кардиомиоцитах и клетках инфильтрата (преимущественно в макрофагах) в миокарде (рис. 4, а, в). Положительная реакция к spike-белку обнаружена в эндотелии сосудов, клетках инфильтрата, включая инфильтрат в эндо- и перикарде (рис. 4, б, г).

В качестве примера приводим клинический случай пациентки, у которой ПЦР-исследование ткани сердца выявило РНК SARS-CoV-2 в миокарде.

Пациентка Н., 78 лет. Поступила с жалобами на повышение температуры тела до $39,3^\circ\text{C}$, общую слабость, головокружение. Взятые мазки на ПЦР РНК коронавируса дважды положительные. При КТ легких в верхних и нижних долях обоих легких, больше справа, выявляются участки зоны уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», наиболее крупные из них с ретикулярными изменениями, размеры зон достигают 7 см в максимальном измерении. Участки поражения локализованы преимущественно субплеврально в периферических отделах, отдельные — в центральных. Поражение занимает справа около 25–50%, слева до 25%. Очаговых изменений не определяется. Заключение: КТ-картина двусторонней (больше справа) полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусной природы (в том числе Covid), КТ-2 — среднетяжелая степень. В общем анализе крови лимфопения, в биохимическом анализе — нарастание уровня лактатдегидрогеназы (до 22 950 Ед/л) и С-реактивного белка (132 мг/л). Пациентке проводилось лечение гидроксихлорохином, клексаном, цефтриаксоном, оксигенотерапия. На 20-й день госпитализации зафиксированы ухудшение состояния, резкий лейкоцитоз, признаки септического шока. Наступила биологическая смерть.

На вскрытии макроскопически легкие увеличены в размерах, массой по 2200 г, темно-красного цвета, плотноватой консистенции, с множеством суховатых вишнево-красных пестрых участков, сливающихся между собой. Гистологически во всех отделах правого и левого легких обнаружен фибринозно-геморрагический альвеолит. Альвеолярные перегородки инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами. Макроскопически миокард дряблой консистенции, пестрого вида, в переднеперегородочной области левого желудочка с очагом белесоватого цвета, плотной консистенции неправильной формы, размером $2,0 \times 1,5$ см. При исследовании миокарда отмечались неравномерная гипертрофия и выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов вплоть до лизиса ядер, воспалительная инфильтрация в стенках коронарных артерий и лимфоидная инфильтрация в интерстициальной ткани миокарда (>14 лимфоцитов в 10 полях зрения). Лимфоидная инфильтрация зафиксирована

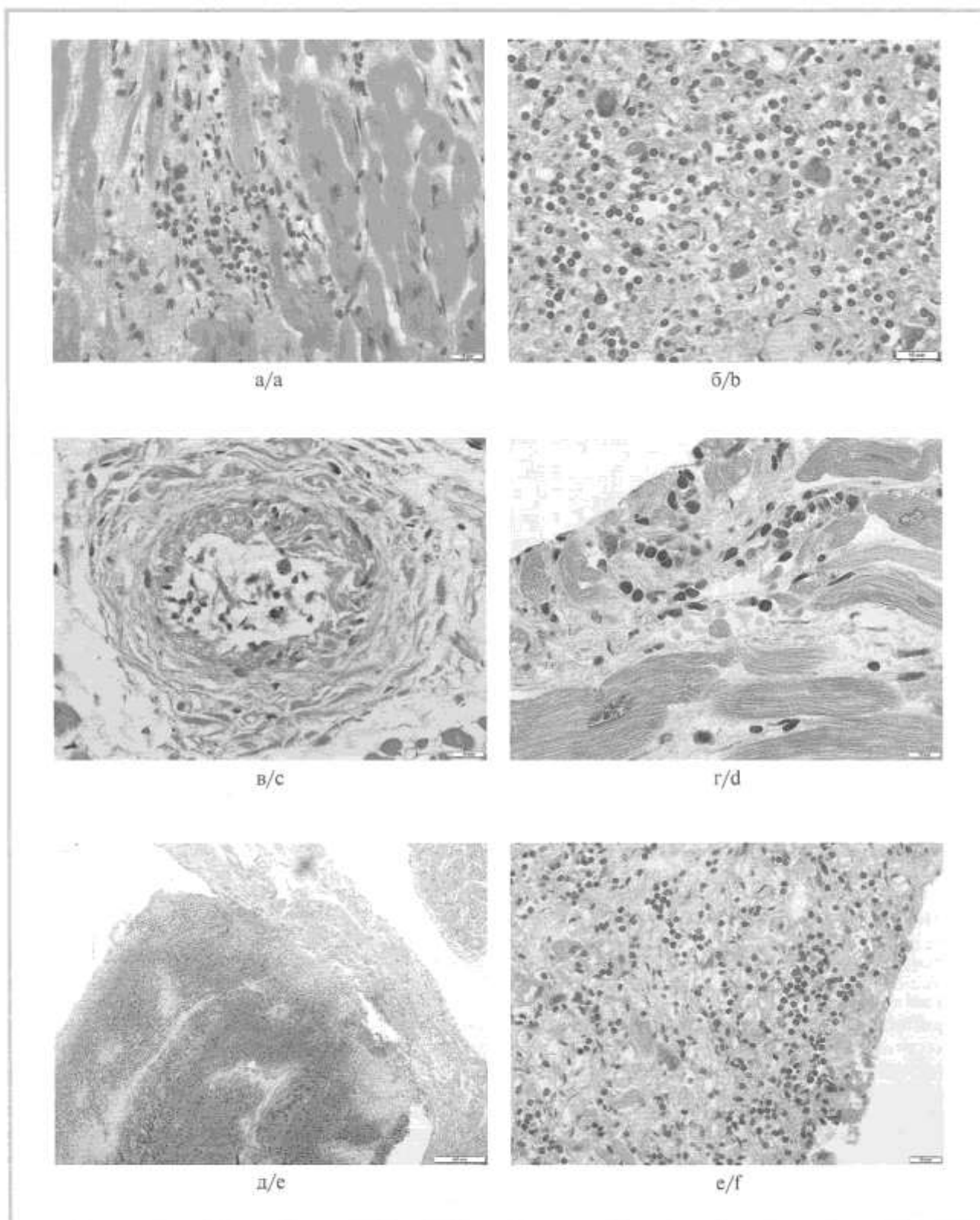


Рис. 2. Гистологическая характеристика панкардита при COVID-19.

а — лимфогистиоцитарные инфильтраты в миокарде; б — гигантские клетки типа Пирогова—Лангханса в миокарде; в — деструктивно-продуктивный тромбоваскулит мелких веточек коронарных артерий; г — лимфоидные инфильтраты в эндокарде; д — тромбоз эндокардит правого желудочка; е — лимфоидные инфильтраты в перикарде. Окраска гематоксилином и эозином. а, б, е — $\times 40$; д — $\times 10$; в, г — $\times 100$.

Fig. 2. Histological characteristics of pancarditis in COVID-19.

а — lymphohistiocytic infiltrates in the myocardium; б — giant Pirogov-Langhans cells in the myocardium; в — destructive and productive thrombovasculitis of small branches of the coronary arteries; г — lymphoid infiltrates in the endocardium; е — lymphoid infiltrates in the endocardium; д — right ventricle thrombus endocarditis; г — lymphoid infiltrates in the pericardium. H&E. а, б, г — $\times 40$; е — $\times 10$; в, д — $\times 100$.

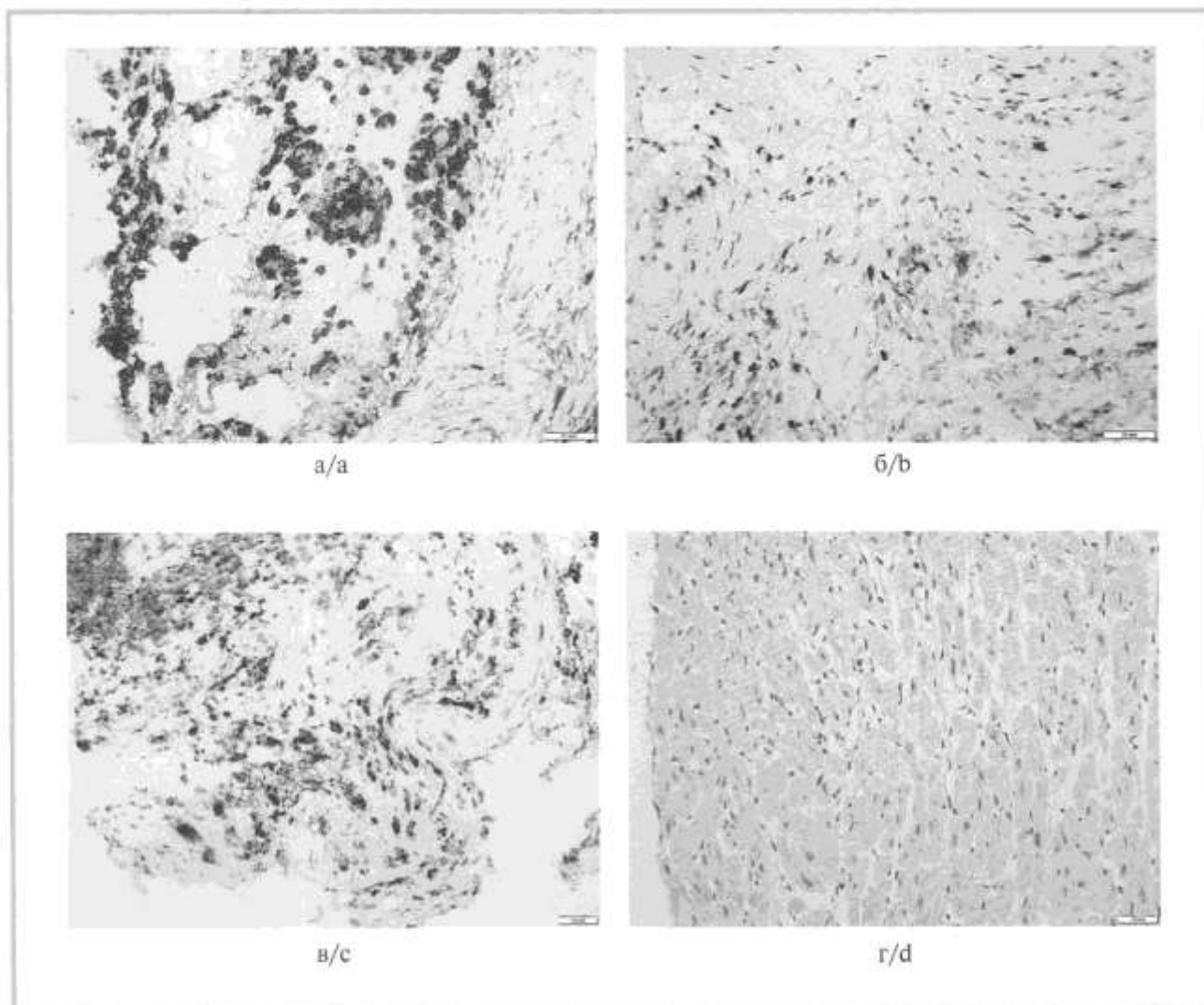


Рис. 3. ИГХ-типирование клеточного инфильтрата миокарда.

а — >14 CD45-лимфоцитов на 1 мм^2 в миокарде и эндокарде; б — >7 CD3 Т-лимфоцитов на 1 мм^2 ; в — >7 CD68-макрофагов на 1 мм^2 ; г — отсутствие экспрессии CD20 В-лимфоцитов, $\times 40$.

Fig. 3. IHC typing of cell infiltration in the myocardium.

а — more than 14 CD45 lymphocytes per mm^2 in the myocardium and endocardium; б — more than 7 CD3 T lymphocytes per mm^2 ; в — more than 7 CD68 macrophages per mm^2 ; д — no expression of CD20 B lymphocytes, $\times 40$.

и в перикарде. Также присутствовали явления эндотелиита мелких веточек коронарных артерий, деструктивно-продуктивного коронарита. Кроме того, обнаружены обширные поля соединительной ткани на месте постинфарктного кардиосклероза, выявленного при макроскопическом исследовании. При окраске пикрофуксином по Ван-Гизону — периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз. Для подтверждения диагноза проведено ИГХ-исследование с антителами к CD3, CD20, перфоринам, TLR-4, TLR-9. По результатам ИГХ-реакции отмечается выраженная экспрессия CD3+ лимфоцитов в интерстиции (>7 клеток на 1 мм^2) и тромботических массах. CD20+ В-лимфоциты отсутствуют. NK-клетки составляют около 25% клеток инфильтрата. Отмечается выраженная экспрессия TLR 4-го типа в цитоплазме всех кардиомиоцитов, лимфомакрофагальных и лейкоцитарных элементов инфильтрата, клеток эндотелия сосудов, перичитов, а также гладкомышечных клеток сосудистой стен-

ки. На TLR 9-го типа наблюдается слабая реакция цитоплазмы кардиомиоцитов и отдельных лейкоцитов.

Обсуждение

В проведенном исследовании представлено клиническое и морфологическое подтверждение существования миокардита, эндокардита и перикардита, вызванного SARS-CoV-2. При этом можно выделить следующие особенности SARS-CoV-2-ассоциированного поражения сердца, подтвержденного гистологическим, ИГХ-исследованием и ПЦР:

- миокардит сопровождается развитием эндотелиита и коронарита мелких веточек коронарных артерий;
- вовлечение в воспалительный процесс эндо-, мио- и перикарда с развитием коронавирусного кардита и панкардита;
- гигантоклеточная реакция в миокарде.

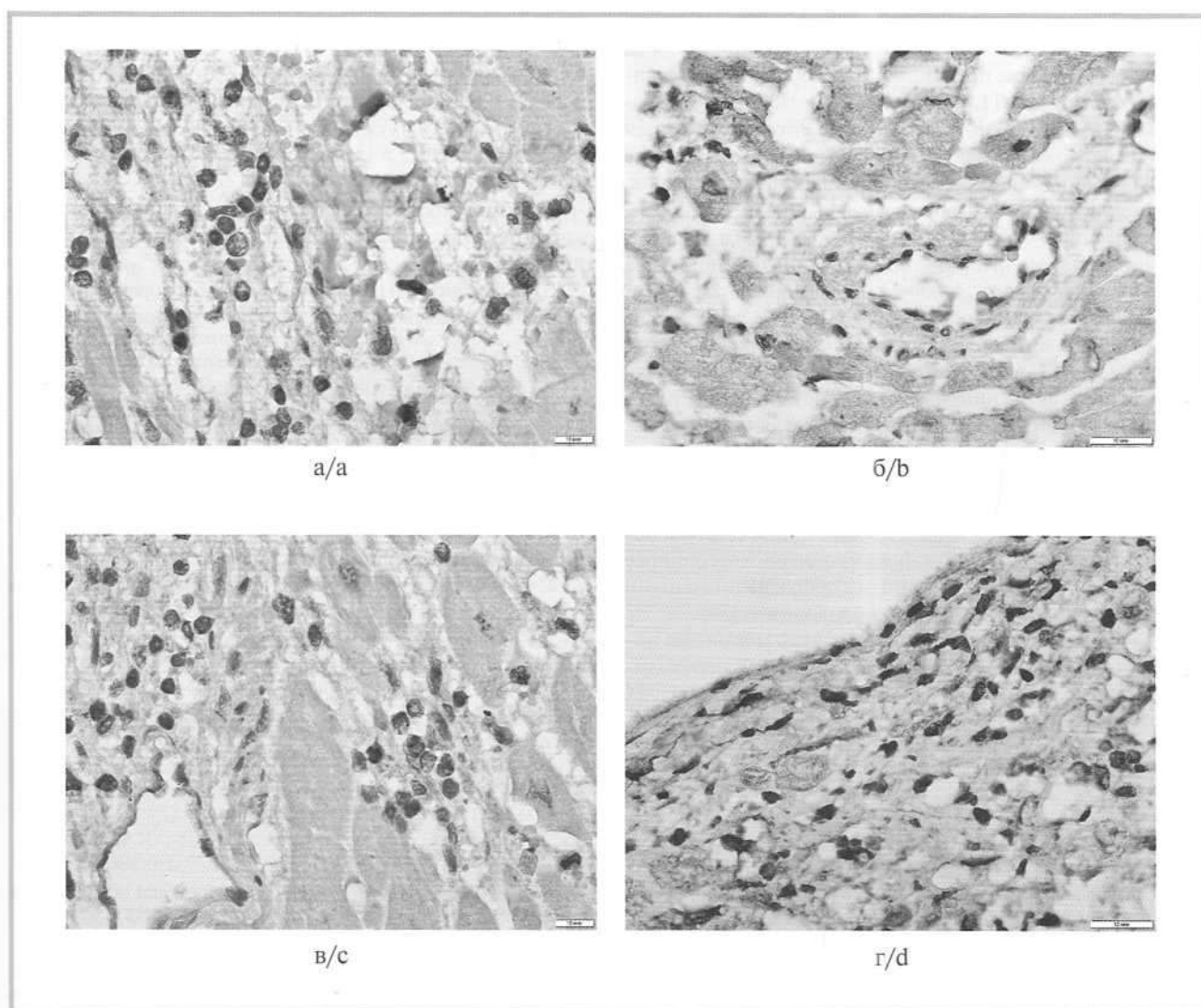


Рис 4. ИГХ-исследование на белки SARS-CoV-2.

а — положительная экспрессия белка нуклеокапсида SARS-CoV-2 в клетках инфильтрата в миокарде; б — положительная экспрессия spike-белка SARS-CoV-2 в эндотелии сосудов и отдельных кардиомиоцитах; в — положительная экспрессия белка нуклеокапсида SARS-CoV-2 в клетках инфильтрата в эндокарде; г — положительная экспрессия spike-белка SARS-CoV-2 в клетках инфильтрата в эндокарде; а–г — $\times 100$.

Fig. 4. IHC study of SARS-CoV-2 proteins.

а — positive expression of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in the infiltrate cells in the myocardium; б — positive expression of SARS-CoV-2 spike protein in the vascular endothelium and individual cardiomyocytes; в — positive expression of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in the infiltrate cells in the endocardium; д — positive expression of SARS-CoV-2 spike protein in the infiltrate cells in the endocardium; а–д — $\times 100$.

Присутствие РНК коронавируса в миокарде, а также белка нуклеокапсида и spike-белка в кардиомиоцитах подтверждает возможность прямого патогенного действия вируса на кардиомиоциты. Обнаружено также наличие белка нуклеокапсида и spike-белка в макрофагах инфильтрата и эндотелии микрососудов. Следовательно, можно думать о трех патогенетических механизмах развития миокардита при COVID-19: путем прямого повреждения кардиомиоцитов вирусом, ишемического повреждения, в том числе за счет коронаритов и коагулопатии с последующей воспалительной реакцией, а также вследствие выброса цитокинов клетками воспалительного инфильтрата при «цитокиновом шторме». В литературе также обсуждается механизм аутоиммунного поражения миокарда [26].

Повреждение кардиомиоцитов развивается вследствие прямого взаимодействия с вирусом. Вирус SARS-CoV-2 использует spike-белок для связывания с рецептором к АПФ2 и входа в кардиомиоцит, тем самым инициируя воспалительный процесс в миокарде. До своего связывания с рецептором spike-белок должен быть расщеплен на S1/S2-сайты (расщепление опосредуется трансмембранным сериновым белком TMPRSS2), и S2-сайт spike-белка связывается с рецептором к АПФ2 [27].

Наши данные согласуются с результатами исследования G. Tavazzi и соавт. [28], которые описывают случай вирусного миокардита, подтвержденного обнаружением РНК-вируса методом ПЦР в макрофагах в биоптате миокарда. При этом можно предположить, что локализация вируса в макрофагах может способствовать выбросу ими большо-

го количества цитокинов, а также хронизации инфекции. Механизмы повреждения миокарда в результате выброса большого количества цитокинов также обсуждаются в литературе. Активация TLR, CLR и NOD-подобных рецепторов приводит к «цитокиновому шторму», что также остается одним из возможных путей развития миокардита. Высокие уровни цитокинов способствуют генерализации воспаления, в том числе вовлечению в воспалительный процесс миокарда. Интерлейкин-6 (ИЛ-6), являясь центральным медиатором «цитокинового шторма», организует цитокиновые реакции иммунных клеток, включая Т-лимфоциты. Происходит активация Т-лимфоцитов и дальнейшее высвобождение воспалительных цитокинов, которые стимулируют еще большее количество Т-лимфоцитов. Возникает положительная обратная связь активации иммунной системы и повреждения миокарда. G. Chen и соавт. [29] в ходе исследования выявили высокие уровни интерлейкинов-2, -6, -10 и фактора некроза опухоли среди пациентов с коронавирусной инфекцией. Также у пациентов с COVID-19 могут развиваться фатальные аритмии, не связанные с воспалением сердца и поражением непосредственно кардиомиоцитов, а ассоциированные, например, с аритмогенными провоспалительными цитокинами или перикардитом/коронаритом [30].

Для детальной характеристики точного механизма повреждения миокарда, связанного с COVID-19, необходимы дальнейшие про- и ретроспективные когортные исследования, что возможно только в условиях тесного взаимодействия между морфологами и кардиологами.

Выводы

1. Доказано существование вирусного миокардита при COVID-19 по данным клиники, морфологии, а также на основании обнаружения белка нуклеокапсида и spike-белка SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах, клетках воспалительного инфильтрата и эндотелии сосудов.

2. Особенностью SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита является его сочетание с коронаритом и ДВС-синдромом.

3. Выявлено, что при коронавирусном поражении сердца могут развиваться миокардит, эндо-, перикардит и панкардит.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.А. Коган, А.Д. Куклева

Сбор и обработка материала — Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, О.В. Благова, Д.Х. Айнетдинова, А.Д. Куклева, Г.А. Демьяшкин

ИГХ-исследование — Н.В. Жарков, А.Д. Куклева

Статистическая обработка — Е.А. Коган, А.Д. Куклева

Написание текста — О.В. Благова, А.Д. Куклева, Г.А. Демьяшкин

Редактирование — Е.А. Коган

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №20-315-90021/20.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003-1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. Accessed May 20, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marello-Berg FM, Madhur M, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Circulation Res*. 2020;116(10):1666-1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798-1800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2660\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2660(20)30076-X)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail*. 2020;8(6):512-514. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):870-874. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian CD, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Семенова Л.А., Благова О.В., Жарков Н.В. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения). *Архив патологии*. 2020;82(5):57-62.

- Kogan EA, Berezovsky YuS, Kukleva AD, Kurilina EV, Semenova LA, Blagova OV, Zharkov NV. Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy). *Archive of Pathology=Arkhiv patologii*. 2020;82(5):57-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208205157>
14. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семенова Л.А., Тертычный А.С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020; 6(2):8-30.
Kogan EA, Berezovsky YuS, Procenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, Demyashkin GA, Kalinin DV, Kukleva AD, Kurilina EV, Nekrasova TP, Paramonova NB, Ponomarev AB, Radenska-Lopovok SG, Semenova LA, Tertychny AS. Pathological anatomy of infection, caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine=Sudebnaya meditsina*. 2020;6(2):8-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
 15. Бoleвич С.Б., Бoleвич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):50-61.
Bolevich SB, Bolevich SS. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal=Sekhenovskii vestnik*. 2020; 11(2):50-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
 16. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021;42(2):206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
 17. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
 18. Zeng JH, Liu XY, Yuan J, Wang F, Wu W, Li J, Wang L, Gao H, Wang Y, Dong C, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection*. 2020;48(5):773-777. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>
 19. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, De Cobelli F, Tresoldi M, Cappelletti AM, Basso C, Godino C, Esposito A. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-1862. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>
 20. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В., Калинин Д.В., Багдасарян Т.Р., Семенова Л.А., Грецов Е.М., Эргешов А.Э., Фомин В.В. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4-10.
Kogan EA, Berezovsky YuS, Blagova OV, Kukleva AD, Bogacheva GA, Kurilina EV, Kalinin DV, Bagdasaryan TR, Semenova LA, Gretsov EM, Ergeshov AE, Fomin VV. Myocarditis in patients with COVID-19 proved by results of immunohistochemical research. *Cardiology=Kardiologiya*. 2020;60(7):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>
 21. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A, Wenzel P, Hamm C, Westenfeld R, Schultheiss M, Gross U, Morawietz L, Schultheiss HP. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440-2447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12805>
 22. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, Jansen T, Geyer M, Hahn F, Kreitner KF, Escher F, Schultheiss HP, Münzel T. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1661-1663. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa160>
 23. Hudowenz O, Klemm P, Lange U, Rolf A, Schultheiss HP, Hamm C, Müller-Ladner U, Wegner F. Case report of severe PCR-confirmed COVID-19 myocarditis in a European patient manifesting in mid January 2020. *Eur Heart J Case Rep*. 2020; 4(6):1-6. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytta286>
 24. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденев В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4054.
Blagova OV, Varionchik NV, Zaydenov VA, Savina PO, Sarkisova ND. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology=Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):4054. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4054>
 25. Shirato K, Nao N, Katano H, Takayama I, Saito S, Kato F, Kato H, Sakata M, Nakatsu Y, Mori Y, Kageyama T, Matsuyama S, Takeda M. Development of genetic diagnostic methods for detection for novel coronavirus 2019(nCoV-2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2020;73(4):304-307. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2020.061>
 26. Reddy J, Massilamany C, Buskiewicz I, Huber SA. Autoimmunity inviral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):502-508. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283620036>
 27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 28. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, Sepe PA, Resasco T, Camporotondo R, Bruno R, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-9115. <https://doi.org/10.1002/ehf2.1828>
 29. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
 30. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT Jr, Chahal CAA. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-1471. Accessed May 19, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

Поступила 10.03.2021

Received 10.03.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы

© В.А. ЯРОВАЯ¹, А.В. ШАЦКИХ¹, А.Р. ЗАРЕЦКИЙ², И.А. ЛЕВАШОВ¹, Д.П. ВОЛОДИН¹, А.А. ЯРОВОЙ¹

¹ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы (УМ) для развития метастазов (МТС).

Материал и методы. В исследование включены 96 пациентов (96 глаз) с УМ после энуклеации. Пациентов без признаков МТС ($n=41$) включали в данную группу при сроках наблюдения >36 мес (в среднем 70,5 мес; от 36 до 105 мес), пациентов с МТС ($n=55$) — от 2 до 44 мес (в среднем 21 мес). Группы пациентов с МТС и без МТС были статистически однородными по возрасту, полу, размеру опухоли, локализации, вовлечению в процесс цилиарного тела и экстрабульбарному росту.

Результаты. Веретенноклеточная УМ имела место у 44% пациентов, смешанноклеточная — у 35%, эпителиоидноклеточная — у 21%. Отмечено, что опухоли у пациентов без МТС достоверно чаще имеют веретенноклеточный тип УМ ($p<0,0001$). Смешанноклеточную и эпителиоидноклеточную УМ чаще выявляли у пациентов с МТС ($p<0,0001$), что, по-видимому, обусловлено наличием в обоих клеточных типах эпителиоидных клеток. Анализ выживаемости показал, что 3- и 5-летняя выживаемость пациентов с веретенноклеточной УМ достоверно выше по сравнению с таковой у пациентов, УМ которых была эпителиоидно- или смешанноклеточная ($p<0,001$); 3- и 5-летняя выживаемость при веретенноклеточной УМ составила 78 и 70%, при смешанноклеточной — 37 и 24%, а при эпителиоидноклеточной — 50 и 31% соответственно.

Заключение. Сходные показатели выживаемости пациентов со смешанно- и эпителиоидноклеточными типами УМ позволили сделать вывод, что в рамках оценки клеточного типа УМ как прогностического фактора целесообразно использовать бинарный принцип — присутствие или отсутствие эпителиоидных клеток в опухоли.

Ключевые слова: клеточный тип, увеальная меланوما, прогноз, метастазы, выживаемость.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яровая В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>

Шацких А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3437-8162>

Зарецкий А.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>

Левашов И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

Володин Д.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>

Яровой А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Автор, ответственный за переписку: Яровая В.А. — e-mail: verandreevna@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Яровая В.А., Шацких А.В., Зарецкий А.Р., Левашов И.А., Володин Д.П., Яровой А.А. Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы. *Архив патологии*. 2021;83(4):14–21. <https://doi.org/10.17116/patol20218304114>

The prognostic value of uveal melanoma cell type

© V.A. YAROVAYA¹, A.V. SHATSKIKH¹, A.R. ZARETSKY², I.A. LEVASHOV¹, D.P. VOLODIN¹, A.A. YAROVY¹

¹Acad. S.N. Fyodorov «Eye Microsurgery» Interdisciplinary Scientific and Technical Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To determine the prognostic value of a uveal melanoma (UM) cell type for the development of metastases (MTS).

Subjects and methods. The investigation enrolled 96 patients (96 eyes) with UM after enucleation. Forty-one patients without signs of MTS were included in this group, who were followed up for more than 36 months (mean, 70.5 months (36 to 105 months)), 55 patients with MTS who were followed up for an average of 21 months (2 to 44 months). The MTS and non-MTS groups were statistically homogeneous in age, gender, tumor size, location, and ciliary body involvement in the process, as well as in extra-bulbar growth.

Results. There were spindle cell, mixed cell, and epithelioid cell UMs in 44, 35, and 21% of patients, respectively. The tumors in patients without MTS were noted to be significantly more likely to have spindle cell-type UM ($p<0.0001$). Mixed cell and epithelioid cell UMs were more frequently detected in patients with MTS ($p<0.0001$), which was believed to be due to the presence of epithelioid cells in both cell types. A survival analysis showed that the 3- and 5-year survival rates for patients with spindle cell UM were significantly higher than that for those with epithelioid cell or mixed cell UM ($p<0.001$); the 3- and 5-year survival rates for spindle cell UM were 78 and 70%, respectively; those for mixed cell UM were 37 and 24%; and those for epithelioid cell UM were 50 and 31%.

Conclusion. The similar survival rates for patients with mixed cell or epithelioid cell type UM could conclude that it is advisable to use the binary principle — the presence or absence of epithelioid cells in the tumor, when assessing a UM cell type as a prognostic factor.

Keywords: cell type, uveal melanoma, prognosis, metastases, survival rate.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yarovaya V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>Shatskikh A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3437-8162>Zaretsky A.R. — <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>Levashov I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>Volodin D.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>Yarovoy A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

Corresponding author: Yarovaya V.A. — e-mail: verandreevna@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Yarovaya VA, Shatskikh AV, Zaretsky AR, Levashov IA, Volodin DP, Yarovoy AA. The prognostic value of uveal melanoma cell type. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):14–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ptol20218304114>

Уvealная меланома (УМ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль сосудистой оболочки глаза меланоцитарного происхождения [1]. Уровень заболеваемости УМ, по данным разных авторов [2–4], варьирует от 1 до 10 случаев на 1 000 000 населения в год.

Метастатическая форма УМ остается инкурабельным заболеванием с медианой общей выживаемости не более 12 мес [5, 6]. При этом такой низкий уровень выживаемости стабилен на протяжении последних 30 лет [7].

Для раннего выявления метастазов (МТС) и разработки эффективной адъювантной терапии локальной и олигометастатической болезни важной задачей является отбор пациентов с высоким риском развития МТС, что затрудняется отсутствием валидированных прогностических критериев [8].

Прогноз при УМ индивидуален и зависит от широкого круга клинических, молекулярно-генетических и морфологических факторов [4, 9, 10]. Среди последних, по данным литературы [11], особое внимание уделяется клеточному типу опухоли. Веретенчатая УМ считается прогностически более благоприятной, эпителиоидно-клеточная — менее. Не вполне ясным остается влияние на прогноз смешанноклеточного типа УМ, что обусловлено разрозненными данными, представленными в литературе [12–16].

Цель исследования — определить прогностическое значение клеточного типа УМ для развития МТС.

Материал и методы

В исследование включены 96 пациентов (96 глаз) с УМ при проведении энуклеации в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Москвы в период 2000–2017 гг. Критериями отбора пациентов в данную группу явились наличие полноценных данных клинко-инструментальных обследований в архиве института, отсутствие какого-либо лечения УМ до проведения энуклеации, присутствие морфологического материала в гистологической лаборатории, а также информация по динамическому наблюдению пациента с документальным подтверждением наличия или отсутствия МТС. Пациентов без признаков МТС ($n=41$) включали в данную группу при сроках наблюдения >36 мес (в среднем 70,5 мес; от 36 до 105 мес). У 55 человек выявляли МТС УМ при сроках наблюдения от 2 до 44 мес (в среднем 21 мес).

Группы пациентов с МТС и без МТС были статистически однородными по возрасту, полу, размеру опухоли, локализации, вовлечению в процесс цилиарного тела и экстрабульбарному росту, что исключало возможное влияние клинических прогностически значимых факторов на диссеминацию УМ. Основные характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

Морфологическое исследование удаленных глаз выполняли по стандартной методике с изготовлением серийных срезов. Использовали микроскоп DM LB2 фирмы «Leica» (Германия) при увеличении в 50, 100, 200,

Таблица 1. Основные характеристики вошедших в исследование пациентов

Критерий	Пациенты без метастазов ($n=41$)	Пациенты с метастазами ($n=55$)	p
Возраст пациентов ($M \pm \delta$), годы	$57 \pm 10,9$	$60 \pm 15,0$	0,9*
Пол, абс. (%):			
мужской	20 (49)	27 (49)	1,0**
женский	21 (51)	28 (51)	1,0**
Высота опухоли ($M \pm \delta$), мм	$10,7 \pm 3,3$	$10,5 \pm 3,2$	0,6*
Максимальная протяженность опухоли ($M \pm \delta$), мм	$14,4 \pm 4,0$	$16,0 \pm 3,6$	0,2*
Юкстапапиллярная локализация, абс. (%)	12 (29)	10 (18)	0,2**
Вовлечение цилиарного тела, абс. (%)	17 (42)	32 (58)	0,1**
Экстрабульбарный рост, абс. (%)	5 (12)	5 (9)	0,7***
Срок наблюдения ($M \pm \delta$), мес	$70,5 \pm 34,8$	$21 \pm 23,4$	—

Примечание. Различия между группами недостоверны при $p > 0,05$. Возраст и размер опухоли в группах пациентов с МТС и без МТС распределены нормально. Уровень значимости рассчитан: * — по критерию Стьюдента; ** — по критерию χ^2 ; *** — по двустороннему точному критерию Фишера.

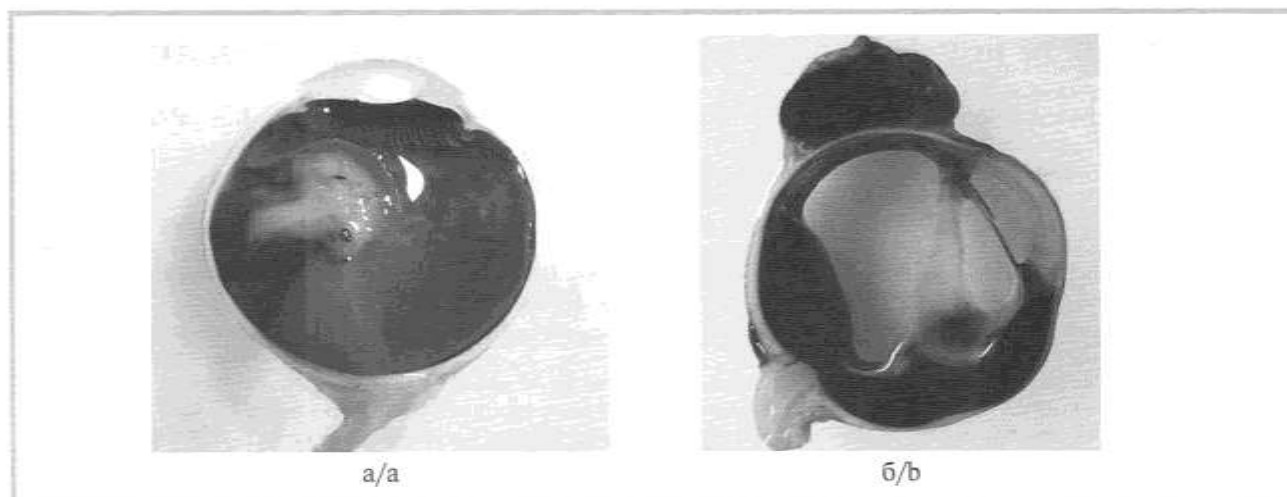


Рис. 1. Макроскопическая картина внутриглазной увеальной меланомы.

а — без признаков экстрабульбарного роста; б — с экстрабульбарным ростом в виде эписклерального узла.

Fig. 1. The macroscopic pattern of intraocular uveal melanoma.

а — without signs of extrabulbar growth; б — with extrabulbar growth as an episcleral nodule.

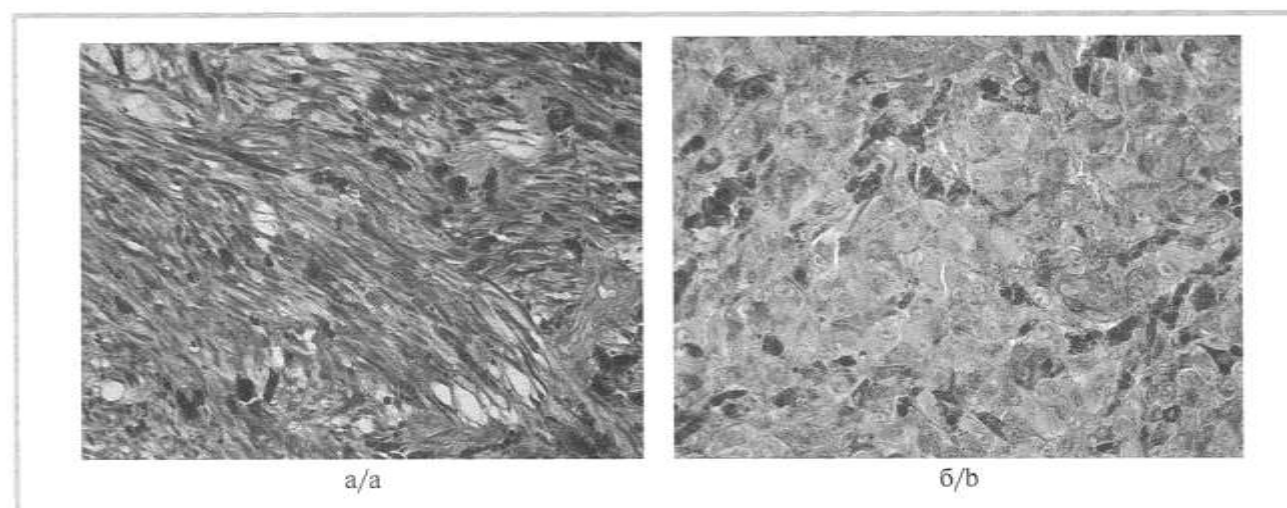


Рис. 2. Микроскопическое строение увеальной меланомы.

а — веретенноклеточный тип; б — эпителиоидноклеточный тип; а и б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 2. Microscopic structure of uveal melanoma.

а — spindle cell type; б — epithelioid cell type; а and б — H&E, $\times 400$.

400 раз с последующим фотографированием. Макроскопически оценивали локализацию, распространенность опухоли и наличие экстрабульбарного роста. На рис. 1 представлена макроскопическая картина УМ без признаков экстрабульбарного роста (см. рис. 1, а) и с его наличием (см. рис. 1, б).

Клеточный тип УМ оценивали согласно Международной гистологической классификации опухолей 8-го издания (2018 г.) (G1, G2, G3): веретенноклеточная меланوما (>90% веретеновидных клеток), смешанноклеточная меланوما (>10% и <90% эпителиоидных клеток, <90% веретеновидных клеток) и эпителиоидноклеточная меланوما (>90% эпителиоидных клеток). Веретеновидными считали клетки вытянутой формы с ядрами овоидной, нитевидной или продольно плоской формы [17]. Эпители-

оидными считали круглые, овальные или полиморфные клетки неправильных очертаний, расположенные рыхло, не окруженные ретикулиновыми волокнами, с обильной, обычно ацидофильной цитоплазмой и более крупными ядрами. Другие характеристики опухоли в рамках данной работы оценены не были. Микроскопическое строение веретенноклеточного (рис. 2, а) и эпителиоидноклеточного (рис. 2, б) типов УМ представлено на рис. 2. Микроскопическая картина смешанноклеточного типа УМ указана на рис. 3, а, наличие в ее составе эпителиоидноклеточного и веретенноклеточного компонентов смешанноклеточной УМ представлено на рис. 3, б, в.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ MedCalc 19.5.3 («MedCalc Software Ltd», Бельгия) и Microsoft Office

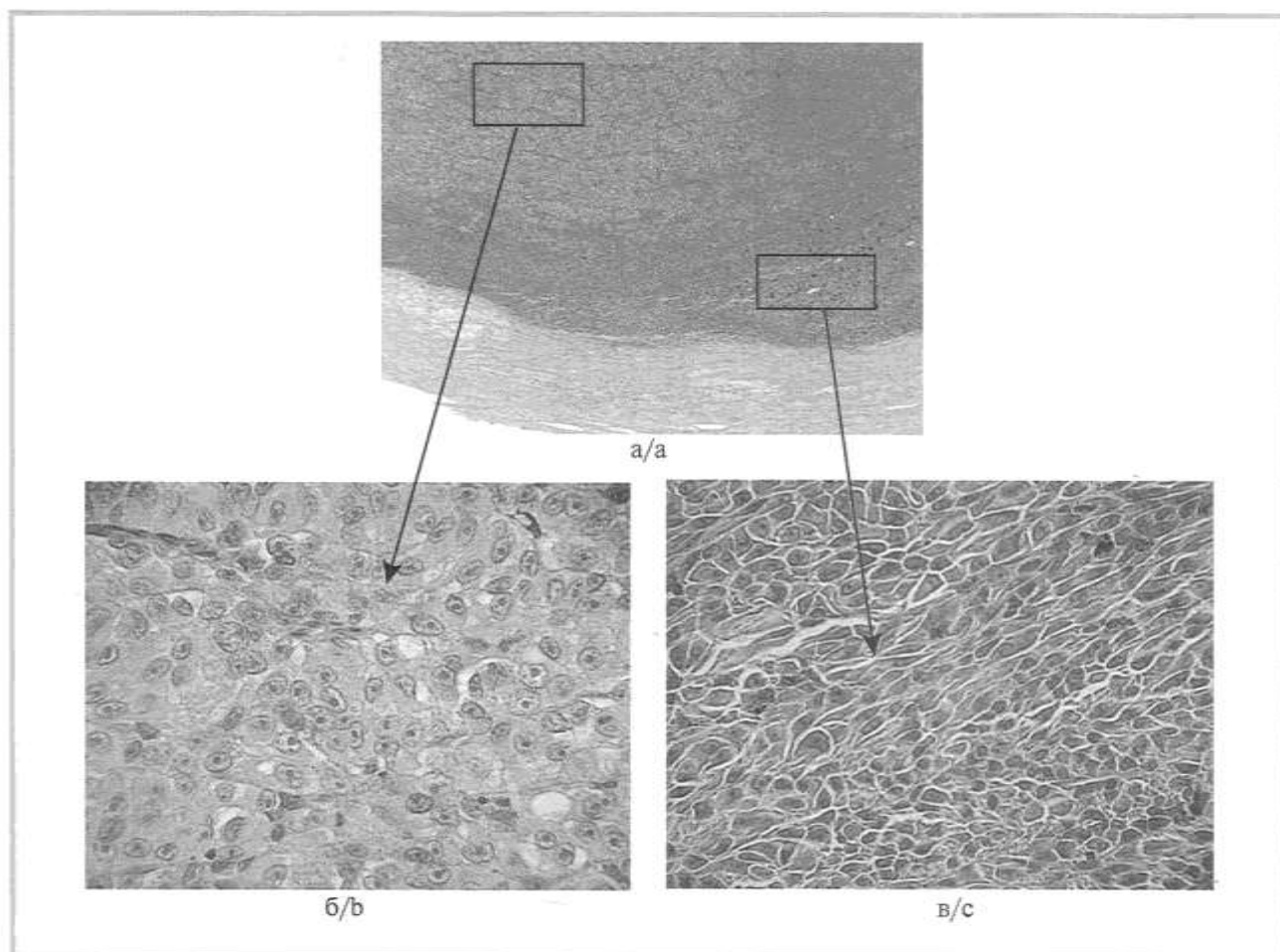


Рис. 3. Микроскопическое строение увеальной меланомы, смешанноклеточный тип.

а — обзор участков различного микроскопического строения, $\times 50$; б — эпителиоидноклеточный компонент, $\times 400$; в — веретенноклеточный компонент, $\times 400$; а—в — окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Microscopic structure of uveal melanoma mixed cell type.

а — review of areas with various microscopic structures, $\times 50$; б — an epithelioid cell component, $\times 400$; в — a spindle cell component, $\times 400$; а—с — H&E.

Excel 2016 («Microsoft», США). Для проверки достоверности различий между средними значениями двух выборок использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента (*p*). Для сравнения качественных признаков между группами применяли критерий χ^2 и критерий Фишера. Выживаемость в течение 3 и 5 лет оценивали методом Каплана—Мейера с проверкой значимости различий по логарифмическому ранговому критерию. При этом в контексте УМ общая выживаемость приравнивалась к специфической ввиду крайне низкой продолжительности жизни пациентов с метастатической формой УМ и отсутствия специфического лечения.

Результаты и обсуждение

По результатам гистологического исследования 96 энуклеированных глаз, УМ диагностирована в 100% случаев. В опухолевый очаг вовлекалась только хориоидея у 47 (49%) пациентов, хориоидея и цилиарное тело у 35 (36%), хориоидея, цилиарное тело и радужка у 14 (15%).

Веретенноклеточная УМ диагностирована у 42 (44%) человек, смешанноклеточная — у 34 (35%), эпителиоидноклеточная — у 20 (21%).

Оценивали встречаемость клеточных типов в двух группах — в группе пациентов с МТС и без МТС (табл. 2).

Отмечено, что опухоли у пациентов без МТС достоверно чаще имеют веретенноклеточный тип УМ ($p < 0,0001$). Смешанноклеточную и эпителиоидноклеточную УМ чаще выявляли у пациентов с МТС ($p < 0,0001$), что, по-видимому, обусловлено наличием в обоих клеточных типах эпителиоидных клеток.

Анализ выживаемости по методу Каплана—Мейера показал, что 3- и 5-летняя выживаемость пациентов с веретенноклеточной УМ достоверно выше по сравнению с пациентами, УМ которых была эпителиоидно- или смешанноклеточной ($p < 0,001$); 3- и 5-летняя выживаемость при веретенноклеточной УМ составила 78 и 70%, при смешанноклеточной — 37 и 24%, а при эпителиоидноклеточной — 50 и 31% соответственно (рис. 4).

Отмечено, что выживаемость пациентов со смешанно- и эпителиоидноклеточными типами УМ характеризуется схожими показателями. Это позволило сделать вывод, что в рамках оценки клеточного типа УМ в качестве прогностического фактора целесообразно использовать бинарный принцип — присутствие или отсутствие эпи-

Таблица 2. Встречаемость клеточных типов в группах пациентов с метастазами и без метастазов

Клеточный тип увеальной меланомы	Пациенты без метастазов (n=41), абс. (%)	Пациенты с метастазами (n=55), абс. (%)	p
Веретенноклеточный	28 (68)	14 (25)	<0,0001*
Смешанный	7 (17)	27 (49)	
Эпителиоидный	6 (15)	14 (26)	

Примечание. Распределение по клеточным типам в двух группах пациентов (с МТС и без МТС) сравнивали с помощью критерия χ^2 . Различия между распределениями достоверны при $p < 0,05$.

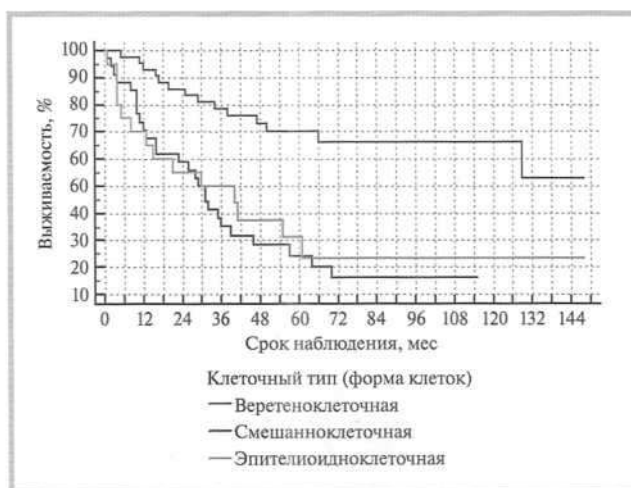


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с различными гистологическими типами увеальной меланомы.

Fig. 4. Overall survival rates for patients with different histological uveal melanoma cell types.

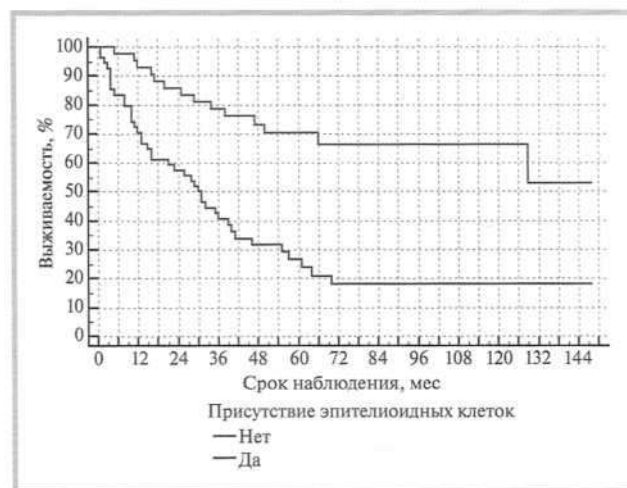


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов в зависимости от наличия эпителиоидных клеток в увеальной меланоме.

Fig. 5. Overall survival for patients according to the presence of epithelioid cells in uveal melanoma.

телиоидных клеток в опухоли ($p < 0,0001$; рис. 5). При этом определение $>10\%$ эпителиоидных клеток в УМ может рассматриваться как их присутствие, $<10\%$ — как отсутствие.

По результатам опросов, проведенных Т. Veran и соавт. и S. Cook и соавт. [18, 19], 97% пациентов с УМ хотели бы знать о риске развития МТС даже в случае отсутствия профилактических мер, улучшающих прогноз. Помимо психологического значения, установление прогноза влияет на диагностическую настороженность в выявлении МТС, а также на отбор пациентов для проведения клинических испытаний адъювантной терапии [20].

Среди различных морфологических факторов УМ, обладающих прогностической ценностью (высокая митотическая активность, диаметр ядрышек, некрозы, инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, признаки патологического сосудобразования и экстравазкулярный матрикс), особое место занимает клеточный тип опухоли [11, 21].

Классификация клеточного типа УМ на протяжении многих лет претерпевала различные изменения [22, 23]. В настоящее время, согласно Международной классификации опухолей 8-го издания, выделяют три клеточных типа УМ: веретенноклеточный, смешанно-клеточный и эпителиоидно-клеточный [17].

В наиболее крупных исследованиях Е. Paul и соавт. и G. Callender Colonel и соавт. [12, 14], изучавших клеточный тип на выборках в 2652 и 500 пациентов соответственно, веретенноклеточная УМ обнаруживалась в 34–38% случаев, смешанноклеточная — в 45–62%, эпителиоидно-клеточная — в 3%. Среди 96 пациентов в исследовании

веретенноклеточная УМ диагностирована у 42 (44%), смешанноклеточная — у 34 (35%), эпителиоидноклеточная — у 20 (21%). Несмотря на широкий диапазон различий, сохраняется общая тенденция с преобладанием веретенноклеточного и смешанноклеточного типов УМ.

В литературе [24–27] широко представлены данные об ассоциации между наличием эпителиоидных клеток в гистологическом материале УМ и ухудшением прогноза (повышение риска развития МТС). Кроме того, в 1987 г. J. Seddon [28] предложил количественный подход, при использовании которого была установлена корреляция между количеством эпителиоидных клеток в поле зрения микроскопа и ухудшением прогноза. Однако такой метод не получил широкого распространения, в настоящее время для оценки клеточного типа используется дискретный подход [17].

В рамках данного исследования было показано, что наличие эпителиоидно-клеточного компонента в опухоли в 2 раза чаще встречается у пациентов с МТС УМ ($p < 0,0001$). Для сравнения полученных результатов с данными литературы были подобраны работы, содержащие информацию о том, в каком количестве образцов выявляли различные клеточные типы УМ. Проведенный анализ встречаемости клеточных типов УМ в группах пациентов с МТС и без МТС на основании материалов из работ О. Jensen и G. Callender Colonel и соавт. [13, 14] представлен в табл. 3.

Анализ полученных данных показывает, что при эпителиоидном и смешанном типах УМ метастазирование фикс-

Таблица 3. Встречаемость различных клеточных типов увеальной меланомы у пациентов без метастазов и с метастазами

Авторы	Клеточный тип увеальной меланомы	Пациенты без метастазов, абс. (%)	Пациенты с метастазами, абс. (%)	<i>p</i>
O. Jensen и соавт. [13] (<i>n</i> =115)	Веретенноклеточный	45 (64)	25 (22)	<0,0001*
	Смешанный	23 (33)	69 (60)	
	Эпителиоидный	2 (3)	21 (18)	
G. Callender и соавт. [14] (<i>n</i> =442)	Веретенноклеточный	121 (52)	31 (15)	<0,0001*
	Смешанный	105 (46)	171 (80)	
	Эпителиоидный	4 (2)	10 (5)	

Примечание. Распределение по клеточным типам в двух группах пациентов (с МТС и без МТС) сравнивали с помощью критерия χ^2 . Различия между распределениями достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 4. Статистическая значимость различий между частотой метастазирования при разных клеточных типах увеальной меланомы

Различие между типами УМ	O. Jensen и соавт. [13] (<i>n</i> =230)	G. Callender и соавт. [14] (<i>n</i> =500)	E. Paul и соавт. [12] (<i>n</i> =2652)	Собственные данные own data
Веретенноклеточный против эпителиоидного, <i>p</i>	<0,0003	0,0006	<0,000003	0,039
Веретенноклеточный против смешанного, <i>p</i>	<0,0003	<0,0003	<0,000003	<0,0003
Смешанный против эпителиоидного, <i>p</i>	0,4641	1,0	0,034	1,0

Примечание. Частоты метастазирования для разных клеточных типов увеальной меланомы, приведенные в табл. 2 и 3, сравнивали попарно с помощью двустороннего точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Различия между частотами достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 5. Пятилетняя выживаемость пациентов с различными клеточными типами увеальной меланомы

Автор	5-летняя выживаемость пациентов, %		
	веретенноклеточный тип	смешанный тип	эпителиоидный тип
E. Paul и соавт. [12] (<i>n</i> =2652)	89–95	60	43
G. Callender и соавт. [14] (<i>n</i> =500)	75–94	38	29
O. Jensen и соавт. [13] (<i>n</i> =230)	81	51	32
Собственные данные (<i>n</i> =96)	70	24	31
L. McLean и соавт. [16] (<i>n</i> =3432)	Веретенноклеточный тип по бинарной классификации 77–98	Смешанный тип по бинарной классификации 43–78	
J. Gambrelle и соавт. [15] (<i>n</i> =40)	Отсутствие эпителиоидных клеток 52	Наличие эпителиоидных клеток 17	

сируется намного (более чем в 5 раз) и достоверно чаще, чем при веретенноклеточном типе ($p < 0,0001$). При этом различия между частотой метастазирования при эпителиоидноклеточном и смешанноклеточном типах УМ относительно невелики и не имеют статистической значимости. Результаты статистического анализа по собственным данным, а также по данным работ O. Jensen и соавт. [13] и G. Callender и соавт. [14] приведены в табл. 4.

Установлено, что смешанноклеточный тип УМ, как и эпителиоидноклеточный, достоверно чаще встречается у пациентов с МТС ($p < 0,0001$). Результаты анализа 96 образцов УМ пациентов с МТС и без МТС прямо соотносятся с указанными исследованиями. Данные, касающиеся выживаемости пациентов, в зависимости от клеточного типа, полученные в рамках настоящего исследования, а также имеющиеся результаты литературы о снижении выживаемости пациентов с эпителиоидно- и смешанноклеточной УМ и о преобладании смешанноклеточных УМ в группе пациентов с МТС (табл. 5), свидетельствуют о целесообразности использования бинарного подхода к определению риска развития МТС УМ по клеточному типу: присутствие (10% и более) или отсутствие (<10%) эпителиоидных клеток. При этом в первом случае прогноз по клеточному типу расценивается как неблагоприятный, во вто-

ром — как более благоприятный. Предпосылки к использованию бинарного подхода встречались еще в работах J. Gambrelle и соавт. и L. McLean и соавт. [15, 16].

Проведенное в данной работе исследование, посвященное анализу клеточного типа УМ и его связи с выживаемостью пациентов, не включает оценку прогностической роли других морфологических изменений в опухоли, имеющих, по данным литературы, связь с высоким риском развития МТС. Анализ частоты встречаемости таких морфологических признаков, как лимфоцитарная инфильтрация, наличие псевдососудистых петель, а также гистологически выявляемый экстрабульбарный рост опухоли, и их влияния на прогноз при УМ планируется провести в ближайшем будущем.

Данные научной литературы и полученные результаты исследования говорят о целесообразности использования бинарной классификации УМ по признаку клеточного типа: низкое количество эпителиоидных клеток в опухоли (<10%, веретенноклеточный тип опухоли) ассоциировано с благоприятным прогнозом, тогда как более высокое количество (10% и более, смешанноклеточный и эпителиоидноклеточный типы опухоли) является предиктором плохого прогноза. Различия в выживаемости пациентов со смешанноклеточным и с эпителиоидноклеточным типами УМ

являются незначительными, невоспроизводимыми и статистически незначимыми.

Заключение

Эпителиоидноклеточная увеальная меланома — наиболее редкий гистологический вариант данной опухоли; смешанноклеточный и веретенноклеточный типы встречаются достоверно чаще.

Веретенноклеточный тип опухоли указывает на более благоприятный прогноз, а наличие эпителиоидного компонента в составе как смешанноклеточной, так и эпителиоидноклеточной морфологии опухоли является достоверным предиктором менее благоприятного прогноза, т.е. значимого увеличения риска метастазирования ($p < 0,001$).

При прогностической интерпретации клеточного типа увеальной меланомы представляется целесообразным использовать бинарный принцип — присутствие эпителио-

идного компонента (10% и более эпителиоидных клеток) или отсутствие эпителиоидного компонента (<10% эпителиоидных клеток).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.А. Яровой, В.А. Яровая, А.В. Шапких, А.Р. Зарепкий

Сбор и обработка материала — В.А. Яровая, И.А. Левашов, Д.П. Володин

Статистическая обработка — В.А. Яровая, И.А. Левашов, Д.П. Володин

Написание текста — В.А. Яровая, И.А. Левашов, Д.П. Володин

Редактирование — А.А. Яровой, А.В. Шапких, А.Р. Зарепкий

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: an atlas and textbook*. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-1885. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>
- Яровой А.А., Демидов Л.В., Левашов И.А., Назарова В.В., Яровая В.А. Кожная и увеальная меланома: сходства и различия. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(18):78-85. Yarovyoy AA, Demidov LV, Levashov IA, Nazarova VV, Yarovaya VA. Cutaneous and uveal melanoma: similarities and differences. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(18):78-85. (In Russ.).
- Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):38-44. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034>
- Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(5):605. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.77>
- Singh N, Bergman L, Seregard S, Singh AD. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. In: *Clinical ophthalmic oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54255-8_6
- Зарепкий А.Р., Яровая В.А., Чудакова Л.В., Назарова В.В., Демидов Л.В., Яровой А.А. Опыт молекулярного тестирования увеальной меланомы I—III стадии при консервативном и хирургическом лечении. *Вопросы онкологии*. 2018;64(5):625-632. Zaretskii AR, Yarovaya VA, Chudakova LV, Nazarova VV, Demidov LV, Yarovyoy AA. Molecular testing of stage I—III uveal melanoma in the context of conservative or surgical treatment: our experience. *Problems of Oncology—Voprosy onkologii*. 2018;64(5):625-632. (In Russ.).
- Berus T, Halon A, Markiewicz A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B, Donizy P. Clinical, histopathological and cytogenetic prognosticators in uveal melanoma — A comprehensive review. *Anticancer Res*. 2017;37(12):6541-6549. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12110>
- Corrêa ZM. Assessing prognosis in uveal melanoma. *Cancer Control*. 2016;23(2):93-98. <https://doi.org/10.1177/107327481602300202>
- Kaliki S, Shields C, Shields J. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.154367>
- Paul EV, Parnell BL, Fraker M. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin*. 1962;2(2):387-402.
- Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea. Recent follow-up of cases in Denmark, 1943—1952. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1970;48(6):1113-1128. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1970.tb06592.x>
- Callender Colonel GR, Wilder HC, Ash JE. Five hundred melanomas of the choroid and ciliary body followed five years or longer. *Am J Ophthalmol*. 1942;25(8):962-967. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(42\)90595-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(42)90595-6)
- Gambrelli J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, Jean-Louis B, Fleury J, Kodjikian L. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(5):657-663. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0477-1>
- McLean LCIW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma. *Hum Pathol*. 1982;13(2):123-132. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(82\)80116-0](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(82)80116-0)
- Baron ED, Nicola MD, Shields CL. Updated AJCC classification for posterior uveal melanoma. *Retina Today*. 2018;30-34.
- Beran TM, McCannel TA, Stanton AL, Straatsma BR, Burgess BL. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. *J Genet Couns*. 2009;18(3):265-274. <https://doi.org/10.1007/s10897-009-9223-2>
- Cook SA, Damato B, Marshall E, Salmon P. Psychological aspects of cytogenetic testing of uveal melanoma: preliminary findings and directions for future research. *Eye*. 2009;23(3):581-585. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.54>
- Rodríguez-Vidal C, Fernández-Díaz D, Fernández-Marta B, Lago-Baameiro N, Pardo M, Silva P, Paniagua L, Blanco-Teijeiro MJ, Piñeiro A, Bande M. Treatment of metastatic uveal melanoma: systematic review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2557. <https://doi.org/10.3390/cancers12092557>

21. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal melanoma treatment and prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):186-196. <https://doi.org/10.22608/APO.201734>
22. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histopathologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1931;36:131-142.
23. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of callender's classification of uveal melanoma at the armed forces institute of pathology. *Am J Ophthalmol*. 1983;96(4):502-509. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)77914-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)77914-0)
24. Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Амирян А.Г., Склярова Н.В., Залетаев Д.В. Роль клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в выживаемости больных увеальной меланомой. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;39:52-59.
Tsygankov AYU, Saakyan SV, Amiryan AG, Sklyarova NV, Zaletaev DV. A role of clinical pathomorphology and genetic factors in survival of patients with uveal melanoma. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2016;39:52-59. (In Russ.).
25. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(12):1894-1899. <https://doi.org/10.1001/archophth.1983.01040020896012>
26. Seregard S, Koek E. Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2009;73(4):340-344. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00039.x>
27. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1778-1785. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.025>
28. Seddon JM. Death from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(6):801. <https://doi.org/10.1001/archophth.1987.01060060807039>

Поступила 19.02.2021

Received 19.02.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Экспрессия подопланина в опухолеассоциированных фибробластах вблизи опухолевых почкований инвазивного края

© Н.А. ОЛЕЙНИКОВА¹, И.А. МИХАЙЛОВ¹, П.Г. МАЛЬКОВ^{1,2}, Н.В. ДАНИЛОВА¹, О.А. ХАРЛОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Наличие опухолевых почкований (tumor budding) заявлено как независимый прогностический фактор для ранних раков в 2016 г. Одним из основных компонентов опухолевого микроокружения считаются опухолеассоциированные фибробласты (CAFs), для детекции которых описаны многие маркеры, в том числе подопланин (POD).

Цель исследования. Оценить связь между формированием опухолевых почкований, отражающих инвазивный потенциал опухоли и являющихся неблагоприятным прогностическим фактором, и опухолеассоциированными фибробластами вокруг опухолевых почкований посредством POD.

Материал и методы. В исследование включены 43 случая аденокарциномы толстой кишки. Проведена детекция дуплексной метки (паншитокаратин и POD) для контрастирования опухолевых почкований и определения уровня POD вокруг них.

Результаты. Выявленные связи между наличием опухолевых почкований и глубиной инвазии ($p=0,023$)/наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах ($p=0,068$), а также лишь тенденция к связи между уровнем POD вокруг почкований и глубиной инвазии ($p=0,088$) свидетельствуют о решающей прогностической роли наличия опухолевых почкований, а не экспрессии POD вокруг них. Показано, что выраженность экспрессии POD вокруг опухолевых почкований достоверно соответствует реакции в инвазивном крае ($p=0,0016$), что исключает необходимость оценивать ее именно вокруг опухолевых почкований. Впервые описана более выраженная экспрессия POD вблизи муцинозных комплексов, что, возможно, позволит использовать муцинозные комплексы в качестве альтернативного прогностического маркера вместо опухолевых почкований, отсутствующих в муцинозных аденокарциномах.

Ключевые слова: колоректальный рак, опухолевые почкования, опухолеассоциированные фибробласты, подопланин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Олейникова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Михайлов И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Мальков П.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Данилова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Харлова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5909-1248>

Автор, ответственный за переписку: Олейникова Н.А. — e-mail: noleynikova@mc.msu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Олейникова Н.А., Михайлов И.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А. Экспрессия подопланина в опухолеассоциированных фибробластах вблизи опухолевых почкований инвазивного края. *Архив патологии*. 2021;83(4):22–28. <https://doi.org/10.17116/patol20218304122>

Podoplanin's expression in cancer-associated fibroblasts close to tumor budding of invasive edge

© N.A. OLEYNIKOVA¹, I.A. MIKHAILOV¹, P.G. MALKOV^{1,2}, N.V. DANILOVA¹, O.A. KHARLOVA¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Tumor budding was declared as independent prognostic factor for early cancer in 2016. Tumor-associated fibroblasts (CAFs) are one of the main components of tumor microenvironment. Plenty of different markers are used for detection of CAFs, including podoplanin (POD).

Objective. The aim of this study is to identify correlation between tumor budding, that indicates tumor invasive potential and is considered to be a negative prognostic factor, and CAFs near tumor buds using POD.

Material and methods. 43 cases of colon adenocarcinoma are included in the study. Double staining immunohistochemical technology with PCK and POD was used for detection of tumor budding and evaluation of POD expression near tumor buds.

Results. Significant correlations are revealed between tumor budding and depth of tumor invasion ($p=0,023$)/regional lymph node metastasis ($p=0,068$), but between POD expression and depth of tumor invasion ($p=0,088$) only a tendency of correlation is identified. These facts demonstrate critical prognostic value of tumor budding instead POD expression near tumor buds. It was found that intensity of POD expression near tumor buds is statistically analogous to POD expression in the invasive margin ($p=0,0016$). That means it is not necessary to evaluate POD expression exactly near tumor buds. For the first time stronger POD expression

near mucin complexes is reported. That, probably, will allow to use mucin complexes as alternative prognostic factor instead tumor budding, as tumor buds are absent in mucinous adenocarcinoma.

Keywords: colorectal cancer, tumor budding, cancer-associated fibroblasts, podoplanin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Oleynikova N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Mikhailov I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Malkov P.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Danilova N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Kharlova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5909-1248>

Corresponding author: Oleynikova N.A. — e-mail: ale_x_05@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Oleynikova NA, Mikhailov IA, Malkov PG, Danilova NV, Kharlova OA. Podoplanin's expression in cancer-associated fibroblasts close to tumor budding of invasive edge. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):22–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304122>

Формирование опухолевых почкований (tumor budding) — наличие единичных опухолевых клеток или кластеров не более чем из 4 клеток в инвазивном крае — впервые заявлено как независимый прогностический фактор для ранних раков в 2016 г. и включено в обязательные характеристики опухоли толстой кишки в руководстве ВОЗ в 2019 г. [1]. Наличие опухолевых почкований в инвазивном крае ассоциировано с потерей межклеточных контактов опухолевыми клетками и повышением их подвижности, что отражает эпителиально-мезенхимальный переход, играющий важную и необходимую роль в инвазии и метастазировании опухоли [2]. В последнее время все больше исследователей склоняются к концепции значимости микроокружения опухоли для ее роста и прогрессии. Считается, что именно ремоделирование матрикса опухоли приводит к приобретению эпителиальными клетками «бессмертности» и изменению генно- и фенотипа, а не наоборот [3]. Одними из составляющих опухолевого микроокружения являются опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF), для детекции которых описаны многие маркеры, в том числе подопланин (POD) [4].

Цель настоящей работы — оценка связей между формированием опухолевых почкований, отражающих инвазивный потенциал опухоли и являющихся неблагоприятным прогностическим фактором, и опухоль-ассоциированными фибробластами вокруг опухолевых почкований, экспрессирующими POD.

Материал и методы

На материале 43 случаев аденокарциномы толстой кишки проведено синхронное иммуногистохимическое исследование с антителами к подопланину (POD, Abcam, clone EPR22182) для выявления CAF и панцитокератину (PCK, Dako, кроличьи поликлональные) для достоверного контрастирования опухолевых почкований. Детекцию иммуногистохимической метки осуществляли с помощью набора Double Stain IHC Kit: M&R on human tissue (HRP/DAB&AP/Red, Abcam ab210059) по методике, рекомендованной производителем. Оценку уровня экспрессии POD выполняли как количественным методом (путем цветоделения и подсчета площади метки в программе LAS X), так и полуколичественным методом (выраженная, умеренная, слабая или отрицательная реакция). Экспрессию POD оценивали непосредственно вокруг опухолевых почкований («горячая точка» по рекомендации [5]) и в инвазивном крае без опухолевых почкований (как для случаев, где опухолевых поч-

кований обнаружено не было, так и для тех, где они были в другом поле зрения).

Внимание обращалось на веретеновидные клетки, расположенные в инвазивном крае опухоли (в том числе вокруг опухолевых почкований), которые потенциально могут являться CAF. Оценке подлежали не все веретеновидные клетки, к которым могут принадлежать и покоящиеся фибробласты, и активированные, и опухоль-ассоциированные, а лишь те фибробласты, которые экспрессировали POD, поскольку POD описан как маркер CAF. Учитывая гетерогенность CAF и большое количество маркеров, которые описаны для них, нельзя исключить потенциального сосуществования других, отрицательных к POD субпопуляций CAF в инвазивном крае (и вокруг опухолевых почкований) в каждом конкретном случае. Их оценка не входила в задачи настоящего исследования. Экспрессия POD, в норме наблюдаемая в эндотелии лимфатических сосудов, в настоящем исследовании не учитывалась.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10 («StatSoft, Inc.», США). Для статистической обработки результатов использовались критерий Шапиро—Уилка для проверки гипотез о нормальном распределении полученных данных. Для установления значимости различий между группами по качественным признакам использовали анализ на основе таблиц сопряженности и критерий χ^2 Пирсона, между несколькими группами по количественным признакам — критерий Краскела—Уоллиса с последующим применением критерия Манна—Уитни для апостериорного попарного сравнения.

Результаты

В ходе исследования проведено сопоставление следующих показателей: выраженности реакции POD в CAF инвазивного края опухоли и (отдельно) вокруг опухолевых почкований — с наличием муцинозного компонента в опухоли; экспрессии POD в инвазивном крае с выраженностью реакции вокруг почкований; наличия опухолевых почкований с клинико-морфологическими характеристиками опухолей.

Экспрессия POD в CAF и наличие муцинозного компонента

Среди 43 случаев аденокарцином, включенных в работу, 11 в своем составе имели муцинозный компонент

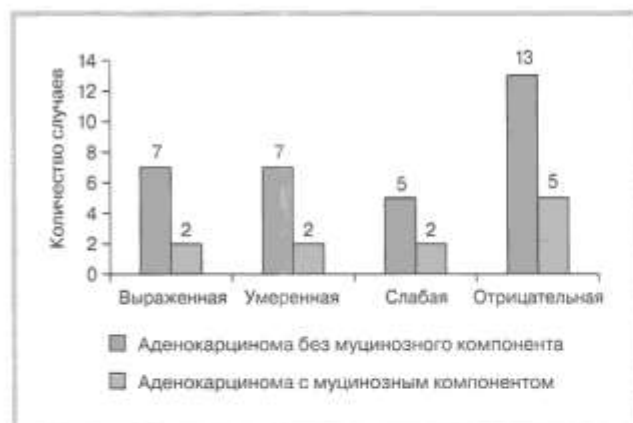


Рис. 1. Выраженность экспрессии POD в CAF в инвазивном крае в зависимости от наличия муцинозного компонента.

Fig. 1. Intensity of POD expression in the invasive margin depending on presence of mucinous component.

разной степени выраженности. Распределение уровня экспрессии POD в инвазивном крае с учетом наличия муцинозного компонента представлено в рис. 1. Почти в $1/2$ случаев реакция POD оказалась отрицательной в обеих группах (рис. 2, б).

Опухолевые почкования были обнаружены в 53,5% случаев (рис. 2, а). Экспрессия POD вокруг них также отличалась выраженностью (рис. 3).

Достоверных различий в выраженности экспрессии POD в зависимости от наличия муцинозного компонента в опухоли методом χ^2 выявить не удалось ($p=0,678$) ни для инвазивного края, ни для отдельно взятых опухолевых почкований. Однако в ходе работы было отмечено, что в большинстве аденокарцином с муцинозным компонентом наблюдалась выраженная экспрессия POD (рис. 4) непосредственно вокруг муцинозных комплексов и «озер слизи». Ввиду малочисленности выборки статистически эту закономерность подтвердить не удалось ($p=0,181$), однако полученное значение свидетельствует о возможно имеющейся статистической тенденции, и закономерность может быть подтверждена на большей выборке.

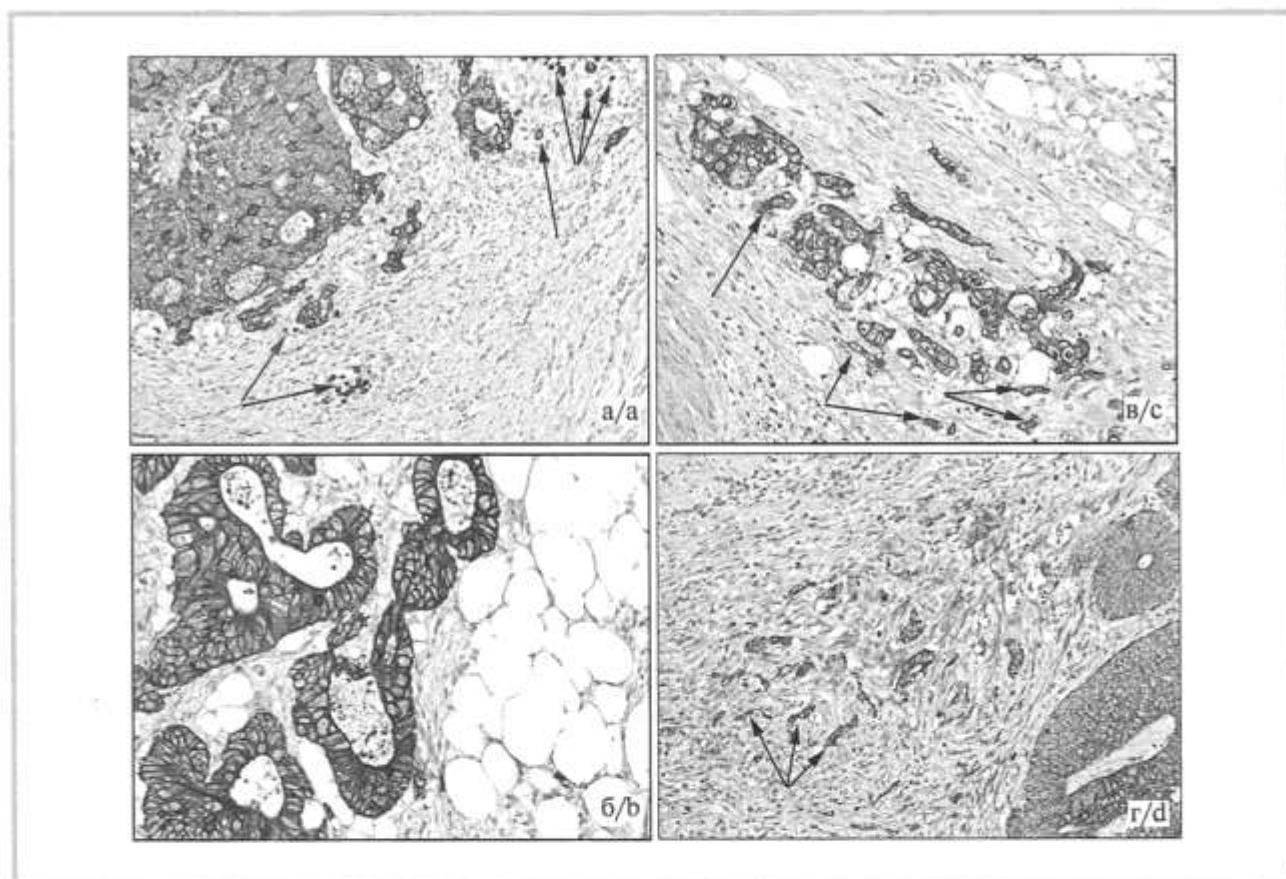


Рис. 2. Экспрессия POD в CAF в инвазивном крае. Иммуногистохимическое исследование с антителами к PCK (коричневый) и POD (красный), $\times 20$.

а — опухолевые почкования вблизи инвазивного края, в окружающей строме реакция POD отрицательная; б — опухолевые почкования в инвазивном крае отсутствуют, в окружающей строме реакция POD отрицательная; в — опухолевые почкования в инвазивном крае, в окружающей строме реакция POD слабая; г — опухолевые почкования в инвазивном крае, в окружающей строме реакция POD выраженная.

Fig. 2. POD expression in invasive margin. Immunohistochemical study with PCK (brown) and POD (red), $\times 20$.

а — tumor budding near invasive margin, negative POD expression in the surrounding stroma; б — no tumor budding near invasive margin, negative POD expression in the surrounding stroma; в — tumor budding near invasive margin, weak POD expression in the surrounding stroma; г — tumor budding near invasive margin, strong POD expression in the surrounding stroma.

Исследований, посвященных изучению POD в стро-
ме муцинозных аденокарцином, найти не удалось. Одна-
ко в работе S. Ое и соавт. [6] показана более высокая частота
экспрессии POD в светлоклеточных аденокарциномах
яичника по сравнению с другими гистологическими типа-
ми, что подтверждает потенциальный тропизм POD к опу-
холям, содержащим в составе полисахариды.

Сравнение экспрессии POD в CAF в разных зонах инвазивного края

При сопоставлении уровня экспрессии POD вокруг
опухолевых почкований и в инвазивном крае в отсутствие
почкований методом χ^2 были установлены значимые разли-
чия между группами ($p < 0,01$). При апостериорной попар-
ной проверке значимости различий были выявлены следу-
ющие факты (рис. 5):

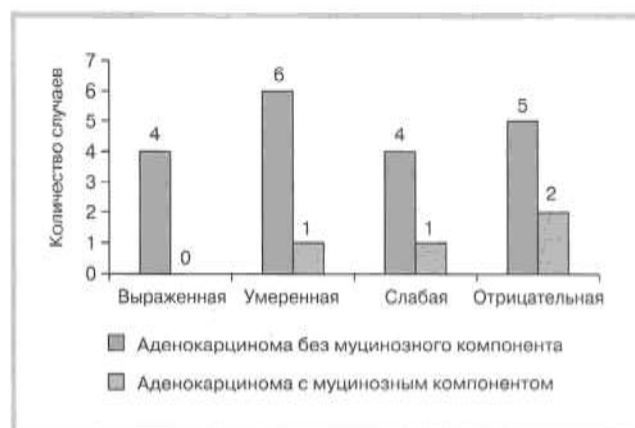


Рис. 3. Выраженность экспрессии POD в CAF вокруг опу-
холевых почкований в зависимости от наличия муциноз-
ного компонента.

Fig. 3. Intensity of POD expression near tumor buds depend-
ing on presence of mucinous component.

— реакция вокруг почкований (выраженная про-
тив умеренной) значительно различалась в группах опухолей
с выраженной и умеренной реакцией в инвазивном крае
($p = 0,012$);

— реакция вокруг почкований (умеренная против сла-
бой) значительно различалась в группах опухолей с умеренной
и слабой реакцией в инвазивном крае ($p = 0,017$);

— реакция вокруг почкований (умеренная против от-
рицательной) значительно различалась в группах опухолей
с умеренной и отрицательной реакцией в инвазивном крае
($p = 0,031$).

Полученные различия свидетельствуют об отсутствии
необходимости оценивать экспрессию POD именно во-
круг опухолевых почкований и тропизма POD к опухоле-
вым почкованиям.

Помимо полуколичественной оценки, для определе-
ния уровня экспрессии POD в инвазивном крае дополни-
тельно применен метод количественного анализа с исполь-
зованием цветоделения в программе LAS X. Проведенный
статистический тест Краскела—Уоллиса (рис. 6) показал
значимую выраженную связь ($p = 0,0016$) между качест-
венным и количественным показателем, что свидетельствует
о том, что полуколичественный метод адекватен и коррек-
тен и может быть использован вместо более трудоемкого
количественного метода.

Наличие опухолевых почкований и клиничко- морфологические характеристики опухолей

В литературе [7, 8] встречаются противоречивые дан-
ные о характере статистической связи между наличием
опухолевых почкований и метастазами в регионарных
лимфатических узлах в раннем колоректальном раке, что,
возможно, связано с нестандартизованной оценкой опу-
холевых почкований, так как протокол стандартизации
принят только в 2016 г. [5]. Для установления взаимосвя-
зей в настоящем исследовании был использован крите-
рий χ^2 . Обнаружены достоверная связь ($p = 0,023$) между на-
личием опухолевых почкований и большей глубиной инва-
зии (T3—T4 по классификации TNM) и тенденция к связи

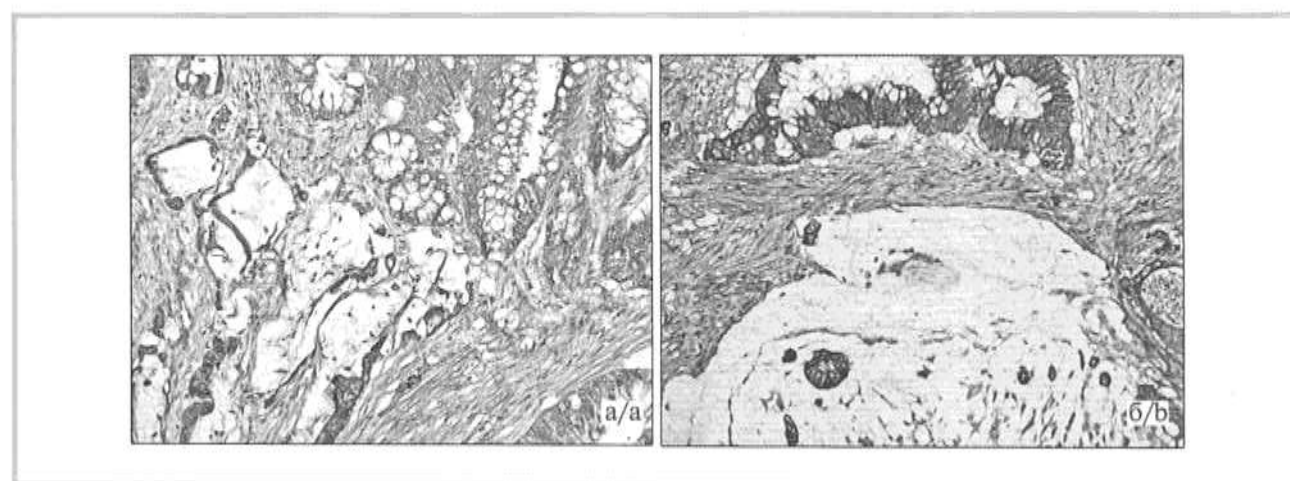


Рис. 4. Выраженность экспрессии POD в CAF в муцинозных аденокарциномах толстой кишки.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к PCK (коричневый) и POD (красный), $\times 20$; а, б — выраженная экспрессия POD
вблизи скопления муцина.

Fig. 4. Intensity of POD expression in mucinous adenocarcinoma of the colon.

Immunohistochemical study with PCK (brown) and POD (red), $\times 20$; а, б — strong POD expression near mucin complexes.

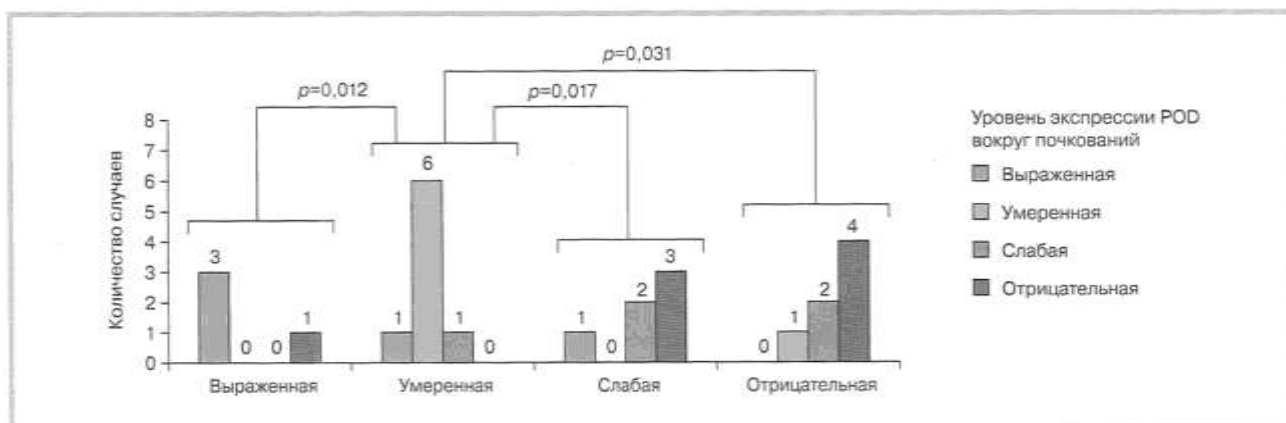


Рис. 5. Сопоставление уровня экспрессии POD вокруг опухолевых почкований с уровнем экспрессии POD в инвазивном крае.

Fig. 5. Comparison of intensity of POD expression near tumor buds and in the invasive margin.

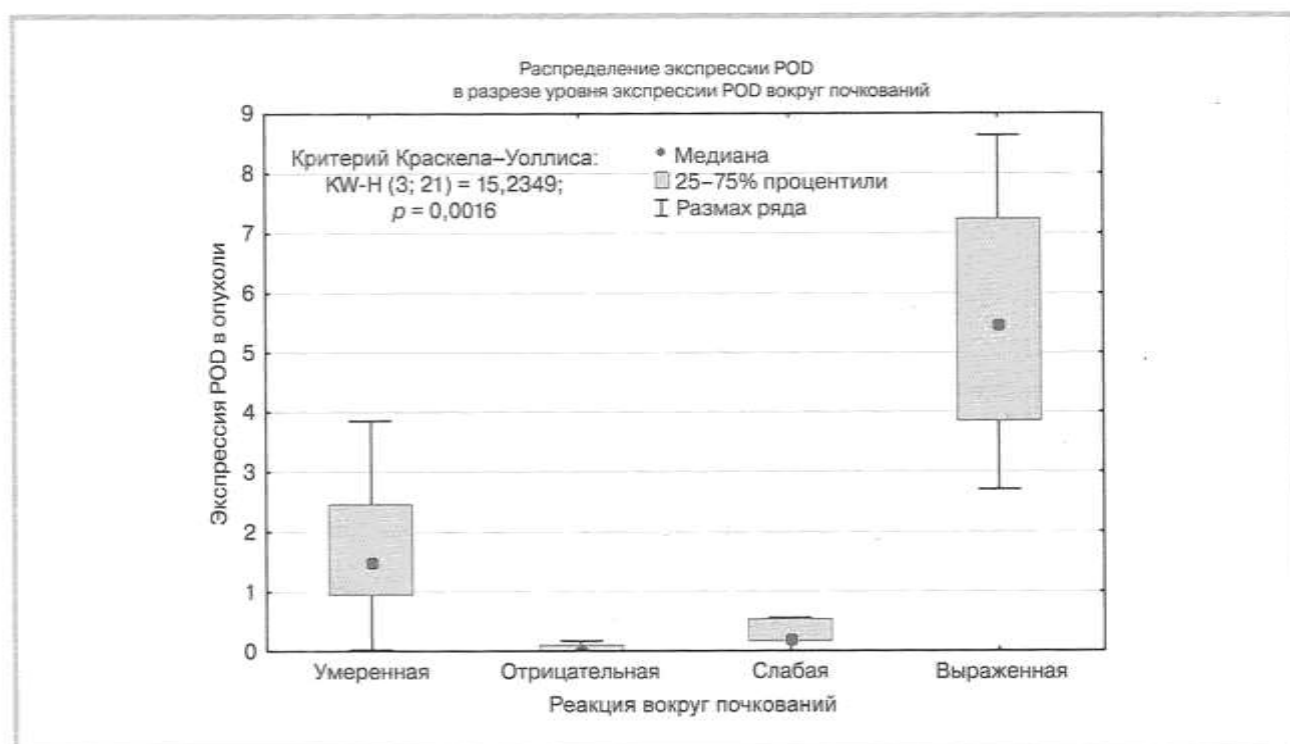


Рис. 6. Распределение уровня экспрессии POD в CAF в зависимости от уровня экспрессии вокруг опухолевых почкований (для установления значимости различий использован критерий Краскела—Уоллиса).

Fig. 6. Distribution of the POD expression level depending on the expression level around the tumor buddies (the Kruskal—Wallis test was used to establish the significance of the differences).

($p=0,068$) между наличием опухолевых почкований и метастазов в регионарных лимфатических узлах, но не их количеством (рис. 7).

Реакция POD в CAF и клиничко-морфологические характеристики

Также была показана тенденция к наличию связи между выраженностью экспрессии POD вокруг опухолевых почкований и глубиной инвазии опухоли ($p=0,088$), но не наличием метастазов (рис. 8). Примечательно, что значимых связей между выраженностью экспрессии

POD в инвазивном крае и клиничко-морфологическими характеристиками обнаружить не удалось.

Обсуждение

Учитывая корреляцию между уровнем экспрессии POD в инвазивном крае и вокруг опухолевых почкований, складывается впечатление не о прогностической значимости экспрессии POD вокруг опухолевых почкований, а о прогностической значимости наличия опухолевых почкований, что подтверждается результатами проведенного ста-

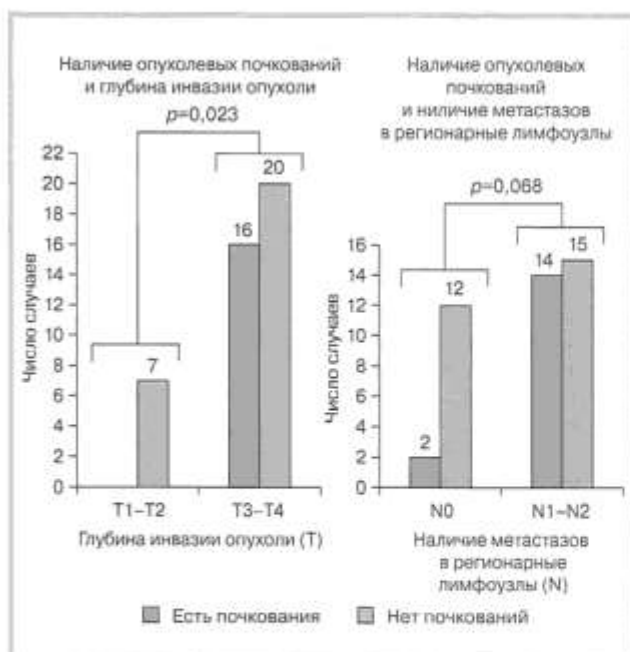


Рис. 7. Клинико-морфологическая характеристика опухолей в зависимости от наличия опухолевых почкований.

Fig. 7. Clinical and morphological tumor characteristics depending on tumor budding.

статистического анализа и соответствует данным ВОЗ [2]. Также отсутствие связи между экспрессией POD вокруг опухолевых почкований и наличием метастазов в лимфатических узлах свидетельствует об отсутствии прогностической значимости POD.

В литературе есть данные о прогностически неблагоприятном влиянии отсутствия экспрессии POD в колоректальном раке (сопряжено с наличием метастазов в лимфатических узлах и снижением безрецидивной выживаемости) [9]. В более позднем исследовании продемонстрирована высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы в группе субмукозных колоректальных раков с высокой экспрессией маркеров CAF и EMT (α -SMA, CD10, POD, FSP1, AEBP1, ZEB1 и TWIST1) [8]. Несмотря на отсутствие непосредственной прямой статистической связи между наличием метастазов в лимфатических узлах и экспрессией POD, достоверно более высокий уровень экспрессии POD в группе с большей частотой метастазирования косвенно свидетельствует о его неблагоприятном влиянии, что также характерно для многих злокачественных опухолей, в том числе аденокарциномы легкого, пищевода, инвазивного рака молочной железы [10–12]. Учитывая, что POD — один из маркеров CAF, выраженная экспрессия POD в инвазивном крае может свидетельствовать о высокой концентрации CAF в этих опухолях. Этот вывод особенно значим для муцинозных опухолей, где обнаружены более высокие значения POD вблизи «озер слизи», поскольку при данном ги-

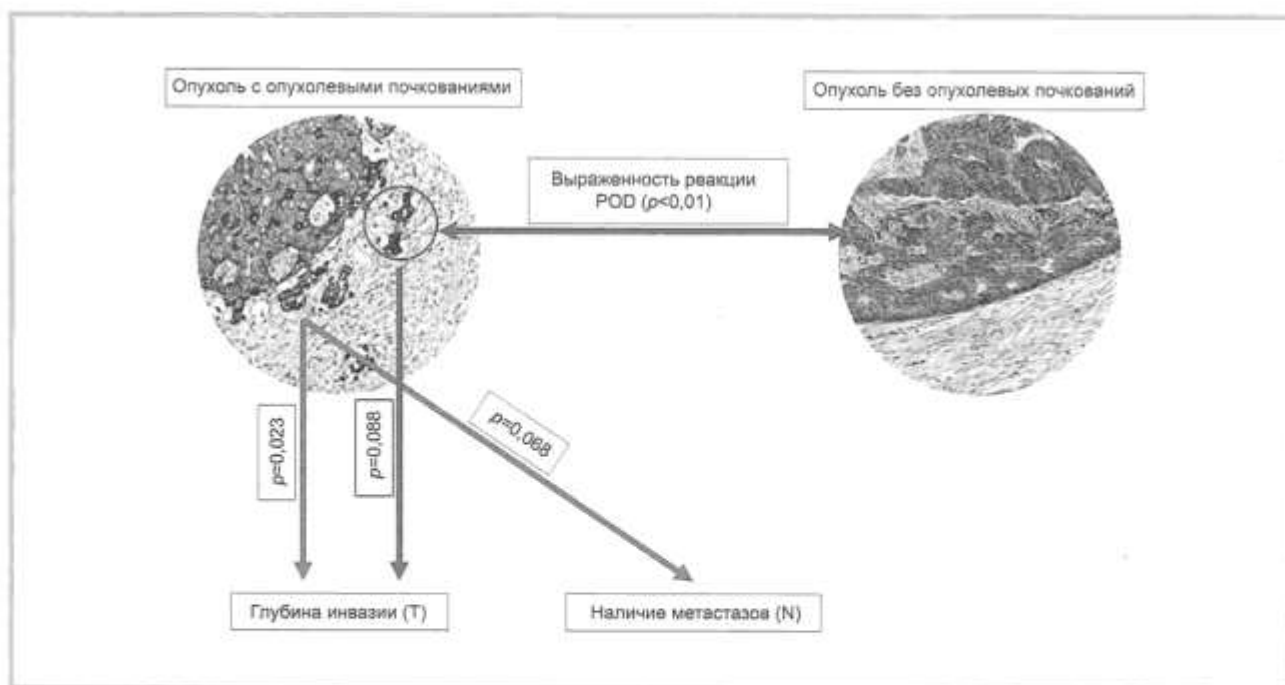


Рис. 8. Выявленные статистические связи между клинико-морфологическими характеристиками.

Синие стрелки — связи между наличием опухолевых почкований и глубиной инвазии/наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы. Красный круг — зона экспрессии POD вокруг опухолевых почкований. Красные стрелки — статистические связи между экспрессией POD вокруг опухолевых почкований и глубиной инвазии/экспрессией POD в инвазивном крае.

Fig. 8. Revealed statistical correlations between clinical and morphological characteristics.

Blue arrows demonstrate correlations between tumor budding and depth of tumor invasion/regional lymph node metastasis. Red circle shows zone of POD expression near tumor buds. Red arrows demonstrate correlations between POD expression near tumor buds and depth of tumor invasion/POD expression in the invasive margin.

стологическом типе опухолевых почкований формируются редко и их оценка по рекомендациям ВОЗ затруднена [2].

Заключение

С помощью технологии дуплексной метки впервые изучена экспрессия POD в САФ вокруг опухолевых почкований в инвазивном крае аденокарциномы толстой кишки. Показано, что выраженность экспрессии POD в САФ вокруг опухолевых почкований не отличается от выраженности реакции в самом инвазивном крае опухоли ($p < 0,01$), что исключает необходимость оценивать реакцию POD именно вокруг опухолевых почкований.

Выявленные связи между наличием опухолевых почкований и глубиной инвазии/наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах подтверждают их прогностическое значение. Отсутствие статистической связи между уровнем POD в САФ вокруг почкований и глубиной инвазии/наличием метастазов свидетельствует об от-

сутствии прогностической роли подопланин-положительных САФ. Впервые описана более выраженная экспрессия POD в САФ вблизи муцинозных комплексов, однако причина и возможное клиническое значение остаются неясными.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.А. Олейникова
Сбор и обработка материала — Н.А. Олейникова, О.А. Харлова
Статистическая обработка — И.А. Михайлов
Написание текста — Н.А. Олейникова
Редактирование — П.Г. Мальков, Н.В. Данилова

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Classification of digestive system tumours. 5th ed. WHO Press; 2019.
2. Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В. Новое в классификации злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки (ВОЗ, 2019, 5-е изд.). *Архив патологии*. 2020;82(3):38-46.
Oleynikova NA, Malkov PG, Danilova NV. Changes in the classification of malignant colon epithelial neoplasms (WHO, 2019, 5TH EDITION). *Archive of Pathology=Arkhiv patologii*. 2020;82(3):38-46. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/patol20208203138>
3. Tommelein J, Verset L, Boterberg T, Demetter P, Bracke M, De Wever O. Cancer-associated fibroblasts connect metastasis-promoting communication in colorectal cancer. *Front Oncol*. 2015;5:63.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00063>
4. Darby IA, Laverdet B, Bonte F, Desmouliere A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:301-311.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S50046>
5. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Fléjou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimäki A, Sheehan K, Smyrk T, Sugihara K, Terris B, Ueno H, Vieth M, Zlobec I, Quirke P. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017;30(9):1299-1311.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
6. Oe S, Hasegawa K, Nagase S, Kato R, Torii Y, Udagawa Y. Expression of podoplanin in epithelial ovarian carcinomas and its potential as a marker for clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(5):405-410.
<https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181d3261e>
7. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):788-797.
<https://doi.org/10.1111/codi.12129>
8. Sugai T, Uesugi N, Kitada Y, Yamada N, Osakabe M, Eizuka M, Sugimoto R, Fujita Y, Kawasaki K, Yamamoto E, Yamano H, Suzuki H, Matsumoto T. Analysis of the expression of cancer-associated fibroblast- and EMT-related proteins in submucosal invasive colorectal cancer. *J Cancer*. 2018;9(15):2702-2712.
<https://doi.org/10.7150/jca.25646>
9. Choi SY, Sung R, Lee SJ, Lee TG, Kim N, Yoon SM, Lee EJ, Chae HB, Youn SJ, Park SM. Podoplanin, alpha-smooth muscle actin or S100A4 expressing cancer-associated fibroblasts are associated with different prognosis in colorectal cancers. *J Korean Med Sci*. 2013;28(9):1293-1301.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.9.1293>
10. Koriyama H, Ishii G, Yoh K, Neri S, Morise M, Umemura S, Matsumoto S, Niho S, Ohmatsu H, Tsuboi M, Goto K, Ochiai A. Presence of podoplanin-positive cancer-associated fibroblasts in surgically resected primary lung adenocarcinoma predicts a shorter progression-free survival period in patients with recurrences who received platinum-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(7):1163-1170.
<https://doi.org/10.1007/s00432-014-1891-0>
11. Park CK, Jung WH, Koo JS. Expression of cancer-associated fibroblast-related proteins differs between invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(1):55-69.
<https://doi.org/10.1007/s10549-016-3929-2>
12. Schoppmann SF, Jesch B, Riegler MF, Maroske F, Schwameis K, Jomrich G, Birner P. Podoplanin expressing cancer associated fibroblasts are associated with unfavourable prognosis in adenocarcinoma of the esophagus. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(4):441-446.
<https://doi.org/10.1007/s10585-012-9549-2>

Поступила 29.03.2021

Received 29.03.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22–27 недель гестации

© Л.В. КУЛИДА, М.В. МАЛЫШЕВА, Л.П. ПЕРЕТЯТКО, О.П. САРЬЕВА, Е.В. ПРОЦЕНКО

ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить параметры структурных повреждений миокарда у новорожденных 22–27 нед гестации, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Материал и методы. Используя комплекс морфологических методов, включающих органомерию и раздельное взвешивание сердца, обзорную гистологию, морфометрию с определением площади ядер кардиомиоцитов, удельной площади мышечного и интерстициального компонентов миокарда правого желудочка сердца, иммуногистохимию с антителами к трансформирующему фактору роста β_1 (TGF- β_1), сердечному тропонину Т (сTnT) и трансмиссионную электронную микроскопию, исследовали образцы сердец 30 умерших новорожденных 22–27 нед гестации, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии. Группу контроля составили сердца 20 новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), основной причиной смерти которых явилась асфиксия, обусловленная преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП).

Результаты. При анализе органометрических параметров образцов сердец новорожденных 22–27 нед гестации, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, выявлена гипертрофия правого желудочка с увеличением площади ядер кардиомиоцитов и удельной площади мышечного компонента по сравнению с группой контроля. Диагностированы нарушения микроциркуляции миокарда, деструктивные изменения кардиомиоцитов в сочетании со снижением экспрессии тропонина Т и увеличением экспрессии TGF- β_1 . На ультраструктурном уровне в миокарде новорожденных с ЭНМТ, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, выявлена незавершенная дифференцировка кардиомиоцитов и миофибрилярного компонента в них.

Заключение. Параметрами структурной перестройки миокарда у новорожденных с ЭНМТ, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, являются компенсаторная гипертрофия правого желудочка сердца, расстройства микроциркуляции, деструктивные изменения кардиомиоцитов, снижение экспрессии сTnT и увеличение экспрессии TGF- β_1 в сочетании с нарушением дифференцировки кардиомиоцитов.

Ключевые слова: миокард, внутриутробная гипоксия, трансформирующий фактор роста β_1 , сердечный тропонин Т, трансмиссионная электронная микроскопия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кулида Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8962-9048>

Малышева М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7479-4665>

Перетятко Л.П. — <https://orcid.org/0000-0003-1047-6312>

Сарьева О.П. — <https://orcid.org/0000-0001-8255-2877>

Проценко Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0490-5686>

Автор, ответственный за переписку: Сарьева О.П. — e-mail: saryevaolga@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кулида Л.В., Малышева М.В., Перетятко Л.П., Сарьева О.П., Проценко Е.В. Патоморфология гипоксически-ишемических повреждений миокарда у новорожденных 22–27 недель гестации. *Архив патологии*. 2021;83(4):29–35. <https://doi.org/10.17116/patol20218304129>

Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22–27 weeks' gestation

© L.V. KULIDA, M.V. MALYSHEVA, L.P. PERETYATKO, O.P. SARYEVA, E.V. PROTSENKO

V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

ABSTRACT

Objective. To determine the parameters of myocardial structural injuries developed in chronic intrauterine hypoxia conditions in newborns at 22–27 weeks' gestation.

Material and methods. A battery of morphological techniques, including organometry studies and separate weighing of the heart; 3D histology; morphometry with the determination of the area of cardiomyocyte nuclei, the specific area of the muscular and interstitial components of the right ventricular myocardium; immunohistochemistry with monoclonal antibodies to transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), cardiac troponin T (cTnT), and transmission electron microscopy, was used to examine heart samples from 30 deceased newborns at 22–27 weeks' gestation who developed in chronic intrauterine hypoxia conditions. A control group consisted of hearts from 20 extremely low body weight (ELBW) newborns, the main cause of whose death was asphyxia caused by the premature detachment of a normally positioned placenta.

Results. Analysis of the organometric parameters of heart samples from newborns at 22–27 weeks' gestation, who had experienced chronic intrauterine hypoxia, revealed right ventricular hypertrophy with increases in the area of cardiomyocyte nuclei

and in the specific area of the muscle component compared to the control group. Impaired myocardial microcirculation and destructive changes in cardiomyocytes were diagnosed in conjunction with the decreased troponin T and increased TGF- β_1 expressions. Incomplete differentiation of cardiomyocytes and their myofibrillar component was revealed at the myocardial ultrastructural level in ELBW newborns who had experienced chronic intrauterine hypoxia.

Conclusion. The parameters of myocardial structural rearrangement in ELBW newborns who had experienced chronic intrauterine hypoxia are compensatory right ventricular hypertrophy, microcirculatory disorders, destructive changes in cardiomyocytes, decreased cTnT and increased TGF- β_1 expressions in conjunction with impaired cardiomyocyte differentiation.

Keywords: myocardium, intrauterine hypoxia, transforming growth factor β_1 , cardiac troponin T, transmission electron microscopy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kulida L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8962-9048>

Malysheva M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7479-4665>

Peretyatko L.P. — <https://orcid.org/0000-0003-1047-6312>

Saryeva O.P. — <https://orcid.org/0000-0001-8255-2877>

Protsenko E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0490-5686>

Corresponding author: Saryeva O.P. — e-mail: saryevaolga@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kulida LV, Malysheva MV, Peretyatko LP, Saryeva OP, Protsenko EV. Morphopathology of myocardial hypoxic-ischemic injuries in newborns at 22–27 weeks' gestation. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304129>

Ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности отводится гипоксически-ишемическим повреждениям сердечно-сосудистой системы, которые диагностируются в 40–70% случаев у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Частота гипоксических поражений миокарда у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) достигает 58% [1, 2]. Значимость данной патологии определяется неблагоприятным медико-биологическим и социальным прогнозом. Ранние последствия гипоксических кардиопатий определяются снижением систолической функции левого желудочка, перегрузкой правых отделов и нарушениями ритма сердца, которые могут сохраняться в течение 3–6 мес после рождения [3–5]. Отдаленными исходами антенатальной хронической гипоксии являются мелкоочаговый кардиосклероз, неравномерно выраженный фиброэластоз эндокарда и дисхронное развитие сократительного миокарда [6, 7].

Профилактика последствий гипоксических повреждений миокарда тесным образом связана с ранним выявлением патологических изменений в сердце. В последнее время в кардиологии все большее значение приобретает идентификация биохимических маркеров гипоксически-ишемического повреждения кардиомиоцитов. К таковым относятся КФК, КФК-МВ, АСТ, АЛТ и тропонины I, T, C контрактильного аппарата мышечных клеток. Определение последних в крови пациентов широко используется в неонатологии для диагностики внутрижелудочковых кровоизлияний и врожденных пороков сердца [8].

Одним из основных мотиваторов фибрирования миокарда при гипоксических повреждениях является трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1), способствующий развитию фиброза путем подавления активности металлопротеиназ [9]. Известно, что у взрослых повышение содержания TGF- β_1 и тропонинов в сыворотке крови происходит до появления патоморфологических изменений в миокарде. В связи с этим особую значимость приобретает изучение экспрессии сердечного тропонина T (cTnT) на тканевом уровне. Морфологическая диагностика гипоксических кардиомиопатий у глубоко недоношен-

ных новорожденных существенно затруднена в связи с гестационными и адаптационными особенностями сердца, поэтому разработка новых методов диагностики гипоксических повреждений миокарда является одной из актуальных проблем неонатологии, кардиологии детского возраста и патологической анатомии.

Цель исследования — определить параметры структурных повреждений миокарда у новорожденных 22–27 нед гестации, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы сердца 50 умерших новорожденных с ЭНМТ (22–27 нед гестации), из которых 30 развивались в условиях хронической внутриутробной гипоксии (основная группа) и у 20 основной причиной смерти была асфиксия, обусловленная преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (группа контроля).

Проведено комплексное морфологическое исследование биологического материала: органомерия и раздельное взвешивание сердца по методу Г.Г. Автандилова и В.Б. Машкевич, обзорная гистология фрагментов правого желудочка после стандартной парафиновой проводки материала с окраской препаратов гематоксилином и эозином, гистостереометрия мышечного и интерстициального компонентов миокарда с определением площади ядер и плотности их расположения, трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) с использованием электронного микроскопа ЭВМ-100 АК, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на парафиновых срезах по стандартному протоколу с применением кроличьих поликлональных антител к cTnT и TGF- β_1 в рабочем разведении 1:800 («Biorbyt», Великобритания) и системы детекции Ultra Vision Quanto Detection System HRP («ThermoFisher Scientific», США). Интенсивность ИГХ-окрашивания позитивных клеток оценивали в баллах (от 0 до 3) в 10 различных полях зрения в совокупности не менее чем в 100 клетках при увеличении светового микроскопа в 400 раз. Далее индекс экс-

прессии (ИЭ) сТnT рассчитывали в условных единицах путем сложения показателей интенсивности окраски клеток в баллах (i), умноженных на процент позитивных клеток P(i), и последующего деления суммы на 100. Оценку результатов ИГХ-идентификации антигена TGF- β проводили полуколичественным методом по интенсивности окраски: отрицательная (–), слабоположительная (+), умеренно положительная (++) , резко положительная (+++). При проведении ИГХ-реакций осуществляли положительный и отрицательный контроли. Результаты морфологического исследования обрабатывали статистическими методами с использованием программного обеспечения MS Office Excel 2007, Statistica 6.0 и метода непараметрического анализа по Манну–Уитни с критическим уровнем значимости, равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Новорожденные основной группы в отличие от группы контроля развивались в условиях внутриутробной гипоксии, обусловленной хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ХПН). Структурную основу ХПН составили хронический villitis неуточненной этиологии с исходом в поствоспалительную гиповаскуляризацию со склерозом стромы ворсин и расстройства материнского кровообращения в сочетании с нарушениями созревания ворсинчатого хориона по диссоциированному типу (37%) и типу промежуточных незрелых ветвей (23%).

Средняя продолжительность жизни новорожденных основной группы составила 2 сут 10 ч. Оценка антропометрических параметров позволила в 66,3% случаев ($p=0,03$) диагностировать нормотрофический тип соматического развития и в 33,7% ($p=0,04$) — задержку роста плода. При анализе органомерических параметров выявлено

увеличение массы сердца новорожденных основной группы по сравнению с аналогичным параметром контрольной ($p=0,01$). При этом определялась гипертрофия правого желудочка, структурную основу которой составили увеличение площади ядер кардиомиоцитов, удельной площади мышечного компонента и снижение аналогичного параметра интерстициальной ткани по сравнению с группой контроля (см. таблицу). Выявленное снижение плотности кардиомиоцитов в единице площади (510 [497; 521]) свидетельствует о том, что морфологическую основу гипертрофии миокарда правого желудочка составляет именно гипертрофия кардиомиоцитов, а не гиперплазия таковых. По данным A. Cardoso и соавт. [10], кардиомиоциты теряют способность к гиперплазии в 1-е сутки после рождения.

Хроническая внутриутробная гипоксия инициирует формирование повреждений в миокарде на тканевом уровне в виде нарушений ориентации мышечных волокон, фрагментации и фокального некроза кардиомиоцитов (рис. 1, а). Прогрессирование деструктивных изменений паренхимы миокарда осуществляется на фоне нарушений микроциркуляции с развитием венозного полнокровия, кровонезлияний и интерстициального отека (рис. 1, б). Ответная реакция микроциркуляторного русла на гипоксию в миокарде достаточно разнообразна: большая часть капилляров расширена, меньшая — спазмирована. Изменения, обнаруженные со стороны микроциркуляторного русла, преобладают в миокарде правого желудочка.

Гипоксическое повреждение миокарда проявляется нарушением сократительной функции кардиомиоцитов, обусловленным снижением экспрессии сТnT — одного из ключевых белков-регуляторов сердечных сокращений [11–13]. Ранее было показано, что экспрессия эмбриональной изоформы тропонина Т повышает не только силу сокращений миофибрилл, но и чувствительность миоцитов к ионам

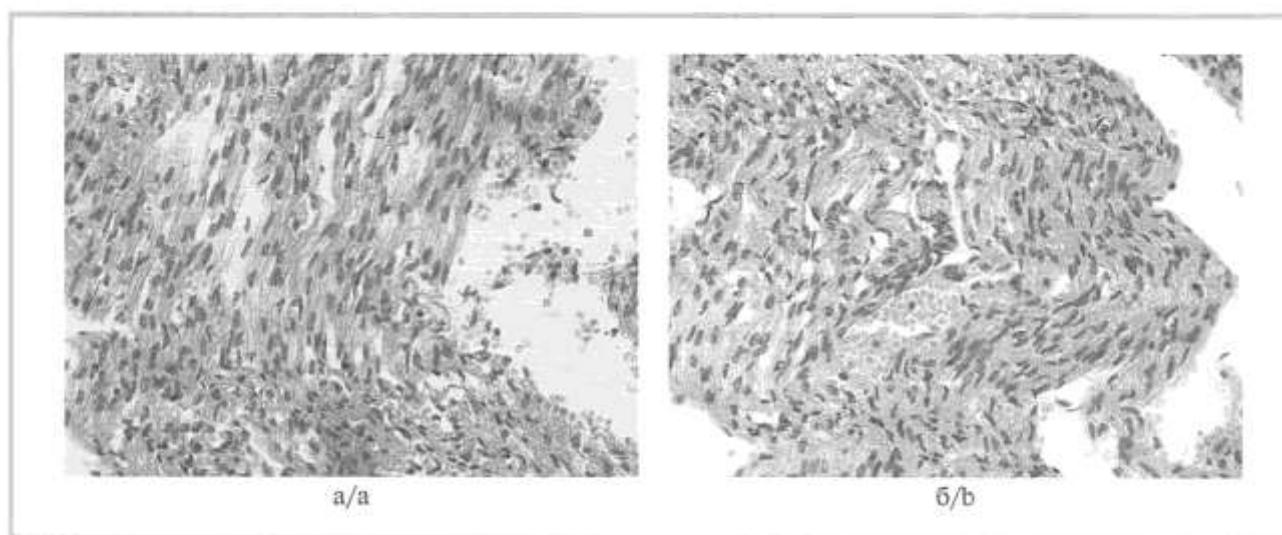


Рис. 1. Изменения миокарда правого желудочка у новорожденных с ЭНМТ при хронической гипоксии, окраска гематоксилином и эозином.

а — миокард новорожденного 27 нед гестации: дистрофические изменения и фокальный некроз кардиомиоцитов, фрагментация мышечных волокон, $\times 400$; б — миокард новорожденного 27 нед гестации: волнообразная деформация мышечных волокон, венозное полнокровие, кровонезлияния, интерстициальный отек, $\times 400$.

Fig. 1. Changes in the right ventricular myocardium of ELBW newborns in chronic hypoxia; H&E.

а — the myocardium of a newborn infant at 27 weeks' gestation: degenerative changes in and focal necrosis of cardiomyocytes; fragmentation of muscle fibers, $\times 100$; б — the myocardium of a newborn infant at 27 weeks' gestation: wavy deformation of muscle fibers, congestion, hemorrhages, interstitial edema, $\times 400$.

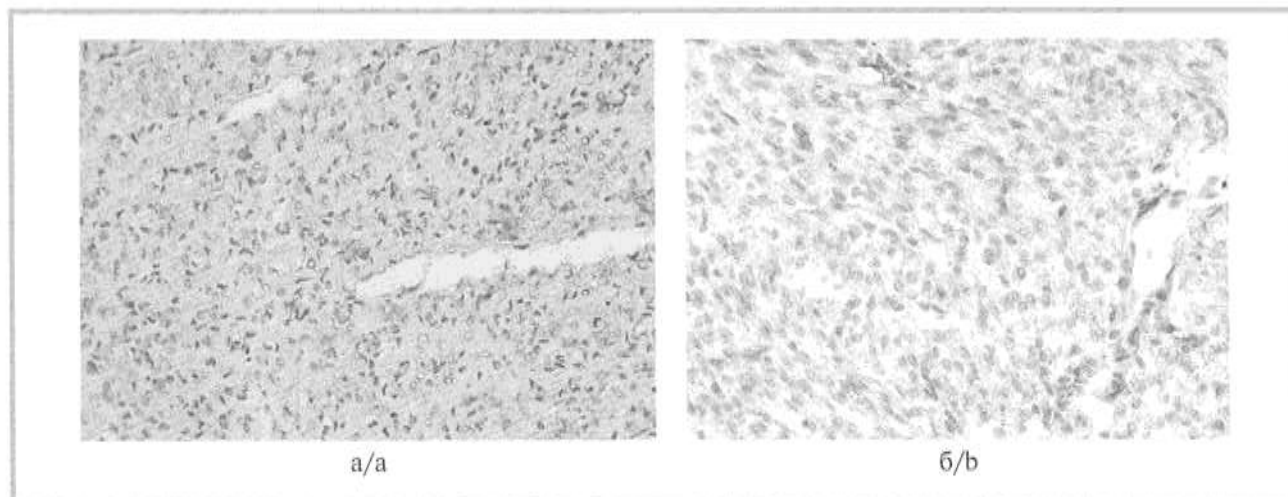


Рис. 2. Экспрессия сердечного тропонина Т в миокарде новорожденных 22—27 нед гестации, иммунопероксидазный метод.

а — выраженная экспрессия в миокарде новорожденного 25 нед гестации (контрольная группа), $\times 100$; б — слабая экспрессия при гипоксических повреждениях миокарда у новорожденного 25 нед гестации, $\times 400$.

Fig. 2. Expression of cardiac troponin T in the myocardium of newborns at 22—27 weeks' gestation; an immunoperoxidase labeling method.

а — pronounced expression in the myocardium of a newborn infant at 25 weeks' gestation (a control group), $\times 400$; б — weak expression in myocardial hypoxic injuries in a newborn infant at 25 weeks' gestation, $\times 400$.

Анализ морфометрических параметров правого желудочка сердца

Морфометрический параметр	Контрольная группа	Основная группа	<i>p</i>
Площадь ядер кардиомиоцитов, $\mu\text{м}^2$	21,72 [19,4; 22,57]	23,46 [22,08; 24,51]	0,0061
Плотность расположения ядер кардиомиоцитов	591 [552; 602]	510 [497; 521]	0,0001
Удельная площадь мышечного компонента миокарда, %	78,83 [77,78; 79,24]	81,89 [80,42; 82,92]	0,0001
Удельная площадь интерстициального компонента миокарда, %	21,17 [20,76; 22,23]	18,11 [17,08; 19,58]	0,001

Са [14]. Экспрессия сТnТ определяется структурными особенностями кардиомиоцитов: доказано, что большая часть сердечного тропонина плотно связывается с миофибриллами и высвобождается только после их деградации, что впоследствии приводит к устойчивому увеличению циркуляции данного маркера в кровеносном русле [15].

Оценку морфофункционального состояния кардиомиоцитов у новорожденных 22—27 нед гестации проводили путем ИГХ-идентификации сТnТ в образцах миокарда. В группе контроля выявлена умеренная экспрессия биомаркера с равномерным распределением DAB-позитивных включений преимущественно в перинуклеарной зоне кардиомиоцитов из субэпикардиальных и трансмуральных отделов миокарда (рис. 2, а). При этом индекс экспрессии сТnТ составил 1,47 [1,01; 1,91] усл.ед. У новорожденных основной группы в цитоплазме кардиомиоцитов визуализировались мелкозернистые субмембранно расположенные DAB-позитивные включения и лишь в отдельных клетках иммунные комплексы локализовались перинуклеарно (рис. 2, б). Экспрессия сТnТ в миокарде новорожденных при хронической гипоксии была слабой ($p=0,01$) и сопровождалась снижением ИЭ до 0,9 [0,76; 1,05] усл.ед. В зонах фокального некроза и деструкции кардиомиоцитов в результате их фрагментации экспрессия сТnТ практически не определялась.

По данным N. Frangogiannis [16], развитие гипоксических повреждений миокарда определяется состоянием вне-

клеточного матрикса, который обеспечивает структурную поддержку миокарда и облегчает передачу ключевых сигналов кардиомиоцитам, эндотелиоцитам и клеткам интерстициальной ткани. Изменения профиля и биохимии внеклеточного матрикса являются одним из звеньев патогенеза сердечной недостаточности [17, 18].

При анализе результатов ИГХ-исследования с первичными антителами к TGF- β_1 в образцах сердца у новорожденных основной группы выявлены следующие особенности. В интерстициальной ткани, фибробластах и эндотелии сосудов микроциркуляторного русла миокарда правого желудочка установлена умеренная экспрессия TGF- β_1 (рис. 3, а). ИЭ фактора роста составил 0,35 [0,18; 0,55] усл. ед., что достоверно выше аналогичного параметра группы контроля — 0,18 [0,1; 0,26] усл. ед. ($p=0,04$; рис. 3, б). Выявленные особенности экспрессии TGF- β_1 подтверждают риск развития фиброза миокарда, поскольку данный биомаркер является ключевым звеном морфогенеза патологического процесса [9]. Следует подчеркнуть, что при сопоставлении указанных выше значений индекса экспрессии TGF- β_1 с результатами обзорной гистологии, не выявившей очагов фиброза в миокарде новорожденных основной группы, подтверждается возможность ранней ИГХ-диагностики патологического процесса еще до развития его клинико-морфологических проявлений [19].

При электронно-микроскопическом исследовании миокарда у новорожденных с ЭНМТ, перенесших впу-

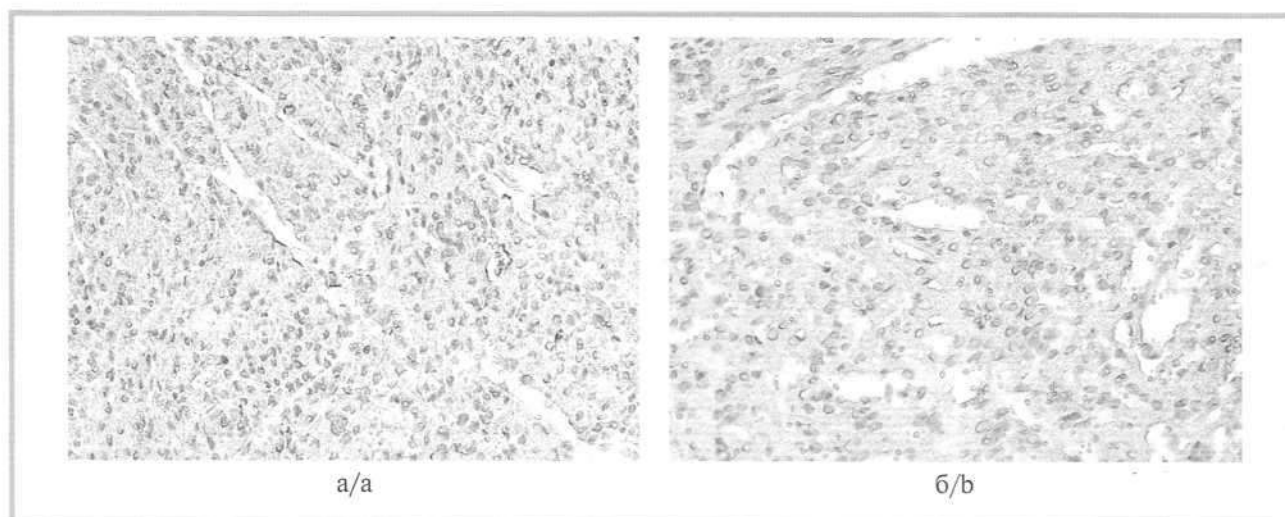


Рис. 3. Экспрессия $TGF-\beta_1$ в миокарде новорожденных 22—27 нед гестации, иммунопероксидазный метод.

а — умеренная экспрессия при гипоксических повреждениях миокарда у новорожденных основной группы, $\times 100$; б — слабая экспрессия в миокарде новорожденных группы контроля, $\times 400$.

Fig. 3. Expression of $TGF-\beta_1$ in the myocardium of newborns at 22—27 weeks of gestation, an immunoperoxidase labeling method.

а — moderate expression in myocardial hypoxic injuries in the study group newborns, $\times 100$; б — weak expression in the myocardium of the control group newborns, $\times 400$.

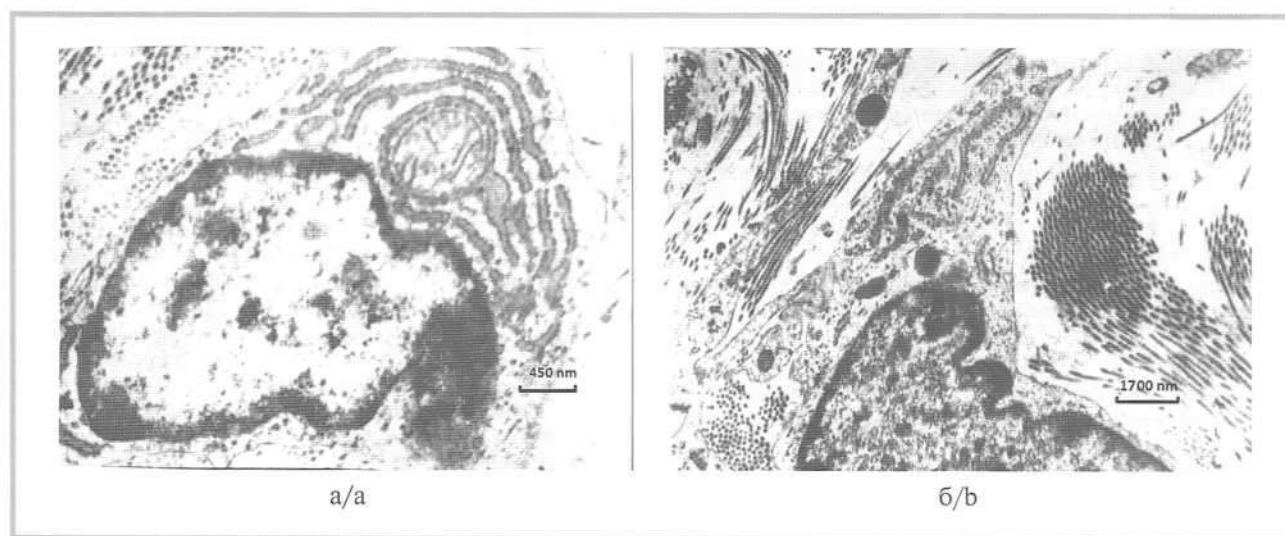


Рис. 4. Ультраструктура миокарда правого желудочка у новорожденных с ЭНМТ при хронической внутриутробной гипоксии, ТЭМ.

а — гиперплазия цистерн ГЭР, очаговые скопления гетерохроматина в центре ядра, эухроматизация ядер; б — инвагинаты сарколеммы, мелкодисперсное распределение эухроматина, единичные лизосомы и групповые скопления миофибрилл в перинуклеарных зонах.

Fig. 4. Ultrastructure of the right ventricular myocardium in ELBW newborns in chronic intrauterine hypoxia, TEM.

а — hyperplasia of granular endoplasmic reticulum cisterns; focal clusters of heterochromatin in the center of the nucleus; nuclei euchromatization; б — sarcolemma invaginations; fine-dispersed distribution of euchromatin; single lysosomes and group clusters of myofibrils in the perinuclear zones.

триутробную хроническую гипоксию, детализированы изменения в ультраструктурах миоцитов и отдифференцированы гипоксические повреждения кардиомиоцитов от их незавершенной дифференцировки. Цитоплазма кардиомиоцитов содержит скудное количество органелл, в том числе в околоядерных зонах. Перинуклеарно расположены цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР) с мембранными рибосомами (рис. 4,

а). Находящийся на начальных этапах дифференцировки сократительный аппарат кардиомиоцитов представлен хаотично расположенными миофибриллами, структура которых нарушена. Тонкие и прерывистые миофибриллы формируют пучки и располагаются преимущественно под сарколеммой (рис. 4, б). Кроме ГЭР и миофибрилл, в цитоплазме визуализируются немногочисленные митохондрии с нарушенной архитектоникой. Деструкция

крист митохондрий завершается просветлением матрикса или его вакуолизацией.

В ядрах кардиомиоцитов доминирует субмембранная локализация гетерохроматина. У новорожденных 22–27 нед гестации центральная область ядер мышечных волокон с низкой электронной плотностью, что косвенно свидетельствует о внутриклеточном отеке. Снижение функциональной активности ядер подтверждают и фрагментарные скопления гетерохроматина в центральных отделах нуклеоплазмы. При этом ядерная мембрана формирует остроконечные инвагинаты в саркоплазму (рис. 4, б). В кардиомиоцитах встречается фокальный плазмолитиз.

Заключение

Основными морфологическими признаками гипоксических повреждений миокарда у новорожденных с ЭНМТ при рождении являются компенсаторная гипертрофия правого желудочка сердца, расстройства кровообращения

в микроциркуляторном русле, снижение экспрессии cTnT в сочетании с незавершенной дифференцировкой оргanelл в кардиомиоцитах, деформацией, фрагментацией миофибрилл и деструкцией крист митохондрий на фоне повышения экспрессии TGF- β_1 — ключевого механизма фиброобразования миокарда у данной категории новорожденных.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Л.В. Кулида, П.Л. Перетятко

Сбор и обработка материала — М.В. Малышева, О.П. Сарыева

Статистическая обработка — М.В. Малышева

Написание текста — Л.В. Кулида, О.П. Сарыева

Редактирование — Е.В. Проценко, Л.В. Кулида

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Егорская Л.Е., Прахов А.В. Становление кровообращения у новорожденных детей различного гестационного возраста с перинатальной гипоксией и респираторным дистресс-синдромом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2013; 92(2):150–155.
- Egorskaya LE, Prakhov AV. The formation of blood circulation in newborns of different gestational age with perinatal hypoxia and respiratory distress syndrome. *Pediatrics. Zhurnal named after G.N. Speransky—Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2013; 92(2):150–155. (In Russ.).
- Прахов А.В. *Неонатальная кардиология*. Руководство для врачей. 2-е изд. Нижний Новгород: НижГМА; 2017.
- Prakhov AV. *Neonatal'naya kardiologiya*. Rukovodstvo dlya vrachei. 2nd ed. N. Novgorod: NizhGMA; 2017. (In Russ.).
- Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu XQ, Zhang L. Gestational hypoxia and developmental plasticity. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1241–1334. <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2017>
- Петрова И.Н., Трубаев Е.А., Коваленко Т.В., Ожегов А.М. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(3):40–45.
- Petrova IN, Trubachev EA, Kovalenko TV, Ogegov AM. Features of adaptation of the cardiovascular system in the neonatal period in children with intrauterine growth retardation. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics—Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(3):40–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-40-45>
- Тарасова А.А., Белова Ю.Н., Острейков И.Ф., Подкопаев В.Н. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;2:24–29.
- Tarasova AA, Belova YuN, Ostreikov IF, Podkopaev VN. The heart in newborn infants with posthypoxic myocardial ischemia during cardiotropic therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics—Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;(2):24–29. (In Russ.).
- Глуховцев Б.И., Ретс Ю.В. Компенсаторные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности. *Архив патологии*. 2008;70(2):59–62.
- Glukhovets BI, Retts YuV. Compensatory and pathological reactions of the fetus in chronic fetoplacental insufficiency. *Archive of Pathology—Arkhiv patologii*. 2008;70(2):59–62. (In Russ.).
- Сарыева О.П., Каменская М.В., Перетятко Л.П., Кулида Л.В. Патоморфология заболеваний сердца у новорожденных детей. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014;2:13–19.
- Saryeva OP, Kamenskaya MV, Peretyatko LP, Kulida LV. Pathomorphology of heart diseases in newborns. *Mother and Baby in Kuzbass—Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2014;(2):13–19. (In Russ.).
- Lee SM, Kwon JE, Song SH, Kim GB, Park JY, Kim BJ, Lee JH, Park CW, Park JS, Jun JK. Prenatal prediction of neonatal death in single ventricle congenital heart disease. *Prenat Diagn*. 2016;36(4):346–352. <https://doi.org/10.1002/pd.4787>
- Кузьмин А.Г., Сепп А.В., Мельникова С.Л. Экспрессия трансформирующего фактора роста β_1 и матриксных металлопротеиназ при дезадаптивном ремоделировании сердца. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2013;11(3):109–116.
- Kuz'min AG, Sepp AV, Mel'nikova SL. The expression of transforming growth factor beta 1 and matrix metalloproteinase in desadaptive remodeling of the heart. *Vestnik NSU. Series: Biology and clinical medicine—Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2013;11(3):109–116. (In Russ.).
- Cardoso AC, Pereira AHM, Sadek HA. Mechanisms of neonatal heart regeneration. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):33. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01282-5>
- Sabatasso S, Mangin P, Fracasso T, Moretti M, Docquier M, Djono V. Early markers for myocardial ischemia and sudden cardiac death. *Int J Legal Med*. 2016;130:1265–1280. <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1401-9>
- Zhou WJ, Yu F, Shi J, Yang H, Zou SJ, Jiang YM. Serum levels of cardiac troponin I in asphyxiated neonates predict mortality. *Clin Lab*. 2016;62(8):1427–1434. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.151130>
- Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Арипов А.Н., Маткаримова А.А. Биохимические маркеры поражения миокарда у детей с кардиомиопатиями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(6):337–341.
- Akhmedova DI, Akhmedova NR, Aripov AN, Matkarimova AA. Biochemical markers of myocardial damage in children with cardiomyopathy. *Clinical Laboratory Diagnostics—Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;64(6):337–341. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-6-337-341>

14. Катруха И.А. Тропоновый комплекс сердца человека. Структура и функции. *Успехи биологической химии*. 2013;53: 149-194.
Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(13):1447-1465.
<https://doi.org/10.1134/S0006297913130063>
15. Streng AS, Jacobs LH, Schwenk RW, Cardinaels EP, Meex SJ, Glatz JF, Wodzig WK, van Diejen-Visser MP. Cardiac troponin in ischemic cardiomyocytes: intracellular decrease before onset of cell death. *Exp Mol Pathol*. 2014;96(3):339-345.
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.02.012>
16. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and non-ischemic heart failure. *Circ Res*. 2019;125(1):117-146.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>
17. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;2:206-216.
Moskalev AV, Rudoi AS, Apchel AV, Zueva VO, Kazymova OE. Features of the biology of transforming growth factor β and immunopathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy=Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoj akademii*. 2016;2:206-216. (In Russ.).
18. Максимьяк Л.А., Котлукова Н.П. Роль соединительной ткани сердца в обеспечении его структурных и функциональных свойств, ремоделирование на фоне патологии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(3):169-174.
Maksimyak LA, Kotlukova NP. The role of the connective tissue of the heart in ensuring its structural and functional properties, remodeling against the background of pathology in children. *Pediatrics. Zhurnal named after G.N. Speransky=Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2016;95(3):169-174. (In Russ.).
19. Frangogiannis NG. The role of transforming growth factor (TG-F)- β in the infarcted myocardium. *J Thorac Dis*. 2017;9(1):52-63.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.19>

Поступила 25.02.2021

Received 25.02.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Анализ фенотипической гетерогенности CD123-позитивных клеток при болезни Кикучи—Фуджимото с помощью метода последовательного иммунопероксидазного окрашивания и стирания

© И.Н. СПИРИДОНОВ¹, З.П. АСАУЛЕНКО^{1,2}, Ю.А. КРИВОЛАПОВ¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПбГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Болезнь Кикучи—Фуджимото (БКФ) — редкое заболевание, которое клинически проявляется преимущественно лихорадкой и лимфаденопатией. Первоначально предполагалось, что БКФ встречается в основном у женщин в Восточной Азии, впоследствии это заболевание было описано во всех этнических группах по всему миру. Важным дифференциально-диагностическим признаком БКФ считается обнаружение в ткани пораженного лимфатического узла плазмощитовидных дендритных клеток (ПДК), которые экспрессируют CD123. Стандартный иммуногистохимический метод окрашивания обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для выявления CD123, но не позволяет судить о возможной фенотипической гетерогенности клеток с экспрессией CD123.

Цель исследования. Выявить фенотипическую гетерогенность клеток, экспрессирующих CD123, в пораженных лимфатических узлах у пациентов с БКФ методом последовательного иммунопероксидазного окрашивания и стирания (SIMPLE).

Материал и методы. Исследованы эксцизионные биопсии лимфатического узла у 3 пациентов с БКФ. После выполнения иммуногистохимической реакции с одним антителом гистологический препарат переводили в цифровой формат с помощью сканера Pannoramic 250 Flash III (3DHISTECH, Венгрия), далее со среза снимали покровное стекло, гидратировали и помещали в специализированный буфер. Затем на промытый гистологический препарат наносили следующее первичное антитело и выполняли дальнейшую иммуногистохимическую реакцию и сканирование. В результате каждый гистологический препарат последовательно был окрашен в реакциях с 4 антителами. На микрофотографиях препаратов, окрашенных в реакции с CD123-антителом, отмечали позитивные клетки для их идентификации в программе Pannoramic Viewer («3DHISTECH», Венгрия) на остальных микрофотографиях, демонстрирующих экспрессию других 3 маркеров. Выбранные поля зрения экспортировали в JPG-формат.

Результаты. На основе оценки коэкспрессии антигенов CD123, MND4, CD68, TCL1A были обнаружены 4 субпопуляции CD123+ клеток: №1: CD68+/MND4+/TCL1A+; №2: CD68+/MND4+/TCL1A-; №3: CD68+/MND4-/TCL1A+; №4: CD68-/MND4-/TCL1A+.

Заключение. Метод последовательного иммунопероксидазного окрашивания и стирания показал фенотипическую гетерогенность CD123-позитивных клеток (часть из них, вероятно, ПДК) и позволил выделить 4 иммунофенотипически различные субпопуляции в пораженных лимфатических узлах у пациентов с БКФ. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли субпопуляций в патогенезе БКФ и других заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Кикучи—Фуджимото, гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит, шейные лимфаденопатии, CD123.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Спиридонов И.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4406-0825>

Асауленко З.П. — <https://orcid.org/0000-0001-7062-065X>

Криволапов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Автор, ответственный за переписку: Спиридонов И.Н. — e-mail: patanat88@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Спиридонов И.Н., Асауленко З.П., Криволапов Ю.А. Анализ фенотипической гетерогенности CD123-позитивных клеток при болезни Кикучи—Фуджимото с помощью метода последовательного иммунопероксидазного окрашивания и стирания. *Архив патологии*. 2021;83(4):36–44. <https://doi.org/10.17116/patol20218304136>

Analysis of the phenotypic heterogeneity of CD123-positive cells in Kikuchi-Fujimoto disease using a sequential immunoperoxidase labeling and erasing method

© I.N. SPIRIDONOV¹, Z.P. ASAULENKO^{1,2}, YU.A. KRIVOLAPOV¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg City Hospital Forty, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a rare disease that is clinically manifested mainly by fever and lymphadenopathy. KFD was originally believed to occur primarily in East Asia women, this disease was subsequently described in all ethnic groups worldwide. The important differential diagnostic feature of KFD is the detection of CD123-expressing plasmacytoid dendritic cells (PDCs)

in the tissue of the affected lymph node. The standard immunohistochemical staining method has sufficient sensitivity and specificity to detect CD123, but it gives no way of judging the possible phenotypic heterogeneity of cells with CD123 expression.

Objective. To identify the phenotypic heterogeneity of CD123-expressing cells in the affected lymph nodes in patients with KFD by a sequential immunoperoxidase labeling and erasing (SIMPLE) method.

Material and methods. Excision biopsies of lymph nodes were examined in 3 patients with KFD. After an immunohistochemical reaction using a single antibody, the tissue specimen was digitized with a Panoramic 250 Flash III scanner (3DHISTECH, Hungary), then the cover glass was removed from the section, the specimen was hydrated and placed in a specialized buffer. Then the following primary antibody was applied to the washed tissue specimen and further immunohistochemical reaction and scanning were performed. As a result, each tissue specimen was sequentially stained in reactions with 4 antibodies. The microphotographs of specimens stained in a reaction with anti-CD123 antibody showed positive cells for their identification in the Panoramic Viewer program (3DHISTECH, Hungary) on the remaining microphotographs displaying the expression of the other 3 markers. The selected fields of view were exported to a JPG format.

Results. Assessing the co-expression of the antigens CD123, MND4, CD68, and TCL1A detected 4 CD123+ cell subpopulations: No. 1. CD68+/MND4+/TCL1A+; No. 2. CD68+/MND4-/TCL1A-; No. 3. CD68+/MND4-/TCL1A+; No. 4. CD68-/MND4-/TCL1A+.

Conclusion. SIMPLE has shown the phenotypic heterogeneity of CD123-positive cells (some of them may be PDCs) and could identify 4 immunophenotypically distinct subpopulations in the affected lymph nodes in patients with KFD. Further investigations are needed to define the role of subpopulations in the pathogenesis of KFD and other diseases.

Keywords: Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, cervical lymphadenopathy, CD123.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Spiridonov I.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4406-0825>

Asaulenko Z.P. — <https://orcid.org/0000-0001-7062-065X>

Krivolapov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Corresponding author: Spiridonov I.N. — e-mail: patanat88@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Spiridonov I.N., Asaulenko Z.P., Krivolapov Yu.A. Analysis of the phenotypic heterogeneity of CD123-positive cells in Kikuchi–Fujimoto disease using a sequential immunoperoxidase labeling and erasing method. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):36–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2021830436>

Болезнь Кикучи–Фуджимото (гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит) — редкий патологический процесс, который характеризуется подострой некротизирующей регионарной лимфаденопатией, лихорадкой, ночной потливостью и часто ошибочно диагностируется как лимфопролиферативное заболевание, туберкулез или лимфаденит при системной красной волчанке [1].

Впервые гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит был описан М. Кикучи и Ю. Фуджимото в 1972 г. [2, 3]. Заболевают лица молодого возраста (средний возраст пациентов 27,4 года, соотношение мужчин и женщин 1:1,6) [4–6]. Болезнь Кикучи–Фуджимото (БКФ) обычно манифестирует шейной лимфаденопатией (83% больных), реже поражаются подмышечные, паховые лимфатические узлы и лимфатические узлы средостения [7]. Известны единичные случаи экстранодальной локализации с вовлечением в патологический процесс печени, селезенки, кожи. Пораженные лимфатические узлы безболезненные при пальпации, а регионарная лимфаденопатия может сопровождаться умеренной лихорадкой, ознобом, миалгией, тонзиллитом и кожной сыпью, что в некоторых случаях требует проведения дифференциальной диагностики с корью и крапивницей. В 25% случаев клиническое течение БКФ у больных сопровождается анемией, нейтропенией, лимфоцитозом. Тем не менее БКФ — доброкачественное заболевание с хорошим прогнозом, саморазрешение болезни наступает в течение нескольких недель, рецидивы редки [4, 8].

Этиопатогенез БКФ изучен недостаточно. Предполагается, что вирусные инфекции (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусная инфекция, парвовирус В19, вирус герпеса человека 6-го типа и др.) могут выступать в роли триггерных факторов, способствующих манифестации

заболевания [9–11]. К. Ohshima и соавт. [12], показали, что в острой стадии БКФ повышена сывороточная концентрация гамма-интерферона, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и других провоспалительных цитокинов. При гистологическом исследовании биопсийного и операционного материала в пораженных лимфатических узлах находят очаги паракортикальных коагуляционных некрозов неправильной формы с кариорексисом гистиоцитов и макрофагальной инфильтрацией. В очаге поражения отсутствуют эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты. Капсула лимфатического узла утолщена, рисунок строения частично стерт. Очаги некрозов окружены скоплениями гистиоцитов, иммунобластов, плазматоидных дендритных клеток (ПДК) и малых лимфоцитов. Такая гистологическая картина может быть ошибочно интерпретирована как лимфома или миелоидная саркома. Т. Кио [5] выделил три стадии БКФ: пролиферативную, некротизирующую и ксантоматозную. Пролiferативная стадия характеризуется гиперплазией паракортикальной зоны с большим количеством гистиоцитов и ПДК. При некротизирующей стадии в пораженном лимфатическом узле появляются очаги некроза разной степени протяженности. Некротизирующая стадия может сменять пролиферативную. Если при гистологическом исследовании пораженного лимфатического узла видны скопления пенистых гистиоцитов независимо от наличия и отсутствия участков некроза, то такое состояние предлагают трактовать как ксантоматозную стадию.

При иммуногистохимическом окрашивании гистиоциты могут быть выявлены в реакции с антителами к CD14, CD68, лизоциму и миелопероксидазе. Лимфоцитарные инфильтраты паракортикальной зоны содержат преимущественно CD8-позитивные Т-лимфоциты.

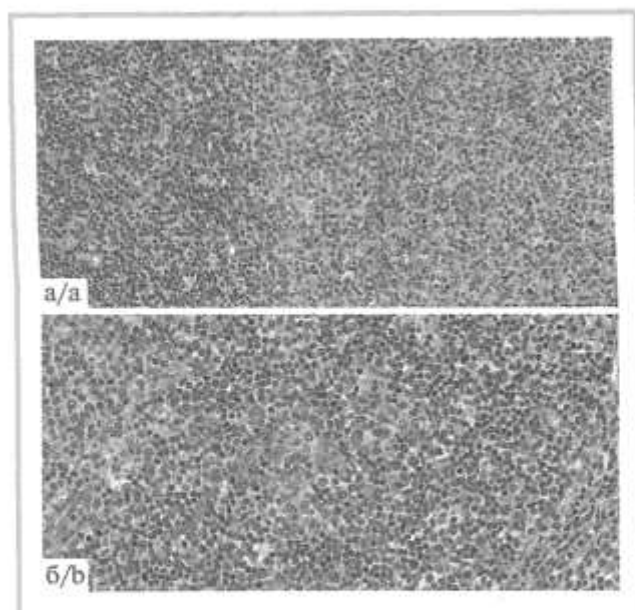


Рис. 1. Фрагмент лимфатического узла при болезни Кикучи—Фуджимото.

а — фокус некроза с кариорексисом (справа), $\times 230$; б — клеточный состав гистиоцитарного некротизирующего лимфаденита. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 330$.

Fig. 1. A lymph node fragment in Kikuchi-Fujimoto disease. а — a necrotic focus with karyorrhexis (right), $\times 230$; б — the cellular composition of histiocytic necrotizing lymphadenitis. H&E, $\times 330$.

Морфологическая диагностика БКФ предполагает обнаружение ПДК, они среднего размера, с округлым ядром и мелкодисперсной структурой хроматина, амфифильной цитоплазмой. ПДК обычно находят в лимфатическом узле в виде скоплений вне зон некроза (рис. 1). В ряде работ описана «атипичная» морфология ПДК при БКФ, что в сочетании с измененной гистоархитектоникой лимфатического узла требует дифференциальной диагностики с лимфомой высокой гистологической степени злокачественности [13, 14].

Важный иммуногистохимический маркер для выявления ПДК — цитоплазматическая экспрессия α -цепи рецептора ИЛ-3 (CD123) [15]. Также эти клетки экспрессируют CD68, CD303 и не экспрессируют миелопероксидазу (рис. 2).

Попытки изучить происхождение и функцию ПДК были предприняты исследователями в разное время [16–18]. Известно, что с помощью toll-подобных рецепторов ПДК способны распознавать вирусные ДНК и РНК, продуци-

ровать интерфероны I и III типов [9]. ПДК выполняют функцию в работе противовирусного иммунитета, реализации патологических аутоиммунных реакций [10]. Несмотря на диагностическую значимость ПДК, их иммунофенотип при БКФ изучен недостаточно, что и предопределило цель работы.

Цель исследования — выявить фенотипическую гетерогенность субпопуляций CD123-позитивных клеток в лимфатических узлах у больных гистиоцитарным некротизирующим лимфаденитом (болезнь Кикучи—Фуджимото) методом последовательного иммунопероксидазного окрашивания и стирания (A Sequential Immunoperoxidase Labeling and Erasing Method — SIMPLE).

Материал и методы

Исследованы лимфатические узлы, полученные от 3 больных с клинически и гистологически подтвержденным диагнозом БКФ. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм. При иммуногистохимическом окрашивании использовали первичные антитела фирм «DAKO» (Дания) и «Thermo Scientific» (США). Для визуализации антител применяли систему EnVision («DAKO», Дания) или Quanto («Thermo Scientific», США). Проявление пероксидазной метки осуществляли хромогеном Vector NovaRed («Vector laboratories», США). Докрашивание гематоксилином, дегидратация и заключение под балласт гистологических препаратов выполняли по стандартной методике. Полученные гистологические препараты переводили в цифровой формат с помощью лабораторного сканирующего микроскопа (сканера) Pannoramic 250 Flash III («3DHISTECH», Венгрия). После получения оцифрованных изображений с гистологических препаратов снимали покровное стекло, гидратировали их и помещали в буфер, содержащий 2% SDS, 0,8% β -меркаптоэтанол и 62,5 ммоль/л трис-HCl; pH 7,5. На промытые в TBS гистологические препараты наносили следующие по списку первичные антитела (см. таблицу), дальнейшее окрашивание среза выполняли по методике, приведенной выше.

Из каждого гистологического препарата, последовательно окрашенного антителами, получено 4 оцифрованных изображения, окрашенных с антителами к CD123, MNDA, CD68, TCL1A. В программе Pannoramic Viewer («3DHISTECH», Венгрия) во всех оцифрованных изображениях находили одинаковые поля зрения. Выбранные поля зрения фотографировали и экспортировали в JPG-формат. На микрофотографиях с экспрессией CD123-антигена отмечали окрашенные хромогеном клетки для их идентификации на остальных микрофотографиях, демонстрирующих экспрессию других 3 маркеров. Для ана-

Состав панели антител и очередность окрашивания

Антитело (клон)	Объект	Тип экспрессии
CD123 (7G3)	Плазматикоидные дендритные клетки	Цитоплазматический
MNDA (кроличьи поликлональные)	Гранулоциты, моноциты	Ядерный
CD68 (KP1)	Макрофаги, базофилы, дендритные клетки, фибробласты, клетки Лангерганса, нейтрофилы, остеокласты	Цитоплазматический
TCL1A (MRQ-7)	Предшественники и различные субпопуляции В-лимфоцитов, тимокиты, плазматикоидные дендритные клетки	**

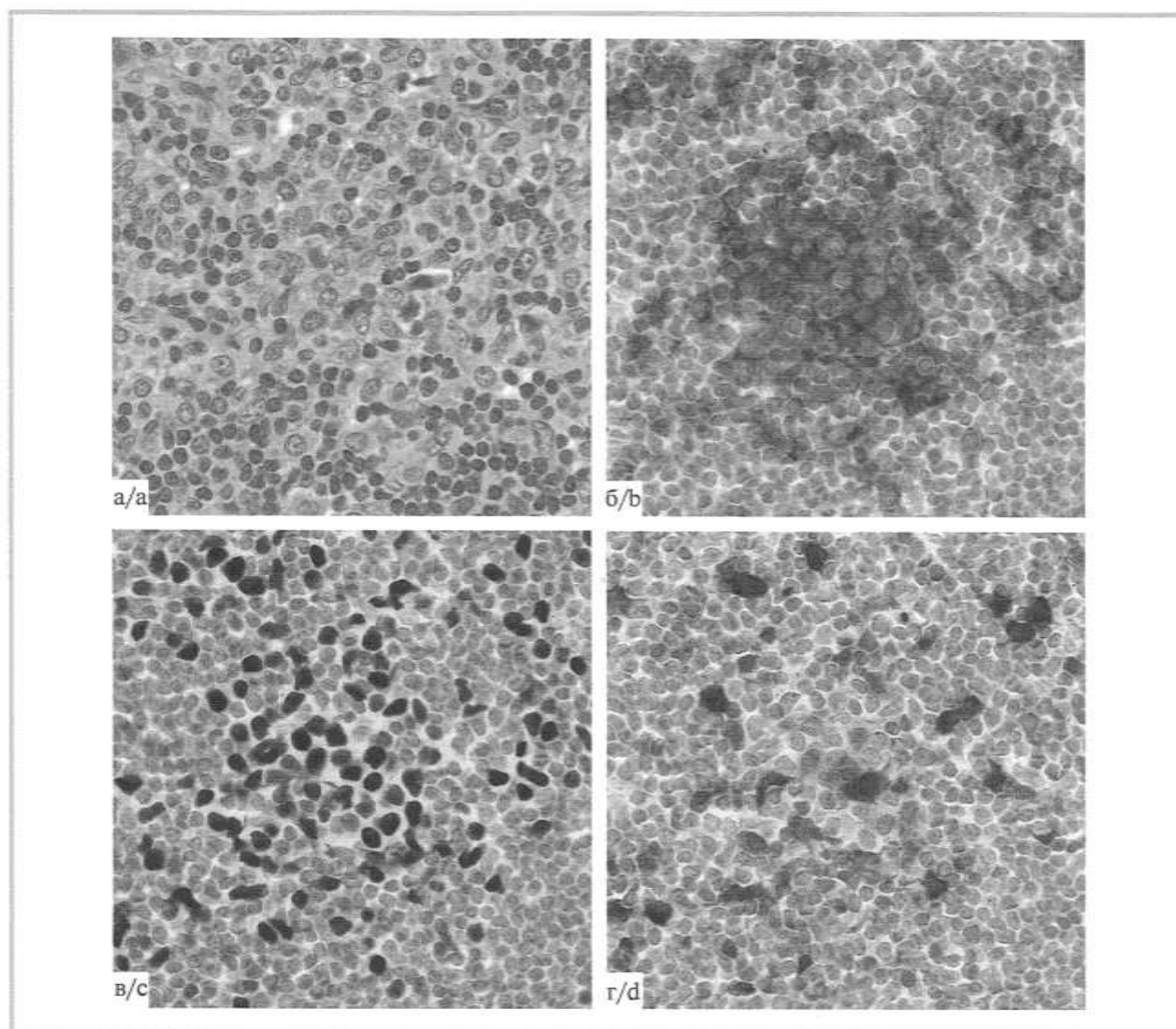


Рис. 2. Иммуногистохимические маркеры, характерные для плазмоцитоидных дендритных клеток.
 а — окраска гематоксилином и эозином; б — CD123; в — MNDA; г — TCL1A, ИГХ-окрашивание по методу SIMPLE, $\times 450$.
Fig. 2. Immunohistochemical markers characteristic for plasmacytoid dendritic cells.
 а — H&E; б — CD123, в — MNDA, д — TCL1A; IHC staining by SIMPLE, $\times 450$.

лиза иммунофенотипа CD123-позитивных клеток составляли **таблицу**, в которую заносили экспрессируемый антигенный профиль каждой отмеченной клетки.

Результаты и обсуждение

На основе оценки колокализации экспрессии исследованных антител выявлены 4 субпопуляции клеток, экспрессирующих CD123 (рис. 3–6):

- №1: CD68+/MNDA+/TCL1A+;
- №2: CD68+/MNDA+/TCL1A-;
- №3: CD68+/MNDA-/TCL1A+;
- №4: CD68-/MNDA-/TCL1A+.

При гистологическом исследовании всех эксцизионных биопсий лимфатических узлов был поставлен диагноз «гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит; некротизирующая стадия». В 1 случае среди CD123+

клеток были выявлены субпопуляции №3 (CD123+/CD68+/MNDA-/TCL1A+) и №4 (CD123+/CD68-/MNDA-/TCL1A+), в остальных 2 случаях преобладали субпопуляции №1 (CD123+/CD68+/MNDA+/TCL1A+) и №2 (CD123+/CD68+/MNDA+/TCL1A-), а субпопуляции №3 и 4 были представлены малочисленными рассеянными CD123+-клетками.

Полученные в некоторых исследованиях данные позволяют предположить существование двух источников происхождения ПДК: из клетки-предшественника лимфопоэза и миелоидной клетки-предшественника [19–23]. Обнаружено, что ПДК, сформированные из клетки-предшественника миелопоэза, способны вырабатывать больше интерферона I типа, чем ПДК лимфоидной линии дифференцировки [24]. Важную функцию в развитии и дифференцировке ПДК выполняет цитокиновый рецептор Flt3 (CD135) и лиганд Flt3L. У мышей с гене-

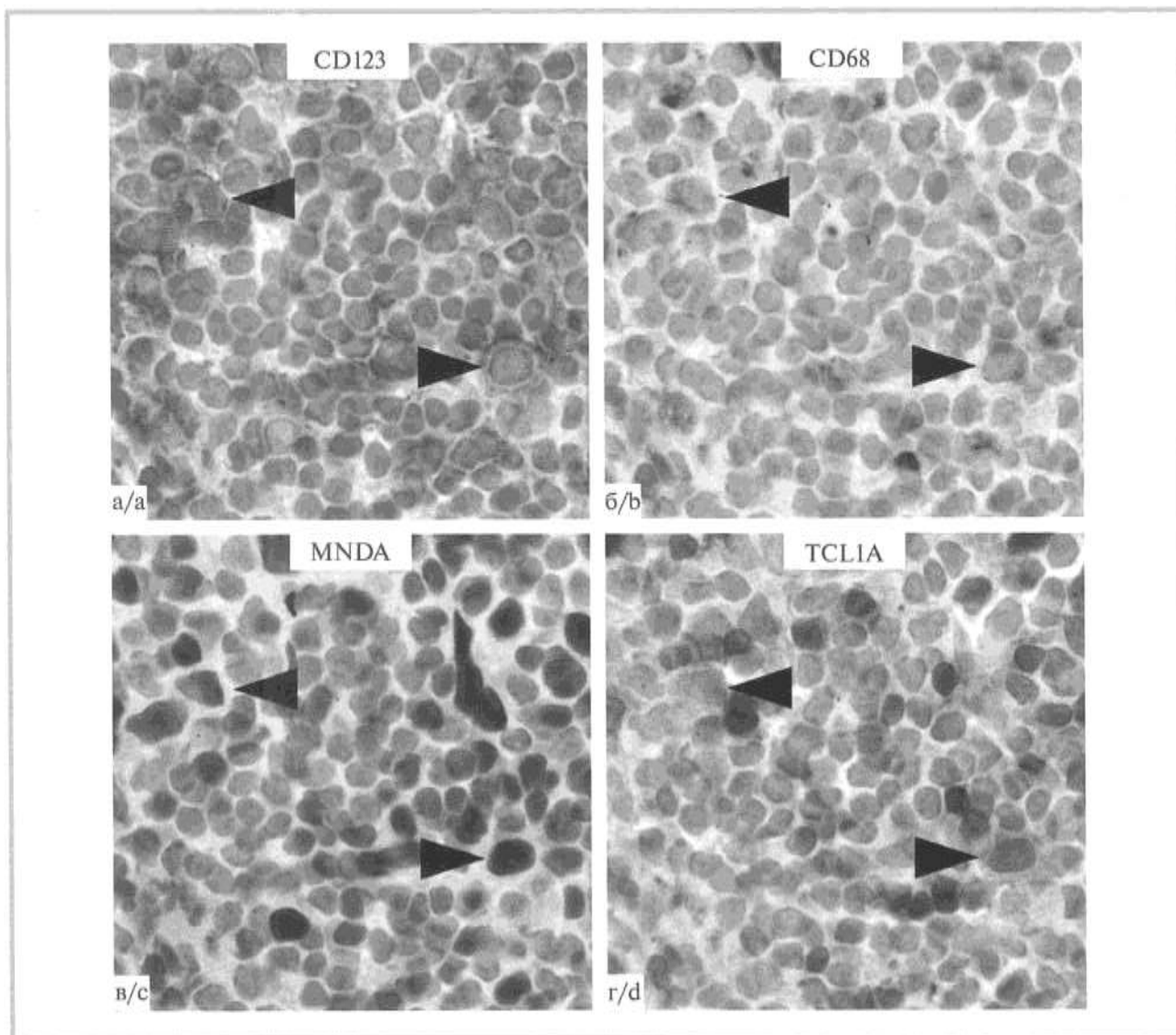


Рис. 3. Популяции CD123-положительных клеток, выявленные с использованием SIMPLE, стрелка — субпопуляция №1 (CD123+/CD68+/MNDA+/TCL1A+).

ИГХ-реакция с: а — CD123; б — CD68; в — MNDA; г — TCL1A, ×950.

Fig. 3. CD123 positive cell populations detected using SIMPLE, arrow — Subpopulation No. 1 (CD123+/CD68+/MNDA+/TCL1A+).

IHC-reaction with: a — CD123; b — CD68; c — MNDA; d — TCL1A, ×950.

тически обусловленной недостаточностью лиганда Flt3L наблюдается снижение количества ПДК. Инъекции лиганда Flt3L способствуют повышению количества ПДК в крови, что подтверждено у людей *in vivo* [25]. Р. Sathe и соавт. [20], установили, что Flt3L даже в отсутствие других стимулирующих факторов, способствует коммитированию ПДК из клеток-предшественников лимфо- и миелопоэза.

Субпопуляция ПДК, экспрессирующая MNDA и CD68, вероятно, может развиваться из предшественника макрофагов и дендритных клеток [26]. Наличие ПДК, которые не экспрессируют MNDA и (или) CD68, косвенно свидетельствует о происхождении ПДК из лимфоидной клетки-предшественника. Представленные результаты последовательного иммуногистохимического окраши-

вания лимфатических узлов в 3 случаях БКФ подтверждают и дополняют данные Р. Rodrigues и соавт. [27], полученные с помощью секвенирования тотальной РНК и РНК-секвенирования одиночных клеток мышинной модели. В этой работе авторы выделили две субпопуляции ПДК, которые различаются способностью вырабатывать интерферон I типа и осуществлять антигенпрезентирующую функцию. Большая часть ПДК развивается из IL-Rα+ клетки-предшественника, относящейся к лимфопоэзу (пре-плазматоидная дендритная клетка), 5—10% клеток, которые дифференцируются из миелоидной клетки-предшественницы и фенотипически схожи с ПДК и классическими дендритными клетками, авторы предложили называть плазматоидными дендритно-подобными клетками [27].

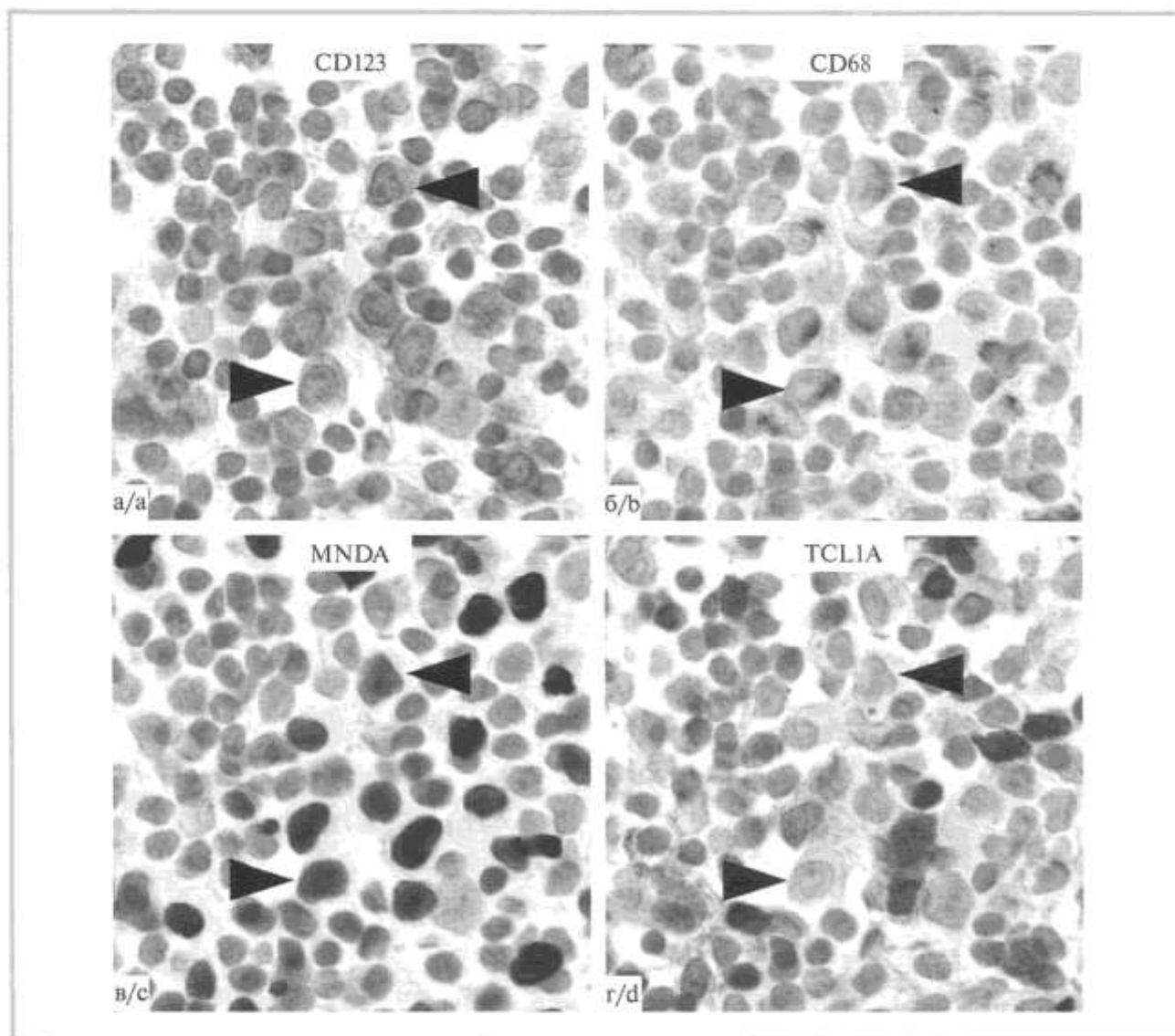


Рис. 4. Популяции CD123-позитивных клеток, выявленные с использованием SIMPLE, стрелка — субпопуляция №2 (CD123+/CD68+/MNDA+/TCL1A-).

IHC-реакция с: а — CD123; б — CD68; в — MNDA; г — TCL1A, ×950.

Fig. 4. CD123 positive cell populations detected using SIMPLE, arrow — Subpopulation No. 2 (CD123+/CD68+/MNDA+/TCL1A-).

IHC-reaction with: a — CD123; b — CD68; c — MNDA; d — TCL1A, ×950.

T-Cell Leukemia Protein 1 (TCL-1) — протоонкоген, его цитоплазматическое и ядерное окрашивание можно увидеть при иммуногистохимическом исследовании новообразований из ПДК, Т- и В-клеточных лейкозов и лимфом [28–30]. Функции TCL-1 изучены мало, известно, что этот белок действует как регулятор Akt-киназы, экспрессируется В- и Т-лимфоцитами во время их созревания, но отсутствует в зрелых Т-лимфоцитах, зрелых клетках миелоидного ростка, моноцитах и дендритных клетках, имеющих моноцитарное происхождение [29, 30]. М. Narducci и соавт. (2000) показали, что экспрессия TCL-1 может наблюдаться в неопухолевых В-лимфоцитах и ПДК [30, 31]. Полученные данные о наличии популяций ПДК с имеющейся и отсутствующей экспрессией

TCL-1 подтверждают существование фенотипически гетерогенных подгрупп.

Заключение

Метод последовательного иммуногистохимического окрашивания SIMPLE показал, что CD123-позитивные клетки в пораженных лимфатических узлах при БКФ имеют разный иммунофенотип при сходной морфологии. Для выявления возможной связи экспрессии MNDA, CD68 и TCL-1 с линейной принадлежностью ПДК к лимфоидному или миелоидному росту необходимы дальнейшие морфологические и молекулярно-генетические исследования.

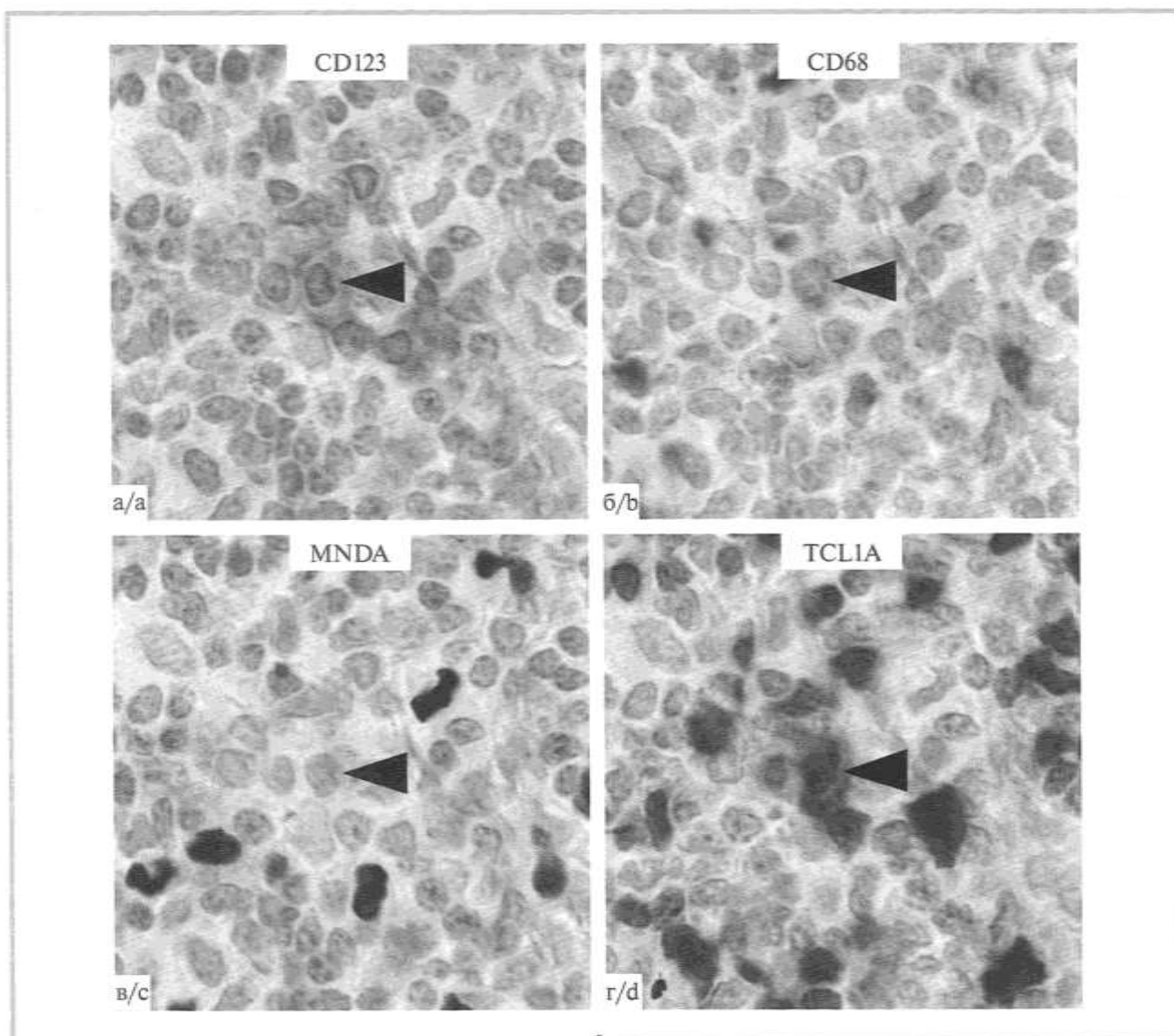


Рис. 5. Популяции CD123-позитивных клеток, выявленные с использованием SIMPLE, стрелка — субпопуляция №3 (CD123+/CD68+/MNDA–/TCL1A+).

ИГХ-реакция с: а — CD123; б — CD68; в — MNDA; г — TCL1A, ×950.

Fig. 5. CD123 positive cell populations detected using SIMPLE, arrow — Subpopulation No. 3 (CD123+/ CD68+/ MNDA–/ TCL1A+).

IHC-reaction with: a — CD123; b — CD68; c — MNDA; d — TCL1A, ×950.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.Н.С., Ю.А.К.
Сбор и обработка материала — И.Н.С., З.П.А.
Написание текста — И.Н.С., З.П.А.

Редактирование — Ю.А.К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ковригина А.М. Сравнительная патоморфологическая характеристика изменений в лимфатических узлах при болезни Кикучи—Фуджимото и аутоиммунных заболеваниях, протекающих с лимфаденопатией (собственные данные). *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):80-90.
Kovrigina AM. Comparative pathomorphology of lymph node changes in Kikuchi- Fujimoto and autoimmune diseases with lymphadenopathy: own experience. *Clinical Oncohematology=Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(1):80-90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-1-80-90>
2. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn*. 1972;35:379-380.

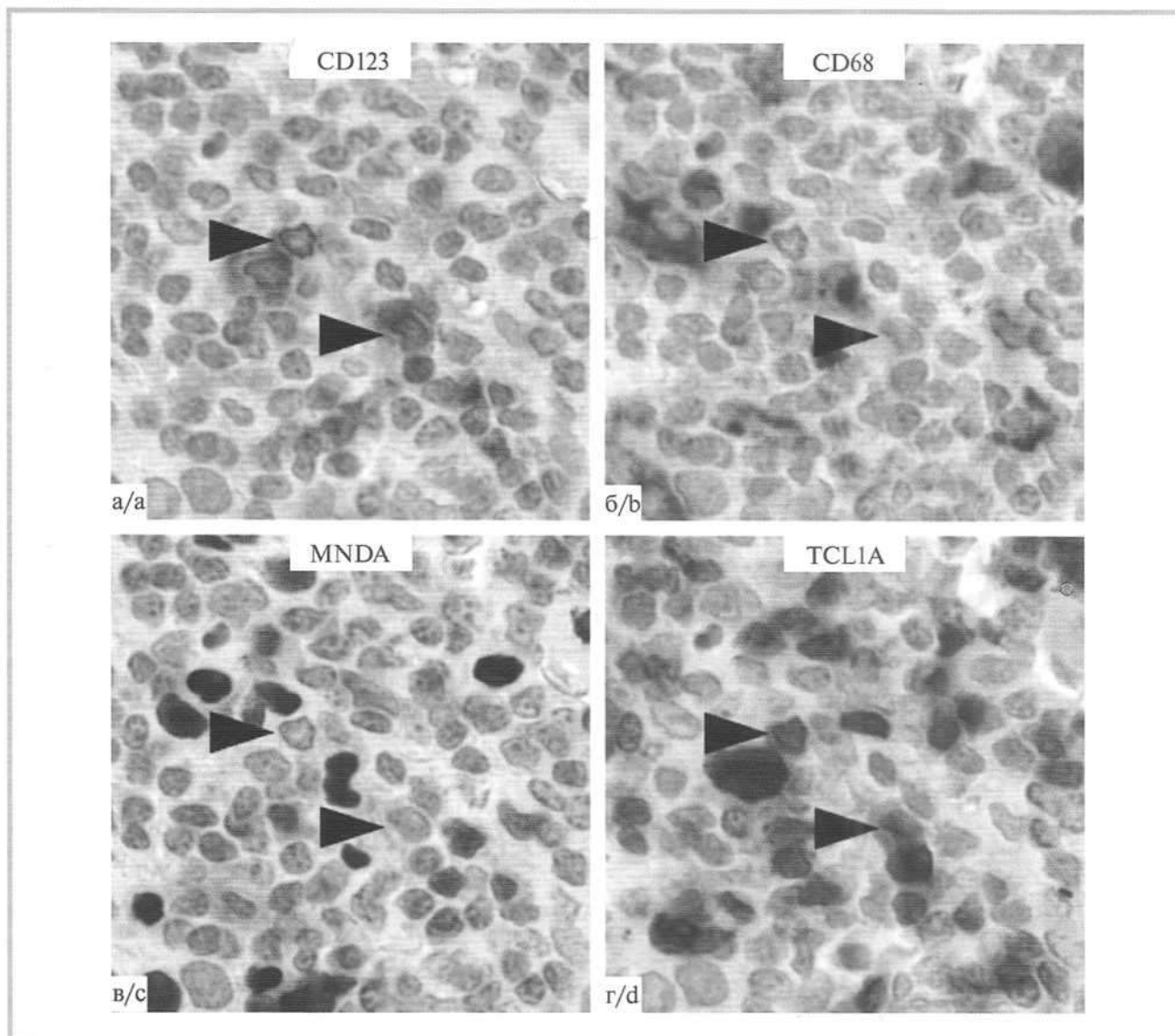


Рис. 6. Популяции CD123-положительных клеток, выявленные с использованием SIMPLE, стрелка — субпопуляция №4 (CD123+/CD68-/MNDA-/TCL1A+).

ИГХ-реакция с: а — CD123; б — CD68; в — MNDA; г — TCL1A, ×950.

Fig. 6. CD123 positive cell populations detected using SIMPLE, arrow — Subpopulation No. 4 (CD123+/CD68-/MNDA-/TCL1A+).

IHC-reaction with: a — CD123; b — CD68; c — MNDA; d — TCL1A, ×950.

- Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathologic entity. *Naika*. 1972;20: 920-927.
- Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(3):219-231. <https://doi.org/10.1097/00000478-199403000-00001>
- Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(7):798-809. <https://doi.org/10.1097/00000478-199507000-00008>
- Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 1988;5:329-345.
- Susheelan V, Thambi R, Mathew S. Kikuchi's disease: A study of 96 cases over a 12-year period. *Saudi J Health Sci*. 2016;5:134-137. <https://doi.org/10.4103/2278-0521.195818>
- Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(2):115-123.
- Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, Raffeld M, Jaffe ES. An investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto disease: lack of evidence for Epstein-Barr virus or human herpesvirus type 6 as the causative agents. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118:41-48.
- Cuglievan B, Miranda RN. Kikuchi-Fujimoto disease. *Blood*. 2017;129(7):917. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-736413>
- Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, Meyer O, Rapp C, Deligny C, Godeau B, Aslangul E, Lambotte O, Papo T, Pouchot J, Hamidou M, Bachmeyer C, Hachulla E, Carmoi T, Dhote R, Gerin M, Mekinian A, Stirnemann J,

- Charlotte F, Farge D, Molina T, Fain O. Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(24):372-382. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000220>
12. Ohshima K, Haraoka S, Takahata Y, Takada H, Tsutsumi K, Suzuki K, Suzumiya J, Kikuchi M. Interferon-gamma, interleukin-18, monokine induced by interferon-gamma and interferon gamma-inducible protein-10 in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(5):1115-1120. <https://doi.org/10.1080/10428190290021641a>
 13. Pai SA, Naresk KN, Soman CS, Borges AM. Pseudolymphomatous phase of Kikuchi-Fujimoto disease. *Indian J Cancer*. 1998;35(3):119-128.
 14. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(6):514-523. <https://doi.org/10.1097/0000478-199006000-00002>
 15. Zola H, Swart B, Nicholson I, Voss E. *Leukocyte and stromal cell molecules: The CD markers*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2007.
 16. Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):471-485. <https://doi.org/10.1038/nri3865>
 17. Swiecki M, Colonna M. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunol Rev*. 2010;234(1):142-162. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00881.x>
 18. Finotti G, Tamassia N, Cassatella MA. Interferon-lambdas and plasmacytoid dendritic cells: A close relationship. *Front Immunol*. 2017;8:1015. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01015>
 19. Pelayo R, Hirose J, Huang J, Garrett KP, Delogu A, Busslinger M, Kincade PW. Derivation of 2 categories of plasmacytoid dendritic cells in murine bone marrow. *Blood*. 2005;105(11):4407-4415. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2529>
 20. Sathe P, Vremec D, Wu L, Corcoran L, Shortman K. Convergent differentiation: myeloid and lymphoid pathways to murine plasmacytoid dendritic cells. *Blood*. 2013;121(1):11-19. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-413336>
 21. Reizis B, Bunin A, Ghosh HS, Lewis KL, Sisirak V. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:163-183. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101345>
 22. Shigematsu H, Reizis B, Iwasaki H, Mizuno S, Hu D, Traver D, Leder P, Sakaguchi N, Akashi K. Plasmacytoid dendritic cells activate lymphoid-specific genetic programs irrespective of their cellular origin. *Immunity*. 2004;21(1):43-53. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.06.011>
 23. Wang YH, Liu YJ. Mysterious origin of plasmacytoid dendritic cell precursors. *Immunity*. 2004;21(1):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.003>
 24. Yang GX, Lian ZX, Kikuchi K, Moritoki Y, Ansari AA, Liu YJ, Ikehara S, Gershwin ME. Plasmacytoid dendritic cells of different origins have distinct characteristics and function: studies of lymphoid progenitors versus myeloid progenitors. *J Immunol*. 2005;175(11):7281-8287. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.11.7281>
 25. Pulendran B, Banchereau J, Burkeholder S, Kraus E, Guinet E, Chalouni C, Caron D, Maliszewski C, Davoust J, Fay J, Palucka K. Flt3-ligand and granulocyte colony-stimulating factor mobilize distinct human dendritic cell subsets in vivo. *J Immunol*. 2000;165(1):566-572. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.1.566>
 26. Fogg DK, Sibon C, Miled C, Jung S, Aucouturier P, Littman DR, Cumano A, Geissmann F. A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells. *Science*. 2006;311(5757):83-87. <https://doi.org/10.1126/science.1117729>
 27. Rodrigues PF, Alberti-Servera L, Eremin A, Grajales-Reyes GE, Ivanek R, Tussiwand R. Distinct progenitor lineages contribute to the heterogeneity of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol*. 2018;19(7):711-722. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0136-9>
 28. Petrella T, Meijer CJ, Dalac S, Willemze R, Maynadie M, Machet L, Casasnovas O, Vergier B, Teitell MA. TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(2): 307-313. <https://doi.org/10.1309/0QPP-AVTU-PCV9-UCLV>
 29. Pekarsky Y, Hallas C, Croce CM. The role of TCL1 in human T-cell leukemia. *Oncogene*. 2001;20(40):5638-5643. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204596>
 30. Narducci MG, Pescarmona E, Lazzeri C, Signoretti S, Lavinia AM, Remotti D, Scala E, Baroni CD, Stoppacciaro A, Croce CM, Russo G. Regulation of TCL1 expression in B- and T-cell lymphomas and reactive lymphoid tissues. *Cancer Res*. 2000;60(8):2095-2100. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/8/2095>
 31. Herling M, Teitell MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood*. 2003;101(12):5007-5009. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3297>

Поступила 16.04.2021

Received 16.04.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Неблагоприятный исход течения гигантской аневризмы позвоночной артерии. Клиническое наблюдение и обзор литературы

© С.А. ГОРОШЕНКО, Д.А. СИТОВСКАЯ, А.Е. ПЕТРОВ, Л.В. РОЖЧЕНКО, М.И. ХРИСТОФОРОВА, К.А. САМОЧЕРНЫХ

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

РЕЗЮМЕ

Цель данной публикации — демонстрация неблагоприятного естественного течения гигантской аневризмы позвоночной артерии, анализ литературы, а также описание гистопатологических особенностей данной патологии.

Ключевые слова: гигантская аневризма, позвоночная артерия, вертебробазиллярный бассейн.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Горошенко С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7297-3213>
Ситовская Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>
Петров А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-3112-6584>
Рожченко Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0974-460X>
Христофорова М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2391-8212>
Самочерных К.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5295-4912>
Автор, ответственный за переписку: Горошенко С.А. — e-mail: goroshchenkos@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Горошенко С.А., Ситовская Д.А., Петров А.Е., Рожченко Л.В., Христофорова М.И., Самочерных К.А. Неблагоприятный исход течения гигантской аневризмы позвоночной артерии. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Архив патологии*. 2021;83(4):45–51. <https://doi.org/10.17116/patol20218304145>

Unfavorable outcome of giant vertebral artery aneurysm. Clinical case and literature review

© S.A. GOROSHCHENKO, D.A. SITOVSKAYA, A.E. PETROV, L.V. ROZHCHENKO, M.I. KHRISTOFOROVA, K.A. SAMOCHERNYKH

Prof. A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, Branch, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To demonstrate the unfavorable natural course and prognosis of giant vertebral artery aneurysm, to analyze the literature, and to conduct a postmortem histopathological study of the features of this disease.

Keywords: giant aneurysm, vertebral artery, vertebrobasilar system.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Goroshchenko S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7297-3213>
Sitovskaya D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>
Petrov A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-3112-6584>
Rozhchenko L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0974-460X>
Khristoforova M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2391-8212>
Samochernykh K.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5295-4912>
Corresponding author: Goroshchenko S.A. — e-mail: goroshchenkos@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Goroshchenko SA, Sitovskaya DA, Petrov AE, Rozhchenko LV, Khristoforova MI, Samochernykh KA. Unfavorable outcome of giant vertebral artery aneurysm. Clinical case and literature review. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2021;83(4):45–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304145>

Гигантские аневризмы сосудов головного мозга составляют в среднем 5% (от 3 [1] до 13,5% [2]) от всех внутричерепных аневризм, при этом клиническая картина чаще

проявляется у пациентов 40–70 лет, хотя заболевание может возникнуть в любом возрасте [3–5]. В опубликованных сериях аутопсий частота выявления гигантских анев-

ризм колеблется от 4,7 [6] до 6,7% от всех внутричерепных аневризм [7]. В большинстве публикаций указывается, что чаще гигантские аневризмы развиваются у женщин (соотношение 3:1 [8]), однако это соотношение изменяется в обратную сторону при аневризмах задней циркуляции. Гигантские аневризмы чаще встречаются у детей, чем у взрослых [9, 10].

По данным А. Amacher и соавт. [11], выявляемость гигантских аневризм вертебробазилярной локализации составляет 45,5% (15 из 32 описанных пациентов).

Развитие клинической картины наиболее характерно для возраста 40–70 лет [12, 13]. Известно, что гигантские аневризмы вертебробазилярного бассейна характеризуются плохим прогнозом при естественном течении, несмотря на то, что они не так часто проявляются кровоизлиянием, как аневризмы меньшего размера. Это обусловлено компрессией жизненно важных структур, расположенных в анатомически тесной области — задней черепной ямке [14–16].

Цель настоящей публикации — описание случая неблагоприятного течения гигантской аневризмы вертебробазилярного бассейна.

Клинический случай

Пациентка 63 лет в 2009 г. перенесла верифицированное кровоизлияние, осложненное развитием ангиоспазма в бассейне правой задней мозговой артерии. При выполнении церебральной ангиографии выявлена крупная аневризма нижней развилки основной артерии (рис. 1).

В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в 2 этапа выполнена тотальная эмболизация аневризмы микроспиральями.

В 2010 г. в РНХИ через полгода после первого этапа лечения выполнен второй этап эмболизации аневризмы микроспиральями, радикально выключивший аневризм из кровотока.

В течение 6 лет пациентка не проходила рекомендованного контрольного ангиографического обследования и лишь при появлении клиники гипертензионно-гидроцефального синдрома обратилась в РНХИ. По данным КТ головного мозга выявлены признаки декомпенсированной постгеморрагической гидроцефалии.

При контрольной ангиографии выявлен рецидив аневризмы, которая приняла фузиформный характер, полностью разрушающий несущие аневризму сегменты обеих позвоночных артерий в области их слияния, общие размеры аневризмы увеличились до гигантских (>25 мм), установлена компрессия ликворопроводящих путей с развитием окклюзионной декомпенсированной тривентрикулярной гидроцефалии, в связи с чем пациентке по жизненным показаниям выполнена вентрикулоперитонеостомия в правой точке Кохера. В послеоперационном периоде отмечен регресс гипертензионно-гидроцефальной симптоматики.

Еще через 4 года, в 2020 г., у пациентки развилось повторное паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние с распространением крови в III и боковые желудочки.

Несмотря на проводимое лечение, пациентка умерла на 4-е сутки после госпитализации.

Проведено патоморфологическое исследование. При аутопсии на базальной поверхности головного мозга в области слияния позвоночных артерий в основную артерию выявлена гигантская аневризма неправильной формы с неровной поверхностью (рис. 2) размером 6,2×3,2×1,9 см. В прилежащих к аневризме тканях головного мозга отмеча-

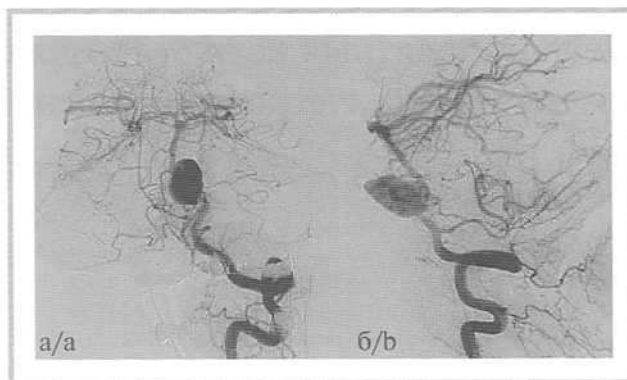


Рис. 1. Крупная аневризма области слияния позвоночных артерий. Вертебральная ангиография.

а — прямая проекция; б — боковая проекция.

Fig. 1. A large aneurysm at the junction of the vertebral arteries. Vertebral angiography.

а — a frontal view; б — a lateral view.

ются их умеренное размягчение, выраженная деформация продолговатого мозга, моста и полушарий мозжечка, атрофия от давления. В субарахноидальном пространстве в области цистерн — также небольшие скопления свертков крови (см. рис. 2, а). Выявлены следы старых кровоизлияний — мягкие мозговые оболочки основания головного мозга прокрашены гемосидерином (см. рис. 2, а). На горизонтальном разрезе в просвете боковых желудочков темно-красные эластичные свертки крови. Головной мозг дряблый, с признаками умеренно выраженного отека. На разрезе в просвете аневризматического мешка слоистые тромботические массы, обтурирующие просвет, плотно припаянные к стенке аневризмы. Также в стенке аневризматического мешка и в тромботических массах выявлены равномерно расположенные металлические спирали (рис. 2, г, д).

При гистологическом исследовании аневризмы установлено, что в тромботических массах, плотно прилежащих к гиалинизированной стенке, развился массивный кальциноз (рис. 3, а, б), в то время как в полости аневризмы признаки организации тромба отсутствовали, и субстратом тромба явились некротизированные белковые массы. Источником повторного кровоизлияния стала диссекция (расслоение) с отрывом внутреннего слоя и формированием внутрестеночного кровоизлияния (рис. 3, в).

При гистологическом исследовании зоны слияния позвоночных артерий в основную артерию отмечено, что вследствие перераспределения кровотока в артериальном круге большого мозга и редукции кровотока в позвоночных артериях в их стенке выявлена гиперплазия интимы за счет фиброэластической пролиферации, гиперэластоза с образованием новых внутренних эластических мембран (рис. 4, а, б). Исходная внутренняя эластическая мембрана имеет гофрированный ход. Также в стенке артерий выявлены дистрофические изменения в виде миофиброза и склероз внутренней эластической мембраны (рис. 4, в).

При гистологическом исследовании прилежащего мозгового вещества в области височной доли выявлены выраженное резкое нарушение citoархитектоники коры в виде полного отсутствия нейронов, клеточный глиоз, разреженные нейропила, формирование розенталевской дистрофии отростков и тел клеток — утолщенных пилоидных структур. Стенка аневризматического мешка гиалинизирована,

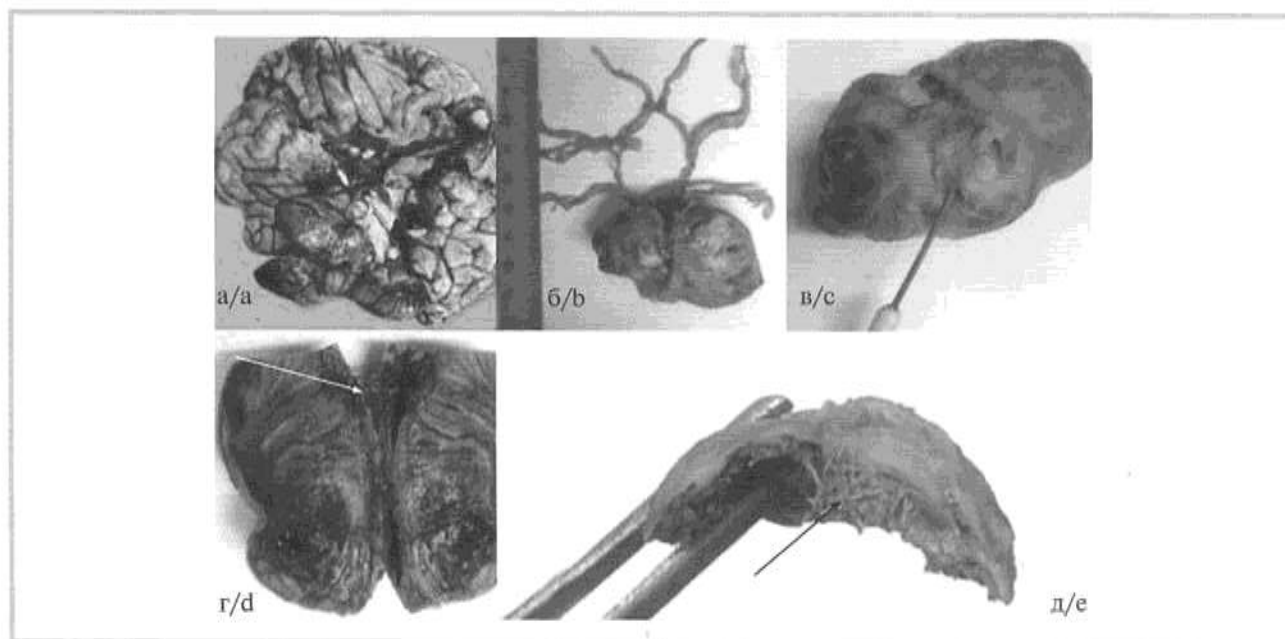


Рис. 2. Макропрепарат головного мозга и аневризмы.

а — базальная поверхность головного мозга. Аневризматический мешок основной артерии размером $6,2 \times 3,2 \times 1,9$ см. Мягкие мозговые оболочки прокрашены гемосидерином; б — артериальный круг большого мозга, гигантская аневризма основной артерии; в — препарат аневризмы основной артерии. В просвет позвоночной артерии введен игольчатый зонд, что демонстрирует вовлеченность позвоночных артерий в структуру аневризматического мешка; г — аневризматический мешок, вид на разрезе. В просвете обтурирующие тромбы разной давности, формирующие слоистый рисунок, содержащие металлические спирали (стрелка); д — фрагмент стенки аневризмы с организованной частью тромба, содержащей спирали (стрелка).

Fig. 2. Gross specimens of the brain and aneurysm.

а — basal surface of the brain. The aneurysmal sac of the basilar artery measures $6.2 \times 3.2 \times 1.9$ cm. The meninges are stained with hemosiderin; б — the cerebral arterial circle; giant basilar artery aneurysm; в — basilar artery aneurysm specimen. A needle probe is inserted into the lumen of the vertebral artery, which demonstrates the involvement of the vertebral arteries in the structure of the aneurysmal sac; д — aneurysmal sac, a sectional view. In the lumen there are obstructing blood clots of different ages, which form a layered pattern and contain metal coils (arrow); е — An aneurysm wall fragment with the organized part of the thrombus containing coils (arrow).

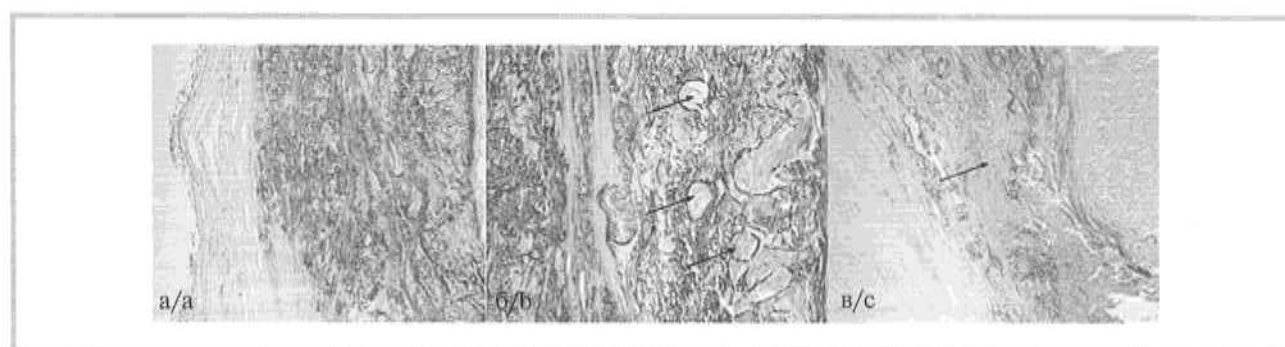


Рис. 3. Морфологическая характеристика стенки аневризмы.

а — гиалинизированная стенка аневризмы с прилегающим кальцинированным тромбом в зоне установленных спиралей, $\times 100$; б — то же при большом увеличении (место стояния спиралей указано стрелками), $\times 200$; в — зона разрыва представлена диссекцией стенки аневризмы с надрывом внутренней оболочки и формированием интравентрикулярного кровоизлияния (стрелка), $\times 100$; а—в — окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Morphological characteristics of the aneurysm wall.

а — the hyalinized aneurysm wall with an adjacent calcified thrombus in the area of the installed spirals, $\times 100$; б — the same is true at high magnification (the location of the spirals is indicated by an arrow), $\times 200$; в — the rupture zone is represented by aneurysm wall dissection with a tear in the tunica intima and with formation of intramural hemorrhage (arrow), $\times 100$; а—в — H&E.

на границе с мозговым веществом умеренная лимфоцитарная инфильтрация (рис. 5, а, б). В области моста также выраженные нарушения его цитоархитектоники в виде очагов выпадения нейронов в ядрах. Нейроны с дистрофическими

изменениями и выраженным перинуклеарным липофузином; отмечены формирование большого количества клеток-теней, явления сателлитоза и нейрофагии. Белое вещество разрежено, с умеренно выраженным клеточным

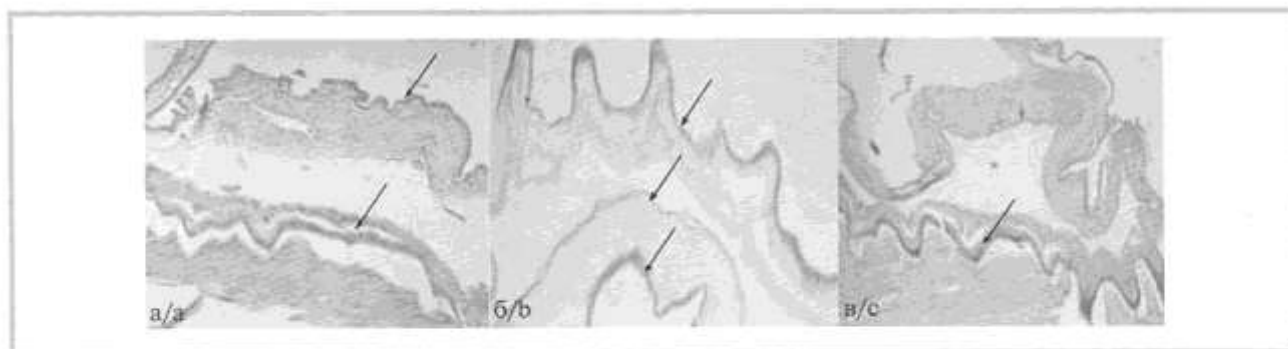


Рис. 4. Гистологические изменения области устья аневризмы.

а — гиперплазия интимы с новообразованной внутренней эластической мембраной (верхняя стрелка) в зоне редуцированного кровотока в позвоночных артериях (исходная внутренняя эластическая мембрана — нижняя стрелка), окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — мультипликация стенки позвоночных артерий с формированием новых, циркулярно расположенных, внутренних эластических мембран (стрелки), окраска орсеином, $\times 200$; в — склероз внутренней эластической мембраны позвоночной артерии (стрелка), окраска по Ван-Гизону, $\times 100$.

Fig. 4. Histological changes in the area of the aneurysm orifice.

а — intimal hyperplasia with a newly formed internal elastic lamina (superior arrow) in the area of reduced blood flow in the vertebral arteries (original internal elastic lamina) (inferior arrow), $\times 100$; б — multiplication of vertebral artery walls with the formation of new, circularly arranged, internal elastic laminae (arrows), orcein staining, $\times 200$; в — sclerosis of the internal elastic lamina of the vertebral artery (arrow), van Gieson staining, $\times 100$.

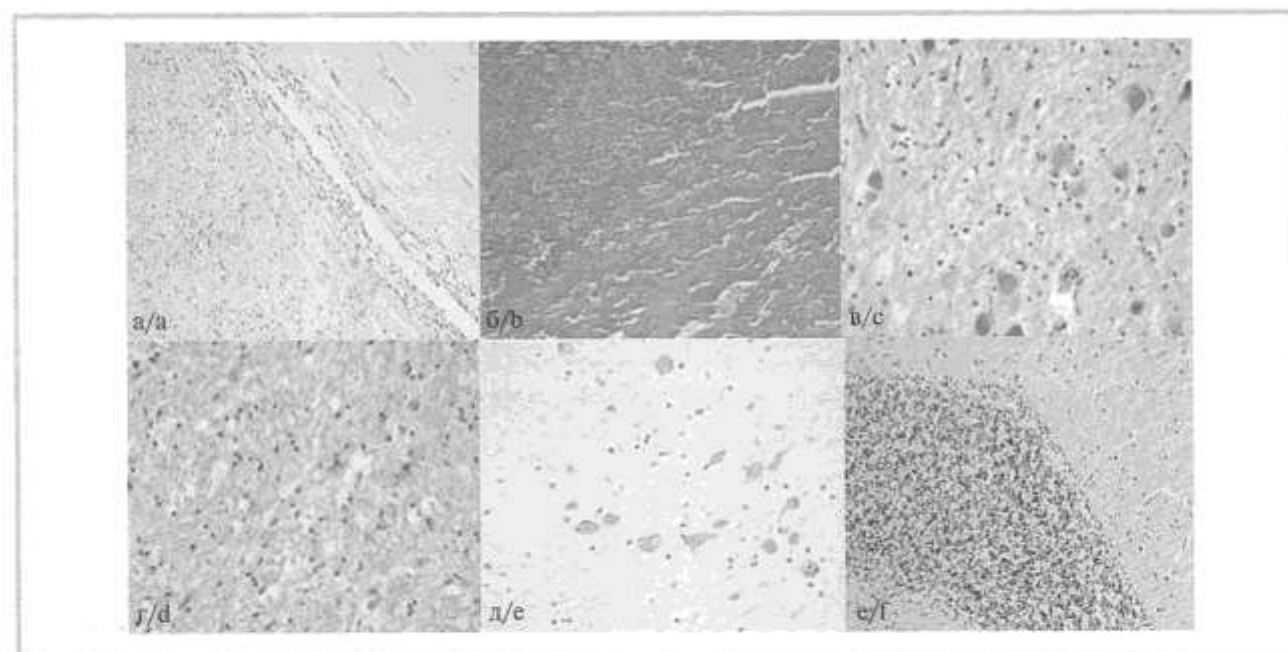


Рис. 5. Гистологические изменения прилежащего к аневризме мозгового вещества.

а — височная доля, прилегающая к стенке аневризмы. Отсутствие структурных элементов коры височной доли, розенталевская дистрофия нейромпилия, клеточный глиоз, лимфоцитарная инфильтрация стенки аневризмы в зоне контакта с мозговым веществом; б — гиалинизированная стенка аневризмы, отсутствие организации тромба, окраска по Ван-Гизону; в — в области продолговатого мозга нарушения цитоархитектоники в виде выпадения нейронов, клетки-тени, дегенеративные тельца, гиалиновые капли; г — в белом веществе продолговатого мозга разрежение нейромпилия, диффузно-лежащие амилоидные тельца, скопление зерен гемосидерина; д — большое количество клеток-теней в ядрах продолговатого мозга, в сохранившихся нейронах агрегация субстанции Ниссля с формированием перимембранных глыбок, окраска по Ниссля; е — крупные очаги выпадения клеток Пуркинье в полушариях мозжечка, атрофия зернистого слоя; а, б, г, е — окраска гематоксилином и эозином; а, б, е — $\times 200$; в, г, д — $\times 400$.

Fig. 5. Histological changes in the adjacent medulla.

а — the temporal lobe adjacent to the aneurysm wall; no structural elements in the temporal cortex; Rosenthal neuropil dystrophy; cellular gliosis; lymphocytic infiltration of the aneurysm wall in the area of contact with the medulla; б — the hyalinized aneurysm wall; no thrombus organization, van Gieson staining; в — in the region of the medulla oblongata, there are cytoarchitectonic disorders as loss of neurons; ghost cells; degeneration bodies; hyaline droplets; д — in the white matter of the medulla oblongata, there is neuropil rarefaction, diffusely lying amyloid bodies; accumulation of hemosiderin grains; е — a large number of ghost cells in the nuclei of the medulla oblongata; in the preserved neurons, there is aggregation of Nissl's substance with the formation of perimembranous lumps. Nissl's staining, $\times 400$; ф — large foci of loss of Purkinje cells in the cerebellar hemispheres; atrophy of the granular layer; а, в, г, е — H&E; а, б, ф — $\times 200$; в, г, д — $\times 400$.

глиозом. Наиболее грубые изменения обнаружены в структурах продолговатого мозга, где выявлены крупные очаги выпадения нейронов в ядрах, вплоть до полного их опустошения, установлены дистрофические изменения нейронов, большое количество клеток-теней (рис. 5, в). В белом веществе разрежение нейрональной структуры с формированием спонгиозных структур, большое количество диффузно-расположенных амилоидных телец, скопление зерен гемосидерина (рис. 5, г). При окраске по Нисслю в нейронах продолговатого мозга отмечена агрегация субстанции Ниссля с перимембранозным формированием глыбок (рис. 5, д). При исследовании мозжечка выявлены крупные очаги выпадения клеток Пуркинье и атрофия зернистого слоя (рис. 5, е).

Таким образом, смерть пациентки наступила в результате повторного субарахноидально-вентрикулярного кровоизлияния с последующим формированием отека и дислокации головного мозга. Однако прогрессирование атрофических и дегенеративных процессов в функционально значимых структурах ствола могло иметь самостоятельную роль в танатогенезе.

Обсуждение

Веретенообразные аневризмы возникают из-за расширения всей окружности артериальной стенки. Классически считается, что их формирование во многом обусловлено следствием развивающегося атеросклероза или неатеросклеротических заболеваний соединительной ткани, таких как синдром Элерса—Данло или эластическая псевдоксантома. Однако, по данным С. Drake и соавт. [17], из 120 пациентов с фузиформными аневризмами только у 6 они были атеросклеротическими, и лишь у 3 имелась артериопатия [17].

Веретенообразная дилатация основной артерии может вызвать локальную компрессию структур ствола головного мозга и черепных нервов [16], а также ишемию ствола мозга вследствие компрессии или деформации перфорантных артерий, питающих ствол мозга [18—21]. Описаны случаи увеличения размеров аневризмы с течением времени [14, 22]. Отсутствие своевременной хирургической реконструкции несущей аневризму артерии влечет за собой увеличение аневризмы в размерах и усиление клинических проявлений масс-эффекта [23—25].

В имеющейся литературе подчеркивается неблагоприятное естественное течение гигантских аневризм, сопровождающееся высокой летальностью. По данным С. Drake и соавт. [17], летальность у пациентов с неоперированными гигантскими аневризмами составила 66% в течение 2 лет и 80% — 5 лет. Для аневризм, расположенных в задних отделах виллизиева круга, летальность достигает 100% в течение 5 лет. Наиболее частой причиной смерти является разрыв аневризмы [26].

Как продемонстрировано в исследовании ISUIA, размер и расположение аневризмы являются главными факторами риска для формирования ее разрыва, при этом совокупный риск кровоизлияния из гигантских аневризм передней циркуляции составляет 40% за 5 лет, а для задней циркуляции — 50% [26—28]. Выделяют два механизма разрыва стенки аневризмы [29]: сквозной, в области дна аневризматического мешка, и разрыв через расслаивающее кровоизлияние (обычно встречается в области входа в аневризму), когда имеет место расслоение стенки аневризмы кровяными массами и формируется плоская внутрстеночная гематома, распространяющаяся к куполу и в стороны от места

надрыва по всей сфере аневризматического мешка или на отдельных участках. Когда в определенном месте (чаще в области дна) происходит разрыв наружного листка стенки, кровь начинает просачиваться в субарахноидальное пространство. Предполагается, что описанный вариант разрыва (через расслоение, когда входное отверстие не совпадает с выходным) обуславливает медленное нарастание клинической симптоматики, что сопровождается менее значительной деструкцией мозгового вещества. При первом варианте (сквозной дефект, струя крови, отсутствие демпфирования) события развиваются более стремительно, больные, минуя I и II степень тяжести по Hunt и Hess, сразу впадают в сопор или кому (IV и V степень); происходят грубые повреждения мозга вплоть до прорыва кровяных масс в желудочковую систему. Уровень смертности, связанной с хирургическим лечением, также достаточно высок — от 16 до 63% [18, 19, 30, 31]. По данным J. Dengler и соавт. [32], исходы лечения были гораздо лучше у оперированных пациентов, чем в группе больных, получавших консервативное лечение: летальность в течение 1 года после микрохирургического лечения составила 36% и после внутрисосудистой операции — 39%, в то время как в группе консервативного лечения все 100% пациентов умерли. Ежегодный риск повторного разрыва аневризмы после проведенного внутрисосудистого лечения отмечался у 2% пациентов, кровоизлияния после микрохирургического лечения встречались реже.

Специально для оценки риска возможного кровоизлияния была создана шкала PHASES (population, hypertension, age, size of aneurysm, earlier SAH from another aneurysm, site of aneurysm). Эта шкала подчеркивает критическую важность размера аневризмы как фактора риска. Так, если размер аневризмы >20 мм, то риск повторного кровоизлияния более чем в 2,5 раза превышает таковой при аневризме задней циркуляции и более чем в 10 раз увеличивается риск внутримозгового кровоизлияния у больных с нелеченной артериальной гипертензией [27].

J. Dengler и соавт. [32] утверждают, что наличие масс-эффекта гигантской аневризмы практически не имеет значения для прогнозирования летального исхода. Тем не менее, по данным N. Etminan и соавт. (UIATS, 2015), выявленный масс-эффект играет важную роль в прогнозировании исхода заболевания [33].

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует, вероятнее всего, закономерный неблагоприятный исход лечения гигантской аневризмы позвоночной артерии у пациентки 63 лет, обусловленный особенностями социального поведения, которое исключило возможность полностью использовать современные высокотехнологичные способы хирургического лечения этой патологии. В связи с этим результат был предопределен рисками естественного течения заболевания, имеющего все предикторы неблагоприятного развития (возраст, размер и локализацию аневризмы). Отчетливое понимание механизмов, определяющих естественное течение гигантских аневризм вертебробазиллярного бассейна, и рисков отсутствия своевременного современного хирургического лечения, позволит в дальнейшем оптимизировать результаты лечения пациентов с этой сложнейшей патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Onuma T, Suzuki J. Surgical treatment of giant intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1979;51(1):33-36. <https://doi.org/10.3171/jns.1979.51.1.0033>
- Symon L, Vajda J. Surgical experiences with giant intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1984;61(6):1009-1028. <https://doi.org/10.3171/jns.1984.61.6.1009>
- Choi IS, David C. Giant intracranial aneurysms: development, clinical presentation and treatment. *Eur J Radiol.* 2003;46(3):178-194. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(03)00090-1)
- Schubiger O, Valavanis A, Wichmann W. Growth-mechanism of giant intracranial aneurysms; demonstration by CT and MR imaging. *Neuroradiology.* 1987;29(3):266-271. <https://doi.org/10.1007/BF00451765>
- Morley TP, Barr HW. Giant intracranial aneurysms: diagnosis, course, and management. *Clin Neurosurg.* 1969;16:73-94. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/16.cn_suppl_1.73
- McCormick WF, Acosta-Rua GJ. The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study. *J Neurosurg.* 1970;33(4):422-427. <https://doi.org/10.3171/jns.1970.33.4.0422>
- Stehbens WE. Autopsy rates in Australian hospitals and appraisal of the postmortem examination. *Med J Aust.* 1974;1(13):479-488. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1974.tb50848.x>
- Lawton MT, Spetzler RF. Surgical strategies for giant intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin N Am.* 1998;9(4):725-742.
- Meyer FB, Sundt TM Jr, Fode NC, Morgan MK, Forbes GS, Melling JF. Cerebral aneurysms in childhood and adolescence. *J Neurosurg.* 1989; 70(3):420-425. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.3.0420>
- Roche JL, Choux M, Czorny A, Dhellemmes P, Fast M, Frerebeau P, Lapras C, Sautreaux JL. Intracranial arterial aneurysm in children. A cooperative study. Apropos of 43 cases. *Neurochirurgie.* 1988;34(4):243-251.
- Amacher AL, Drake CG, Ferguson GG. Posterior circulation aneurysms in young people. *Neurosurgery.* 1981;8(3):315-320. <https://doi.org/10.1227/00006123-198103000-00003>
- Ponce FA, Spetzler RF, Han PP, Wait SD, Killory BD, Nakaji P, Zabramski JM. Cardiac standstill for cerebral aneurysms in 103 patients: an update on the experience at the Barrow Neurological Institute. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):877-884. <https://doi.org/10.3171/2010.9.JNS091178>
- Lv X, Jiang C, Li Y, Yang X, Wu Z. Treatment of giant intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol.* 2009;15(2):135-144. <https://doi.org/10.1177/159101990901500201>
- Sharma S. Evolution of giant P2-posterior cerebral artery aneurysm over 16 years: saccular to serpentine. A case report. *Neuroradiol J.* 2009;22(5):605-611. <https://doi.org/10.1177/197140090902200514>
- Türe U, Elmaci I, Ekinici G, Pamir MN. Totally thrombosed giant P2 aneurysm: a case report and review of literature. *J Clin Neurosci.* 2003;10(1):115-120. [https://doi.org/10.1016/s0967-5868\(02\)00276-x](https://doi.org/10.1016/s0967-5868(02)00276-x)
- Горошенко С.А., Петров А.Е., Рожченко Л.В., Благоразумова Г.П., Вязгина Е.М., Иванов А.Ю. Хирургическое лечение крупных и гигантских аневризм вертебробазилярного бассейна, проявляющихся симптоматикой компрессии ствола головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(4):32-37. Goroshchenko SA, Petrov AE, Rozhchenko LV, Blagorazumova GP, Vyazgina EM, Ivanov AY. Surgical treatment of large and giant vertebrobasilar aneurysms manifested by brainstem compression symptoms. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2018;82(4):32-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro201882432>
- Drake CG, Peerless SJ. Giant fusiform intracranial aneurysms: review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg.* 1997;87(2):141-162. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.2.0141>
- Pico F, Labreuche J, Amarenco P. Pathophysiology, presentation, prognosis, and management of intracranial arterial dolichoectasia. *Lancet Neurol.* 2015;14(8):833-845. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00089-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00089-7)
- Wolters FJ, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. Clinical course and treatment of vertebrobasilar dolichoectasia: a systematic review of the literature. *Neurol Res.* 2013;35(2):131-137. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000149>
- Del Brutto VJ, Ortiz JG, Biller J. Intracranial arterial dolichoectasia. *Front Neurol.* 2017;8:344. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00344>
- O'Shaughnessy BA, Getch CC, Bendok BR, Parkinson RJ, Batjer HH. Progressive growth of a giant dolichoectatic vertebrobasilar artery aneurysm after complete Hunterian occlusion of the posterior circulation: case report. *Neurosurgery.* 2004;55(5):1228-1235. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000140990.91277.85>
- Yoshimura S, Nishimura Y, Andhoh T. Giant serpentine aneurysm followed up for more than 10 years: report of a case and review of the literature. *No Shinkei Geika.* 1994;22(2):179-183.
- Iihara K, Murao K, Sakai N, Soeda A, Ishibashi-Ueda H, Yutani C, Yamada N, Nagata I. Continued growth of and increased symptoms from a thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping: The role of vasa vasorum. *J Neurosurg.* 2003;98:407-413. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.2.0407>
- Ross IB, Weill A, Piotin M, Moret J. Endovascular treatment of distally located giant aneurysms. *Neurosurgery.* 2000;47(5):1147-1152. <https://doi.org/10.1097/00006123-200011000-00025>
- Ross IB, Weill A, Piotin M, Moret J. Endovascular treatment of distally located giant aneurysms. *Neurosurgery.* 2008;62(6 suppl 3):1354-1360. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000333800.51962.66>
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103-110. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13860-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13860-3)
- Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):59-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1)
- International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med.* 1998;339(24):1725-1733. Erratum in *N Engl J Med.* 1999;340(9):744. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812103392401>
- Медведев Ю.А., Матко Д.Е. Аневризмы и пороки развития сосудов головного мозга. Т. 1. СПб.: РНХИ; 1993. Medvedev YuA, Matsko DE. Aneurizmy i poroki razvitiya sosudov golovnogo mozga. Vol. 1. SPb.: RNKhI; 1993. (In Russ.).
- Yu YL, Moseley IF, Pullicino P, McDonald WI. The clinical picture of ectasia of the intracerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1982;45(1):29-36. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.1.29>

31. Anson JA, Lawton MT, Spetzler RF. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. *J Neurosurg.* 1996;84(2):185-193.
<https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.2.0185>
32. Dengler J, Rüfenacht D, Meyer B, Rohde V, Endres M, Lengga P, Uttinger K, Rücker V, Wostrack M, Kursumovic A, Hong B, Mielke, Schmidt NO, Burkhardt J-K, Bijlenga P, Boccardi E, Cognard C, Heuschmann PU, Vajkoczy P. Giant intracranial aneurysms: natural history and 1-year case fatality after endovascular or surgical treatment. *J Neurosurg.* 2019;134(1):49-57.
<https://doi.org/10.3171/2019.8.JNS183078>
33. Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, Torner JC, Derdeyn CP, Raabe A, Mocco J, Korja M, Abdulazim A, Amin-Hanjani S, Al-Shahi Salman R, Barrow DL, Bederson J, Bonafe A, Dumont AS, Fiorella DJ, Gruber A, Hankey GJ, Hasan DM, Hoh BL, Jabbour P, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology.* 2015;85(10):881-889.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001891>

Поступила 05.02.2021

Received 05.02.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит, протекающий под маской холангиоцеллюлярной карциномы

© Т.П. НЕКРАСОВА, П.А. СТИБУЛЬ, А.В. БЕРЕСТОВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся современные данные об эпидемиологии, основных клинических проявлениях и методах диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита. Подчеркивается важность морфологического и иммуногистохимического исследований в диагностике заболевания. Описан случай диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита при исследовании операционного материала у больной с подозрением на холангиоцеллюлярную карциному ворот печени.

Ключевые слова: IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит, иммуногистохимическое исследование.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Некрасова Т.П. — <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Стрибуль П.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5179-6940>

Берестова А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1571-0852>

Автор, ответственный за переписку: Некрасова Т.П. — e-mail: petrovna257@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Некрасова Т.П., Стрибуль П.А., Берестова А.В. IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит, протекающий под маской холангиоцеллюлярной карциномы. *Архив патологии*. 2021;83(4):52–55. <https://doi.org/10.17116/patol20218304152>

IgG₄-associated sclerosing cholangitis mimicking cholangiocellular carcinoma

© Т.П. NEKRASOVA, P.A. STRIBUL, A.V. BERESTOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper presents an update on the epidemiology, main clinical manifestations, and diagnostic methods in IgG₄-associated sclerosing cholangitis. It highlights the importance of morphological and immunohistochemical studies in the diagnosis of the disease. It describes a case of diagnosing IgG₄-associated sclerosing cholangitis when examining the surgical material from a patient with suspected cholangiocellular carcinoma of the hepatic hilus.

Keywords: IgG₄-associated sclerosing cholangitis, immunohistochemical study.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Nekrasova T.P. — <https://orcid.org/0000-0001-6376-9392>

Stribul P.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5179-6940>

Berestova A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1571-0852>

Corresponding author: Nekrasova T.P. — e-mail: petrovna257@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Nekrasova TP, Stribul PA, Berestova AV. IgG₄-associated sclerosing cholangitis mimicking cholangiocellular carcinoma. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2021;83(4):52–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304152>

IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG₄-CX) относится к группе нозологий под названием «IgG₄-ассоциированные болезни» (IgG₄-АБ) [1]. Точная этиология этих заболеваний до сих пор неизвестна, однако наиболее вероятным представляется их аутоиммунный генез [2]. В подавляющем большинстве случаев в патологический процесс вовлекаются поджелудочная железа, желчные протоки (внутри- и внепеченочные) и паренхима печени, реже — слюнные железы, почки, легкие и другие органы [2, 3]. Поражение гепатобилиарной системы за-

частую является манифестным проявлением и чаще всего выражается в виде аутоиммунного панкреатита [1]. IgG₄-CX находится на втором месте по количеству наблюдений. IgG₄-ассоциированный гепатит встречается редко [1, 2].

К настоящему времени нет ни одного полномасштабного эпидемиологического исследования IgG₄-CX [2]. Согласно исследованию 2011 г., посвященному аутоиммунному панкреатиту (другому варианту IgG₄-АБ), его распространенность и заболеваемость составили 4,6 и 1,4 случая на 100 000 населения соответственно [2]. У 39% пациен-

тов был диагностирован IgG₄-CX с распространенностью и заболеваемостью 1,8 и 0,5 случая на 100 000 населения соответственно. Заболевание обычно наблюдалось в возрасте старше 50 лет, большинство пациентов мужчины [3]. У 60% больных IgG₄-CX сочетался с аутоиммунным панкреатитом, часто диагностируемым первым [1]. Скудность статистических данных является одной из насущных проблем изучения IgG₄-АБ, в частности IgG₄-CX, что требует проведения дальнейших исследований [2].

Типичные жалобы у пациентов с IgG₄-CX: пожелтение кожных покровов и слизистых оболочек, потеря массы тела, неприятные ощущения в правом подреберье, в том числе боли ноющего характера, кожный зуд [3]. Правомерным представляется суждение, что при данном заболевании по сути развивается подпеченочная желтуха (из-за сужения склерозированных желчных протоков) с характерными для нее клинико-лабораторными признаками и специфической картиной, выявляемой при магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), компьютерной томографии (КТ). Особое значение имеют не рутинные серологические исследования, а именно обнаружение повышенных уровней IgG, IgG₄ (>300 мг/дл), соотношения IgG₄/IgG (>0,24), IgG₄RNA, IgG₄/IgG₄RNA [3, 4].

Диагноз IgG₄-CX основывается на комбинации клинических проявлений, лабораторных, в том числе серологических исследований, данных инструментальной диагностики (МРТ, ЭРХПГ, КТ), результатов гистологического исследования [2, 3]. Правильный диагноз часто удается поставить лишь после выполнения биопсии печени или оперативного вмешательства, поэтому «золотым стандартом» признается морфологическое исследование [2]. Характерными гистологическими проявлениями (диагностическими критериями) являются наличие перидуктального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток с обилием IgG₄⁺-клеток (>10 IgG₄⁺-клеток в поле зрения при увеличении микроскопа в 400 раз и соотношении IgG₄⁺/IgG⁺ >0,40); очаги склероза муравьиного вида; облитерирующий фиброз [1–5]. Трудности с диагностикой IgG₄-CX могут возникать при исследовании субкапсулярных игловых биоптатов печени, так как в материале зачастую отсутствуют междольковые желчные протоки с патогномоничными изменениями или изменения в дистальных участках билиарного дерева минимальны и недостаточны для уверенного суждения. В ряде случаев вокруг желчных протоков (особенно проксимальных) формируются так называемые воспалительные псевдоопухоли, представленные разрастаниями перидуктальной соединительной ткани с замурованными участками паренхимы печени [1]. Подобные проявления затрудняют дифференциальную диагностику с проксимальной холангиоцеллюлярной карциномой (ХЦК) и не всегда являются IgG₄-ассоциированными [1, 3]. Дифференциальную диагностику также проводят с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и первичным билиарным циррозом: учитывают перидуктальный циркулярный («луковичный») склероз, дуктопению, неказеозные эпителиально-клеточные гранулемы в паренхиме и строме печени, выраженность некротических и воспалительных изменений; обязательно проводится тщательный клинико-морфологический анализ, учитывая ответ на терапию [2, 5].

Изучение данного заболевания представляется актуальным ввиду трудностей дифференциальной диагностики (с ПСХ, ХЦК и первичным билиарным циррозом) [1–3]. При этом наличие у пациентов IgG₄-CX в настоящее вре-

мя не рассматривают в качестве фактора, увеличивающего риск развития ХЦК, из-за малого количества наблюдений подобных случаев [2]. В литературе имеются два сообщения об одновременной диагностике ХЦК и IgG₄-CX и описание клинического случая развития ХЦК во время лечения предсуществующего CX [2].

Хороший ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) является характерной терапевтической особенностью IgG₄-CX, равно как и других IgG₄-АБ [2, 6]. Лечение ГК иногда комбинируют с цитостатическими препаратами, однако именно ГК (например, преднизолон) применяют в качестве стартовой терапии с их постепенной отменой при стойком улучшении состояния пациента [2]. Описано много случаев развития длительной ремиссии на фоне проводимого лечения [1, 2].

Приводим собственное наблюдение.

Пациентка С., 72 лет, предъявляла жалобы на длительно беспокоящие тяжесть, периодические боли в правом подреберье и тошноту, проходящие самостоятельно. В октябре 2016 г. случился приступ острой боли в правом подреберье, сопровождавшийся тошнотой, рвотой и повышением температуры тела до 38 °С. За медицинской помощью не обращалась. В начале марта 2017 г. приступ повторился. Через 1 мес при плановом УЗИ органов брюшной полости были выявлены признаки билиарной гипертензии и гепатомегалии. По данным МРТ органов брюшной полости обнаружено объемное образование в воротах печени за счет инфильтрации стенки гепатикохоледоха и левого долевого протока с инвазией левой воротной вены. Также были выявлены атрофия левой доли печени с перипротоковой инфильтрацией и лимфаденопатия в воротах печени. Была заподозрена внутрипротоковая ХЦК по типу опухоли Клацкина IIIb стадии (по классификации Bismuth—Corlette). Пациентка обратилась в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и была госпитализирована в отделение хирургии для дообследования и определения тактики лечения. В клинике пациентке была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, по данным которой обнаружены единичные участки повышенной воздушности легочной ткани размером до 26 мм, в результате УЗИ органов брюшной полости установлены признаки внутрипеченочной билиарной гипертензии, ЭГДС позволила диагностировать гастрит, эндоскопические признаки хиатальной грыжи, колоноскопия — единичные дивертикулы сигмовидной кишки, наружный геморрой. Данных, подтверждающих наличие метастазов, не установлено. При УЗИ шитовидной железы выявлены диффузные изменения ткани по типу хронического аутоиммунного тиреоидита без образования узлов. Кардиолог диагностировал артериальную гипертензию I стадии, риск ССО 2. Были выполнены левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией I сегмента печени и зоны долевого протока, холецистэктомия и формирование бихолангиоеюноанастомоза. Согласно результатам гистологического исследования операционного материала, признаки ХЦК в левой доле печени не обнаружены. Лимфатический узел, долевого протока и общий печеночный проток без опухолевого роста, с признаками хронического неактивного воспаления. Также диагностирован хронический неактивный холецистит. В ткани печени обнаружены выраженная лимфоидная инфильтрация портальных трактов с лимфоидными фолликулами со светлыми герминативными центрами, кистозная эктазия и очаговая пролиферация желчных протоков, дистрофические изменения

гепатоцитов. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. По результатам лабораторных исследований отмечалось увеличение СОЭ до 32 мм/ч и гамма-глутамилтранспептидазы до 84 Ед/л (при норме до 32 Ед/л). Остальные показатели без особенностей. При контрольном УЗИ органов брюшной полости расширения внутрипеченочных желчных протоков не установлено.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Для уточнения диагноза и исключения MALT-лимфомы рекомендована консультация в Гематологическом центре. По заключению гистолога Гематологического центра, в пределах исследованного материала элементов опухолевого роста данных, подтверждающих лимфому, IgG4-связанное заболевание/аутоиммунный гепатит не обнаружено. Проведено ИГХ-исследование с использованием антител к CD3, CD10, CD20, CD23, BCL-2, BCL-6, CyclinD1, IgG, IgG₄, Ki-67. Выявлены лимфоидные фолликулы CD20⁺, в их основе сеть фолликулярных дендритных клеток CD23⁺ без признаков дезорганизации. Клетки светлых зародышевых центров CD10, BCL-6 позитивны, BCL-2 негативны; в их пределах отмечается высокий уровень пролиферативной активности Ki-67. Между и в небольшом количестве в пределах фолликулов расположены мелкие лимфоидные Т-клетки CD3⁺, BCL-2⁺; пролиферативная активность низкая. Среди плазматических клеток много IgG-позитивных, соотношение IgG₄/IgG < 0,4. Предположено, что морфологическая картина может соответствовать первичному билиарному циррозу. Рекомендовано дообследование и исключение ассоциированного аутоиммунного заболевания. В июне 2017 г. пациентка обратилась за консультацией в клинику им. Е.М. Тареева Сеченовского университета. При повторной МРТ органов брюшной полости выявлены послеоперационные изменения по краю резекции печени с умеренным расширением протоков правой доли (без динамики по сравнению с дооперационными данными) и лимфаденопатия ворот печени. По результатам иммунохимического исследования белков сыворотки был впервые определен повышенный уровень иммуноглобулинов субкласса G₄ (966 мг/л при норме 39,2–864 мг/л), ранее это исследование у пациентки не проводилось. Белковые фракции сыворотки находились в пределах нормы. Патологической секреции не выявлено. Также выполнено развернутое серологическое исследование аутоиммунных заболеваний печени, по результатам которого патологических антител не обнаружено (в том числе AMA, AMA-2). По результатам повторного гистологического исследования операционного материала дольковое и балочное строение сохранено. Выявлены единичные ступенчатые некрозы гепатоцитов (оценены в 1 балл), слабая очаговая гидролическая дистрофия гепатоцитов (1 балл), очаговый билирубиностаз, очажки билиарной метаплазии, умеренная лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов (3 балла), перипортальный септальный фиброз (1 балл). Индекс гистологической активности по Knodell составил 6 баллов, стадия фиброза 1–2. Отмечены признаки значительной деформации, неравномерного расширения просветов междольковых желчных протоков, выраженного перихолангита. Билиарный эпителий с признаками пролиферации и очаговой гиперплазии железистого эпителия, местами с образованием сосочковых структур в просветах протоков. Выраженный перидуктальный фиброз с участками вихреобразного муарового строения; значительная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с примесью умеренного количества плазматических кле-

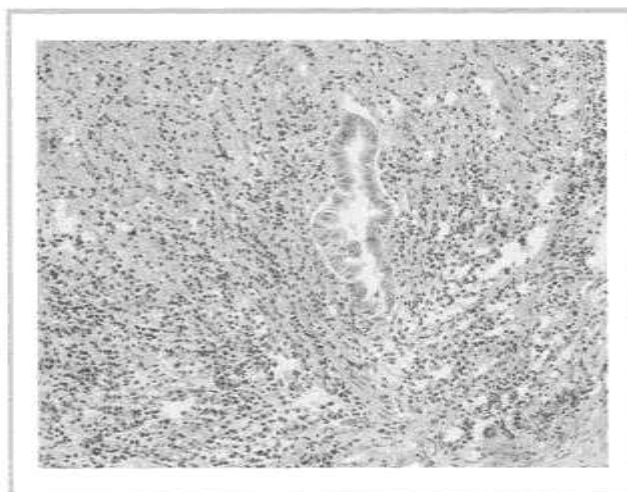


Рис. 1. Морфология IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита.

Желчный проток (расположен центрально) деформирован, с признаками пролиферации и очаговой гиперплазии железистого эпителия, образующего сосочковую структуру внутри протока, выраженный перидуктальный фиброз и инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с примесью умеренного количества плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином, × 100.

Fig. 1. The morphology of IgG₄-associated sclerosing cholangitis.

The bile duct (located centrally) is deformed, with signs of proliferation and focal hyperplasia of the glandular epithelium forming a papillary structure inside the duct; pronounced periductal fibrosis and infiltration by lymphocytes and macrophages with an admixture of a moderate amount of plasma cells. H&E, × 100.

ток (рис. 1), в некоторых портальных трактах признаки флебита мелких веточек воротной вены без облитерации просвета. Морфологических признаков опухолевого роста не выявлено. Учитывая значительное количество плазматических клеток в перидуктальных инфильтратах, срезы ткани с наибольшей плотностью клеток перидуктального инфильтрата окрасили антителами к IgG и IgG₄. Количество позитивно-окрашенных IgG-клеток варьировало от 140 до 150, средняя величина 146 клеток в 1 поле зрения при увеличении в 400 раз (рис. 2, а). Количество позитивно-окрашенных IgG₄-клеток варьировало от 54 до 70, в среднем 64 клетки в 1 поле зрения при увеличении в 400 раз (рис. 2, б). Отношение IgG₄⁺/IgG⁺ составило 0,44, что является диагностически значимым индексом.

Таким образом, на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований, морфологической картины ткани печени и результатов проведенного ИГХ-исследования пациентке поставлен окончательный диагноз: IgG₄-склерозирующий холангит, клинически имитировавший опухоль ворот печени.

При IgG₄-ассоциированных болезнях в патологический процесс вовлекаются различные ткани и органы, поэтому данная патология может встретиться при гистологическом исследовании любого материала. При этом почти всегда ставится клинический диагноз «опухоль». Поэтому при отсутствии в исследуемой ткани признаков опухолевого роста, но обнаружении воспалительных изменений, представленных выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, флебитами (в том числе облитерирующими) в сочетании с очагами склероза необычного муарового ви-

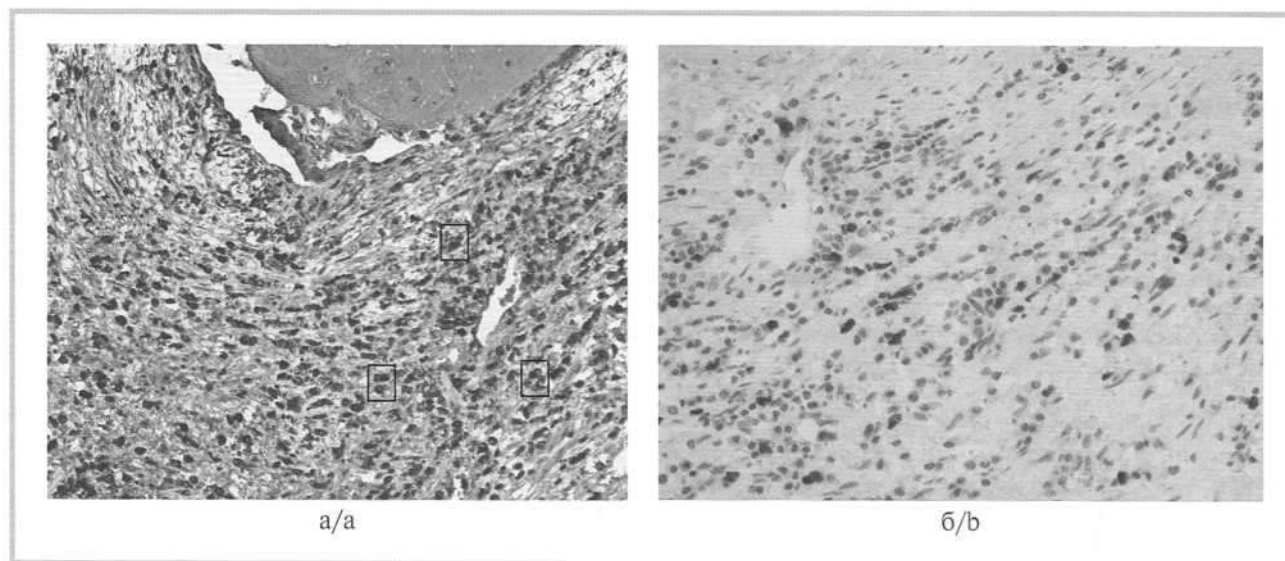


Рис. 2. IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит. Типирование плазматических клеток в перидуктальном инфильтрате.

а — цитоплазма многих плазматических клеток диффузно окрашена в темно-коричневый цвет. Иммунопероксидазный метод с антителами к IgG, $\times 100$; б — цитоплазма части плазматических клеток диффузно окрашена в темно-коричневый цвет. ИГХ-исследование с антителами к IgG₄, $\times 200$.

Fig. 2. IgG₄-associated sclerosing cholangitis. Typing of plasma cells in the periductal infiltrate.

а — the cytoplasm of many plasma cells is diffusely colored dark brown. Immunoperoxidase labeling with anti-IgG antibodies, $\times 100$; б — the cytoplasm of a part of the plasma cells is diffusely colored dark brown. IHC study with anti-IgG₄ antibodies, $\times 200$.

да, следует прибегнуть к иммуногистохимическому типированию клеток воспалительного инфильтрата (IgG/IgG₄) с их последующим полуколичественным подсчетом и вычислением индекса соотношения [7]. Параллельно следует предложить клиницистам определять в крови пациента уровень IgG₄. Надо иметь в виду, что каждый из вышепе-

речисленных признаков сам по себе не обладает абсолютной диагностической ценностью, но их совокупность позволяет поставить правильный диагноз.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Matsumoto K, Kikuchi K, Kuniyoshi N, Tsunashima H, Sekine K, et al. Immunoglobulin G4-related liver disease overlapping with non-alcoholic steatohepatitis that was diagnosed simultaneously with autoimmune pancreatitis: A case report and review of the literature. *Intern Med*. 2019;8(24):3537-3543. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3204-19>
- Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(1):9-42. <https://doi.org/10.1002/jhbp.596>
- Thakur A, Agarwal V, Batra Y, Goel D, Pande PK, Malhotra V. Immunoglobulin G4 related pancreaticobiliary disease: Report of two cases highlighting the diagnostic criteria. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019;62(1):91-94. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_683_17
- Yang H, Li J, Wang Y, Ye S, Li J. Distribution characteristics of elevated serum immunoglobulin G4 (IgG4) and its relationship with IgG4-related disease. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(6):497-504. <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1602882>
- Ufuk F, Duran M. IgG4 related autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(3):303-304. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17767>
- Soriano Rios A, Paredes H, Hernández-Calleros J, Usanga-Domínguez L, Peláez-Luna M. Retroperitoneal fibrosis. Steroid treatment response seems to depend on its association to IgG4 related disease. *Med Hypotheses*. 2019;122:120-123. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.11.005>
- Лишук С.В., Казанцева И.А., Дубова Е.А., Павлов К.А., Катунина О.Р., Борбат А.М., Удалов Ю.Д. Морфологические особенности IgG4-связанных поражений различных локализаций. *Архив патологии*. 2019;81(5):22-29. Lishuk SV, Kazantseva IA, Dubova EA, Pavlov KA, Katunina OR, Borbat AM, Udalov YuD. Morphological features of IgG4-related lesions at various sites. *Archive of Pathology=Arkhiv patologii*. 2019;81(5):22-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ptol20198105122>

Поступила 19.03.2021

Received 19.03.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Перинатальный летальный вариант болезни Гоше. Описание наблюдения

© И.Н. ВОЛОШУК^{1,2}, И.В. БАРИНОВА¹, Е.Н. АНДРЕЕВА¹, А.Р. ФАТТАХОВ¹, Г.В. БАЙДАКОВА³,
Е.Ю. ЗАХАРОВА³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Московская область, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Описано наблюдение перинатального летального варианта болезни Гоше у 29-недельного плода с неиммунной водянкой, признаками лицевой дизморфии, гепатоспленомегалией, гипоплазией мозжечка и моста. Клетки Гоше обнаружены в лимфатических узлах, селезенке, легких, тимусе, мозжечке и костном мозге. В плаценте клеток накопления не выявлено, отмечено значительное повышение ее массы за счет отека. Диагноз болезни Гоше подтвержден биохимическими (снижением активности глюкоцереброзидазы и резким повышением концентрации гексаноилсфингозина) и молекулярно-генетическими (наличие двух мутаций гена *GBA*) методами.

Ключевые слова: болезнь Гоше, перинатальная форма, неиммунная водянка, патологическая анатомия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волошук И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7059-5105>

Барина И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0447-1734>

Андреева Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5649-0534>

Фаттахов А.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-5889-7696>

Байдакова Г.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

Захарова Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Автор, ответственный за переписку: Волошук И.Н. — e-mail ivoloshchuk@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Волошук И.Н., Барина И.В., Андреева Е.Н., Фаттахов А.Р., Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю. Перинатальный летальный вариант болезни Гоше. Описание наблюдения. *Архив патологии*. 2021;83(4):56–60. <https://doi.org/10.17116/patol20218304156>

Perinatal lethal Gaucher disease. Case report

© I.N. VOLOSHCHUK^{1,2}, I.V. BARINOVA¹, E.N. ANDREEVA¹, A.R. FATTAKHOV¹, G.V. BAYDAKOVA³,
E.Yu. ZAKHAROVA³

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow Region, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, Moscow, Russia.

ABSTRACT

The paper describes a case of a perinatal lethal Gaucher disease in a 29-week-old fetus with non-immune hydrops, facial dysmorphism, hepatosplenomegaly, and hypoplasia of cerebellum and pons. Gaucher cells were found in the lymph nodes, spleen, lungs, thymus, cerebellum, and bone marrow. No storage cells have been detected in the placenta. There was a significant placental weight increase due to swelling. The diagnosis of Gaucher disease was confirmed by biochemical analysis (deficiency of glucocerebrosidase activity and sharply increased hexanoylsphingosine concentration) and molecular genetic techniques (the presence of two mutations of the *GBA* gene). Our observation shows that characteristic histologic signs of disease can be detected at early stages of development.

Keywords: Gaucher disease, perinatal form, non-immune hydrops, pathological anatomy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Voloshchuk I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7059-5105>

Barinova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0447-1734>

Andreeva E.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5649-0534>

Fattakhov A.R. — <https://orcid.org/0000-0002-5889-7696>

Baydakova G.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

Zakharova E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Corresponding author: Voloshchuk I.N. — e-mail ivoloshchuk@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Voloshchuk IN, Barinova IV, Andreeva EN, Fattakhov AR, Baydakova GV, Zakharova EYu. Perinatal lethal Gaucher disease. Case report. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):56–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304156>

Болезнь Гоше (БГ) — лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента глюкоцереброзидазы (β -D-глюкозидаза), который катализирует гидролиз глюкоцереброзидов. Заболевание аутосомно-рецессивное, связанное с мутациями гена *GBA*, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (1q21).

В настоящее время в гене *GBA* описано >300 различных мутаций, которые частично или полностью снижают каталитическую активность фермента. На той же хромосоме расположен псевдоген *GBAP1*, имеющий высокую (97%) гомологию с геном *GBA* [1, 2]. Наличие этой гомологичной последовательности усложняет ДНК-диагностику, некоторые патогенные варианты являются мутациями, которые происходят в результате рекомбинантных событий с вовлечением псевдогена.

«Золотым стандартом» диагностики БГ является биохимический анализ активности β -D-глюкозидазы (*GBA*) в лейкоцитах или пятнах высушенной крови. При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительный биохимический маркер, характерный для БГ, — повышение активности в крови хитотриозидазы гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами. Активность хитотриозидазы в плазме крови у пациентов с БГ более чем в 1000 раз превышает нормальные значения, но данный маркер не является высокочувствительным [3].

Недавно был идентифицирован высокоспецифичный биомаркер для БГ гликозилсфингозин (*lyso-G1-1*), его концентрация повышается в крови у пациентов с БГ, он применяется как для диагностики, так и для мониторинга терапии заболевания. В лабораториях определяют, как правило, гексаноилсфингозин (смесь гликозилсфингозина и галактозилсфингозина), который также является высокоспецифичным биомаркером БГ [4].

Морфологический диагностический признак БГ — обнаружение клеток Гоше (КГ). В отсутствие *GBA* в клетках разных органов, преимущественно макрофагах, накапливаются неутилизованные глюкоцереброзиды. КГ, заполненные липидами, в несколько раз крупнее обычных макрофагов, с сетчатой цитоплазмой (иногда вид цитоплазмы таких клеток сравнивают со скомканной папиросной бумагой). КГ обладают также рядом биологических особенностей: они имеют большую продолжительность жизни и способны к аутокринной стимуляции моноцитопоза. Скопление таких клеток приводит в первую очередь к механическому увеличению органов. Кроме того, КГ метаболически активны и высвобождают провоспалительные цитокины, вызывая вторичные повреждения тканей и органов.

Выделяют три типа БГ, различающихся по спектру клинических проявлений, наличию или отсутствию поражения ЦНС, возрасту манифестации болезни и тяжести. Второй тип БГ (острый нейронапатический), самый тяжелый, характеризуется началом в первые месяцы жизни, быстро прогрессирующим тяжелым поражением ЦНС, гепатоспленомегалией, кахексией. Продолжительность жизни таких пациентов не превышает 1—2 года [5].

При БГ установлены определенные генотипические корреляции. Показано, что мутация с.1226A>G, p.Asn409Ser (p.Asn370Ser по старой номенклатуре) в гомозиготном состоянии или в комбинации с любым другим аллелем приводит к БГ 1-го типа, а инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и крупные делеции ассоциированы с нейронапатическими формами за-

болевания. Мутация с.1448T>C, p.Leu483Pro (p.Leu444Pro по старой номенклатуре) — одна из самых частых — описана при БГ 2-го типа [6].

В рамках 2-го типа БГ, или как самостоятельный клинический вариант, выделяют наиболее тяжелую перинатальную летальную форму болезни Гоше (ПЛБГ), проявления которой имеют существенные отличия от признаков классического 2-го типа [7]. В литературе описано около 50 случаев заболевания. С генетической точки зрения эта форма в отличие от БГ 2-го типа ассоциирована с нулевыми аллелями, которые приводят к значительной потере ферментативной активности, и частый аллель L444P присутствует в виде рекомбинантного аллеля, например RecNciI (p.L483P-p.A495P-p.V499V).

В подавляющем большинстве случаев ПЛБГ манифестирует как неиммунная водянка плода, которая может привести к внутриутробной гибели, преждевременным родам и смерти новорожденного вскоре после родов [8]. Характерны гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения как результат гиперспленизма и нарушения костно-мозгового кроветворения за счет инфильтрации КГ, гипопроотеинемия вследствие поражения печени. Часто наблюдается гипоплазия легких, вторичная, обусловленная гидротораксом. У плодов с ПЛБГ имеются признаки черепно-лицевой дисморфии: микроцефалия, низко посаженные уши, маленький нос с плоской переносицей, гипертелоризм, микростомия, микроретрогнатия. Часто наблюдаются изменения кожи — от признаков легкого шелушения до «коллоидного плода». В механизме формирования водянки плода, вероятно, играет роль ряд факторов: сдавление вен за счет органомегалии, анемия, гипопроотеинемия, сердечная недостаточность [9]. Водянка плода часто сочетается с многоводием и плацентомегалией.

Неврологические проявления при ПЛБГ в антенатальном периоде непостоянны. У родившихся живыми детей с ПЛБГ тяжелые прогрессирующие неврологические нарушения наблюдаются с 1-й недели, длительность жизни таких детей не превышает 3 мес [7, 8].

Патоморфологические изменения при ПЛБГ описаны в немногочисленных работах. При аутопсии плодов и недоношенных новорожденных (срок беременности 20—33 нед) КГ были обнаружены в лимфатических узлах, тимусе, селезенке, надпочечниках и ЦНС [10—12]. Противоречивы данные о наличии клеток накопления в плаценте [13, 14].

Представляем наблюдение ПЛБГ у мертворожденного плода. Родители здоровы, в родстве не состоят. Первая беременность неразвивающаяся на сроке 6 нед, 2-я беременность закончилась кесаревым сечением на сроке 29 нед в связи с генерализованной водянкой плода. Мальчик массой 1500 г умер через 15 мин после рождения. Патологоанатомическое заключение: неиммунная водянка плода — двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит, анасарка, гипоплазия легких, гидроцефалия, спленомегалия. Плацентомегалия, незрелость ворсинчатого дерева.

Настоящая беременность 3-я. В 26 нед беременности с подозрением на начинающуюся водянку плода беременная направлена на консультацию в медико-генетическое отделение МОНИИАГ. При проведении УЗИ выявлены гипоплазия полушарий мозжечка, уменьшение размеров моста, незначительный уровень свободной жидкости в брюшной полости и грудной клетке. Выполнен забор околоплодных вод с последующим молекулярным кариотипированием плодного материала; хромосомный дисбаланс не выявлен. Через 2 нед при УЗИ динами-

ка отрицательная: рост мозга и мозжечка резко замедлен, выявлена вентрикуломегалия в передних рогах боковых желудочков, выражен асцит (рис. 1), гидроторакс справа с формированием гипоплазии легкого, смещение органов средостения, гепатоспленомегалия. На сроке беременности 29–30 нед констатирована внутриутробная смерть плода.

Плодный материал отправлен на молекулярно-генетическое обследование в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова.

Биохимические тесты проводили на материале плодной крови: активность GBA 0,41 мкМ/л/ч (норма 1,5–25), хитотриозидазы 1016 нМ/мл/ч (норма 2,5–100), концентрация гексаноилсфингозина 3497,2 нг/мл (норма 0,2–10).

При проведении молекулярно-генетического анализа гена *GBA* выявлены варианты с.667T>C (p.W223R) и с.1448T>C (p.L483P), который является частью комплексного аллеля *RecNciI* (p.L483P-p.A495P-p.V499V), в комплаунд-гетерозиготном состоянии. Обе мутации описаны в международной базе данных по мутациям HGMDB (CM001166 и CP900403).

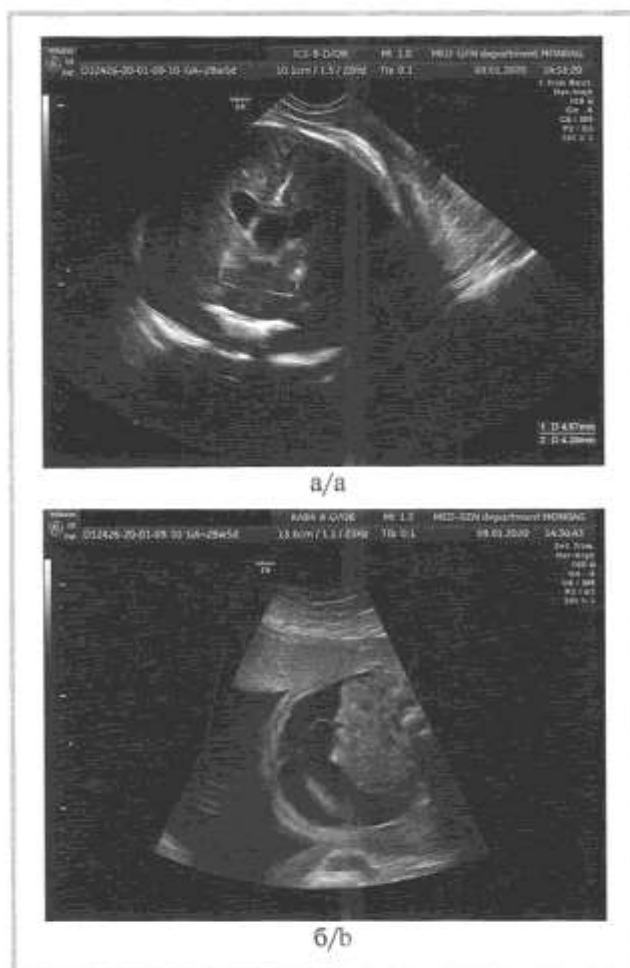


Рис. 1. Результаты УЗИ плода с перинатальной летальной формой болезни Гоше на сроке 28 нед беременности.

а — коронарный скан головного мозга. Вентрикуломегалия, гиперэхогенные очаги в паренхиме головного мозга; б — асцит.

Fig. 1. Results of a fetus ultrasound examination with PLGD at 28-weeks gestation.

а — coronary scan of the brain. Ventriculomegaly, hyperechoic foci in the brain parenchyma; б — ascites.

При проведении семейного анализа выявлено, что вариант с.667T>C; p.(Trp223Arg) унаследован от отца, а вариант *RecNciI* (p.Leu483Pro-p.Ala495Pro-p.Val499Val) — от матери. На основании молекулярно-генетического и биохимического исследований была диагностирована БГ.

Результаты патолого-анатомического исследования

Плод мужского пола массой 1470 г, длиной 38 см, с аносаркой и признаками лицевого дисморфизма: запавшая переносица, гипертелоризм, узкие глазные щели, гипоплазия мягких тканей средней трети лица, готическое небо. Кожные покровы с мацерацией. При аутопсии выявлены асцит, гидроторакс, гидроперикард, гепатоспленомегалия, гипоплазия легких. Микроскопическое исследование было затруднено из-за аутолиза, однако КГ обнаружены в лимфатических узлах различной локализации, селезенке, тимусе, легких, единичные клетки — в костном мозге (рис. 2, а, б, г). КГ обнаружены в области мозжечка, в других отделах головного мозга и спинном мозге клеток накопления не обнаружено (рис. 2, в).

Плацента значительно увеличена за счет отека (масса 494 г — 99 перцентилей, медиана 257 г). При микроскопическом исследовании выявлены признаки отека ворсин; структурная организация органа соответствовала норме для данного срока беременности. Клетки накопления в плаценте и оболочках не обнаружены. Плацентарные макрофаги имели обычное строение.

Заключение

Неиммунная водянка плода служит проявлением многих заболеваний, не обусловленных несовместимостью крови матери и плода, наиболее частые из них — аномалии сердечно-сосудистой системы, заболевания крови, хромосомные и генные болезни. От 1 до 5% случаев заболеваний с неиммунной водянкой плода связаны с лизосомными болезнями накопления, среди которых перинатальная форма болезни Гоше является одной из наиболее частых [15].

Представленное наблюдение демонстрирует характерные проявления болезни, типичные сложности в диагностике данного заболевания в перинатальном периоде и одновременно возможности патолого-анатомических методов даже в случае аутолитических изменений тканей плода. Клетки Гоше визуализированы в различных органах плода. Следует также отметить, что в последе клетки накопления не обнаружены, а значительное увеличение массы органа обусловлено отеком. Данные литературы [14], касающиеся морфологии последа при болезни Гоше, немногочисленны, в единичных описано наличие клеток Гоше. Наше наблюдение свидетельствует о том, что поражение плаценты не является постоянным признаком перинатальной летальной формы болезни Гоше.

Следует подчеркнуть необходимость применения современных методов генетического тестирования для дифференциальной диагностики неиммунной водянки и других заболеваний плода, поскольку правильный диагноз имеет решающее значение для медико-генетического консультирования и будущего планирования семьи [16]. Благодаря современным технологиям, таким как tandemная масс-спектрометрия, возможно определение активности лизосомных ферментов и концентрации метаболитов в небольшом количестве биоматериала, что позволяет установить диагноз внутриутробно.

Мы не нашли публикаций в мировой литературе, описывающих раннюю биохимическую диагностику пери-

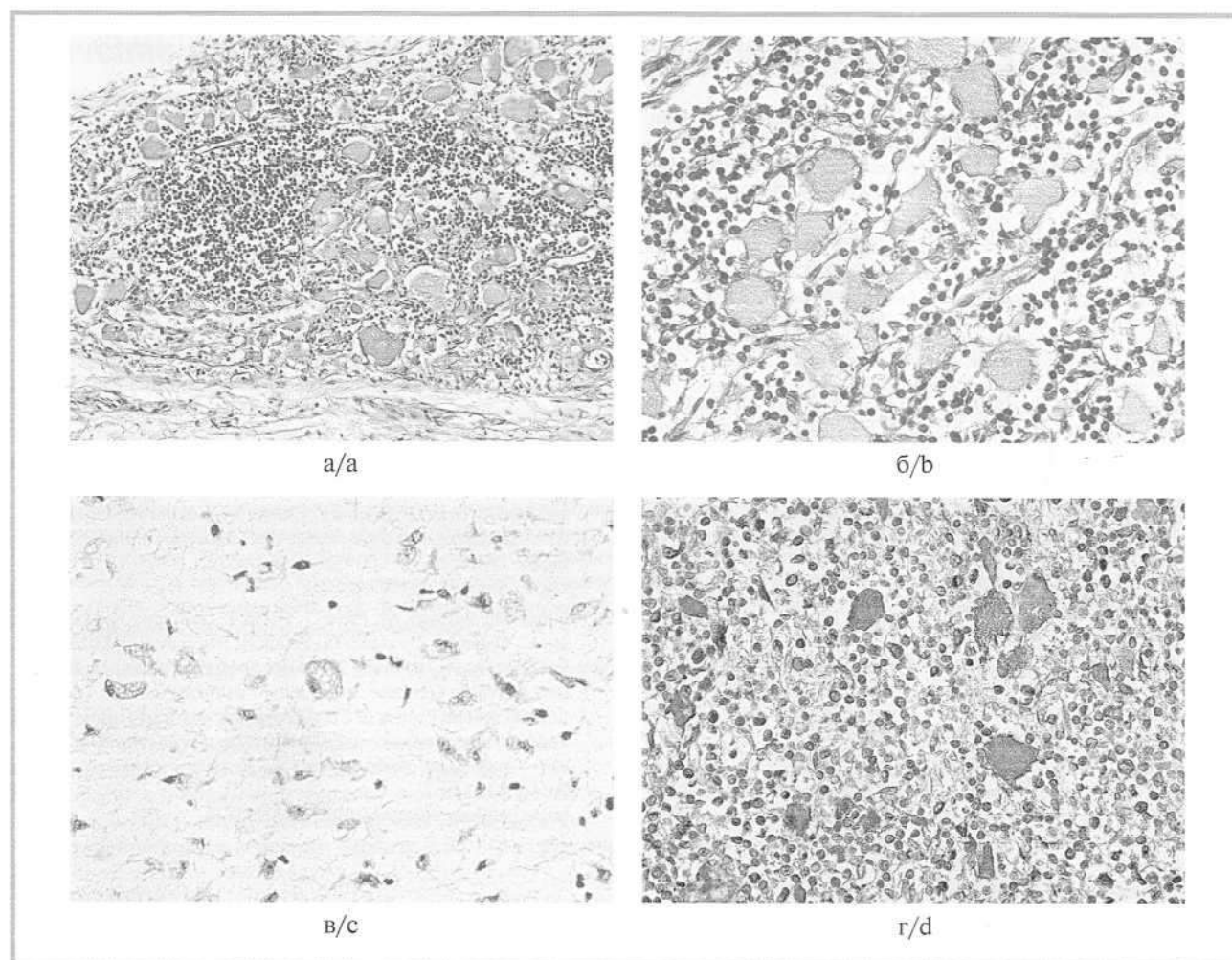


Рис. 2. Микроскопические изменения при болезни Гоше (плод 29 нед, внутриутробная смерть, аутолиз).

Клетки Гоше в мезентериальном лимфатическом узле (а, б); в мозжечке (в); CD68⁺-клетки Гоше в селезенке (г); а—в — окраска гематоксилином и эозином, г — иммуногистохимическая реакция; а — $\times 100$, б—г — $\times 400$.

Fig. 2. Microscopic changes in Gaucher disease (a fetus at 29 weeks, intrauterine death, autolysis).

Gaucher cells in the mesenteric lymph node (a, b) cerebellum (c); CD68⁺ Gaucher cells in the spleen (d); a—c — H&E, d — immunohistochemical reaction; a — $\times 100$, b—d — $\times 400$.

натальной формы болезни Гоше, включающую определение гексаноилсфингозина. Наши данные показывают, что его концентрация более чем в 300 раз превышает нормальные показатели. Эта концентрация одна из самых высоких, зарегистрированных в лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ МГНЦ в выборке из 250 пациен-

тов с болезнью Гоше, что указывает на наличие возможных корреляций между уровнем этого метаболита и тяжестью клинических проявлений этой болезни.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1989;4(1):87-96. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(89\)90319-4](https://doi.org/10.1016/0888-7543(89)90319-4)
- Winfield SL, Tayebi N, Martin BM, Ginns EI, Sidransky E. Identification of three additional genes contiguous to the glucocerebrosidase locus on chromosome 1q21: implications for Gaucher disease. *Genome Res*. 1997;7(10):1020-1026. <https://doi.org/10.1101/gr.7.10.1020>
- Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(23-24):600-604. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0814-1>
- Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, Böttcher T, Lukas J, Hübner R, Gölnitz U, Röhle A, Dudesek A, Meyer W, Wittstock M, Mascher H. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e79732. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079732>

5. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО)*. 2019;6(4):19-24.
Belogurova MB, Dinikina YuV, Kudlay DA, Borozinets AYU. Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology=Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii (RZhDGO)*. 2019;6(4):19-24. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-19-24>
6. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat*. 2000;15(2):181-188.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200002\)15:2<181::AID-HUMU7>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200002)15:2<181::AID-HUMU7>3.0.CO;2-S)
7. Mignot C, Gelot A, Bessières B, Daffos F, Voyer M, Menez F, Fallet Bianco C, Odent S, Le Duff D, Loget P, Fargier P, Costil J, Josset P, Roume J, Vanier MT, Maire I, Billette de Villemeur T. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet Part A*. 2003;120A(3):338-344.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20117>
8. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):75-84.
<https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.08.012>
9. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics*. 2009;123(4):1191-1207.
<https://doi.org/10.1542/peds.2008-0635>
10. Sidransky E, Tayebi N, Stubblefield BK, Eliason W, Klineburgess A, Pizzolato GP, Cox JN, Porta J, Bottani A, DeLozier-Blanchet CD. The clinical, molecular, and pathological characterisation of a family with two cases of lethal perinatal type 2 Gaucher disease. *J Med Genet*. 1996;33(2):132-136.
<https://doi.org/10.1136/jmg.33.2.132>
11. Lui K, Commens C, Choong R, Jaworski R. Collodion babies with Gaucher's disease. *Arch Dis Childh*. 1988;63(7):854-856.
<https://doi.org/10.1136/adc.63.7.854>
12. Sarfati R, Hubert A, Dugué-Maréchaud M, Biran-Mucignat V, Pierre F, Bonneau D. Prenatal diagnosis of Gaucher's disease type 2. Ultrasonographic, biochemical and histological aspects. *Prenat Diagn*. 2000;20(4):340-343.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0223\(200004\)20:4<340::aid-pd795>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0223(200004)20:4<340::aid-pd795>3.0.co;2-n)
13. Wei M, Han A, Wei L, Ma L. A neonatal case with perinatal lethal Gaucher disease associated with missense G234E and H413P heterozygous mutations. *Front Pediatr*. 2019;7:201.
<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00201>
14. Bhutada E, Pyragius T, Petersen SG, Niemann F, Matsika A. Perinatal lethal Gaucher disease due to RecNcil recombinant mutation in the GBA gene presenting with hydrops fetalis and severe congenital anemia. *Case Rep Pathol*. 2018;2018:2549451.
<https://doi.org/10.1155/2018/2549451>
15. Burin MG, Scholz AP, Gus R, Sanseverino MTV, Fritsh A, Magalhães JA, Timm F, Barrios P, Chesky M, Coelho JC, Giugliani R. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn*. 2004;24(8):653-657.
<https://doi.org/10.1002/pd.967>
16. Armes JE, Williams M, Price G, Wallis T, Gallagher R, Matsika A, Joy C, Galea M, Gardener G, Leach R, Swagemakers SMA, Tearle R, Stubbs A, Harraway J, van der Spek PJ, Venter DJ. Application of Whole Genome Sequencing Technology in the Investigation of Genetic Causes of Fetal, Perinatal, and Early Infant Death. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2018;21(1):54-67.
<https://doi.org/10.1177/1093526617715528>

Поступила 06.04.2021

Received 06.04.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Значение мутаций гена *C-KIT* в диагностике и прогнозе течения злокачественных опухолей

© Т.Г. РУКША, Е.Ю. СЕРГЕЕВА, Ю.А. ФЕФЕЛОВА, В.А. ХОРЖЕВСКИЙ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Мутации в гене *C-KIT*, кодирующем тирозинкиназный рецептор III типа, регулирующий такие клеточные процессы, как дифференцировка, выживаемость, пролиферация, миграция, апоптоз, встречаются при некоторых новообразованиях: желудочно-кишечной стромальной опухоли, мастоцитозе, меланоме, карциномах молочных желез, миелоидных лейкозах и ряде других. Опухоли, в которых определяются данные мутации, чувствительны к терапии ингибиторами тирозинкиназы, что обуславливает необходимость грамотной идентификации мутационного статуса по *C-KIT* в целях применения персонализированного подхода к терапии. В данном обзоре литературы показано, что вид и локализация мутации гена *C-KIT* имеют решающее значение для прогноза и выбора препаратов для противоопухолевой терапии, но традиционные методы диагностики не позволяют установить точные характеристики мутаций. Рутинные методы секвенирования сосредоточены на выявлении мутаций генов, связанных с определенным клеточным процессом, например процессом повреждения и репарации ДНК. Появление методов секвенирования нового поколения решило эту проблему, обеспечив возможность полностью проанализировать геном злокачественного новообразования, при постоянном скрининге новых мутаций, появляющихся по мере развития опухоли, влияющих на прогноз заболевания и меняющих ее чувствительность к проводимой противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: мутации *C-KIT*, злокачественные новообразования, методы секвенирования нового поколения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рукша Т.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>

Сергеева Е.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>

Фефелова Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5434-7155>

Хоржевский В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Автор, ответственный за переписку: Сергеева Е.Ю. — e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рукша Т.Г., Сергеева Е.Ю., Фефелова Ю.А., Хоржевский В.А. Значение мутаций гена *C-KIT* в диагностике и прогнозе течения злокачественных опухолей. *Архив патологии*. 2021;83(4):61–68. <https://doi.org/10.17116/patol20218304161>

The significance of *C-KIT* gene mutations in the diagnosis and prognosis of malignant tumors

© T.G. RUKSHA, E.Yu. SERGEEVA, YU.A. FEFELOVA, V.A. KHORZHEVSKY

Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

Mutations in the *C-KIT* gene encoding type III receptor tyrosine kinase that regulates cellular processes, such as differentiation, survival, proliferation, migration, and apoptosis, are found in some neoplasms: gastrointestinal stromal tumor, mastocytosis, melanoma, breast carcinomas, myeloid leukemias, and a number of others. Tumors that exhibit these mutations are sensitive to therapy with tyrosine kinase inhibitors, which makes it necessary to correctly identify the mutation status by *C-KIT* in order to apply a personalized approach to therapy. This literature review shows that the type and localization of the *C-KIT* gene mutation are of crucial prognostic value and significance in choosing drugs for antitumor therapy, but traditional diagnostic methods fail to determine accurate mutation characteristics. Routine sequencing techniques focus on identifying the gene mutations associated with specific cellular processes, such as DNA damage and repair. The emergence of next-generation sequencing techniques has solved this problem, making it possible to fully analyze the genome of a malignant neoplasm, with constant screening for new mutations that appear as the tumor develops, affect the prognosis of the disease, and change its sensitivity to the antitumor therapy.

Keywords: *C-KIT* mutations, malignant neoplasms, next-generation sequencing techniques.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ruksha T.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>

Sergeeva E.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2089-6022>

Fefelova Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5434-7155>

Khorzhevskii V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Corresponding author: Sergeeva E.Yu. — e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ruksha TG, Sergeeva EYu, Fefelova YuA, Khorzhevsky VA. The significance of *C-KIT* gene mutations in the diagnosis and prognosis of malignant tumors. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):61–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304161>

C-KIT — тирозинкиназный рецептор III типа — экспрессируется в гематopoэтических, половых, тучных клетках, меланоцитах, интерстициальных клетках Кахала, необходим для нормального развития организма. У человека ген *C-KIT* локализован на хромосоме 4q11-12 и имеет общую длину 90 т.п.н., рецептор с молекулярной массой 145 кДа состоит из 976 аминокислот. В структуре рецептора 5 внеклеточных доменов, кодируемых 1–9-м экзонами, один трансмембранный домен (кодируется 10-м экзонами), один юкстамембранный домен, кодируемый 11-м экзонами, тирозинкиназные домены и С-терминальный конец, кодируемые 12–21-м экзонами. Активация рецептора происходит при связывании внеклеточных доменов с лигандом — фактором стволовых клеток SCF, из-за чего происходит димеризация и активация рецептора, трансмембранный перенос сигнала и далее по нисходящим сигнальным клеточным путям идет активация путей Ras/Erk, PI3K, PLC-γ, JAK/STAT или Src, участвующих в таких клеточных процессах, как дифференцировка, выживаемость, пролиферация, миграция и апоптоз клеток. В нормальном состоянии рецептор выполняет супрессорные противоопухолевые функции. Нарушения в структуре и экспрессии гена приводят к развитию некоторых болезней, включая разные виды злокачественных новообразований: лейкомию, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), карциному, меланому [1–3].

Хотя до сих пор нет точного понимания механизмов участия рецептора в онкогенезе, выявлен ряд мутаций, наличие которых связано с развитием опухолей. Наиболее существенное диагностическое и прогностическое значение мутации *C-KIT* имеют для нижеследующих заболеваний.

Гастроинтестинальная стромальная опухоль

Данный вид злокачественной мезенхимальной опухоли чаще встречается в органах желудочно-кишечного тракта. Согласно статистическим данным, заболеваемость GIST составляет от 1,3 до 13 случаев на 100 000 населения в год в зависимости от региона проживания. Пик заболеваемости приходится на возраст 60 лет, но заболевание может встречаться в любом возрасте, взаимосвязи между полом заболевших и случаями болезни не выявлено. В 60% случаев опухоль находят в желудке, в 20–30% — в тонкой кишке, но существуют более редкие случаи, когда опухоль локализована в области толстой кишки, пищевода или экстраоргано [4]. Одним из наиболее информативных и широко распространенных методов диагностики GIST является иммуногистохимический. 95% случаев GIST *C-KIT*-позитивны с иммуногистохимически определяемой экспрессией CD117 (рис. 1). Следует отметить, что существуют так называемые mini-GIST — опухоли, диаметр которых от нескольких мм до 10 мм. Преимущественно эти опухоли локализируются в желудке и тонком кишечнике, они всегда *C-KIT*-позитивны [5].

Для анализа мутаций *C-KIT* может использоваться метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), различные модификации реакции ПЦР, в частности ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR) [6, 7].

Вид и локализация мутации гена *C-KIT* имеют важное прогностическое значение и играют существенную роль в аспекте выбора препаратов для лечения заболевания. Известно, что за последнее время разработано и находится на стадии исследований больше 20 препаратов-ингибиторов тирозинкиназ с разной эффективностью в зависимости от вида и типа мутаций гена.

Наиболее часто мутации *C-KIT* находят в 11-м экзоне (65%), между кодонами 550–579; в области 9-го экзона (дупликация кодонов 502–502) они встречаются в 9% случаев. К более редким относятся мутации 13-го и 17-го экзона. Установлено, что большая часть пациентов с мутациями в 11-м и 13-м экзонах обладают хорошей чувствительностью к терапии иматинибом, но сниженной чувствительностью к сунитинибу. Мутация в области 9-го экзона часто ассоциируется с локализацией опухоли вне желудочно-кишечного тракта, агрессивным течением и первичной резистентностью к иматинибу (прогрессирование заболевания происходит в течение первых 6 мес от начала болезни), однако пациенты более восприимчивы к терапии сунитинибом. Среди редко встречаемых мутаций 17-го экзона существуют мутации, в частности *D816V*, при которых у пациентов выявляется устойчивость к лечению иматинибом [8, 9].

Мутации в гене *C-KIT* характерны для семейных форм GIST, эти заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу. Характерной их особенностью является наличие множественных опухолей в желудочно-кишечном тракте и развитие в относительно молодом возрасте (40–50 лет) [10].

Мутация *C-KIT L541* в 10-м экзоне при замене в 541-й позиции метионина на лейцин является маркером более высокого риска прогрессирования и диссеминации опухоли. У пациентов с мутацией *L541* чаще развивается ре-

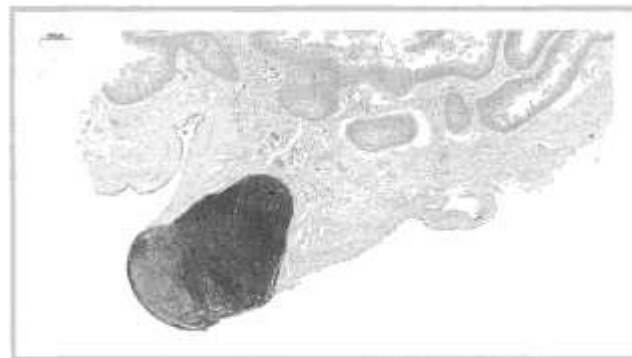


Рис. 1. Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) желудка.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117, ×10.

Fig. 1. Gastrointestinal stromal tumor (GIST).

Immunohistochemical reaction with CD117 antibodies, ×10.

цидив заболевания, а также более низкие показатели выживаемости в течение 5 лет [9].

В процессе проводимой противоопухолевой терапии у пациентов может снижаться чувствительность к используемым противоопухолевым препаратам, что обусловлено появлением новых мутаций, повышающих генетическую гетерогенность злокачественной опухоли. В таких случаях рекомендовано полноэкзомное секвенирование. Для установления диагноза и анализа мутаций *C-KIT* у пациентов с подозрением на GIST врач-патологоанатом исследует ткань опухоли, полученную при оперативном вмешательстве или биопсии. Вместе с этим для исследования мутационного статуса предпочтителен другой материал, например циркулирующие опухолевые клетки. В этом случае для оценки мутации может быть применено сочетание enrichment-PCR-метода с методами пиросеквенирования нового поколения [11].

Мастоцитоз

Мастоцитоз (MC) — это группа заболеваний, характерными особенностями которых являются моноклональная пролиферация тучных клеток и инфильтрация ими кожи, внутренних органов, развитие лейкемоидной формы заболевания. MC может быть кожным (CM) или системным (SM). При прогрессировании заболевания возможна его трансформация в гемобластоз [12]. Заболеваемость MC составляет 0,89 случая на 100 000 населения в год. CM чаще встречается в детском возрасте. Согласно клиническим данным, такой вид MC имеет тенденцию к полному исчезновению в подростковом возрасте. SM характерен для взрослых пациентов, прогноз его более неблагоприятный [13, 14].

Мутации гена *C-KIT* играют ключевую роль в патогенезе MC, инициируя лиганднезависимую активацию рецепторов и сигнальных путей, что в свою очередь приводит к повышению выживаемости мастоцитов, клональной экспансии тучными клетками органов и тканей, а также к бесконтрольному высвобождению из тучных клеток биологически активных веществ [15].

Наиболее часто мутации встречаются в области активирующей петли (A-loop) цитоплазматического фосфотрансферного домена, в 816-м кодоне 17-го экзона, при замене валина на аспарат (*KIT D816V*). *KIT D816V* встречается примерно в 90% случаев системного MC у взрослых пациентов. Методами секвенирования нового поколения (NGS) удалось выявить ряд дополнительных мутаций генов, при которых развиваются злокачественные формы MC. К числу таких генов относятся *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *JAK2*, *N/KRAS*, *CBL*, *EZH2*.

Существуют определенные трудности выявления мутировавших генов при MC в клетках крови и костного мозга. Даже высокочувствительная аллель-специфичная олигонуклеотидная количественная ПЦР (ASO-qPCR) не всегда позволяет осуществить достоверную детекцию мутаций. В таких случаях рекомендовано применять комбинированные методы, такие как RT-PCR + RFLP, когда на первом этапе исследования проводится ПЦР, а на втором — рестрикционный анализ; RT-PCR + D-HPLC, когда ПЦР сопровождается последующей жидкостной хроматографией высокого разрешения (HPLC); PNA-блокирующая ПЦР в реальном времени (peptide nucleic acid (PNA)-mediated PCR clamping). Использование этих методов позволяет выявить мутации *C-KIT* более чем в 80% случаев за-

болеваний. Тем не менее вышеупомянутые методы имеют два важных недостатка: низкую чувствительность для работы с образцами крови и невозможность осуществить количественный анализ полученных результатов. Таким образом, в качестве первичного скрининга при подозрении на системный MC при работе с образцами костного мозга предпочтительнее использовать ASO-qPCR. Это позволит осуществить количественную оценку аллелей, несущих мутацию *KIT D816V*, что коррелирует с общим количеством опухолевых клеток, прогнозом заболевания и чувствительностью к противоопухолевой терапии. В случаях системного агрессивного MC с развитием лейкоза, при котором не удастся выявить мутацию *KIT D816V* в образцах костного мозга, возможны альтернативные мутации в 17-м экзоне или вне цитоплазматического фосфотрансферного домена. В таких ситуациях необходимо полноэкзомное секвенирование *C-KIT*-мутаций методами NGS [16].

Точная диагностика мутаций при MC имеет важнейшее значение для выбора оптимального терапевтического подхода. Известно, что активирующая мутация в области A-loop, например *KIT D816V/H/Y/N*, приводит к устойчивости к большинству ингибиторов тирозинкиназы, в том числе к иматинибу, мишенью которых является рецептор в неактивной конформации. Препаратом выбора в данной ситуации является авапритиниб. Существует связь между неэкзонными 17 *KIT*-мутациями, особенно теми, которые выявляются в области юкстамембранного домена, и редко встречаемыми морфологическими особенностями, присущими так называемому хорошо дифференцированному системному мастоцитозу (WDSM). WDSM — диагноз, устанавливаемый гистологически, при котором мастоциты большого размера и округлой формы, что характерно для зрелых клеток, при этом экспрессия на мембранах клеток CD2 и/или CD25 снижена или полностью отсутствует. Установлено, что эта форма MC отличается хорошей чувствительностью к терапии иматинибом [16, 17].

Меланома

Меланома является наиболее агрессивным злокачественным образованием кожи и причиной до 80% случаев летального исхода у пациентов со злокачественными новообразованиями кожи [18]. Злокачественный потенциал меланомы связан с возникновением мутаций, приводящих к патологическому изменению сигнальных клеточных путей, активной пролиферации клеток и разрастанию опухоли с метастазированием. Вероятность возникновения меланомы связана с воздействием солнечного излучения, этнической принадлежностью, возрастом, полом, географическим местом проживания [19]. Риск развития меланомы выше у людей со светлым типом кожи 1-го и 2-го типов, чаще встречается среди женщин, чем у мужчин в возрасте до 50 лет, однако в возрасте 65 лет мужчины заболевают в 2 раза, а в 80 лет — в 3 раза чаще, чем женщины. Отмечается ежегодное увеличение заболеваемости меланомой во всем мире. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 132 000 новых случаев меланомы. В России количество заболевших меланомой увеличилось на 3,07 и 3,54% среди мужчин и женщин соответственно, общая смертность в 2018 г. составила 3,9% [20]. Раннее выявление и лечение меланомы на начальных стадиях заболевания обеспечивают 90% выживаемость пациентов, однако меланомы отличаются быстрым метастазированием, появлением устойчи-

восте к химиотерапии и высокой смертностью, при этом 5-летняя выживаемость пациентов <20%.

Меланома характеризуется самой высокой частотой возникновения мутаций по сравнению с другими видами злокачественных заболеваний кожи, что может быть вызвано воздействием ультрафиолета [21]. Определение мутационного статуса пациента позволяет не только прогнозировать скорость развития и исход заболевания, но и подобрать соответствующее лечение на основе генетического анализа конкретного больного (так называемая персонализированная, или таргетная, терапия).

Частота *C-KIT*-мутаций при меланоме составляет 1–7% и ассоциирована с развитием акральной меланомы или меланомы, локализованной на слизистых оболочках. К наиболее частым мутациям *C-KIT* при меланоме относятся *L576* (22%), *K642* (9,9%), *F483* (4%), *V559* (4%). Одним из важных отличий меланомы, ассоциированной с мутацией *C-KIT*, от *BRAF*-меланом является отсутствие на сегодняшний день эффективной таргетной терапии для таких пациентов. Кроме того, установлено, что диагноз пациентам с мутацией *C-KIT* ставится в более пожилом возрасте, чем больным меланомой, ассоциированной с другими видами мутаций. Существует связь между этническим составом населения региона и частотой мутаций *C-KIT*. Установлено, что мутация *C-KIT* значительно чаще встречается у пациентов азиатского региона, а в Восточной Европе выявляется только у 1,3% больных меланомой, в то время как мутации *NRAS* и *BRAF* — у 13,5 и 56,1% соответственно [22, 23].

Среди значимых морфологических особенностей *C-KIT*-меланом следует отметить митотический индекс, который при данной мутации примерно в $1/2$ случаев <1 мм², в то время как при *NRAS*-меланоме у 78% пациентов он составляет >5 мм², а в большинстве случаев *BRAF*-меланом — 1 мм² и более [24].

Развитие метастазов у пациентов с *C-KIT*-меланомой отмечено в 28,6% случаев, в то время как у больных с *NRAS*- и *BRAF*-ассоциированными меланомами — в 83 и 75% соответственно. Тем не менее выявление *C-KIT*-мутации часто коррелирует с неблагоприятным прогнозом при меланоме [22].

Диагностика меланомы на ранних стадиях развития является одной из наиболее актуальных задач для успешной борьбы с данным заболеванием. Иммуноэкспрессия *C-KIT* может стать одним из достоверных маркеров ранних стадий злокачественной меланомы (рис. 2). Однако известны случаи, когда иммуногистохимически выявляется конкомитантная экспрессия *BRAF*^{V600E} и *KIT*-белков. Наиболее часто это встречается на ранних стадиях развития меланомы. В таких ситуациях рекомендовано полногеномное секвенирование методами NGS для уточнения доминирующих мутаций, что облегчает подбор таргетных препаратов и позволяет более точно прогнозировать течение болезни [25, 26].

Как было упомянуто выше, диагностика меланомы на ранних стадиях развития играет крайне важную роль в эффективности лечения и увеличении продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием. Существует ряд редких видов меланомы, диагностика которых особенно затруднена. Это меланомы, локализованные на слизистых оболочках, и беспигментные меланомы, в частности акральные беспигментные меланомы. Установлено, что при развитии этих меланом мутация *C-KIT* встречается достоверно чаще, чем при других видах меланом. Выяв-

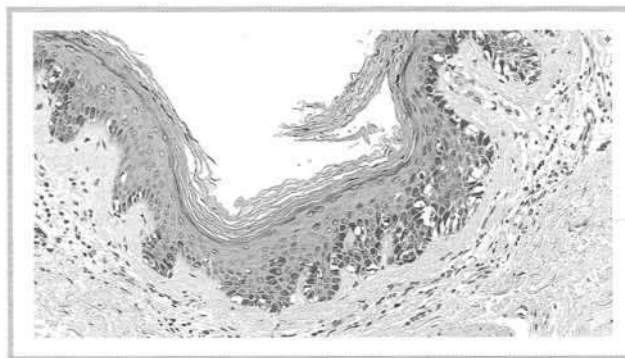


Рис. 2. Меланома *in situ*.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117, ×30.

Fig. 2. Melanoma *in situ*.

Immunohistochemical reaction with CD117 antibodies, ×30.

ление *C-KIT*-мутаций в перспективе может стать важным диагностическим критерием ранних стадий беспигментных меланом и меланом слизистых оболочек [27].

Методы секвенирования нового поколения целесообразно использовать для выявления часто встречающихся при меланоме мутаций генов сигнального пути MAPK, одного из сигнальных путей, играющих ключевую роль в патогенезе меланомы. Определение различных комбинаций мутаций генов *BRAF*, *C-KIT*, *NRAS*, принимающих участие в регуляции MAPK-каскада, играет важную роль в подборе противоопухолевой терапии, прогнозировании течения болезни. Методами NGS установлено, что при мутациях генов *C-KIT* (*L576*, *K642*, *F483*, *V559*), *NRAS* (*Q61*, *G12*, *G13*) общая выживаемость ниже, чем при мутациях *BRAF* (*V600*, *D594*, *G596*) [26].

Злокачественные опухоли молочных желез

Гормонозависимые злокачественные опухоли молочных желез, развивающиеся в постменопаузальный период, составляют около 50% всех злокачественных опухолей этой локализации у женщин старше 50 лет. Гормональная терапия данного заболевания имеет низкую эффективность почти у $1/2$ пациенток с установленным диагнозом. Показано, что у больных с резистентностью к гормональной терапии часто повышена экспрессия *C-KIT* (CD 117) и тромбоцитарного фактора роста с тирозинкиназной активностью (PDGF) в периепителиальной строме ткани опухоли. Комбинированное лечение ингибитором тирозинкиназ иматинибом и гормонотерапией оказывало выраженное противоопухолевое действие на данную группу больных [28]. Таким образом, раннее выявление экспрессии *C-KIT* в ткани гормонозависимых злокачественных опухолей молочных желез в постменопаузальный период может стать важным критерием для своевременного выбора эффективной терапии пациенток с данными заболеваниями.

Филлоидные опухоли молочных желез (ПТ) встречаются относительно редко и составляют 0,5–1% опухолей этой локализации. ПТ подразделяются на доброкачественные, пограничные и злокачественные. Структурные компоненты опухоли, как правило, включают два слоя эпителиальной ткани, окруженной мезенхимой. К характерным особенностям филлоидных опухолей молочной железы отно-

ся быстрый рост и высокий процент развития рецидивов заболевания, варьирующий от 10 до 40%. До сих пор продолжается поиск маркеров, позволяющих относительно точно спрогнозировать характер течения болезни [29–31]. Существует ряд особенностей, общих для листовидных опухолей молочных желез и гастроинтестинальных стромальных опухолей, к ним относятся выявление в составе опухоли CD34-позитивных стромальных клеток веретеновидной формы, низкая предсказуемость и высокая вариабельность характера течения заболевания, устойчивость к стандартной химиотерапии. Это сходство позволило рассмотреть С-KIT как потенциальный диагностический и прогностический маркер РТ. Используя иммуногистохимические методы, врач-патологоанатом может установить эпителиальный и стромальный уровень экспрессии С-KIT. Показано, что снижение экспрессии С-KIT в эпителиальном компоненте опухоли и повышение в строме ассоциируются с усилением гистопатологических признаков, характерных для прогрессирования злокачественной опухоли. К числу таких признаков относятся снижение степени дифференцировки клеток, увеличение размера опухоли, повышение пролиферации стромальных клеток, ядерный атипизм, усиление инфильтрирующего роста края опухоли, повышенный митотический индекс и, в конечном итоге, неблагоприятный прогноз заболевания. Тем не менее роль определенных мутаций *C-KIT* в инициации и прогрессировании злокачественных опухолей молочных желез до сих пор окончательно не определена [32–34].

Острый миелобластный лейкоз

Острый миелобластный лейкоз (AML) относится к гемобластозам, при которых в костном мозге из единичной клетки-предшественницы появляется клон опухолевых миелобластов. Средний возраст пациентов с AML равен 67 годам, но заболевание встречается и в детском возрасте. Ключевую роль в патогенезе болезни имеет ряд мутаций, наиболее значимыми из которых считаются $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13;q22)$, $t(6;9)(p23;q34)$. У 60–80% пациентов с острым AML выявляется экспрессия С-KIT в опухолевых миелобластах (рис. 3). *C-KIT*-активирующие мутации установлены у 12,8–46,1% пациентов с хромосомными aberrациями $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13;q22)$, $t(6;9)(p23;q34)$. Большая часть *C-KIT*-мутаций локализована в 8-м и 17-м экзонах, они присутствуют у 20–25% пациентов с $t(8;21)$ и у 30% — с $inv(16)$ [35].

Известно, что у пациентов с AML значительно варьируют показатели выживаемости, что связывают с усилением генетического полиморфизма опухоли в процессе ее развития, при этом требуется дополнительный поиск маркеров, позволяющих достоверно прогнозировать течение заболевания и эффективность проводимой терапии. Одной из таких добавочных мутаций может стать мутация *C-KIT*. Установлено, что мутации *C-KIT*, особенно у пациентов с $inv(16)$, ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания, сопровождаемым частыми бластными кризами и рецидивами злокачественной опухоли. Кроме мутации *C-KIT*, существует целый ряд добавочных мутаций других генов, разделяемых на две группы: 1) принимающих участие в регуляции пролиферации и выживаемости клеток-предшественниц миелопоэза (КПМ); 2) нарушающих процесс дифференцировки и самообновления КПМ. Эти мутации и их сочетание значительно влияют на прогноз и течение болезни [36].

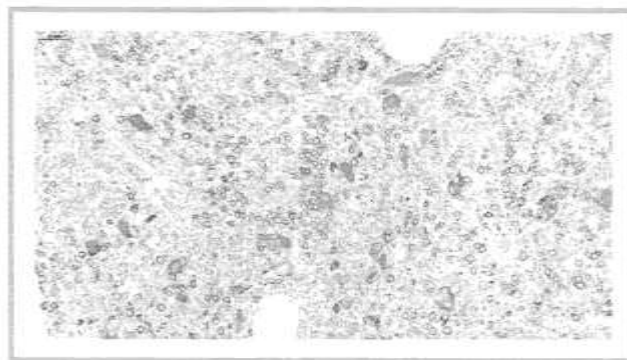


Рис. 3. Костный мозг при остром миелоидном лейкозе. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117, $\times 200$.

Fig. 3. Bone marrow in acute myeloid leukemia.

Immunohistochemical reaction with CD117 antibodies, $\times 200$.

Важную роль детекция мутаций *C-KIT* играет в коррекции противоопухолевой терапии при AML. Показано, что включение ингибиторов тирозинкиназ (TKIs) в схему лечения не всегда повышает эффективность проводимой терапии. Существует классификация TKIs, основанная на взаимодействии с активной или неактивной формой тирозинкиназных рецепторов. Согласно этой классификации, ингибиторы, взаимодействующие с активной формой, относятся к TKIs I типа, а с неактивной — к TKIs II типа. Часто встречающаяся при AML мутация *C-KIT D816V*, локализованная в 17-м экзоне, приводит к активации рецептора, что является причиной снижения чувствительности к лечению иматинибом, который относится к TKIs II типа. В таких случаях эффективными являются TKIs I типа, к числу которых относятся мидостаурин и BLU-285. Секвенинг мутационного профиля злокачественной опухоли методами NGS позволит провести своевременную коррекцию противоопухолевой терапии и уточнить прогноз заболевания [37, 38].

Другие заболевания

Установлено, что *C-KIT* может играть важную роль при повреждении/регенерации клеток миокарда. Повышенная экспрессия С-KIT выявлена в миокардиальных стволовых клетках при повреждении миокарда, ее уровень коррелирует с уровнем натрийуретического гормона [39]. Гликозилирование С-KIT и изменение активности тирозинкиназного рецептора выполняют регуляторную функцию в процессах дифференцировки клеток-предшественниц эндотелия сердца [40]. Фибрилляция желудочков сердца является одной из самых распространенных аритмий, в развитии которой играет роль множество факторов, в частности возраст, пол, избыточная масса тела, гипертония и др. Частые приступы этой аритмии приводят к развитию фиброза и дилатации левого желудочка. Показано, что у пациентов с фибрилляцией желудочков происходит снижение экспрессии С-KIT в стволовых клетках миокарда, это является причиной снижения полноценной регенерации кардиомиоцитов [41].

Карцинома слюнных желез отличается низкими показателями выживаемости и частыми рецидивами после проведенной противоопухолевой терапии. Установлено, что детекция экспрессии С-KIT в клетках эпителия же-

лезы позволяет эффективно уточнить особенности течения заболевания и локализацию первичной опухоли [42].

Холангиокарцинома занимает второе место после гепатоцеллюлярной карциномы в статистике злокачественных заболеваний печени. Установлено повышение экспрессии NCAM+C-KIT+RBE в опухолевых клетках при данном заболевании. Это приводит к изменению активности сигнальных путей TGF- β , Hedgehog, MAPK/JAK-STAT, Notch и Wnt/ β -catenin, что инициирует канцерогенез. Использование антител, блокирующих NCAM и C-KIT, в сочетании с традиционной химиотерапией может стать эффективным терапевтическим подходом при холангиокарциноме [43].

Саркома Капоши (KS) — злокачественная сосудистая опухоль, локализованная в области дермы и мягких тканей. Наиболее часто развивается в возрасте 40–50 лет, в 3 раза чаще у пациентов мужского пола. Важным этиологическим фактором является инфицирование человека вирусом герпеса 8-го типа (HHV-8). Классификация KS основана на гистопатологических характеристиках заболевания, к которым относятся интенсивность неопластического ангиогенеза, степень экстравазации эритроцитов, выраженность отека, инфильтрации провоспалительными мононуклеарами. Существуют классическая, эндемическая, эпидемическая, ятрогенная формы KS. Недостаточная эффективность терапии и токсичность используемых лекарственных средств при этом заболевании требуют поиска новых терапевтических подходов и мишеней воздействия. Примерно в 98% случаев KS происходит повышение экспрессии CD117 в клетках злокачественной опухоли. При инфицировании HHV-8 отмечается 5-кратное повышение экспрессии рецептора C-KIT, это изменяет активность ряда сигнальных путей, в частности PI3K/Akt, mTOR [44].

Повышение экспрессии CD117 приводит к усилению метастазирования, способствующего усилению инвазивности опухоли, коррелирует с возрастающим риском развития рецидивов заболевания и в целом с неблагоприятным прогнозом [45].

Использование ингибиторов тирозинкиназ в терапии KS сможет повысить эффективность лечения заболевания.

Карцинома Меркеля (MCC) — редкая злокачественная опухоль нейроэндокринных клеток кожи, отличающаяся быстрым ростом и агрессивным течением. Наиболее часто встречается у мужчин пожилого возраста, локали-

зуясь в областях, подверженных повышенной инсоляции. В 58,3% случаев в опухолевых клетках усиливается экспрессия C-KIT. Установлено, что возрастание экспрессии C-KIT при MCC ассоциировано с мутациями p53 и приводит к повышению митотической активности клеток злокачественной опухоли, что проявляется в снижении показателей выживаемости. Использование TKIs может быть эффективным средством для улучшения прогноза данного заболевания [46].

Почечно-клеточная карцинома (RCC) — группа злокачественных новообразований, первичная локализация опухоли в области клеток почечных канальцев. Прогноз заболевания вариабелен, поиск маркеров, позволяющих достоверно оценить характер течения болезни, продолжается до сих пор. Tr-KIT — альтернативная форма C-KIT, является более эффективным активатором семейства Src-киназ в отличие от C-KIT. Высокая активность Src-киназ выявлена в клетках RCC и ассоциируется с прогрессированием злокачественного новообразования. Установлено, что ингибитор тирозинкиназ иматиниб эффективно воздействует на C-KIT, но не способен оказывать ингибирующее влияние на Tr-KIT, что может явиться причиной резистентности к нему у больных с RCC. Показано, что соотношение Tr-KIT/C-KIT в 4 раза превышает этот показатель у пациентов с RCC по сравнению с контрольной группой и коррелирует со стадией злокачественного новообразования [47].

До появления современных технологий генетических исследований фокус внимания онкологов и патологов был сосредоточен на выявлении мутаций генов, вовлеченных в определенный процесс, играющий важную роль в прогрессии опухоли, например генов, контролирующих повреждение и репарацию ДНК. Это приводило к невозможности проанализировать другие, альтернативные генетические изменения, возможно, играющие ключевую роль в диагностике, прогнозе и выборе терапии при злокачественных новообразованиях. Развитие технологий секвенирования нового поколения позволяет проводить полногеномное исследование злокачественной опухоли, решающее вышеупомянутые проблемы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klug LR, Bannon AE, Javidi-Sharifi N, Town A, Fleming WH, VanSlyke JK, Musil LS, Fletcher JA, Tyner JW, Heinrich MC. LMTK3 is essential for oncogenic KIT expression in KIT-mutant GIST and melanoma. *Oncogene*. 2019;38(8):1200–1210. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0508-5>
2. Hemming ML, Lawlor MA, Andersen JL, Hagan T, Chipashvili O, Scott TG, Raut CP, Sicinska E, Armstrong SA, Demetri GD, Bradner JE. Enhancer domains in gastrointestinal stromal tumor regulate KIT expression and are targetable by BET bromodomain inhibition. *Cancer Res*. 2019;79(5):994–1009. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1888>
3. Serrano C, Mariño-Enríquez A, Tao DL, Ketzer J, Eilers G, Zhu M, Yu C, Mannan AM, Rubin BP, Demetri GD, Raut CP, Presnell A, McKinley A, Heinrich MC, Czapinski JT, Sicinska E, Bauer S, George S, Fletcher JA. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary kit mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer*. 2019;120(6):612–620. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0389-6>
4. Sanchez-Hidalgo JM, Duran-Martinez M, Molero-Payan R, Rufian-Peña S, Arjona-Sanchez A, Casado-Adam A, Cosano-Alvarez A, Briceño-Delgado J. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol*. 2018;24(18):1925–1941. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i18.1925>
5. Abrams T, Connor A, Fanton C, Cohen SB, Huber T, Miller K, Hong EE, Niu X, Kline J, Ison-Duggen M, Harris S, Walker D, Krauser K, Galimi F, Wang Z, Ghodussi M, Mansfield K, Lee-Hoeflich ST, Holash J, Pryer N, Kluwe W, Ettenberg SA, Sellers WR, Lees E, Kwon P, Abraham JA, Schleyer SC. Preclinical antitumor activity of a novel anti-c-KIT antibody-drug conjugate against mutant and wild-type c-KIT-positive solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2018;24(17):4297–4308. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3795>
6. Han Y, Gu Z, Wu J, Huang X, Zhou R, Shi C, Tao W, Wang L, Wang Y, Zhou G, Li J, Zhang Z, Sun S. Repurposing ponatinib

- as a potent agent against *KIT* mutant melanomas. *Theranostics*. 2019;9(7):1952-1964. <https://doi.org/10.7150/thno.30890>
7. Roskoski R Jr. The role of small molecule Kit protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of neoplastic disorders. *Pharmacol Res*. 2018;133:35-52. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.020>
 8. Pantaleo MA, Nannini M, Corless CL, Heinrich MC. Quadruple wild-type (WT) GIST: defining the subset of GIST that lacks abnormalities of KIT, PDGFRA, SDH, or RAS signaling pathways. *Cancer Med*. 2015;4(1):101-103. <https://doi.org/10.1002/cam4.325>
 9. Napolitano A, Vincenzi B. Secondary KIT mutations: the GIST of drug resistance and sensitivity. *Br J Cancer*. 2019;120(6):577-578. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0388-7>
 10. Halpern AL, Torphy RJ, McCarter MD, Sciotto CG, Glode LM, Robinson WA. A familial germline mutation in KIT associated with achalasia, mastocytosis and gastrointestinal stromal tumors shows response to kinase inhibitors. *Cancer Genet*. 2019;233-234:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2019.02.001>
 11. Kang G, Sohn BS, Pyo JS, Kim JY, Lee B, Kim KM. Detecting primary KIT mutations in presurgical plasma of patients with gastrointestinal stromal tumor. *Mol Diagn Ther*. 2016;20(4):347-351. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0203-6>
 12. Abid A, Malone MA, Curci K. Mastocytosis. *Primary Care*. 2016;43(3):505-518. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.04.007>
 13. Falchi L, Verstovsek S. Kit Mutations: new insights and diagnostic value. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):411-428. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.005>
 14. Matito A, Azaña JM, Torreló A, Alvarez-Twose I. Cutaneous mastocytosis in adults and children: new classification and prognostic factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):351-363. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.001>
 15. Ertugrul A, Bostanci I, Ozturk Kaymak A, Gurkan A, Ozmen S. Pediatric cutaneous mastocytosis and *c-KIT* mutation screening. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):123-128. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4201>
 16. Baird JH, Gotlib J. Clinical validation of KIT inhibition in advanced systemic mastocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(5):407-416. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0469-3>
 17. Shomali W, Gotlib J. The new tool «KIT» in advanced systemic mastocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):127-136. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.127>
 18. Knackstedt T, Knackstedt RW, Couto R, Gastman B. Malignant melanoma: diagnostic and management update. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(2):202.e-21.6e. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000004571>
 19. Krieter M, Schultz E, Debus D. Das maligne Melanom. *MMW Fortschr Med*. 2019;161(10):42-50. <https://doi.org/10.1007/s15006-019-0018-6>
 20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. (In Russ.).
 21. Emri G, Paragh G, Tószaki Á, Janka E, Kollár S, Hegedűs C, Gellén E, Horkay I, Koncz G, Remenyik É. Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. *J Photochem Photobiol B: Biol*. 2018;185:169-175. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.06.005>
 22. Ponti G, Manfredini M, Greco S, Pellacani G, Depenni R, Tomasi A, Maccaferri M, Cascinu S. *BRAF*, *NRAS* and *C-KIT* advanced melanoma: clinico-pathological features, targeted-therapy strategies and survival. *Anticancer Res*. 2017;37(12):7043-7048. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12175>
 23. Moltara ME, Novakovic S, Boc M, Bucic M, Rebersek M, Zadnik V, Ocirk J. Prevalence of BRAF, NRAS and c-KIT mutations in Slovenian patients with advanced melanoma. *Radiol Oncol*. 2018;52(3):289-295. <https://doi.org/10.2478/raon-2018-0017>
 24. Sakaizawa K, Ashida A, Uchiyama A, Ito T, Fujisawa Y, Ogata D, Matsushita S, Fujii K, Fukushima S, Shibayama Y, Hatta N, Takenouchi T, Uehara J, Okuyama R, Yamazaki N, Uhara H. Clinical characteristics associated with *BRAF*, *NRAS* and *KIT* mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci*. 2015;80(1):33-37. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.07.012>
 25. Germano A, Cardili L, Carapeto FCL, Landman G. BRAFV600E and KIT immunoreexpression in early-stage melanoma. *Anal Bras Dermatol*. 2019;94(4):458-460. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198349>
 26. Bai X, Kong Y, Chi Z, Sheng X, Cui C, Wang X, Mao L, Tang B, Li S, Lian B, Yan X, Zhou L, Dai J, Guo J, Si L. *MAPK* Pathway and *TERT* promoter gene mutation pattern and its prognostic value in melanoma patients: A retrospective study of 2,793 cases. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6120-6127. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0980>
 27. Cinotti E, Chevallier J, Labeille B, Cambazard F, Thomas L, Balme B, Leccia MT, D'Incan M, Vercherin P, Douchet C, Rubegni P, Perrot JL. Mucosal melanoma: clinical, histological and c-kit gene mutational profile of 86 French cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1834-1840. <https://doi.org/10.1111/jdv.14353>
 28. Yam C, Murthy RK, Rauch GM, Murray JL, Walters RS, Valero V, Brewster AM, Bast RC Jr, Booser DJ, Giordano SH, Esteva FJ, Yang W, Hortobagyi GN, Moulder SL, Arun B. A phase II study of imatinib mesylate and letrozole in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer expressing c-kit or PDGFR-β. *Invest New Drugs*. 2018;36(6):1103-1109. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0672-z>
 29. Papas Y, Asmar AE, Ghandour F, Hajj I. Malignant phyllodes tumors of the breast: A comprehensive literature review. *Breast J*. 2020;26(2):240-244. <https://doi.org/10.1111/tbj.13523>
 30. Assi H, Salem R, Sukhon F, Abbas J, Boulos F, Saghir NE. Phyllodes tumors of the breast treated in a tertiary health care center: case series and literature review. *J Int Med Res*. 2020;48(1):300060518803530. <https://doi.org/10.1177/0300060518803530>
 31. Wen B, Mousadoust D, Warburton R, Pao JS, Dingee C, Chen L, McKevitt E. Phyllodes tumours of the breast: Outcomes and recurrence after excision. *Am J Surg*. 2020;219(5):790-794. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.02.048>
 32. Chougule A, Bal A, Das A, Kohli PS, Singh G. In phyllodes tumour of the breast expression of c-kit but not of ALDH1A1 is associated with adverse clinico-pathological features. *Virchows Arch*. 2016;469(6):651-658. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2023-9>
 33. Tawasil J, Go EM, Tsang JY, Ni YB, Ko CW, Tse GM. Associations of epithelial c-kit expression in phyllodes tumours of the breast. *J Clin Pathol*. 2015;68(10):808-811. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202921>
 34. Janostiak R, Vyas M, Cicek AF, Wajapeyee N, Harigopal M. Loss of c-KIT expression in breast cancer correlates with malignant transformation of breast epithelium and is mediated by KIT gene promoter DNA hypermethylation. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(1):41-49. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.05.011>
 35. Malaise M, Steinbach D, Corbacioglu S. Clinical implications of *c-Kit* mutations in acute myelogenous leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4:77-82. <https://doi.org/10.1007/s11899-009-0011-8>

36. Ayatollahi H, Shajiei A, Sadeghian MH, Sheikhi M, Yazdandoust E, Ghazanfarpour M, Shams SF, Shakeri S. Prognostic importance of *C-KIT* mutations in core binding factor acute myeloid leukemia: A systematic review. *Hematol/Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2016.08.005>
37. Weisberg E, Meng C, Case AE, Sattler M, Tiv HL, Gokhale PC, Buhrlage SJ, Liu X, Yang J, Wang J, Gray N, Stone RM, Adamia S, Dubreuil P, Letard S, Griffin JD. Comparison of effects of midostaurin, crenolanib, quizartinib, gilteritinib, sorafenib and BLU-285 on oncogenic mutants of KIT, CBL and FLT3 in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2019;187(4):488-501. <https://doi.org/10.1111/bjh.16092>
38. Tarlock K, Alonzo TA, Wang YC, Gerbing RB, Ries R, Loken MR, Pardo L, Hylkema T, Joaquin J, Sarukkai L, Raimondi SC, Hirsch B, Sung L, Aplenc R, Bernstein I, Gamis AS, Meshinchi S, Pollard JA. Functional properties of *KIT* mutations are associated with differential clinical outcomes and response to targeted therapeutics in CBF acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2019;25(16):5038-5048. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1897>
39. Matsushita S, Minematsu K, Yamamoto T, Inaba H, Kuwaki K, Shimada A, Yokoyama Y, Amano A. Factors for C-Kit expression in cardiac outgrowth cells and human heart tissue. *Int Heart J*. 2017;58(6):962-968. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-559>
40. Shi H, Drummond CA, Fan X, Haller ST, Liu J, Malhotra D, Tian J. Hiding inside? Intracellular expression of non-glycosylated c-kit protein in cardiac progenitor cells. *Stem Cell Res*. 2016;16(3):795-806. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2016.04.017>
41. Shinohara D, Matsushita S, Yamamoto T, Inaba H, Kuwaki K, Shimada A, Amano A. Reduction of c-kit positive cardiac stem cells in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2017;69(5):712-718. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.07.006>
42. Jain A, Shetty DC, Rathore AS, Kumar K. Characterization and localization of c-kit and epidermal growth factor receptor in different patterns of adenoid cystic carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):834-839. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.177504>
43. Xu J, Tan Y, Shao X, Zhang C, He Y, Wang J, Xi Y. Evaluation of NCAM and c-Kit as hepatic progenitor cell markers for intrahepatic cholangiocarcinomas. *Pathol Res Pract*. 2018;214(12):2011-2017. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.09.005>
44. Kerr DA, Busarfa SVP, Gimbel DC, Sohani AR, Nazarian RM. mTOR, VEGF, PDGFR, and c-kit signaling pathway activation in Kaposi sarcoma. *Hum Pathol*. 2017;65:157-165. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.002>
45. Sehitoglu I, Bedir R, Cure E, Cure MC, Yuce S, Dilek N. Evaluation of the relationship between c-Kit expression and mean platelet volume in classic Kaposi's sarcoma. *Anais Bras Dermatol*. 2016;91(4):430-435. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164331>
46. Husein-ElAhmed H, Ramos-Pleguezuelos F, Ruiz-Molina I, Civico-Amat V, Solis-Garcia E, Galán-Gutierrez M, Ruiz-Villaverde R. Histological features, p53, c-Kit, and poliovirus status and impact on survival in merkel cell carcinoma patients. *Am J Dermatopathol*. 2016;38(8):571-579. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000573>
47. Ergün S, Altay DU, Güneş S, Büyükalpelli R, Karahan SC, Tomak L, Abur Ü. Tr-KIT/c-KIT ratio in renal cell carcinoma. *Mol Biol Rep*. 2019;46(5):5287-5294. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04985-3>

Поступила 03.03.2021

Received 03.03.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Карцинома желудка из плохо сцепленных клеток. Правомочность использования термина и варианты перевода

© Н.С. КАРНАУХОВ¹, С.Г. ХОМЕРИКИ¹, И.С. ДЕРИЖАНОВА², А.А. МАНЦОВ², Р.Е. ИЗРАИЛОВ¹, В.В. ЦВИРКУН¹, И.Е. ХАТЬКОВ¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак желудка — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире. При морфологическом исследовании карцином желудка принято пользоваться двумя системами классификаций — Р. Lauren и опухолей ВОЗ. В классификациях ВОЗ с 2010 г. фигурирует термин «poorly cohesive carcinoma», которым обозначали все диффузные формы рака желудка, в том числе перстневидно-клеточную карциному и другие подтипы. Несмотря на это, термин не получил широкого применения в мировом сообществе и в отечественной литературе почти не встречается. Лишь в последнее время после выхода 5-го издания классификации ВОЗ (2019 г.) появляются обзорные статьи, где его используют, но название его может переводиться на русский язык по-разному: плохо-, слабо-, низкокогезивный, дискогезивный. В статье проанализированы базы данных Pubmed и eLibrary с целью выяснить частоту применения различных обозначений диффузной карциномы желудка, обосновано использование термина «poorly cohesive carcinoma» и предложен вариант трактовки термина на русском языке.

Ключевые слова: рак желудка, классификация, карцинома из плохо сцепленных клеток, диффузный рак, перстневидно-клеточный рак, скирр.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карнаухов Н.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>
Хомерики С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>
Дерижанова И.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6298-121X>
Манцов А.А. — <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>
Израилов Р.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1935-869X>
Цвиркун В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>
Хатьков И.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>
Автор, ответственный за переписку: Карнаухов Н.С. — e-mail: nick07@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карнаухов Н.С., Хомерики С.Г., Дерижанова И.С., Манцов А.А., Израилов Р.Е., Цвиркун В.В., Хатьков И.Е. Карцинома желудка из плохо сцепленных клеток. Правомочность использования термина и варианты перевода. *Архив патологии*. 2021;83(4):69–72. <https://doi.org/10.17116/patol20218304169>

Poorly cohesive gastric carcinoma. Validity of using the term; translation variants

© N.S. KARNAUKHOV¹, S.G. KHOMERIKI¹, I.S. DERIZHANOVA², A.A. MANTSOV², R.E. IZRAILOV¹, V.V. TSVIRKUN¹, I.E. KHATKOV¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the leading causes of cancer morbidity and mortality worldwide. It is common practice to use two classification systems: the Lauren classification system and the WHO classification of tumors in the morphological study of gastric carcinomas. Since 2010, the WHO classifications have included the term “poorly cohesive carcinoma”, which refers to all diffuse forms of gastric cancer, including signet ring cell carcinoma and other subtypes. Despite this, the term has not been widely used in the world community, and it is almost not found in Russian literature. Only recently, after the publication of the 5th edition of the WHO classification (2019), there have been review articles where the term is used, but its name can be translated into Russian in different ways: poor-, weak-, low-adhesive, discohesive. The paper analyzes the Pubmed and Elibrary databases in order to find out the frequency of using various designations for diffuse gastric carcinoma, justifies the use of the term «poorly cohesive carcinoma», and proposes a variant of the term interpretation in Russian.

Keyword: gastric cancer, classification, poorly cohesive carcinoma, diffuse cancer, signet ring cell carcinoma, skirr.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karnaukhov N.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>
Khomeriki S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>
Derizhanova I.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6298-121X>

Карцинома желудка из плохо сцепленных клеток. Правомочность использования термина и варианты перевода

© Н.С. КАРНАУХОВ¹, С.Г. ХОМЕРИКИ¹, И.С. ДЕРИЖАНОВА², А.А. МАНЦОВ², Р.Е. ИЗРАИЛОВ¹, В.В. ЦВИРКУН¹, И.Е. ХАТЬКОВ¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак желудка — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире. При морфологическом исследовании карцином желудка принято пользоваться двумя системами классификаций — P. Lauren и опухолей ВОЗ. В классификациях ВОЗ с 2010 г. фигурирует термин «poorly cohesive carcinoma», которым обозначали все диффузные формы рака желудка, в том числе перстневидно-клеточную карциному и другие подтипы. Несмотря на это, термин не получил широкого применения в мировом сообществе и в отечественной литературе почти не встречается. Лишь в последнее время после выхода 5-го издания классификации ВОЗ (2019 г.) появляются обзорные статьи, где его используют, но название его может переводиться на русский язык по-разному: плохо-, слабо-, низкокогезивный, дискогезивный. В статье проанализированы базы данных Pubmed и eLibrary с целью выяснить частоту применения различных обозначений диффузной карциномы желудка, обосновано использование термина «poorly cohesive carcinoma» и предложен вариант трактовки термина на русском языке.

Ключевые слова: рак желудка, классификация, карцинома из плохо сцепленных клеток, диффузный рак, перстневидно-клеточный рак, скирр.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карнаухов Н.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Хомерики С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Дерижанова И.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6298-121X>

Манцов А.А. — <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Израилов Р.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-1935-869X>

Цвиркун В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Хатьков И.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>

Автор, ответственный за переписку: Карнаухов Н.С. — e-mail: nick07@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Карнаухов Н.С., Хомерики С.Г., Дерижанова И.С., Манцов А.А., Израилов Р.Е., Цвиркун В.В., Хатьков И.Е. Карцинома желудка из плохо сцепленных клеток. Правомочность использования термина и варианты перевода. *Архив патологии*. 2021;83(4):69–72. <https://doi.org/10.17116/patol20218304169>

Poorly cohesive gastric carcinoma. Validity of using the term; translation variants

© N.S. KARNAUKHOV¹, S.G. KHOMERIKI¹, I.S. DERIZHANOVA², A.A. MANTSOV², R.E. IZRAILOV¹, V.V. TSVIRKUN¹, I.E. KHATKOV¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Gastric cancer is one of the leading causes of cancer morbidity and mortality worldwide. It is common practice to use two classification systems: the Lauren classification system and the WHO classification of tumors in the morphological study of gastric carcinomas. Since 2010, the WHO classifications have included the term “poorly cohesive carcinoma”, which refers to all diffuse forms of gastric cancer, including signet ring cell carcinoma and other subtypes. Despite this, the term has not been widely used in the world community, and it is almost not found in Russian literature. Only recently, after the publication of the 5th edition of the WHO classification (2019), there have been review articles where the term is used, but its name can be translated into Russian in different ways: poor-, weak-, low-adhesive, discohesive. The paper analyzes the Pubmed and Elibrary databases in order to find out the frequency of using various designations for diffuse gastric carcinoma, justifies the use of the term “poorly cohesive carcinoma”, and proposes a variant of the term interpretation in Russian.

Keyword: gastric cancer, classification, poorly cohesive carcinoma, diffuse cancer, signet ring cell carcinoma, skirr.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Karnaikhov N.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Khomeriki S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-4308-8009>

Derizhanova I.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6298-121X>

Mantsov A.A. — <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>
Izrailov R.E. — <https://orcid.org/0000-0002-1935-869X>
Tsvirkun V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>
Khatkov I.E. — <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>
Corresponding author: Karnaukhov N.S. — e-mail: nick07@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Karnaukhov N.S., Khomeriki S.G., Derizhanova I.S., Mantsov A.A., Izrailov R.E., Tsvirkun V.V., Khatkov I.E. Poorly cohesive gastric carcinoma. Validity of using the term; translation variants. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(4):69–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218304169>

Рак желудка (РЖ) остается одним из наиболее распространенных видов опухолей во всем мире. В 2018 г. он стал причиной более чем 1 млн новых случаев заболеваемости и около 783 тыс. летальных исходов, что выводит РЖ на 5-е место по заболеваемости и 3-е — по смертности среди всех злокачественных новообразований [1]. Стоит отметить, что превалирование РЖ среди других опухолей наблюдается у мужчин (8,5%), в то время как у женщин этот показатель в 2 раза меньше (4,8%) [2]. РЖ является ведущей причиной смертности в нескольких странах Западной Азии (Иран, Туркменистан и Кыргызстан), показатели заболеваемости заметно повышены в Восточной Азии (Монголия, Япония, Республика Корея), тогда как в Северной Америке и Северной Европе они более низкие [1]. В Российской Федерации в 2018 г. частота РЖ (у обоих полов) составила 5,9% от числа всех новообразований. Впервые диагноз РЖ установлен 21 279 мужчинам и 15 662 женщинам. Отмечается преобладание этой патологии в Центральном Федеральном округе [3].

Попытки разработать и внедрить в практическую деятельность врача классификации РЖ были начаты давно. Однако каждая из них существовала незначительный период времени, что связано с появлением новых и развитием уже существующих методов диагностики РЖ, обеспечивающих выявление ранее неизвестных гистологических типов. Большое количество классификаций РЖ, существование которых автономно в различных странах и объединениях, отсутствие консенсуса в мировом сообществе врачей привели к тому, что один и тот же патологический процесс в желудке кодировался разными названиями. Согласно классификации P. Lauren, РЖ делят на кишечный, диффузный и смешанный типы [4]. Карциномы кишечного типа, по классификации ВОЗ, имеют тубулярное и папиллярное строение, а к диффузным относят перстневидно-клеточные подтипы. В 2000 г. в классификации ВОЗ для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлена характеристика диффузного типа рака желудка как опухоли из плохо сцепленных клеток («poorly cohesive cells»). Однако в следующем издании классификации ВОЗ 2010 г. уже появляется термин «poorly cohesive carcinoma (including signet ring cell carcinoma and other variant)», которым предлагается обозначать все диффузные карциномы. В последней актуальной классификации ВОЗ ЖКТ 2019 г. сохраняется «poorly cohesive carcinoma», в которой выделяют перстневидно-клеточный и перстневидно-клеточный подтипы (PCC-NOS).

Учитывая противоречивость терминов и необходимость адаптации англоязычной терминологии в отечественной печати, мы решили проанализировать частоту встречаемости термина «poorly cohesive carcinoma» в англоязычной и русскоязычной литературе (в различных вариантах перевода), а также предложить свою трактовку перевода и обозначить целесообразность его использования.

Были использованы базы данных Pubmed.gov, eLibrary.ru. В поисковое окно вводились слова «диффузный рак желудка», «плохо когезивная карцинома желудка», «карцинома из плохо сцепленных клеток», «перстневидно-клеточная карцинома желудка», «перстневидно-клеточный рак желудка», «дискогезивная карцинома желудка», «signet ring cell carcinoma of stomach», «poorly cohesive carcinoma of stomach».

На запрос о «signet ring cell carcinoma of stomach» в базах Pubmed.gov было найдено 3605 статей, из них 2356 публикаций в открытом доступе (1374 опубликованы за последние 5 лет). На запрос о «poorly cohesive carcinoma of stomach» найдено всего 490 статей, из которых 342 доступны для открытого прочтения (247 из них опубликованы за последние 5 лет).

При введении в поисковое окно баз данных eLibrary.ru сочетания терминов «диффузный рак желудка» найдено 6125 статей, из которых 3566 опубликованы в полнотекстовых журналах. На запрос о «плохо когезивной карциноме желудка» и «карциноме из плохо сцепленных клеток» не найдено ни одной статьи. При запросе «перстневидно-клеточная карцинома желудка» найдена 291 статья (из них полнотекстовые 277), «перстневидно-клеточный рак желудка» — 665 статей (все полнотекстовые), «дискогезивная карцинома желудка» — 4 статьи (все полнотекстовые).

В настоящее время существует достаточно много классификаций РЖ, основанных на различных критериях. В клинической практике РЖ в зависимости от стадии процесса разделяют на раннюю и позднюю формы, что позволяет запланировать не только диагностическую тактику, но и объем необходимого лечения.

При патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала при РЖ используют классификации, основанные на анатомической локализации (МКБ, по Siewert), макроскопической форме (по Borrmann), а также гистологических особенностях (по Lauren, ВОЗ, Ming, Nakamura, Mulligan, Goseki, Carneiro и др.) [5].

Гистологическую классификацию стали применять более полувека назад, когда P. Lauren предложил вариант классификации РЖ. Автор после изучения 1344 случаев заметил, что данный патологический процесс можно классифицировать на два основных типа: первый — высокодифференцированный, или интестинальный (кишечный), и второй — недифференцированный, или диффузный. Позже выделили третий — смешанный вариант [5]. В еще более поздних публикациях предлагают выделять недетерминированные опухоли.

Однако эта классификация не смогла на достаточном уровне отразить различные варианты морфофункциональных изменений при РЖ. В 2000 г. ВОЗ была принята классификация опухолей «Патология и генетика опухолей пищеварительной системы», согласно которой диффузный тип РЖ получил название «перстневидно-клеточная карцинома» [6].

В 2010 г. ВОЗ выпущено 4-е издание Международной классификации опухолей ЖКТ, где диффузные карциномы предлагают называть «poorly cohesive carcinoma of stomach (including signet ring cell carcinoma and other variant)» [7].

Уже в 2019 г. ВОЗ издан обновленный вариант классификации опухолей органов пищеварения, в котором было не так много изменений, как ожидалось [8]. Подтип «poorly cohesive carcinoma» без особенных пояснений сохранил свою правомочность.

При дословном переводе с английского «poorly cohesive carcinoma» означает «плохо (слабо) сцепленная карцинома желудка», или «карцинома из плохо сцепленных клеток». Этот термин характеризует морфологические особенности строения опухоли, при которой опухолевые клетки располагаются без видимой связи друг с другом и не формируют четких гистологических структур. Согласно классификации ВОЗ, к ним относятся и перстневидно-клеточные карциномы (код 8490/3 — МКБ — 0—3).

Анализ литературы показал, что в отечественных изданиях этот термин оказался абсолютно невостребованным, но и в англоязычных публикациях не получил широкого распространения. Скорее, он внес больше путаницы, чем порядка в гистологическую классификацию РЖ. В клинических рекомендациях Минздрава России 2020 г. этот термин обходит, на наш взгляд, не совсем корректно. В перечне гистологических типов он звучит как «диффузный рак», а в скобках надпись на английском языке («poorly cohesive carcinoma») [9].

Н.В. Данилова и соавт. [10] при написании обзора литературы «Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г., 5-е издание» используют термин «дискогезивная карцинома».

Так какой же из вариантов терминологии стоит использовать при описании гистологических характеристик РЖ? По мнению Европейского отделения Международной ассоциации рака желудка, классификация РЖ должна проводиться по последнему отчету ВОЗ, соответствующему всем мировым стандартам [11].

Каждый из ранее упомянутых гистологических типов РЖ имеет свои специфические проявления роста и развития, которые определяют особенность его морфологического строения и некоторые клинические характеристики. Так, карцинома из плохо сцепленных клеток состоит преимущественно из мелких, недифференцированных клеток, не связанных межклеточными контактами, обнаруживаются они нередко в толще стенки желудка на большом протяжении. Этот вид рака содержит большое количество стромальных элементов, не формирует железистых структур, напоминает скирр. Зачастую в карциноме из плохо сцепленных клеток встречаются перстневидные элементы, содержащие пустые вакуоли с оттесненным к периферии клетки ядром (напоминают вид перстня). Касательно макроскопической характеристики — это в большинстве случаев инфильтративная и инфильтративно-язвенные формы.

Карцинома из плохо сцепленных клеток в классификации ВОЗ представлена несколькими вариантами строения: классическими перстневидными клетками, клетками, схожими с гистиоцитами, эозинофильными клетками, содержащими небольшое количество нейтрального муцина, мелкими клетками с небольшим количеством муцина или без него и анапластическими клетками [12]. В дополнение к классификации ВОЗ также был создан консенсус с участием президиума Европейского общества патологоанатомов в отношении морфологического определения

и классификации карциномы из плохо сцепленных клеток, где более подробно расписали целесообразность использования и применения ее подтипов:

- перстневидно-клеточный подтип (SRC; >90% клеток напоминают перстни) (рис. 1);
- комбинированная карцинома из плохо сцепленных клеток с перстневидно-клеточной карциномой (PC-NOS/SRC; >10% перстневидных клеток, но <90%);
- карцинома из плохо сцепленных клеток неспецифического подтипа (PC-NOS; <10% перстневидных клеток) (рис. 2).

В настоящее время основным методом диагностики карциномы из плохо сцепленных клеток остается эндоскопическое исследование с прицельной биопсией и последующим морфологическим исследованием. Наличие каких-либо патогномоничных иммуногистохимических маркеров, используемых регулярно, к настоящему моменту не найдено. Однако для подтверждения наличия муцина в перстневидных клетках может быть использовано гистохимическое окрашивание ализановым синим [11].

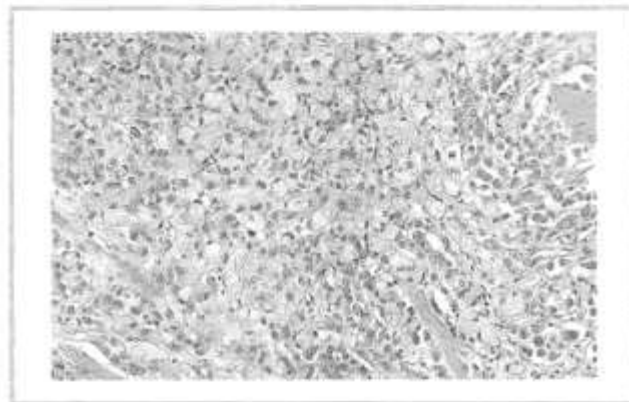


Рис. 1. Карцинома из плохо сцепленных клеток, перстневидно-клеточный подтип.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 1. Poorly cohesive carcinoma, signet ring cell type. H&E, $\times 200$.

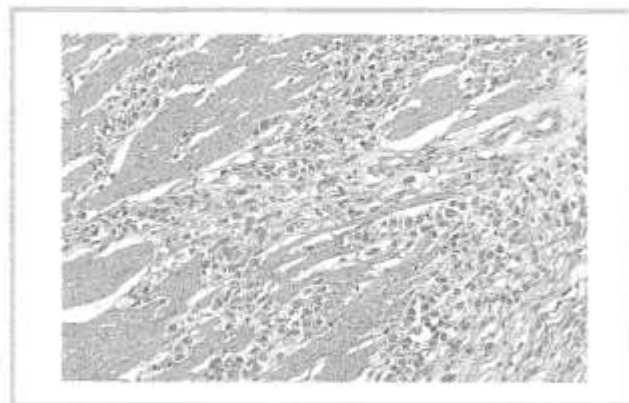


Рис. 2. Карцинома из плохо сцепленных клеток, NOS (неперстневидно-клеточный подтип).

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 2. Poorly cohesive carcinoma, NOS (non-signet ring cell type).

H&E, $\times 200$.

Для прогнозирования клинического течения РЖ в настоящее время используются следующие критерии: размер новообразования, стадия по TNM, степень инвазии, количество исследованных и пораженных лимфатических узлов, наличие/отсутствие лимфоваскулярной и периневральной инвазии, состояние краев резекции, распространенность процесса на стенку пищевода. На протяжении последнего 10-летия активно ведется поиск дополнительных критериев, позволяющих определить прогноз или найти мишени для терапии, но пока безуспешно. К настоящему времени известны некоторые из них — показатели уровня апоптоза, пролиферативной активности и межклеточной адгезии [13].

Заключение

Необходимо строго систематизировать использование различных терминов, характеризующих диффузную карциному желудка. Большинство профессиональных мировых сообществ склоняется к необходимости использовать

в практической деятельности актуальную классификацию опухолей желудочно-кишечного тракта Всемирной организации здравоохранения, в которой декларируется употребление термина «poorly cohesive carcinoma», который, по нашему мнению, в переводе на русский язык наиболее корректно звучит как «карцинома из плохо сцепленных клеток». Несмотря на неоднозначность этого термина, мы полагаем, что стандартизация всех этапов морфологического исследования при раке желудка может привести к открытию новых диагностических параметров, отражающих прогноз заболевания, и новых перспектив для совершенствования лечебной тактики. Нестандартизированное применение классификации затрудняет проведение многоцентровых исследований, компрометирует ее актуальность и приводит к использованию врачами более простых терминов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. *Сибирский онкологический журнал.* 2017;16(3):5-11. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11>
Axel EM. Gastrointestinal cancer statistics. *Siberian Journal of Oncology=Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2017;16(3):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-3-5-11>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.).
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
- Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):251-261. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021>
- Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R. Endocrine tumours of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC; 2000.
- Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010.
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Клинические рекомендации Минздрава РФ «Рак желудка. Год утверждения: 2020». Активна на: 08.09.20. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Gastric cancer. Year of approval: 2020». Accessed 08.09.2020. <https://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/719>
- Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г., 5-е изд. *Архив патологии.* 2020;82(4):58-69. <https://doi.org/10.17116/patol20208204158>
Danilova NV, Oleynikova NA, Malkov PG. Classification of gastric epithelial tumors WHO 2019, 5th edition. *Archive of Pathology=Archiv patologii.* 2020;82(4):58-69. (In Russ.).
- Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G; European Chapter of International Gastric Cancer Association. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0868-0>
- Белковец А.В., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2014;2:56-64.
Belkovets AV, Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Maksimov VN. Gastric cancer: molecular and genetic data (literature review). *Siberian Journal of Oncology=Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2014; (2):56-64. (In Russ.).
- Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2010;4:55-66.
Stepanov IV, Zavyalova MV, Grigorieva ES, Bukurova YuA, Afanasiev SG, Cherdyntseva N.V. Clinical-morphological and molecular-genetic features of intestinal and diffuse types of gastric carcinomas. *Siberian Journal of Oncology=Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2010;(4):55-66. (In Russ.).

Поступила 10.02.2021

Received 10.02.2021

Принята в печать 28.05.2021

Accepted 28.05.2021

Восьмые научные чтения, посвященные памяти члена-корреспондента РАМН, профессора Олега Константиновича Хмельницкого, Санкт-Петербург, 12 февраля 2021 г.

Report on the Eighth Scientific Readings in memory of Honored Scientist Professor Oleg Konstantinovich Khmel'nitsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg, February 12, 2021

12 февраля 2021 г. в Санкт-Петербурге на базе кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова в режиме онлайн состоялась Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные подходы к клинко-морфологической диагностике заболеваний человека»; 8-е научные чтения, посвященные памяти члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки РФ профессора Олега Константиновича Хмельницкого, в связи со 100-летием со дня рождения и 135-летием кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета.

Это первый опыт проведения конференции на кафедре в подобном формате, который оказался удачным. В конференции приняли участие 150 специалистов из разных городов России, Украины, США. География выступавших в основном была представлена Санкт-Петербургом, из других городов приняли участие коллеги из Москвы, Ростова-на-Дону, Белгорода, Курска, Нижнего Новгорода, Уфы, а также Республики Украина (Донецк), США (Чикаго).

На конференции были заслушаны 21 устный доклад и 12 докладов постерной секции. Конкурсная комиссия оценила их высокое качество.

Конференция проходила в режиме реального времени, выступающие имели возможность отвечать на вопросы, общаться с председателем конференции и друг с другом.

На конференции представляли профессор Н.М. Хмельницкая, член-корр. РАН Л.В. Кактурский, доцент Р.В. Деев, профессор М.Г. Рыбакова, профессор В.С. Чирский.

Тематически на конференции были заслушаны доклады, представляющие разные направления патологической анатомии. Ряд докладов был посвящен научной и общественной деятельности О.К. Хмельницкого (В.С. Никифоров, В.Л. Быков). Доклад Р.В. Деева и Н.М. Хмельницкой касался 135-летней истории кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета. В докладе В.А. Котова была показана роль О.К. Хмельницкого в развитии отечественной цитологии. Наряду с фундаментальными работами были изложены результаты прикладных исследований, востребованных в клинике.

Патология сердечно-сосудистой системы нашла отражение в докладах Л.В. Кактурского (Москва) — «Новое в классификации, дефинициях и кодировке генетических болезней сердца», М.Г. Рыбаковой (Санкт-Петербург) — «Спорные вопросы построения патолого-анатомического диагноза при гипертонии», В.С. Шекина (Уфа) — «Клинико-лабораторно-функциональные и морфометрические параллели при диагностике инфаркта миокарда II типа». В докладе А.Г. Талалаева (Москва) была показана морфологическая дифференциальная диагностика орфанных заболеваний плода и ребенка с использованием иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Правовым вопросам

в работе патологоанатомов были посвящены доклады С.А. Повзуна и И.В. Тимофеева (Санкт-Петербург). Доклад Н.Ю. Орлинской (Нижний Новгород) касался исторического аспекта формулировки окончательного диагноза — преемственности морфологии с клиникой. Современные аспекты патолого-анатомической диагностики сепсиса нашли отражение в докладе В.С. Чирского (Санкт-Петербург). О патологии почек при мембранной нефропатии говорилось в докладе В.Г. Сиповского (Санкт-Петербург). Фрактальный анализ для определения патологических изменений русла головного мозга был представлен в докладе Ю.В. Довгялло (Донецк). Морфологические аспекты эпилепсии были отражены в докладе Ю.М. Забродской (Санкт-Петербург), морфология миозов желудочно-кишечного тракта — в докладе М.А. Шевякова (Санкт-Петербург); молекулярная микроскопия в патологии дыхательной системы — в докладе И.М. Кветного (Санкт-Петербург). Морфофункциональные аспекты сахарного диабета в акушерстве прозвучали в докладе А.Н. Каплина (Белгород, Курск). Современные технологии в патологической анатомии нашли отражение в докладах А.О. Иванцова (Санкт-Петербург), А.И. Храмова (Чикаго, США). Проблема новой коронавирусной инфекции COVID-19 был посвящен доклад В.А. Цинзерлинга «Ключевые проблемы патогенеза и патоморфологии COVID-19».

Значительное место в программе было уделено вопросам онкоморфологии, которыми на протяжении многих лет занимались О.К. Хмельницкий и кафедра патологической анатомии. Доклад К.В. Шелеховой (Санкт-Петербург) был посвящен обновленной 5-й редакции классификации ВОЗ опухолей мягких тканей и костей; Н.А. Олейниковой (Москва) — идентификации опухоли-ассоциированных фибробластов в колоректальном раке; Е.М. Непомнящей — развитию положений онкоморфологии в трудах О.К. Хмельницкого на современном этапе (Ростов-на-Дону).

Конференция явилась очередным этапом общения патологоанатомов, связанных с кафедрой патологической анатомии постдипломного обучения в Санкт-Петербурге. Она показала значение работ О.К. Хмельницкого, его предвидение развития новых достижений в наши дни. Конференция дала возможность поделиться различными взглядами, существующими в патологической анатомии.

Учитывая значительные заслуги О.К. Хмельницкого в развитии патологической анатомии, было предложено учредить премию имени О.К. Хмельницкого для молодых исследователей в области патологической анатомии Санкт-Петербургского Северо-Западного государственного медицинского университета.

Надеемся, что следующие научные чтения пройдут в обычном формате, и мы будем иметь возможность личного общения с коллегами, друзьями и учителями.

В заключительном слове профессор Н.М. Хмельницкая выразила благодарность всем, кто принял участие в юбилейной конференции.

Профессор Е.М. Непомнящая
(Ростов-на-Дону)

Николай Мильевич Аничков. К 80-летию со дня рождения

Nikolai Milievich Anichkov. On the occasion of the 80th anniversary of his birth

2 июня 2021 г. исполнилось 80 лет со дня рождения члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Николая Мильевича Аничкова.

Николай Мильевич родился в Ленинграде в 1941 г., накануне начала Великой Отечественной войны. В 1965 г. окончил лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. С 1965 по 1970 г. обучался в клинической ординатуре и аспирантуре этого института, затем работал младшим научным сотрудником в отделе патологической анатомии Института экспериментальной медицины. Позже в течение 3 лет был старшим научным сотрудником лаборатории патоморфологии НИИ хирургического туберкулеза Минздрава РСФСР. В 1972 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Морфогенез экспериментального псевдотуберкулеза». В 1974 г. Н.М. Аничков перешел на кафедру патологической анатомии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, которую тогда возглавлял проф. Д.И. Головин. Работал ассистентом, а с 1980 г. — доцентом кафедры. В 1982 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Опухоли уротелия мочевого пузыря, мочеточников и почечных лоханок». В этой работе была предпринята одна из первых попыток разработки комплекса прогностических морфофункциональных маркеров, позволяющих выделять быстро- и медленно прогрессирующие варианты новообразований. После присвоения в 1984 г. ученого звания «профессор» Н.М. Аничков был избран на должность заведующего кафедрой. В 1991 г. в связи с возвращением городу исторического имени вуз получил название Санкт-Петербургский государственный санитарно-гигиенический институт, а в 1994 г. — Санкт-Петербургская государственная медицинская академия. Через год академии было присвоено имя И.И. Мечникова. В 2011 г. произошло слияние Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова и Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. С 2012 по 2019 г. Н.М. Аничков заведовал объединенной кафедрой патологической анатомии вновь образованного Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

В качестве руководителя кафедры Н.М. Аничков рекомендовал себя как яркий преподаватель, лектор и организатор учебного процесса. Он стал одним из авторов учебных программ «Патологическая анатомия» (2002 г.) и «Секционный курс» (2002 г.) для студентов медицинских вузов страны. Н.М. Аничков в соавторстве с М.А. Пальцевым принимал участие в написании учебника для студентов медицинских вузов в двух томах «Патологическая анатомия» (2001, 2005 и 2007 гг.); «Патология человека: учебник для медицинских вузов» в двух томах, соавторы М.А. Пальцев, П.Ф. Литвицкий (2009 г.); «Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии», соавторы М.А. Пальцев, М.Г. Рыбакова (2002 г.); «Руководство



по биопсийно-секционному курсу», соавторы М.А. Пальцев, В.Л. Коваленко (2002 г.); «Атлас патологии опухолей человека», соавтор М.А. Пальцев (2005 г.); «Справочник по эпонимическим и ассоциативным терминам в патологической анатомии», соавторы М.А. Пальцев, В.Л. Коваленко, П.А. Самохин (2006 г.). Кроме того, под редакцией Н.М. Аничкова были изданы кафедральные пособия, рабочие тетради и сборники тестовых заданий для самостоятельной работы студентов по курсу общей и частной патологической анатомии и секционно-биопсийному курсу. За разработку учебно-методического комплекса по патологической анатомии для студентов медицинских вузов в 2008 г. Н.М. Аничков и соавторы получили Государственную премию Правительства Российской Федерации в области образования.

Как заведующий кафедрой Н.М. Аничков продолжал собственные научные исследования и руководство работой коллектива сотрудников, прежде всего, в области онкоморфологии, научно-методические основы которой были заложены еще Д.И. Головиным в начале 60-х годов XX века. Научные исследования сотрудников кафедры под руководством Н.М. Аничкова направлены на верификацию маркеров малигнизации и тканевой специфичности опухолей, изучение патогенеза метастазирования, усовершенствование морфологических классификаций опухолей, исследование нейроэндокринных дифференсов в норме и при опухолевом росте. Изучалась также патологическая анатомия заболеваний с нарушением обмена железа, некоторых инфекций, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, целиакии, глаукомы, гастритов и дуоденитов. Под руководством Н.М. Аничкова подготовлены и успешно защищены 24 диссертационные работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также 8 докторских диссертаций. Результаты исследований Н.М. Аничкова нашли отражение в монографиях «Уротелий: норма, воспаление, опухоль», соавтор А.С. Толыбеков (1987); «Лимфатические пути и ме-

тастазирование рака», соавторы А.В. Борисов, У.А. Габуния (1990); «Морфологические маркеры в диагностике опухолей», соавтор А.С. Зиновьев (1993); «Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты)», соавторы И.М. Кветной, С.С. Коновалов (2004); «Неэпителиальные опухоли желудка и кишечника», соавторы Н.А. Майстренко, В.Н. Галкин (2010).

Вклад Н.М. Аничкова в развитие патологии и медицины получил достойную оценку. В 2002 г. Николай Мильевич был избран членом-корреспондентом РАМН, стал заслуженным деятелем науки Российской Федерации. В 2006 г. его избрали вице-президентом Российского общества патологов (2006—2017). Кроме того, с 1989 по 1993 г. Н.М. Аничков состоял членом Исполкома Европейского общества патологов, членом Российского и Британского отделений Международной академии патологии (МАП, Вашингтон), а также президентом Российского отделения МАП (1996—2003), организованного по его инициативе в 1992 г. В качестве лауреата различных зарубежных грантов Николай Мильевич работал во многих крупных институтах за границей. В 1993 г. в Инсбруке он был награжден дипломом конкурса диагностов-патологов «Expert-Quiz». Кроме того, Н.М. Аничков является членом правления Санкт-Петербургского отделения общества патологоанатомов России, почетным членом

Итальянского медико-биологического общества, членом редколлегии профессиональных журналов: «Архив патологии», «Патология» (Украина), «Клиническая и экспериментальная морфология» (2011—2017), «Pathology: Research and Practice» (1989—1996), «Системный анализ и управление в биомедицинских системах» (2004—2006), «Профилактическая и клиническая медицина» (2007—2011). В 2016 г. Н.М. Аничков был избран почетным доктором Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Н.М. Аничков награжден медалями в честь победы в Великой Отечественной войне и освобождения Ленинграда от фашистской блокады, знаком «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», серебряной медалью Пармского университета (Италия), медалью Р. Вирхова (Германия), Дипломом победителя конкурса диагностов-патологов (Инсбрук, 1993), он лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования (2008).

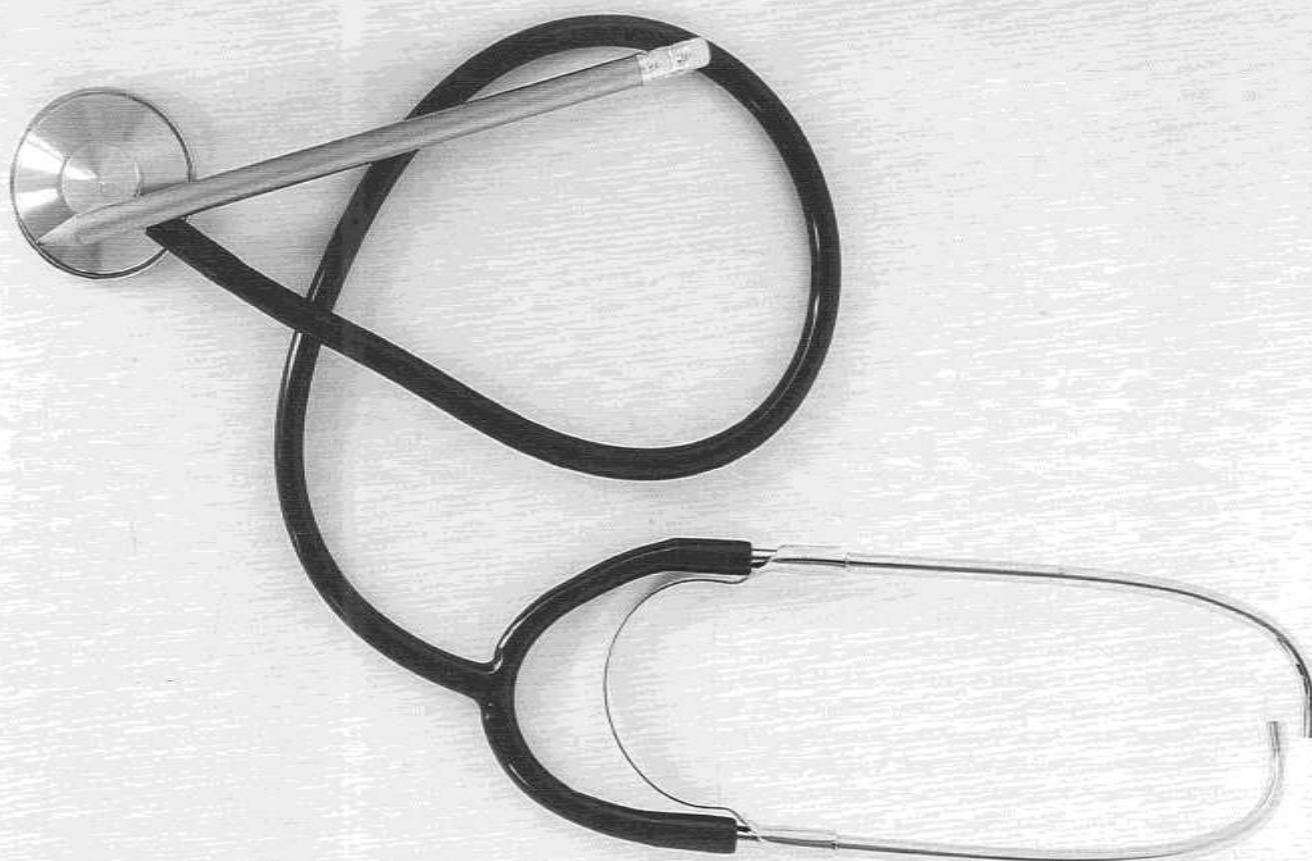
Коллектив кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, редколлегия журнала «Архив патологии», ученики и коллеги сердечно поздравляют Николая Мильевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия и дальнейших успехов в его плодотворной деятельности.



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: aks.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329



Простое решение в молекулярной ОНКОЛОГИИ



РУ № РЗН 2021/13382
от 08.02.2021



От образца
до результата
менее 2,5 часов



Достаточно
одного среза
препарата или
1 мл плазмы



Время работы
оператора
менее 2 минут



Высокая
чувствительность
и стандартизация



Полная
автоматизация
исследования



Подходит
для любой
лаборатории

Авторизованный дистрибьютор Biocartis (Бельгия) — компания «БиоЛайн»



ООО «БиоЛайн»
197022, Россия, Санкт-Петербург
ул. Проф. Попова, д. 23, лит. Е
тел.: +7 (812) 320 49 49
факс: +7 (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru,
www.bioline.ru

Москва, тел.: +7 (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: +7 (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: +7 (343) 287 32 49
Нижний Новгород, тел.: +7 (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: +7 (863) 268 99 32
Казань, тел.: +7 (843) 570 66 88
Хабаровск, тел.: +7 (4212) 474 767



idylla.bioline.ru

реклама