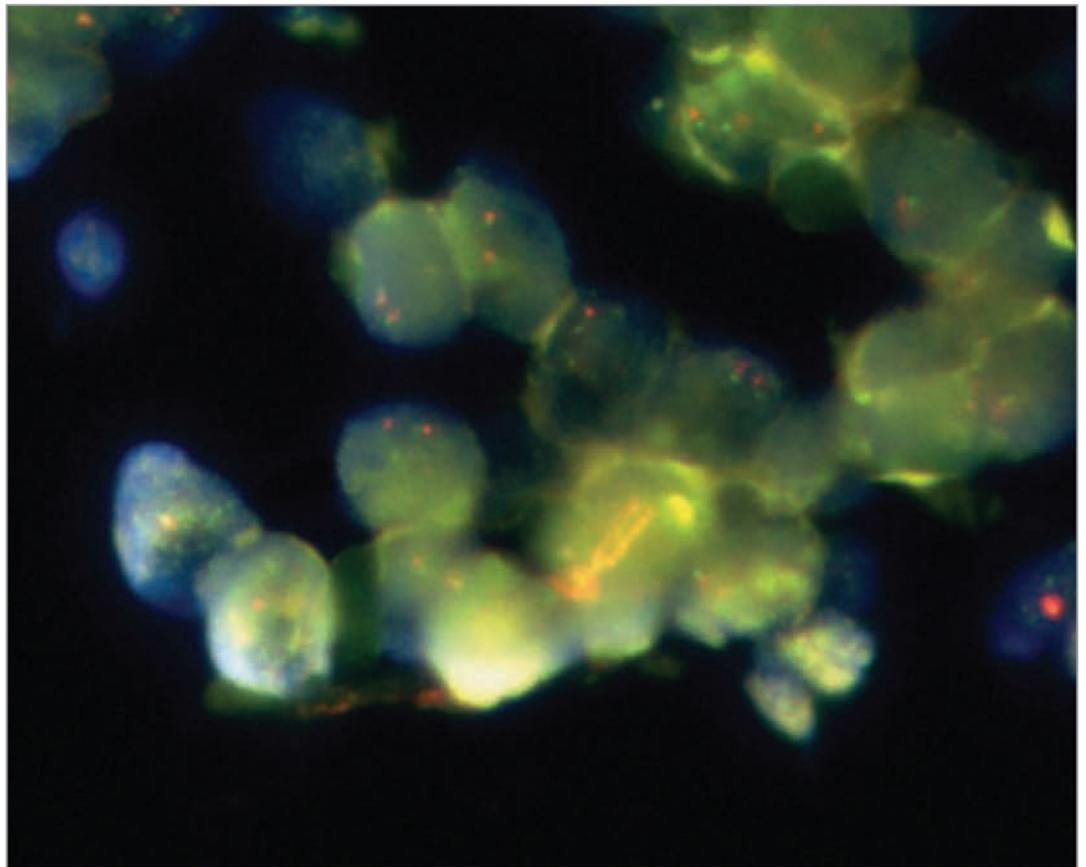


АРХИВ ПАТОЛОГИИ АРКНІВ ПАТОЛОГІЇ

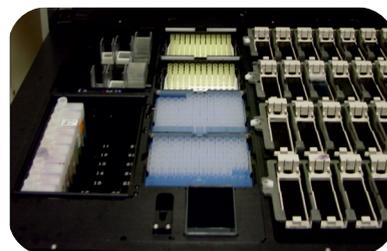


3

2020 Том 82

Основан в 1935 г.

Роботизированная система обработки препаратов для иммуноморфологических исследований

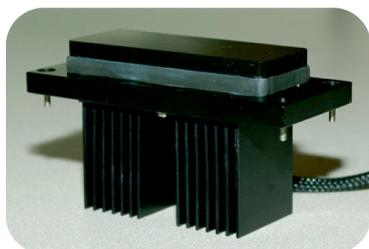
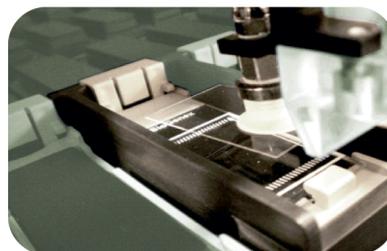


Подготовка образцов:

- Депарафинизация и обезвоживание
- Демаскация антигенов в образце
- Дегидратация и просветление
- Заключение образца под покровное стекло

Xmatrix®

Отличное качество препаратов...
... от микротомы до микроскопа



Методики:

- Классическая гистохимия и другие окраски
- Иммуногистохимия
- Хромогенная in situ гибридизация
- ПЦР in situ
- Иммунофлуоресценция

Технические характеристики:

Одновременно используемых реагентов - до 49
Количество стекол - до 40
Регулирование объема реагентов от 10 до 850 мкл
Независимый нагрев стекол до 105 °С
Датчик уровня реагента в микрокамере

Официальный дистрибьютор ООО «Биомедиал Системс»
г.Санкт-Петербург
www.bmsys.ru
(812) 492-19-03 bms78@mail.ru

 **BioGenex**

Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

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

«Arkhirv patologii» (Archive of Pathology)

is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1935

Журнал представлен в следующих международных 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, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых 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:

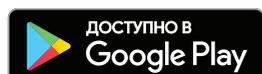
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

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 М.М. Бяховой и соавт. «Эпидемиология и диагностика мутаций в гене ALK у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Московской области»



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
71406 — для индивидуальных подписчиков
71407 — для предприятий и организаций
Подписано в печать 10.06.20.
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 9. Заказ 20-Z-0745
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ

ARKHIRV PATOLOGII

Том 82

май—июнь

3'2020

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. Волошук, 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. Мишнев, 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)

В.Л. Коваленко (Челябинск)

А.Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

Г.И. Лазюк (Минск, Беларусь)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Барселона, Испания)

Б.А. Магрупов (Ташкент, Узбекистан)

Б. Натвани (Лос-Анджелес, США)

Ю.Н. Соловьев (Москва)

В.А. Туманский (Запорожье, Украина)

Д. Хармс (Киль, ФРГ)

Н.Г. Хостилян (Ереван, Армения)

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 Index)**,
**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 Periodicals
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



ARKHIV PATOLOGII ARCHIVE OF PATHOLOGY

Volume 82

May—June

3'2020

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. Kaktursky, 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. Brantov (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. Solovyev (Moscow)
Yu.R. Zyuzya (Moscow)	V.A. Tumansky (Zaporozhye, Ukraine)
A. Kvaas (Cologne, FRG)	D. Harms (Kiel, FRG)
V.L. Kovalenko (Chelyabinsk)	N.G. Khostikyan (Yerevan, Armenia)
A.G. Korshunov (Heidelberg, FGR)	
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

<i>Франк Г.А., Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Карасева В.В., Тюляндин С.А.</i> Первый опыт PD-L1-тестирования тройного негативного рака молочной железы маркером SP142 в России	5
<i>Ивина А.А., Семкин В.А., Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И.</i> К вопросу о злокачественном потенциале пролиферирующей веррукозной лейкоплакии	13
<i>Бяхова М.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Тюляндин С.А., Тимофеев И.В., Имянитов Е.Н., Савелов Н.А., Демидова И.А., Кекеева Т.В., Муева Н.М., Франк Г.А.</i> Эпидемиология и диагностика мутаций в гене <i>ALK</i> у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Московской области	18
<i>Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Шифман Б.М.</i> Ограничение возможностей цитологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы на дооперационном этапе	24
<i>Драпкина О.М., Самородская И.В., Семенов В.Ю., Зайратьянц О.В.</i> Сравнительный анализ вариабельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации	31

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В.</i> Новое в классификации злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки. (ВОЗ, 2019, 5-е издание)	38
<i>Коган Е.А., Благова О.В., Алиева И.Н., Комаров Р.Н., Куклева А.Д.</i> Клинико-морфологическое наблюдение эндомиокардита Лёффлера	47
<i>Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Белитченко Н.В.</i> Сравнительная оценка ультразвуковой виртопсии и классической аутопсии при антенатальной гибели плода	51

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Ивина А.А.</i> Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта	55
--	----

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<i>Украинец Р.В., Корнева Ю.С.</i> Деятельность советского патологоанатома Владимира Герасимовича Молоткова в период Великой Отечественной войны (к 75-летию Великой Победы)	61
<i>Деев Р.В.</i> К 125-летию со дня рождения профессора Вячеслава Константиновича Белецкого	65

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Frank G.A., Kuznetsova O.A., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Karaseva V.V., Tyulyandin S.A.
The first experience of PD-L1 testing of triple negative breast cancer with marker SP142 in Russia 5

Ivina A.A., Semkin V.A., Rabinovich O.F., Babichenko I.I.
To the question of proliferative verrucous leukoplakia malignant potential 13

Byakhova M.M., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Tyulyandin S.A., Imyanitov E.N., Savelov N.A., Demidova I.A., Kekeyeva T.V., Mueva N.M., Frank G.A.
Epidemiology and diagnosis of mutations in the *ALK* gene in patients with non-small cell lung cancer in the Moscow region 18

Abrosimov A.Yu., Abdulhabirova F.M., Shifman B.M.
Limitations of possibilities of cytological diagnosis of papillary thyroid cancer at the pre-surgery stage 24

Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu., Zairatyants O.V.
Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation . 31

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Oleinikova N.A., Malkov P.G., Danilova N.V.
Changes in the classification of malignant colon epithelial neoplasms. (WHO, 2019, 5th edition) 38

Kogan E.A., Blagova O.V., Aliyeva I.N., Komarov R.N., Kukleva A.D.
Clinical and morphological observation of Löffler’s endomyocarditis 47

Bezhenar V.F., Ivanova L.A., Belitchenko N.V.
Comparative evaluation of ultrasonic virtopsia and classical autopsy for antenatal fetal death 51

REVIEWS OF LITERATURE

Ivina A.A.
Modern perspectives of oral squamous cell carcinoma 55

HISTORY OF MEDICINE

Ukrainets R.V., Korneva Yu.S.
The activities of the Soviet pathologist Vladimir Gerasimovich Molotkov during the Great Patriotic War (to the 75th anniversary of the Great Victory) 61

Deev R.V.
To the 125th birthday of Professor Vyacheslav Konstantinovich Beletsky 65

Первый опыт PD-L1-тестирования тройного негативного рака молочной железы маркером SP142 в России

© Г.А. ФРАНК¹, О.А. КУЗНЕЦОВА¹, Л.Э. ЗАВАЛИШИНА¹, Ю.Ю. АНДРЕЕВА¹, В.В. КАРАСЕВА², С.А. ТЮЛЯНДИН³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценить особенности экспрессии PD-L1 в тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) в Российской популяции.

Материал и методы. За 7 мес в рамках научного исследования Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) мы определили PD-L1-статус 58 пациентов с ТНРМЖ. В каждом случае было выполнено иммуногистохимическое исследование в автоматическом стейнере закрытого типа Ventana Bench Mark Ultra по закрытому протоколу с кроличьими моноклональными антителами Ventana PD-L1 SP142 и системой детекции Opti View DAB IHC Detection Kit с набором для амплификации сигнала Opti View Amplification Kit.

Результаты. Позитивный PD-L1-статус в ТНРМЖ выявлен в 37,93% случаев. Практически все опухоли имели уровень экспрессии до 10%. Лишь в 5,17% случаев отмечена экспрессия лиганда на опухолевых клетках.

Заключение. По результатам первого опыта тестирования PD-L1 в ТНРМЖ в России удалось получить данные, сопоставимые с таковыми крупных международных исследований. Информационно-логистическая поддержка RUSSCO позволяет сделать такой анализ доступным для всех граждан страны.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, PD-L1, SP142.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Франк Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3719-5388>

Кузнецова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9721-6355>; e-mail: aolga@list.ru

Завалишина Л.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-0677-7991>

Андреева Ю.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4749-6608>

Карасева В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>

Тюляндин С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Франк Г.А., Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Карасева В.В., Тюляндин С.А. Первый опыт PD-L1-тестирования тройного негативного рака молочной железы маркером SP142 в России. *Архив патологии.* 2020;82(3):5–12. <https://doi.org/10.17116/patol2020820315>

The first experience of PD-L1 testing of triple negative breast cancer with marker SP142 in Russia

© G.A. FRANK¹, O.A. KUZNETSOVA¹, L.E. ZAVALISHINA¹, YU.YU. ANDREEVA¹, V.V. KARASEVA², S.A. TYULYANDIN³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim of study — to evaluate the peculiarities of PD-L1 expression in triple negative breast cancer (TNBC) in the Russian population.

Materials and methods. For 7 months, within a scientific study of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), we determined the PD-L1 status of 58 patients with TNBC. In each case, an immunohistochemical study was performed in a closed Ventana Bench Mark Ultra automatic stainer using a closed protocol with rabbit monoclonal antibodies Ventana PD-L1 SP142 and Opti View DAB IHC Detection Kit with Opti View Amplification Kit.

Results. Positive PD-L1 status in TNBC was detected in 37.93% of cases. Almost all tumors had an expression level of up to 10%. Only 5.17% of cases showed ligand expression on tumor cells.

Conclusions. According to the results of the first experience of testing PD-L1 in TNLM in Russia, it was possible to obtain data comparable to the same data of large international studies. RUSSCO's information and logistic support allows making this analysis available to all citizens of the country.

Key words: triple negative breast cancer, PD-L1, SP142.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Frank G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3719-5388>
Kuznetsova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9721-6355>; e-mail: aolga@list.ru
Zavalishina L.E. — <https://orcid.org/0000-0002-0677-7991>
Andreeva YU.YU. — <https://orcid.org/0000-0003-4749-6608>
Karaseva V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>
Tyulandin S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frank GA, Kuznetsova OA, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Karaseva VV, Tyulyandin SA. The first experience of PD-L1 testing of triple negative breast cancer with marker SP142 in Russia. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(3):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2020820315>

Многочисленные исследования последних лет показали, что клетки рака иногда способны уклоняться от иммунного надзора лимфоцитов, окружающих опухоль. Опухолевые клетки могут экспрессировать большое количество сигнальных белков, угнетающих иммунный ответ. Один из наиболее значимых путей супрессирующих иммунитет опосредованно работает через PD-1 (белок запрограммированной клеточной гибели-1) и его лиганд (PD-L1). PD-1 часто экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов, моноцитов, на дендритных клетках. PD-L1, в свою очередь, также экспрессируется на иммунных (дендритных клетках, макрофагах, Т- и В-клетках) и на опухолевых клетках.

Вне опухоли рецептор PD-1 взаимодействует с лигандом PD-L1 и развивается иммуносупрессия, которая выполняет роль тормоза в регуляции адаптивного иммунного ответа [1]. Таким образом, взаимодействие между PD-1 и PD-L1 в норме защищает ткани от аутоиммунных поражений, но в микроокружении опухоли этот механизм позволяет опухоли избегать иммунного ответа организма [2].

Исследования показали, что блокирование взаимодействия между PD-1 и PD-L1 убирает иммунный «тормоз»: усиливается Т-клеточный ответ и повышается противоопухолевая активность [3–6].

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) имеет высокую частоту экспрессии PD-L1 в сравнении с другими подтипами рака молочной железы, что объясняет высокий потенциал терапии, направленной на блокирование PD-L1 [7, 8]. В одном из исследований ТНРМЖ из 41 исследованной опухоли в 12 из них была обнаружена амплификация гена, ответственного за более высокую экспрессию PD-L1 на поверхности клеток. В то же время это генетическое нарушение не выявлено ни в люминальных, ни в HER2-позитивных карциномах [9]. В другом исследовании выявлено, что частота амплификации этого гена выше в базальном подтипе ТНРМЖ по сравнению с другими подтипами [10]. Исследование Н. Али и соавт. [11] показало, что экспрессия PD-L1 в клетках рака молочной железы хоть и не сильно, но статистически значимо коррелирует с уровнем mRNK.

У пациентов с раком молочной железы экспрессия PD-L1 ассоциируется с неблагоприятным исходом. Один из метаанализов показал, что увеличение уровня экспрессии PD-L1 значимо коррелирует со снижением выживаемости и прогностическими факторами, связанными с повышенными рисками для больных раком молочной железы. Повышенная экспрессия PD-L1 снижает общую выживаемость в 1,5 раза (ОР 1,52 [95% ДИ: 1,14, 2,03; $p=0,004$]), а безрецидивную выживаемость — в 1,3 раза (ОР 1,31 [95%

ДИ: 1,14, 1,51; $p<0,0001$)] [12]. В другом метааналитическом исследовании были объединены данные 2061 пациента из 5 исследований. В результатах отображено, что позитивный статус и увеличение экспрессии PD-L1 связаны с негативным прогнозом для рака молочной железы: риск повышаются в 1,64 раза [95% ДИ: 1,14, 2,34] для общей выживаемости и в 2,53 раза [95% ДИ: 1,78, 3,59] возрастает смертность в течение 10 лет после операции. Более того, положительный PD-L1-статус ассоциировался с риском появления регионарных метастазов (ОР 1,33 [95% ДИ: 1,04, 1,70]), со снижением ядерной дифференцировки (ОР 1,24 [95% ДИ: 1,07, 1,43]) и с негативным гормональным статусом (ОР 2,45 [95% ДИ: 1,31, 4,60]) [13].

Цель анти-PD-L1-иммунотерапии метастатического ТНРМЖ — увеличить продолжительность жизни пациентов с самой агрессивной формой рака молочной железы и низкой выживаемостью [14]. До появления иммунотерапии медиана общей выживаемости при применении химиотерапии с использованием таксанов и антрациклинов была менее 18 мес [15]. Анти-PD-L1-терапия атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом позволила достичь медианы общей выживаемости в 25 мес по сравнению с 18 мес в группе монотерапии наб-паклитакселом у пациентов с метастатическим ТНРМЖ при первой линии терапии.

Атезолизумаб является анти-PD-L1-антителом и в клинических исследованиях показал беспрецедентные результаты в терапии не только ТНРМЖ, но и ряда злокачественных опухолей других локализаций: рака легкого, уротелиального рака [1].

Ингибирование пути PD-L1/PD-1 повышает активность Т-лимфоцитов по отношению к клеткам опухоли. Этот подход известен как иммунотерапия, основанная на ингибировании контрольных точек иммунитета (PD-L1/PD-1). Механизм действия анти-PD-L1-терапии блокирует передачу сигнала между PD-L1 и PD-1 (рис. 1).

На основании понимания механизма PD-1/PD-L1 в развитии опухоли разработано и зарегистрировано в FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) 6 различных антагонистов этого процесса. Все они являются моноклональными антителами, способными связываться с PD-1 или PD-L1, демонстрирующими заметный, устойчивый, персистирующий ответ опухоли на лечение. Некоторые пациенты живут без признаков заболевания в течение многих лет [16, 17]. Моноклональное антитело связывается с белком на поверхности опухолевых и антигенпрезентирующих клеток, тем самым блокируя процесс угнетения иммунного ответа. Такой ошеломительный успех привлек большое внимание онкологов, в результате FDA зарегистрировало

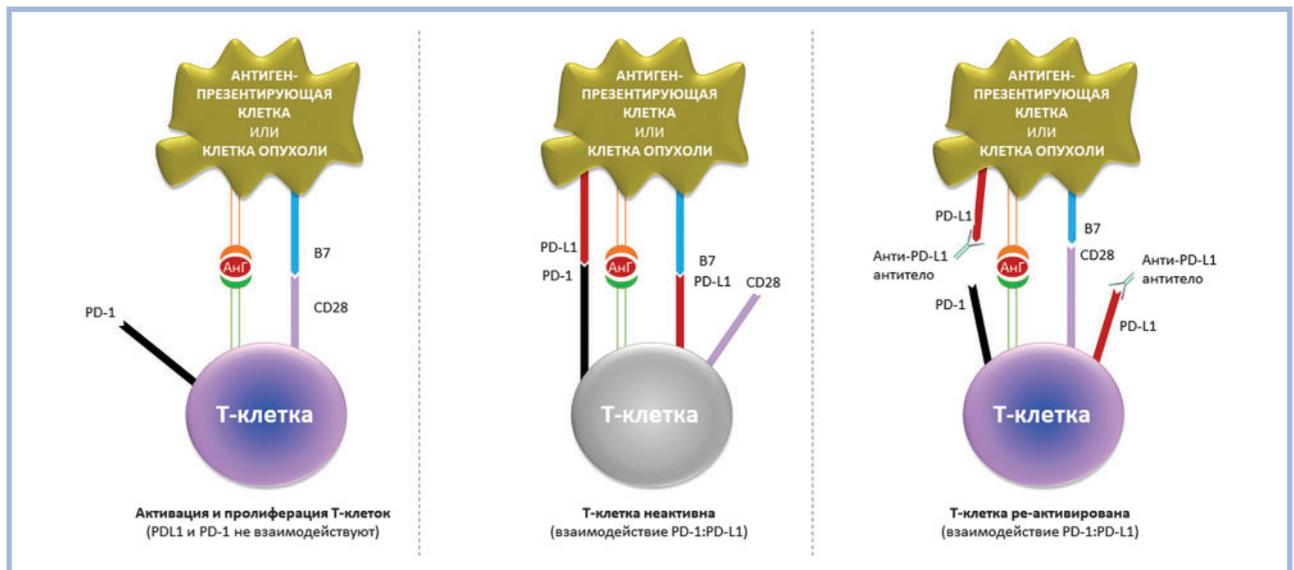


Рис. 1. Механизм действия анти-PD-L1-терапии.

АнГ — антиген. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли. При связывании лиганда PD-L1 (лиганд-рецептора программируемой клеточной смерти 1, также называемый PD-1) с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Такое угнетение происходит посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. Анти-PD-L1-антитело непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Так прекращается опосредованное PD-L1/PD-1-подавление иммунного ответа и развивается реактивация противоопухолевого иммунитета.

Fig. 1. The mechanism of action of anti-PD-L1 therapy.

AnG is an antigen. PD-L1 can be expressed on tumor cells and tumor-infiltrating immune cells and participate in suppressing the antitumor immune response in the tumor microenvironment. Upon binding of the PD-L1 ligand (programmable cell death receptor 1 ligand, also called PD-1) to the PD-1 and B7.1 receptors located on T-lymphocytes, the cytotoxic activity of T-lymphocytes is inhibited. This inhibition occurs by inhibiting the proliferation of T-lymphocytes and the production of cytokines. Anti-PD-L1 antibody directly binds to PD-L1 and blocks its interaction with PD-1 and B7.1 receptors. Thus, the mediated PD-L1 / PD-1 suppression of the immune response ceases and the reactivation of antitumor immunity develops.

3 анти-PD-L1-моноклональных антитела. В целом лечение этими препаратами повышает выживаемость пациентов и увеличивает выраженность объективного ответа опухоли на лечение в исследуемых когортах [18—21]. Отличительной чертой терапии является низкий риск возникновения тяжелых нежелательных побочных явлений (3 степень и более) благодаря таргетному воздействию на PD-L1. Это четко прослеживается при сравнении обычной химиотерапии (например, доцетакселом, где частота таких явлений достигает 54%) и лечения моноклональными антителами, при использовании которых риск возникновения осложнений намного ниже [1, 22, 23]. Не возникает никаких сомнений, что анти-PD-L1/PD-1-терапия будет все чаще входить в рутинную практику, поэтому огромное значение имеет правильная диагностика биомаркеров, обладающих предсказательной ценностью для ответа пациента на терапию. Это позволит не только выбрать пациентов, которые получают пользу от лечения, но и обезопасит тех, кому этот препарат потенциально может нанести вред. Так, G. Planes-Laine и соавт. [24] выделили ряд предсказательных факторов в самой опухоли и ее микроокружении, однако сегодня только статус PD-L1 является тестом, утвержденным FDA и Росздравнадзором.

Тестирование уровня экспрессии PD-L1

Для правильного назначения терапии необходимо определить PD-L1-статус опухоли согласно разработан-

ным рекомендациям производителя препарата. Иммуногистохимический метод позволяет выделить группу пациентов, которые получают максимальную пользу от лечения анти-PD-L1-моноклональными антителами [25]. Тест VENTANA PD-L1 (SP142) был утвержден FDA и другими регуляторными органами в качестве сопроводительной диагностики для пациентов с ТНРМЖ, которым планируется назначение атезолизумаба. Выбор теста VENTANA SP142 и уровень PD-L1-экспрессии определены на основании двойного слепого плацебо-контролируемого исследования третьей фазы IMpassion130, которое показало увеличение общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ТНРМЖ, получавших комбинацию наб-паклитаксела с атезолизумабом по сравнению с наб-паклитакселом в монорежиме для пациентов с PD-L1-позитивными опухолями. Для определения PD-L1-статуса ТНРМЖ используется методика подсчета окрашенных иммунных клеток IC [15], разработанная производителем диагностикума. Точкой отсечения принята экспрессия PD-L1 VENTANA SP142 1% и более иммунных клеток. Важно обратить внимание на то, что уровень экспрессии PD-L1 для назначения атезолизумаба отличается в зависимости от показания: для ТНРМЖ достаточно уровня PD-L1 1% и более на иммунокомпетентных клетках. При местно-распространенном или метастатическом уротелиальном раке атезолизумаб может быть назначен при уровне экспрессии PD-L1 5% и более. Подробно информация по методике проведения тестирования и

уровню PD-L1 содержится в инструкции к диагностикуму VENTANA SP142 и в инструкции по медицинскому применению препарата, а также в нашей предыдущей статье [26].

Согласно зарегистрированному показанию, применение атезолизумаба возможно в комбинации с наб-паклитакселом у взрослых пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим ТНPMЖ при 1-й линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 1% и более на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (рис. 2, 3). Для определения статуса опухоли доступен и одобрен диагностикум VENTANA SP142, регистрационное удостоверение № РЗН 2020/9554 от 21.01.20 [27].

Выбор именно диагностикума VENTANA SP142 связан с результатами исследования IMpassion130. В исследовании эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела изучали как в общей популяции пациентов, так и отдельно в подгруппах в зависимости от PD-L1-статуса. Применение лекарственной комбинации у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 1% и более на иммунокомпетентных клетках дало как клинически значимое увеличение общей выживаемости с 18 до 25 мес (ОР 0,71 [95% ДИ: 0,54, 0,93]), так и значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 5 до 7,5 мес. При этом в популяции пациентов с экспрессией PD-L1 менее 1% не было получено значимого преимущества. Результаты исследования IMpassion130 стали основанием для определения PD-L1-статуса перед назначением атезолизумаба, что позволяет выявить группу пациентов с более высокой вероятностью ответа на терапию. Для терапии ТНPMЖ PD-L1-позитивный статус считается при уровне экспрессии PD-L1 1% и более на иммунных клетках в микроокружении опухоли, что соответствует инструкции по медицинскому применению атезолизумаба [15].

Важно помнить, что для определения PD-L1, помимо VENTANA SP142, существуют другие тесты различных производителей — VENTANA SP263, DAKO 22C3, которые также используются для определения уровня PD-L1-экспрессии. Проведено отдельное исследование, чтобы ответить на вопрос: возможно ли перед назначением атезолизумаба использовать другие PD-L1-тесты, кроме VENTANA SP142? Для ответа на этот вопрос сравнили различные тесты в post-hoc-анализе исследования IMpassion130: были

взяты образцы ткани опухоли от 614 пациентов и протестированы на PD-L1 с помощью тестов SP142, SP263, 22C3 (данные были представлены в рамках конгресса ESMO, Rugo et al. Abstract 6571 IMpassion130 PD-L1 IHC). Все исследования проводили в централизованной лаборатории, чтобы минимизировать влияние на результат уровня подготовки патоморфологов. Результаты post-hoc-анализа показали, что доля образцов с PD-L1-позитивным статусом составила 46% для SP142+, 81% — для 22C3+, 75% — для SP263+. При этом тесты SP263 и 22C3 захватывают 98% позитивных результатов по SP142 и определяют как позитивные 55% образцов, которые были SP142-негативные. Далее было проведено сравнение клинической значимости тестов SP142, SP263 и 22C3. Сравнивали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость в PD-L1-позитивной и негативной группе, используя три указанных теста. В группе PD-L1-позитивных пациентов по тесту SP142 наблюдался максимальный прирост общей выживаемости +9,4 месяца. Этот показатель оставался высоким вне зависимости от наличия позитивного результата по SP263 и 22C3: в группах дважды позитивных пациентов по SP142 + SP263 или 22C3 общая выживаемость составила 9,4 и 9,3 месяцев соответственно. Аналогичные результаты были получены для показателя ВБП: более 4 месяцев в группах SP142 вне зависимости от наличия позитивного статуса по SP263 или 22C3. Таким образом, несмотря на то что при использовании тестов с антителами 22C3 Dako и VENTANA SP263 удалось выявить больше пациентов с позитивным PD-L1-статусом, именно группа пациентов с позитивным статусом по PD-L1 VENTANA SP142 получила больше пользы от назначенного лечения. Этот анализ соответствует результатам клинического исследования IMpassion130: в популяции пациентов с метастатическим ТНPMЖ 40% пациентов имеют PD-L1-позитивный статус по SP142 и добавление атезолизумаба в этой группе пациентов сопровождается увеличением выживаемости без прогрессирования до 7,5 мес и клинически значимым увеличением общей выживаемости до 25 мес [28, 29].

Стоит отметить, что при определении PD-L1-статуса может быть выбран как первичный, так и метастатический материал опухоли. В исследовании IMpassion130 для определения PD-L1 первичная ткань опухоли использовалась в 62% случаев и ткань метастазов — в 28%. Увеличение выживаемости без прогрессирования и общей вы-

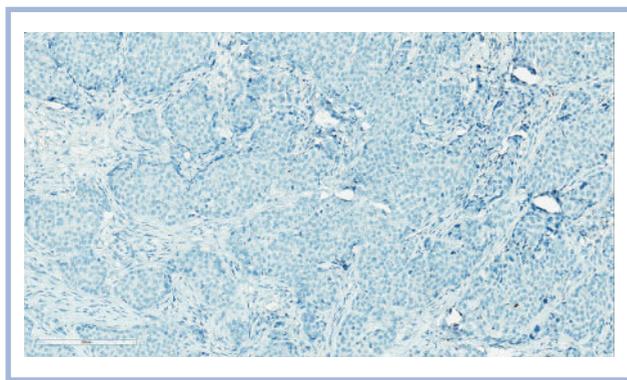


Рис. 2. Реакция с антителами VENTANA PD-L1 SP142, IC 0%, ×20.

Fig. 2. Reaction with antibodies VENTANA PD-L1 SP142, IC 0%, ×20.

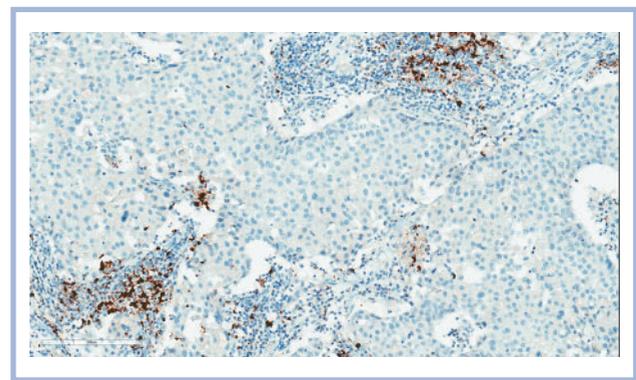


Рис. 3. Реакция с антителами VENTANA PD-L1 SP142, IC более 1%, ×20.

Fig. 3. Reaction with antibodies VENTANA PD-L1 SP142, IC more than 1%, ×20.

живаемости ассоциировалось с PD-L1-позитивным статусом вне зависимости от того, был образец первичным или метастатическим [28]. Согласно еще одному исследованию Q. Manson и соавт. [30], пациенты с негативным статусом первичной опухоли и позитивным статусом отдаленного метастаза показали лучшую общую выживаемость (ОР 3,013 [95%, ДИ: 1,201, 7,561; $p=0,019$]). Это позволило сделать вывод авторам, что PD-L1-статус первичной опухоли, региональных и отдаленных метастазов может отличаться в 30–50% случаев, а позитивный статус, выявляемый в отдаленных метастазах, является признаком благоприятного прогноза. Исследование иллюстрирует ценность повторной оценки PD-L1-статуса в отдаленных метастазах, что может увеличить пул PD-L1-позитивных пациентов, выигрывающих от назначения онкоиммунологических препаратов.

Материал и методы

С 28 мая 2019 г. по 28 января 2020 г. под эгидой Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАН-ПО Минздрава России была проведена работа по оценке PD-L1-статуса у пациентов с ТНРМЖ, образцы которого были собраны из различных регионов России.

По дизайну научного исследования лечащий врач мог зарегистрировать пациента в базе данных на сайте cancergenome.ru и отправить гистологический материал при помощи курьерской службы в лабораторию. В посылке должно было содержаться направление на гистологическое исследование, один блок с опухолью и стекло с окрашиванием гематоксилином и эозином, изготовленное с посылаемого блока. По результатам исследования информация о статусе опухоли, уровне экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках вносилась в базу данных сотрудниками лаборатории и становилась доступной для лечащего врача. Для включения в исследование пациентке необходимо было подписать информированное согласие.

За 7 мес в лабораторию поступил материал 62 пациенток из различных онкологических лечебных учреждений России. В 2 случаях отсутствовали препараты с рутинным окрашиванием, а в 15 случаях были присланы все материалы гистологического исследования, включая окружающую ткань и все лимфатические узлы. В этих случаях исследование занимало больше времени из-за необходимости изготовления новых препаратов и отбора материала. Отсутствие препаратов рутинной диагностики также повышало риск невозможности исследования из-за малого количества материала в блоке. Четыре случая были исключены из исследования в связи с отсутствием опухолевого материала в блоке. В двух случаях реакции были оценены на минимально допустимом количестве клеток.

Все исследования выполняли на предметных стеклах с высокоадгезивным покрытием, готовые срезы сушили в течение ночи в термостате при температуре 37°C. Иммуногистохимическую реакцию проводили в автоматическом стейнере закрытого типа Ventana Bench Mark Ultra по закрытому протоколу с кроличьими моноклональными антителами Ventana PD-L1 SP142 и системой детекции Opti View DAB IHC Detection Kit с набором для амплификации сигнала Opti View Amplification Kit.

Оценку проводили 3 специалиста, прошедшие соответствующее обучение, в заключение выносили консенсусное мнение.

Результаты

В исследовании приняли участие 58 пациентов в возрасте от 30 до 73 лет (медиана 45,5 года). В процессе исследования 22 (37,93%) из 58 случаев имели позитивный PD-L1-статус по методике определения IC—IC равно или более 1% окрашенных иммунных клеток (рис. 4). Медиана уровня экспрессии лиганда клеточной гибели составила 4%, а интерквартильное расстояние включало показатели от 1,25 до 10%. Распределение уровней экспрессии показано на рис. 5. Также при оценке препаратов определяли уровень экспрессии этого маркера и в опухолевых клетках. Эпителиальные клетки с позитивным окрашиванием были обнаружены лишь в 3 (5,17%) случаях. Важно отметить, что это явление наблюдалось в случаях с высоким уровнем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках (более 10%) (рис. 6).

Необходимо отметить, что в процессе исследования не выявлен материал с грубыми нарушениями фиксации и проводки.

Обсуждение

Проведенное на сравнительно небольшой выборке пациентов исследование показало, что позитивный PD-L1 VENTANA SP142-статус обнаружен у 37 (93%) пациентов с ТНРМЖ. Полученные данные согласуются с результатами регистрационного рандомизированного исследования атезолизумаба IMpassion130 [16].

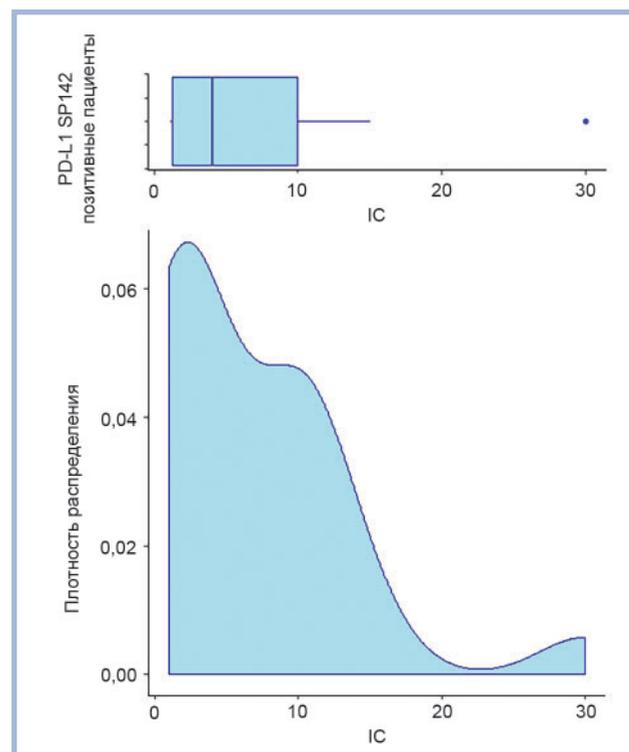


Рис. 4. Графическое отображение распределения количества позитивно окрашенных лимфоцитов среди PD-L1-позитивных опухолей молочной железы.

Fig. 4. Graphical display of the distribution of positively colored lymphocytes among PD-L1-positive breast tumors.

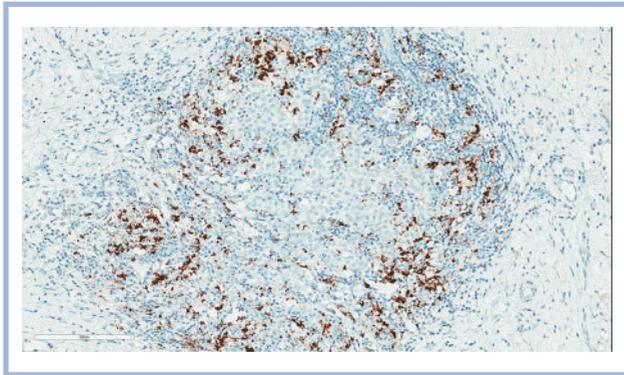


Рис. 5. Реакция с антителами VENTANA PD-L1 SP142. TC 0, IC более 1%, $\times 20$.

Fig. 5. Reaction with antibodies VENTANA PD-L1 SP142. TC 0, IC more than 1%, $\times 20$.

Определение PD-L1-статуса для опухолей различных локализаций, в том числе и для ТНРМЖ, сталкивается с рядом объективных трудностей. На сегодняшний момент из-за наличия большого количества различных платформ и клонов антител без должной подготовки клиницистам и патологоанатомам трудно разобраться самостоятельно в этом многообразии. Свою лепту вносят различные органоспецифичные системы оценки, индивидуальные для разных клонов. Различаются не только методики оценки и правила подсчета клеток, но и точки отсечения, индивидуальные для различных опухолей. Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на постановку правильного диагноза, является уровень подготовленности специалистов. Для этого проводятся многочисленные тренинги и курсы повышения квалификации, на которых подробно разбираются тонкости исследования препаратов с иммуногистохимическим окрашиванием PD-L1, правила оценки контролей, правила интерпретации результатов иммуногистохимического исследования.

В настоящее время из всех чек-поинт-ингибиторов для лечения ТНРМЖ в России зарегистрирован только атезолизумаб для назначения в первой линии терапии при PD-L1-позитивном статусе. Для корректного определения PD-L1-статуса важно учесть три основных момента [25, 28, 29]:

1) рекомендовано использовать тест VENTANA SP142 как единственный, позволяющий подобрать пациентов с высокой вероятностью ответа на терапию атезолизумабом;

2) позитивный статус PD-L1 отличается в зависимости от показаний и результатов клинических исследований. Для назначения атезолизумаба в ТНРМЖ достаточный уровень экспрессии PD-L1 — 1% и более.

3) определение PD-L1-экспрессии у пациентов с ТНРМЖ необходимо проводить на иммунокомпетентных клетках (IC).

Методика определения PD-L1 на иммунных клетках тестом SP142 обладает высокой воспроизводимостью (95,8% (ДИ 91,3—98,0%)) [31]. На кафедре патологической анатомии РМАНПО было проведено два тренинга по выполнению этого анализа. По нашим данным, все участники (36 человек) к концу занятий правильно определяют статус опухоли (негативный или позитивный) как минимум в 18 из 20 случаев. Просмотр большого количества

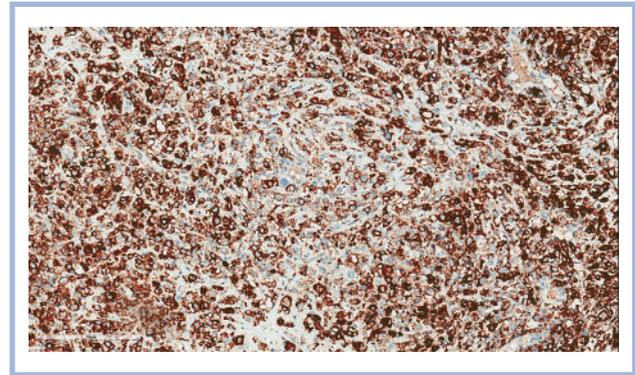


Рис. 6. Реакция с антителами VENTANA PD-L1 SP142. TC более 50%, IC более 10%, $\times 20$.

Fig. 6. Reaction with VENTANA PD-L1 SP142 antibodies. TC more than 50%, IC more than 10%, $\times 20$.

изображений помогает не только разобраться в методике оценки, но и научиться определять статус в сложных случаях с пограничными значениями.

Заключение

Онкоиммунологические препараты, такие как атезолизумаб, все шире используются в клинической практике. Атезолизумаб уже сегодня зарегистрирован для терапии уротелиального рака, рака легкого, тройного негативного рака молочной железы. Основной вопрос заключается в правильном выборе профиля конкретного пациента, который может получить максимальную пользу от назначенного лечения иммунным препаратом. Персонализация в отношении PD-L1-диагностики и последующего комбинированного лечения продиктована различной чувствительностью пациентов и возможной резистентностью к иммунотерапии. Наиболее актуален такой подход в терапии метастатического ТНРМЖ — агрессивного заболевания с плохим прогнозом. Первым онкологическим иммунным препаратом для лечения ТНРМЖ в первой линии является атезолизумаб — анти-PD-L1-антитело. Атезолизумаб в клинических исследованиях продемонстрировал клинически значимое увеличение общей выживаемости до 25 мес при добавлении к наб-паклитакселу. Для назначения атезолизумаба у пациентов с ТНРМЖ необходимо определять PD-L1-позитивность статуса — уровень экспрессии PD-L1 1% и более на иммунных клетках по тесту VENTANA SP142. Важно отметить, что использование другого теста, или другого порогового значения экспрессии, или оценка по опухолевым клеткам приводит к ошибкам в диагностике и снижает вероятность правильного назначения атезолизумаба пациентам с метастатическим ТНРМЖ [1, 28].

Для корректного определения маркеров опухоли необходимо не только специальное оборудование и расходные материалы. Решающее значение имеет также квалификация специалистов. Обучение практикующих патологоанатомов новым методам диагностики создает возможности для правильного определения свойств опухолей при применении иммунотерапевтических методов лечения. Национальная программа Российского общества клинической онкологии «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения

эффективности противоопухолевого лечения» на сегодняшний день предоставляет возможность получить высококвалифицированную медицинскую помощь всем пациентам вне зависимости от места проживания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г.А.Ф., С.А.Т., В.В.К.

Сбор и обработка информации — О.А.К.
ИГХ-исследование — О.А.К., Л.Э.З., Ю.Ю.А.
Написание текста — О.А.К., Л.В.М., Ю.Ю.А.
Редактирование — Г.А.Ф., Л.Э.З., Ю.Ю.А., С.А.Т., В.В.К.

Исследование проведено при поддержке АО «Рош-Москва»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wu Y, Chen W, Xu ZP, Gu W. PD-L1 distribution and perspective for cancer immunotherapy-blockade, knockdown, or inhibition. *Front Immunol*. 2019;10:2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02022>
- Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>
- Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, Kohlan AK, Najafi R. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1313-1325. <https://doi.org/10.1002/jcp.27172>
- Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget*. 2017;8(57):97671-97682. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18311>
- Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, Wu X, Ma J, Zhou M, Li X, Li Y, Li G, Xiong W, Guo C, Zeng Z. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. 2019;18(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
- Escors D, Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, García-Granda MJ, Vera R, Kochan G. Intracellular signalosome of PD-L1 in cancer cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3:26. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0022-9>
- Beckers RK, Selinger CI, Vilain R, Madore J, Wilmott JS, Harvey K, Holliday A, Cooper CL, Robbins E, Gillett D, et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histopathology*. 2016;69(1):25-34. <https://doi.org/10.1111/his.12904>
- Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, Su X, Wang Y, Gonzalez-Angulo AM, Akcakanat A, Chawla A, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):361-370. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0127>
- Barrett MT, Anderson KS, Lenkiewicz E, Andreozzi M, Cunliffe HE, Klassen CL, Dueck AC, McCullough AE, Reddy SK, Ramanathan RK, Northfelt DW, Pockaj BA. Genomic amplification of 9p24.1 targeting JAK2, PD-L1, and PD-L2 is enriched in high-risk triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(28):26483-26493. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4494>
- Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR, Viens P, Caldas C, Birnbaum D, Bertucci F. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(7):5449-5464. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3216>
- Ali HR, Glont SE, Blows FM, Provenzano E, Dawson SJ, Liu B, Hiller L, Dunn J, Poole CJ, Bowden S, Earl HM, Pharoah PD, Caldas C. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol*. 2015;26(7):1488-1493. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv192>
- Li S, Chen L, Jiang J. Role of programmed cell death ligand-1 expression on prognostic and overall survival of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)*. 2019;98(16):e15201. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015201>
- Guo Y, Yu P, Liu Z, Maimaiti Y, Wang S, Yin X, Liu C, Huang T. Prognostic and clinicopathological value of programmed death ligand-1 in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156323>
- Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):627-636. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1293-1>
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, Brahmer JR, Lawrence DP, Atkins MB, Powderly JD, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020-1030. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0105>
- Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, Mega AE, Britten CD, Ravaud A, Mita AC, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: Results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2117-2124. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795>
- Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, Curiel TJ, Colon-Otero G, Hamid O, Sanborn RE, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3119-3125. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9761>
- McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, Massard C, Gordon MS, Hamid O, Powderly JD, Infante JR, Fassò M, Wang YV, Zou W, Hegde PS, Fine GD, Powles T. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):833-842. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7421>
- Ning YM, Suzman D, Maher VE, Zhang L, Tan S, Ricks T, Palmby T, Fu W, Liu Q, Goldberg KB, Kim G, Pazdur R. FDA approval summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. *Oncologist*. 2017;22(6):743-749. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0087>
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-

- small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
23. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):92. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0779-5>
24. Planes-Laine G, Rochigneux P, Bertucci F, Chrétien AS, Viens P, Sabatier R, Gonçalves A. PD-1/PD-L1 targeting in breast cancer: the first clinical evidences are emerging. A literature review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1033. <https://doi.org/10.3390/cancers11071033>
25. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, et al. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019;27(2):92-100. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000594>
26. Франк Г.А., Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В. Исследование PD-L1-статуса рака молочной железы с использованием моноклонального антитела SP142 и перспективы для определения лечебной тактики. *Архив патологии*. 2019;81(5):5-10. Frank GA, Kuznetsova OA, Zavalishina LE, Andreeva YY, Moskvina LV. Study of the PD-L1 status in breast cancer, by using the SP142 monoclonal antibody, and the prospects for determining treatment policy *Archive of Pathology/Arkhiv Patologii*. <https://doi.org/10.17116/patol2019810515>
27. Cyprian FS, Akhtar S, Gatalica Z, Vranic S. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(3):227-233. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2019.4204>
28. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Maiya V, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44-59. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8)
29. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras VC, Winer EP, Kockx M, Peeters D, Chui SY, Lin JC, Nguyen Duc A, Viale G, Molinero L, Emens LA. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Post-hoc analysis of IMpassion130. *Ann Oncol*. 2019;30(5):858-859. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.009>
30. Manson QF, Schrijver WAME, TerHoeve ND, Moelans CB, van Diest PJ. Frequent discordance in PD-1 and PD-L1 expression between primary breast tumors and their matched distant metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2019;36(1):29-37. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9950-6>
31. Ventana Medical Systems, Inc., Roche Diagnostics International, Inc. (Инструкция к антителу SP142. 2017г.).

Поступила 05.02.20

Received 05.02.20

Принята в печать 19.02.20

Accepted 19.02.20

К вопросу о злокачественном потенциале пролиферирующей веррукозной лейкоплакии

© А.А. ИВИНА^{1,2}, В.А. СЕМКИН², О.Ф. РАБИНОВИЧ², И.И. БАБИЧЕНКО^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучить особенности неопластической трансформации эпителиальных клеток слизистой оболочки рта (СОР) при веррукозном гиперортокератозе, веррукозной карциноме и плоскоклеточном раке СОР.

Материал и методы. Исследованы биоптаты СОР 33 пациентов с клиническим диагнозом пролиферирующая веррукозная лейкоплакия. В 19 (57,6%) случаях на основании гистологического исследования установлен веррукозный гиперортокератоз, в 8 (24,2%) — веррукозная карцинома и в 6 (18,2%) — плоскоклеточный рак. Тканевые антигены определяли с помощью мышиных моноклональных антител к Ki-67 и цитокератину 15.

Результаты исследования. По сравнению с пролиферативной активностью эпителиальных клеток в мальпигиевом слое при веррукозном гиперортокератозе (17,2±8,1%) выявлено увеличение пролиферации клеток ростковой зоны эпителия при веррукозной карциноме (33,8±8,1%) и периферической зоны солидных участков при плоскоклеточном раке (51,2±35,7%). Отмечено достоверное снижение экспрессии цитокератина 15 в цитоплазме опухолевых клеток при веррукозной карциноме и плоскоклеточном раке по сравнению с веррукозным гиперортокератозом.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при опухолевой трансформации пролиферирующей веррукозной лейкоплакии в веррукозную карциному и плоскоклеточный рак отсутствует стадия дисплазии эпителия. Веррукозная карцинома по характеру пролиферативной активности, клеточной атипии и экспрессии цитокератина 15 соответствует *carcinoma in situ*.

Ключевые слова: иммуногистохимическое исследование, пролиферирующая веррукозная лейкоплакия, веррукозная карцинома, плоскоклеточный рак, Ki-67 и CK15.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ивина А. А. — <https://orcid.org/0000-0001-8387-4413>; e-mail: cornea@list.ru

Семкин В. А. — <https://orcid.org/0000-0002-0615-8779>

Рабинович О. Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-1018-9017>

Бабиченко И. И. — <https://orcid.org/0000-0001-5512-6813>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ивина А.А., Семкин В.А., Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И. К вопросу о злокачественном потенциале пролиферирующей веррукозной лейкоплакии. *Архив патологии.* 2020;82(3):13–17. <https://doi.org/10.17116/patol20208203113>

To the question of proliferative verrucous leukoplakia malignant potential

© А.А. IVINA^{1,2}, V.A. SEMKIN², O.F. RABINOVICH², I.I. BABICHENKO^{1,2}

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN university), Moscow, Russia.

²National Medical Research Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim of study — to study of neoplastic transformation of the epithelial cells of the oral mucosa with verrucous hyperorthokeratosis, verrucous carcinoma and oral squamous cell carcinoma (OSCC).

Materials and methods. Oral mucous membrane biopsies of 33 patients with clinical diagnosis of proliferative verrucous leukoplakia were investigated. Histologically in 19 cases (57.6%) was revealed verrucous hyperorthokeratosis, in 8 cases (24.2%) — verrucous carcinoma and in 6 cases (18.2%) — oral squamous cell carcinoma. Tissue antigens were determined using mouse monoclonal antibodies to Ki-67 and mouse monoclonal antibodies to cytokeratin 15.

Results of the study. In comparison with the proliferative activity of epithelial cells in the malpighian layer in verrucous hyperorthokeratosis (17.2±8.1%) was detected increasing of cell proliferation in epithelial growth zone in verrucous carcinoma (33.8±8.1%) and in peripheral zone of solid areas in oral squamous cell carcinoma (51.2±35.7%). A significant decrease in the expression of cytokeratin 15 in the cytoplasm of tumor cells was noted in verrucous carcinoma and oral squamous cell carcinoma in comparison with verrucous hyperorthokeratosis.

Conclusion. The obtained results proclaim that there is no stage of epithelial dysplasia during tumor transformation of proliferative verrucous leukoplakia into verrucous carcinoma and oral squamous cell carcinoma. Verrucous carcinoma by the nature of proliferative activity, cell atypia and expression of cytokeratin 15 corresponds to carcinoma in situ.

Key words: immunohistochemical study, proliferative verrucous leukoplakia, verrucous carcinoma, oral squamous cell carcinoma, Ki-67 and CK15.

Автор, ответственный за переписку: Ивина Анастасия Анатольевна — e-mail: cornea@list.ru

Corresponding author: Ivina A.A — e-mail: cornea@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ivina A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8387-4413>; e-mail: cornea@list.ru

Semkin V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0615-8779>

Rabinovich O.F. — <https://orcid.org/0000-0002-1018-9017>

Babichenko I.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5512-6813>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivina AA, Semkin VA, Rabinovich OF, Babichenko II. To the question of proliferative verrucous leukoplakia malignant potential. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(3):13–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203113>

Пролиферирующая веррукозная лейкоплакия (ПВЛ) — особая и агрессивная форма лейкоплакии, которая в настоящее время в классификации ВОЗ рассматривается как потенциально злокачественное заболевание слизистой оболочки рта (СОР) [1]. Этиология ПВЛ все еще остается невыясненной [2, 3], однако хорошо известно, что она плохо поддается терапии и характеризуется высокой частотой рецидивирования и неопластической трансформации в веррукозную карциному (ВК) или плоскоклеточный рак (ПР) СОР [2, 4]. По данным разных авторов [3, 5–7], неоплазия может развиваться в 40–100% случаев в течение 4,4–11,6 года. По этой причине ПВЛ должна быть выявлена как можно раньше. Клинически различают 4 стадии развития ПВЛ: 1 — белый плоский очаг кератоза, 2 — диффузные и множественные белые пятна, 3 — медленно растущие образования с веррукозной (бородавчатой) поверхностью, на которой имеются эритематозные участки и 4 — веррукозная карцинома или плоскоклеточный рак СОР. При этом гистологически могут выявляться: веррукозный гиперортокератоз (ВГ), веррукозная карцинома (ВК) и плоскоклеточный рак СОР.

Наиболее спорным вопросом является наличие дисплазии при ПВЛ. В классификации ВОЗ от 2017 г. указано, что дисплазия появляется на последних клинических стадиях этого заболевания перед развитием ВК или ПР. Однако имеются данные о том, что злокачественная опухоль формируется на стадии множественных белых пятен, поэтому можно предположить, что ПВЛ без стадии дисплазии переходит в ВК [1]. Поэтому актуальной задачей является поиск новых диагностических критериев, позволяющих на ранних стадиях заболевания оценить злокачественный потенциал ПВЛ.

В настоящее время для оценки злокачественного потенциала опухоли имеется большое количество иммуногистохимических маркеров. Наиболее информативным является определение пролиферативной активности с помощью выявления белка Ki-67 [8]. В диагностике дисплазии может помочь и изучение цитоплазматического цитокератина 15 (СК15). Ранее было показано, что при дисплазии отмечается выраженная экспрессия этого белка в цитоплазме клеток плоского эпителия, однако на начальной стадии неоплазии и при ПР его экспрессия резко снижается [9].

Цель исследования — изучить особенности неопластической трансформации эпителиальных клеток слизистой оболочки рта при веррукозном гиперортокератозе, веррукозной карциноме и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта.

Материал и методы

В работе использован операционный материал отделения хирургической стоматологии и архивный материал

лаборатории патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России за период с 2013 по 2019 г. Были исследованы биоптаты СОР 33 пациентов (26 женщин и 7 мужчин; средний возраст 63,7 года) с клиническим диагнозом: пролиферирующая веррукозная лейкоплакия СОР. В 19 (57,6%) случаях на основании гистологического исследования был установлен диагноз ВГ, в 8 (24,2%) — ВК и в 6 (18,2%) случаях — ПР.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного материала проводили в соответствии со стандартным протоколом [10]. Тканевые антигены определяли с помощью моноклональных кроличьих антител к белкам Ki-67 (Clone SP6, Cell Marque) и мышечных моноклональных антител к цитокератину 15 (СК15) (EP14, Epitomics). Для визуализации антигенов использовали двойное окрашивание системой Ultra Vision LP Detection System AP Polymer and Fas Red Chromogen и QUANTO DAB.

Индекс пролиферации (ИП) по Ki-67 определяли по процентному отношению клеток с иммунореактивными ядрами к общему числу клеток. Экспрессию белка СК15 эпителиальными клетками оценивали по интенсивности окрашивания цитоплазмы: 0 — реакции не отмечалось; 1 — слабое окрашивание; 2 — умеренное окрашивание; 3 — интенсивное окрашивание.

Большая часть пролиферирующих клеток при ВГ, ВК локализована в нижних слоях эпителия, поэтому оценку экспрессии белков Ki-67 и СК15 проводили в 300 клетках ростковой зоны эпителия (мальпигиев слой), к которой относятся базальный слой и 2 вышележащих ряда клеток. При ПР СОР оценивали клетки периферической зоны опухоли. Периферическую зону ПР сравнивали с ростковым слоем при ВГ и ВК. Подсчет клеток производили при $\times 400$.

Для количественной оценки результатов проводили морфометрические исследования. Статистический анализ осуществляли при помощи программы Statistica 10.0 в среде Windows10. С помощью *W*-критерия Шапиро—Уилка определяли нормальность распределения полученных показателей, при нормальном распределении указывали среднюю и среднее квадратичное отклонение ($M+S$), при ненормальном распределении — медианы (M_e), 25-й и 75-й процентиля признаков (Q_1 ; Q_3). Проверку однородности выборок осуществляли с помощью *H*-критерия Краскала—Уоллиса. Достоверность различия отдельных выборок определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна—Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционные отношения между ИП клеток и синтезом белка СК15 оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Для изучения пролиферативной активности клеток и синтеза белка СК15 в настоящем исследовании проведено двойное окрашивание, которое заключается в одновременном окрашивании ядер пролиферирующих клеток в красный цвет (Fast Red) и цитоплазмы эпителиоцитов, содержащих СК15, в коричневый (DAB). При проведении исследования 33 биопсий в 19 случаях выявлен ВГ: утолщение рогового слоя, гиперплазия шиповатого слоя эпителия и широкие акантоэтические эпителиальные выросты в собственную пластинку СОР (рисунки, а). В 8 случаях отмечался гиперкератоз с атипией клеток мальпигиева слоя на фоне хронического воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СОР, что соответствует ВК (см. рисунок, б). В 6 случаях ПК на фоне выраженного гиперкератоза установлено отсутствие базальной мембраны и инфильтрирующий рост многослойного плоского эпителия с выраженной клеточной атипией в собственную пластинку СОР (см. рисунок, в).

Исследование пролиферативной активности по ядерному белку Ki-67 при ВГ и ВК показало наличие иммунопозитивных клеток только в ростковом слое, однако количество пролиферирующих клеток при ВК было значительно выше, чем при ВГ (см. рисунок, г, д). При ПР также отмечалась высокая пролиферация эпителиальных клеток (см. рисунок, е). Количественные показатели пролиферативной активности эпителиальных клеток при ВГ, ВК и ПР представлены в таблице.

Цитоплазматический белок СК15 хорошо визуализировался при ВГ в ростковом слое (см. рисунок, а, г, ж). При ВК иммуногистохимическая реакция на данный маркер отмечалась лишь в отдельных эпителиальных клетках без признаков атипии (см. рисунок, з). При ПР ИГХ-реакция в опухолевых эпителиальных клетках практически отсутствовала (см. рисунок, е, и; таблица).

Из представленных в таблице данных видно, что при ВК и ПК по сравнению с ВГ СОР отмечается увеличение пролиферативной активности клеток в исследуемых участках. Наиболее выраженная экспрессия белка СК15 наблюдается при ВГ СОР с интенсивным окрашиванием цитоплазмы базального и парабазального слоев клеток. Синтез этого белка при ВК полностью отсутствует, а при ПР резко снижен в периферической зоне опухолевых очагов.

Достоверные различия пролиферативной активности клеток в ростковом слое и периферической зоне опухоли отмечались между ВГ и ВК ($t=-6,2; p<0,01$), ВГ и ПР ($t=-4,2; p<0,01$), при сравнении ВК и ПР различия были недостоверными ($t=-1,4; p=0,20$).

Распределение пролиферирующих клеток по Ki-67 и белка СК15 при веррукозном гиперортокератозе, веррукозной карциноме и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта

Группа	Диагноз	Ki-67, % (M±S)	СК15 M _c (Q ₁ ; Q ₃)
		ростковый слой или периферическая зона	
1	ВГ (n=19)	17,2±8,1	2 (2; 3)
2	ВК (n=8)	33,8±8,1*	0 (0; 0)**
3	ПР (n=6)	51,2±35,7*	1 (0; 1)***

Примечание. Достоверные различия: * — между группами 1—2, 1—3 ($p<0,001$), ** — между группами 1—2, 1—3 ($p<0,001$), *** — между группами 2—3 ($p=0,045$).

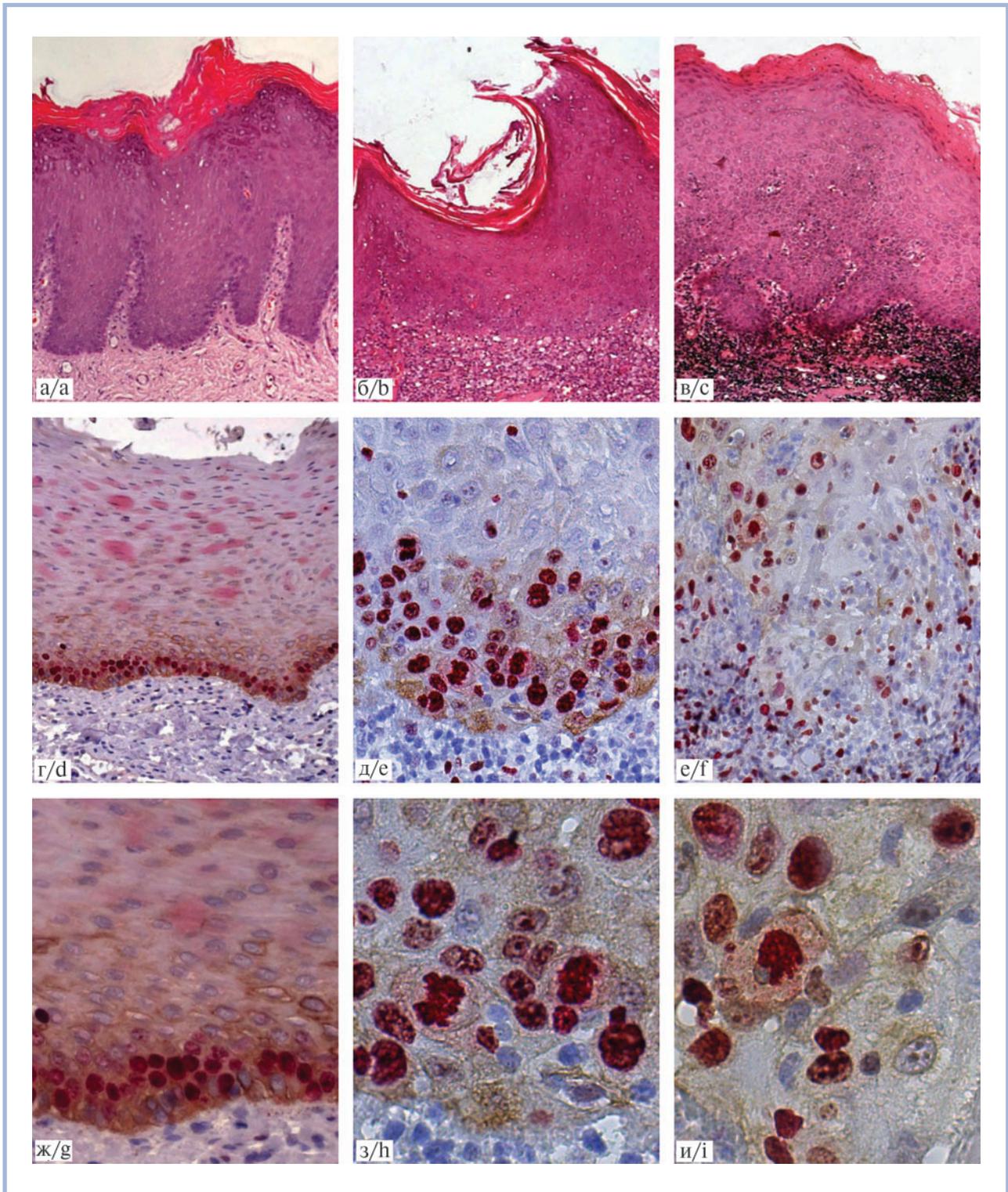
При проведении рангового дисперсионного анализа синтеза белка СК15 установлена неоднородность сравниваемых показателей в группах по критерию Краскела—Уоллиса. Для росткового слоя и периферической зоны опухолей Н-критерий составил 24,9 ($p<0,01$).

По интенсивности окрашивания цитоплазмы клеток по белку СК15 в ростковом слое достоверные различия установлены между ВГ и ВК ($U=0; p<0,01$), ВГ и ПР ($U=5,0; p<0,01$), ВК и ПР ($U=8,0; p=0,045$).

При исследовании корреляционных взаимоотношений установлена достоверная слабая отрицательная корреляция между ИП и синтезом белка СК15 в ростковом слое и периферической зоне опухоли ($r=-0,394; p<0,05$).

Повышение пролиферативной активности клеток является одним из важных звеньев патогенеза опухолевого роста. Белок Ki-67, который окрашивает ядра во всех фазах, кроме G₀, считается универсальным маркером пролиферирующих клеток [8, 10]. Исследования показали увеличение количества иммунопозитивных клеток в мальпигиевом слое при ВК по сравнению с ВГ, однако в отдельных участках пролиферация клеток была такая же, как и при ВГ, поэтому особое внимание следует уделить степени выраженности дисплазии. По данным ВОЗ, к признакам эпителиальной дисплазии относятся изменения гистоархитектоники тканей, такие как нарушение рядности клеток, исчезновение полярности клеток базального слоя, акантоз, увеличение фигур митоза, наличие митоза в поверхностных слоях эпителия, преждевременная кератинизация клеток, кератиновые «жемчужины» в области акантоза, потеря межклеточных контактов и структуры клеток: клеточный и ядерный полиморфизм, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, наличие патологических митозов, увеличение количества и размеров ядрышек, гиперхроматизация [1]. В наших исследованиях показано, что при ВГ тканевая и клеточная атипия отсутствует, в то время как при ВК отмечаются нарушение рядности клеток и выраженная ядерная атипия. Относительно дисплазии при ВК мнения ученых разделились: Mehrotra и соавт. полагают, что при ВК клеточная атипия минимальная или отсутствует [11], P. Speight [12] отмечает дисплазию в 50% случаев потенциально злокачественных образований.

Ранее мы установили, что в процессе злокачественной трансформации от эпителиальной гиперплазии СОР в ПР экспрессия белка промежуточных филаментов цитоскелета цитокератина 15 претерпевает определенные изменения. При эпителиальной гиперплазии он обнаруживается только в ростковом слое, при дисплазии эпителия появляется в цитоплазме клеток шиповатого слоя, а при раке *in situ* и ПР не экспрессируется в опухолевых клетках [9]. В настоящем исследовании показано наличие данного белка в эпителиальных клетках росткового слоя только при ВГ, а при ВК опухолевые клетки не экспрессируют этот белок. Анализируя ИГХ-реакцию с белком СК15, можно заключить, что по сравнению с эпителиальной гиперплазией с гиперкератозом, клинически представленной лейкоплакией СОР, в случае трансформации ВГ в ВК не наблюдается переходных форм, характеризующих диспластические изменения эпителия. Настоящее исследование показало, что ВК по характеру пролиферативной активности, клеточной атипии и особенностям экспрессии белка СК15 опухолевыми клетками соответствует раку *in situ*. Таким образом, пролиферирующая веррукозная лейкоплакия не только клинически



Распределение белков Ki-67 и цитокератина 15 в пролиферирующей веррукозной лейкоплакии, веррукозной карциноме и плоскоклеточном раке с гиперкератозом.

а, г, ж — веррукозный гиперортokerатоз; б, д, з — веррукозная карцинома; в, е, и — плоскоклеточный рак. ИГХ-реакция с маркерами Ki-67 (красное окрашивание ядер в красный цвет (Fast Red)) и СК15 (коричневое окрашивание цитоплазмы (DAB)) и окраской гематоксилином Майера: а, б, в — $\times 150$; г, д, е — $\times 600$; ж, з, и — $\times 1000$.

Distribution of proteins Ki-67 and cytokeratin 15 in proliferating Verrucous leukoplakia, Verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma with hyperkeratosis.

а, д, г — verrucous hyperortokeratosis; б, д, h — verrucous carcinoma; с, f, i — squamous cell cancer. IHC reaction with markers Ki-67 (red coloring of nuclei in red color — Fast Red) and CK15 (brown coloring of cytoplasm — DAB) and Mayer hematoxylin staining: а–с — $\times 150$, d–f — $\times 600$, g–i — $\times 1000$.

является самостоятельной нозологической формой, но и морфологически имеет свой особый путь злокачественной трансформации, при котором переход ВГ в ВК осуществляется без стадии дисплазии.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при опухолевой трансформации пролиферирующей веррукозной лейкоплакии в веррукозную карциному и плоскоклеточный рак отсутствует стадия дисплазии эпителия. Веррукозная карцинома по характеру пролиферативной ак-

тивности, клеточной атипии и экспрессии цитокератина 15 соответствует раку *in situ*.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.И.Б., А.А.И.
Сбор и обработка материала — В.А.С., О.Ф.Р.
Статистическая обработка — И.И.Б., А.А.И.
Написание текста — И.И.Б., А.А.И.
Редактирование — И.И.Б.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. EI-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. *WHO classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Islam MNA, Bhattacharyya I, Cohen DM. A retrospective 20-year analysis of proliferative verrucous leukoplakia and its progression to malignancy and association with high-risk human papillomavirus. *Head Neck Pathol*. 2018;12(4):500-510. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0893-7>
3. Thennavan A, Byatnal AA, Solomon MC, Radhakrishnan RA. The role of Ki-67, p16, CD34, Bcl-2, cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of proliferative verrucous leukoplakia. *Indian J Cancer*. 2015;52(4):498-502. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.178424>
4. Rintala M, Vahlberg T, Salo T, Rautava J. Proliferative verrucous leukoplakia and its tumour markers: systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41(5):1499-1507. <https://doi.org/10.1002/hed.25569>
5. Villa A, Menon RS, Kerr AR, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojeda D, Woo SB. Proliferative leukoplakia: proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis*. 2018;24(5):749-760. <https://doi.org/10.1111/odi.12830>
6. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):591-602. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.012>
7. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Cohen DM, Bilodeau EA, Bhattacharyya I, Lewis JS Jr, Lai J, Wright JM, Bishop JA, Leon ME, Islam MN, Seethala R, Padilla RJ, Carlos R, Müller S, Thompson LDR. Inter-observer variability in the diagnosis of proliferative verrucous leukoplakia: clinical implications for oral and maxillofacial surgeon understanding: a collaborative pilot study. *Head Neck Pathol*. 2020;14(1):156-165. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01035-z>
8. Beevi BH, Nayak SR, Peter CD, Haridas AK, Jacob L, Aboobaker A. Analysis of Ki-67 expression in oral premalignant lesions and normal oral mucosa: an immunohistochemical study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(Suppl.2):S232-235. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_305_18
9. Ивина А.А., Семкин В.А., Бабиченко И.И. Цитокератин 15 как диагностический маркер начала малигнизации эпителия слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2018;97(6):61-62. Ivina AA, Semkin VA, Babichenko II. Cytokeratin 15 as a diagnostic marker for oral epithelial malignization. *Stomatology/Stomatologiya*. 2018;97(6):61-62. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/stomat20189706161>
10. Ивина А.А., Семкин В.А., Бабиченко И.И. Морфологические основы эпителиально-мезенхимальной трансформации эпителия слизистой оболочки рта при неоплазии. *Стоматология*. 2017;96(5):11-13. Ivina AA, Syomkin VA, Babichenko II. Morphology of epithelial-mesenchymal transformation in neoplasias of oral mucosa. *Stomatology/Stomatologiya*. 2017;96(5):11-3. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/stomat201796511-13>
11. Mehrotra D, Goel M, Kumar S. Oral verrucous lesions: controversies in diagnosis and management. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2012;2(3):163-169. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.10.006>
12. Speight PM. Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. *Head Neck Pathol*. 2007;1(1):61-66. <https://doi.org/10.1007/s12105-007-0014-5>

Поступила 21.01.20

Received 21.01.20

Принята в печать 19.02.20

Accepted 19.02.20

Эпидемиология и диагностика мутаций в гене *ALK* у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Московской области

© М.М. БЯХОВА^{1,2}, Л.Э. ЗАВАЛИШИНА², Ю.Ю. АНДРЕЕВА², С.А. ТЮЛЯНДИН³, И.В. ТИМОФЕЕВ⁴,
Е.Н. ИМЯНИТОВ⁵, Н.А. САВЕЛОВ⁶, И.А. ДЕМИДОВА⁶, Т.В. КЕКЕЕВА⁷, Н.М. МУЕВА⁸, Г.А. ФРАНК²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения города Москвы, Московская область, Россия;

⁷Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия;

⁸АО «Астон Консалтинг», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить диагностический алгоритм для выявления транслокации гена *ALK* и частоту ее встречаемости в Московской области.

Материал и методы. В период с 2014 по 2018 г. включительно в Московской области было протестировано 488 пациентов без активирующих мутаций в гене *EGFR*. Для обнаружения транслокации гена *ALK* использовали методы флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), иммуногистохимический метод и в ряде случаев — полимеразную цепную реакцию.

Результаты. Выявленная перестройка гена *ALK* в популяции больных с аденокарциномой легкого составила в среднем 7,6% случаев. При этом основным методом, который использовался, был иммуногистохимический, применяемый более чем в 80% случаев. Применение других методов для верификации нарушений в гене *ALK* оказалось необходимым в редких случаях (3,3%).

Заключение. Использование приведенного в статье алгоритма позволило выявлять перестройку гена *ALK* в популяции больных с аденокарциномой легкого в Московской области в среднем в 7,6% случаев.

Ключевые слова: ген *ALK*, рак легкого, аденокарцинома легкого, транслокация гена *ALK*.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бяхова М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>
Завалишина Л.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-0677-7991>
Андреева Ю.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-4749-6608>
Тюляндин С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>
Тимофеев И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>
Имянитов Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
Савёлов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>
Демидова И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>
Кекеева Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6759-2598>
Муева Н.М. — <https://orcid.org/0000-0002-6598-5635>
Франк Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3719-5388>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бяхова М.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Тюляндин С.А., Тимофеев И.В., Имянитов Е.Н., Савелов Н.А., Демидова И.А., Кекеева Т.В., Муева Н.М., Франк Г.А. Эпидемиология и диагностика мутаций в гене *ALK* у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Московской области. *Архив патологии*. 2020;82(3):18–23. <https://doi.org/10.17116/patol20208203118>

Epidemiology and diagnosis of mutations in the *ALK* gene in patients with non-small cell lung cancer in the Moscow region

© М.М. БЯКHOVA^{1,2}, Л.Е. ZAVALISHINA², YU.YU. ANDREEVA², S.A. TYULYANDIN³, I.V. TSIMAFYEYU⁴,
E.N. IMYANITOV⁵, N.A. SAVELOV⁶, I.A. DEMIDOVA⁶, T.V. KEKEYEVA⁷, N.M. MUEVA⁸, G.A. FRANK²

¹Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia;

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

³National Medical Research Center for Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russia;

⁴Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia;

⁵National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia;

Автор, ответственный за переписку: Бяхова Мария Михайловна —
e-mail: biakhovamm@mail.ru

Corresponding author: Byakhova M.M. — e-mail: biakhovamm@mail.ru

⁶Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Region, Russia;

⁷Medical Genetic Research Center named after Acad. N.P. Bochkov, Moscow, Russia;

⁸Aston Consulting JSC, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim of study — to determine a diagnostic algorithm for detecting translocation of the *ALK* gene and its frequency in the Moscow region.

Materials and methods. During the period between 2014 and 2018 (inclusive), 488 patients without activating mutations in the *EGFR* gene in the Moscow region were tested. To detect translocation of the *ALK* gene, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) methods, an immunohistochemical method, and, in some cases, a polymerase chain reaction were used.

Results. Revealed *ALK* gene rearrangement in a population of patients with lung adenocarcinoma amounted to an average of 7.6% of cases. With this, the main method that we used was immunohistochemical method, applicable in more than 80% of cases. The use of other methods for verification of abnormalities in the *ALK* gene was found necessary in rare cases (3.3%).

Conclusions. Using the algorithm presented in the article, it was possible to detect *ALK* gene rearrangement in a population of patients with lung adenocarcinoma in the Moscow region in an average of 7.6% of cases.

Key words: *ALK* gene, lung cancer, lung adenocarcinoma, *ALK* gene translocation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Byakhova M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Zavalishina L.E. — <https://orcid.org/0000-0002-0677-7991>

Andreeva Yu.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-4749-6608>

Tyulyandin S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Tsimafeyev I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>

Imyanitov E.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Savelov N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>

Demidova I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>

Kekeyeva T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6759-2598>

Mueva N.M. — <https://orcid.org/0000-0002-6598-5635>

Frank G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3719-5388>

TO CITE THIS ARTICLE:

Byakhova MM, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Tyulyandin SA, Tsimafeyev IV, Imyanitov EN, Savelov NA, Demidova IA, Kekeyeva TV, Mueva NM, Frank GA. Epidemiology and diagnosis of mutations in the *ALK* gene in patients with non-small cell lung cancer in the Moscow region. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(3):18–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203118>

Белок *ALK*, кодируемый геном *ALK*, — это инсулинзависимый мембранный рецептор, содержащий внутриклеточный тирозинкиназный домен [1]. В норме он активно экспрессируется в нервной ткани только во время эмбриогенеза, регулируя пролиферацию нейронов. Основной функцией этого рецептора является передача сигнала, а сигнальными путями — *PI3K/ERK* и *RAS/MAPK* [2].

Активация гена *ALK* при его перестройке происходит в результате образования химерных генов, в котором участвуют тирозинкиназный домен *ALK* и регулирующие последовательности других генов-партнеров, сохраняющих активность во все периоды жизнедеятельности организма. Роль транслокаций в онкогенезе известна достаточно давно. В течение длительного времени транслокации считались более характерными для опухолей кроветворной системы и сарком, чем для новообразований эпителиальной природы. В первую очередь это было связано с ограниченными возможностями существовавших ранее методов выявления транслокаций. В последние годы благодаря применению современных молекулярно-генетических методов доказано, что хромосомные перестройки не только являются нередким событием при солидных опухолях, но и зачастую играют ведущую роль в их развитии и прогрессии [3]. Так, обнаружение внутривнутрихромосомной перестройки короткого плеча 2-й хромосомы, которое приводит к образованию химерного онкогена *EML4/ALK* при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ), стало одним из важнейших шагов в расшифровке генома это-

го заболевания и расширения возможностей персонализации его лечения [4].

Исследования М. Soda и соавт. [5] показали ведущую роль этого генетического нарушения в онкогенезе для небольшой группы аденокарцином легких. Одновременно было высказано предположение о возможности блокирования химерного протеина с помощью ингибиторов тирозинкиназ. Образование химерного онкогена *EML4/ALK* приводит к активации гена *ALK*, в котором участвуют тирозинкиназный домен *ALK* и регулирующие последовательности других генов-партнеров. В такой ситуации *ALK* попадает под воздействие второго участника транслокации, становится независимым от своих лигандов и передает сигнал постоянно, нарушая нормальную дифференцировку и апоптоз клетки [6]. Как правило, в формировании транскрипта химерного гена участвует 20-й (редко 19-й) экзон *ALK*. Точка разрыва *EML4* гораздо разнообразнее: описано как минимум 11 видов химерного транскрипта в зависимости от экзона этого гена, принимающего участие в его формировании.

Материал и методы

В рамках программы RUSSCO «Совершенствование системы молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации» в период с 2014 по 2018 г. включительно было протестировано 488 пациентов в Московской области на наличие транслока-

ции гена *ALK* с аденокарциномой легкого, имеющих отрицательный статус мутации *EGFR*. Исследования проводили в лабораториях, зарегистрированных в указанной программе. В данную выборку включены 174 женщины и 314 мужчин, их средний возраст составил 62,6 года; из них 232 человека курили на момент исследования или ранее, 124 не курили, а статус курения 132 был неизвестен.

Для обнаружения транслокации гена *ALK* использовали методы флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), иммуногистохимический (ИГХ) метод и в ряде случаев — полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

Гистологическое исследование и ИГХ-анализ проводили по стандартным протоколам, ИГХ-реакцию — в автоматическом режиме с использованием автостейнера Ventana Bench Mark Ultra с моноклональными кроличьими антителами Ventana anti-ALK (D5F3) и системой детекции Opti View DAB с применением Opti View Amplification Kit Ventana. Для оценки реакции использовали рекомендованную систему оценки в соответствии с инструкцией производителя.

Транслокации с участием гена *ALK* детектировали с помощью флуоресцентного зонда Vysis LSI ALK Break Apart Rearrangement Probe Kit (Abbott Molecular, США). Результат оценивали, используя флуоресцентный микроскоп.

Выявляли мутации в гене *ALK* в ткани РЛ с помощью метода ПЦР в режиме реального времени и рекомендованного набора реагентов согласно протоколу производителя. ДНК из парафиновых блоков выделяли, применяя стандартный набор.

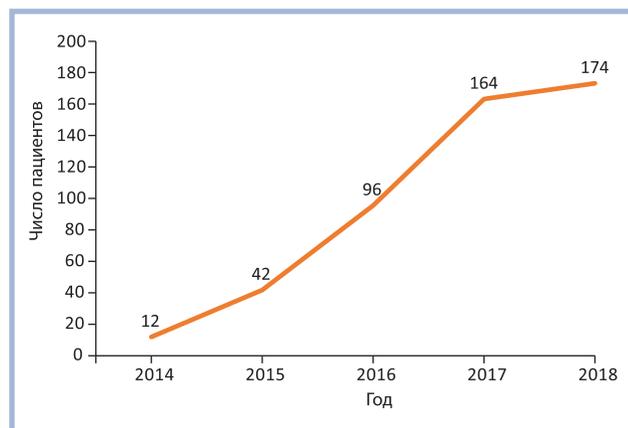


Рис. 1. Распределение (по годам) количества пациентов, обследованных в Московской области.

Fig. 1. The distribution of number of patients examined in the Moscow region by years.

Таблица 1. Количество ALK-положительных и ALK-отрицательных пациентов в Московской области

Год	Число пациентов	ALK+	ALK-
2014	12	1	11
2015	42	4	38
2016	96	3	93
2017	164	17	147
2018	174	12	162
Всего	488	37	451

Результаты

Определение транслокации гена *ALK* вошло в рутинную клиническую практику и позволяло врачам назначать соответствующее персонализированное лечение. Так, в период с 2014 по 2018 г. включительно было протестировано 488 пациентов из Московской области в рамках программы RUSSCO «Совершенствование системы молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации». В 2014 г. протестировали всего 12 пациентов, не имеющих мутаций в гене *EGFR*, а в 2018 г. это количество возросло до 174 человек (рис. 1, табл. 1).

Частота встречаемости транслокаций с участием гена *ALK* при НМРЛ, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 13% в зависимости от особенностей выборки [1]. Так, в Московской области за исследуемый период выявлено 38 ALK-положительных пациентов из 488 обследованных, что в среднем составило 7,6% (рис. 2).

Известен ряд признаков, которые, по данным ранее проведенных исследований, ассоциированы с высокой частотой встречаемости перестроек гена *ALK*. Более чем в 50% перестроек обнаруживается преимущественно солидный или ацинарный тип строения опухоли, гораздо реже — папиллярный и крайне редко — муцинпродуцирующий тип аденокарциномы. Также имеется тенденция ALK-положительных опухолей к метастазированию в лимфатические узлы и головной мозг [1, 7]. Кроме того, в 73,1% случаев ALK-положительных аденокарцином экспресси-

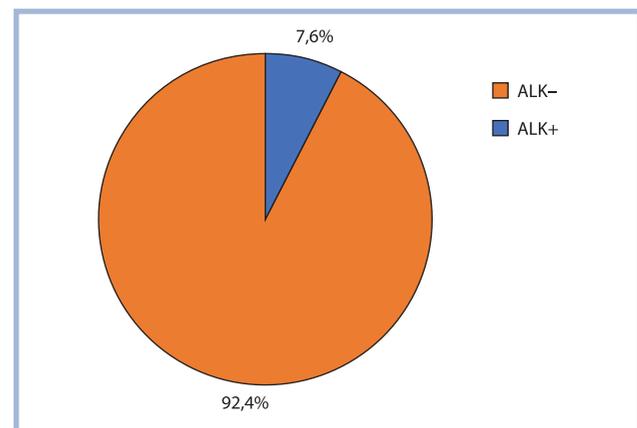


Рис. 2. Соотношение ALK-положительных и ALK-отрицательных пациентов в Московской области.

Fig. 2. The ratio of ALK-positive and ALK-negative patients in the Moscow region.

Таблица 2. Статус курения у пациентов в Московской области

Статус курения	ALK-положительные		ALK-отрицательные	
	муж.	жен.	муж.	жен.
Курящие	9	2	194	27
Некурящие	1	18	27	78
Статус неизвестен	3	5	81	44
Итого	13	25	302	149
Всего	38		451	

руется TTF1. Еще одной особенностью является относительно молодой возраст и статус курения обследуемых, т.е. никогда не курившие или курившие мало [8]. В нашем исследовании 65,8% пациентов с транслокацией гена *ALK* составили женщины, большинство которых никогда не курили (72%). В группе *ALK*-отрицательных случаев преобладали мужчины (66,9%), причем большая часть из них

на момент исследования курили (табл. 2). Возраст во всех группах был примерно одинаковый.

На сегодняшний день разработано достаточно большое количество разнообразных тестов для обнаружения транслокации гена *ALK*. Например, в Московской области из 488 пациентов в 397 случаях использовали ИГХ-метод, при этом только в 13 сомнительных случаях понадобилось

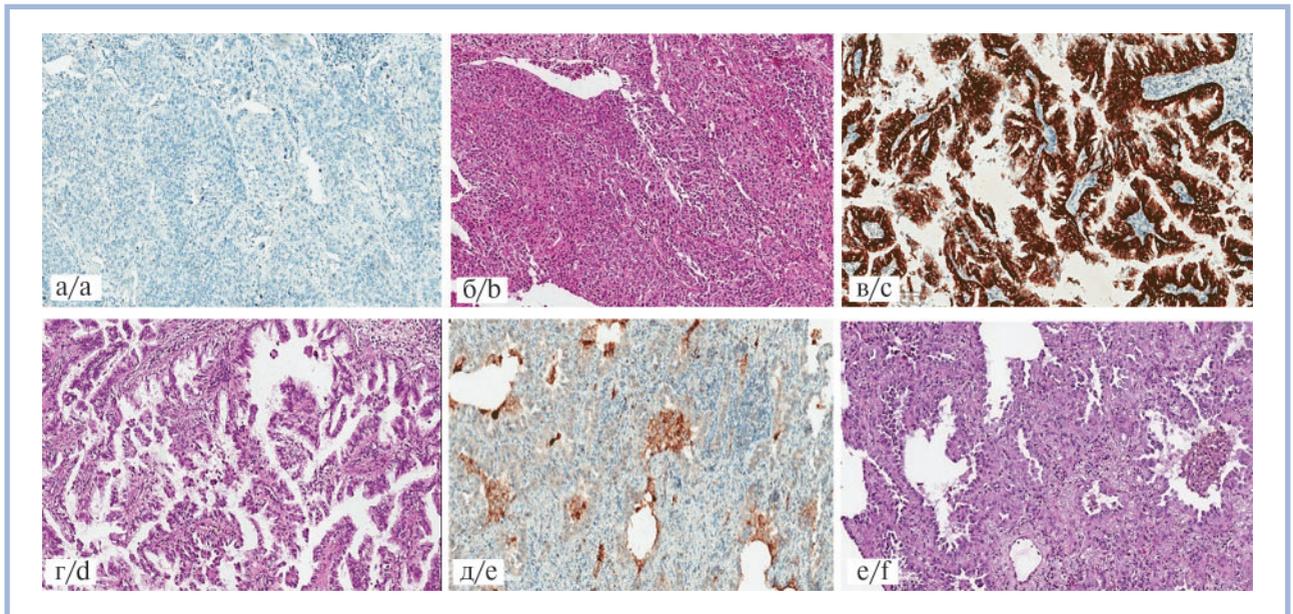


Рис. 3. Результаты метода ИГХ для определения транслокации гена *ALK* при аденокарциноме легкого.

а, б – отрицательный случай (а – ИГХ-реакция, б – окраска гематоксилином и эозином); в, г – положительный случай РЛ (в – ИГХ-реакция, г – окраска гематоксилином и эозином); д, е – сомнительный результат (д – ИГХ-реакция, е – окраска гематоксилином и эозином), $\times 20$.

Fig. 3. Results of the IHC method for determining the translocation of the *ALK* gene in lung adenocarcinoma.

а, б – negative case (а – IHC reaction, б – hematoxylin and eosin coloring); в, г – positive case of LC (в – IHC reaction, г – hematoxylin and eosin coloring); д, е – doubtful result (д – IHC reaction, е – hematoxylin and eosin coloring), $\times 20$.

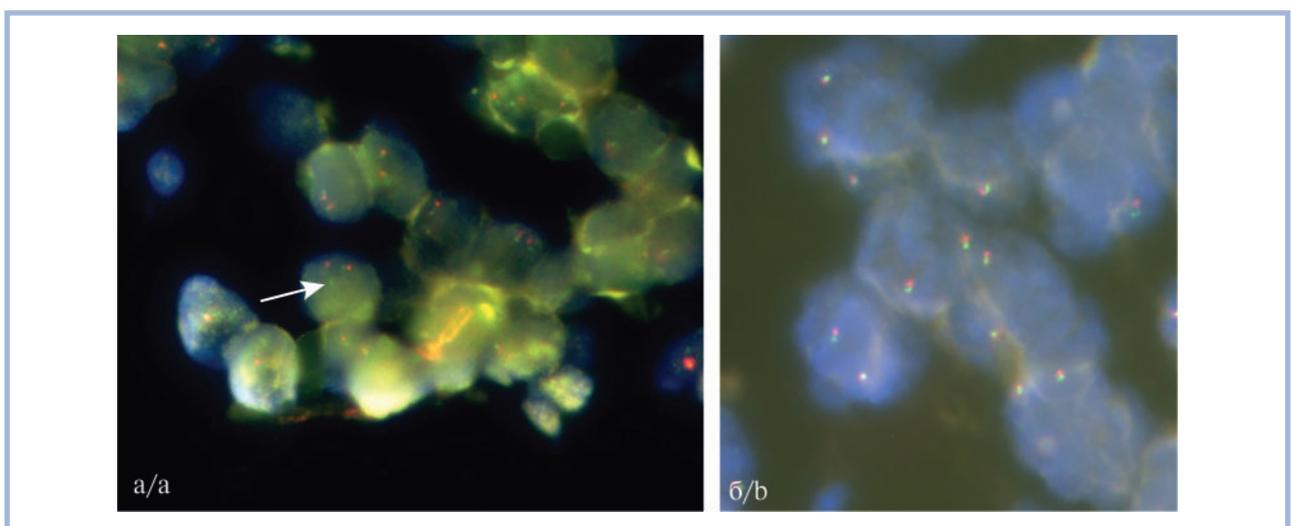


Рис. 4. Флуоресцентная гибридизация *in situ* для диагностики транслокации гена *ALK*.

а – транслокация гена *ALK*; б – отсутствие транслокации гена *ALK*.

Fig. 4. fluorescence *in situ* hybridization for the diagnosis of *ALK* gene translocation.

а – translocation of the *ALK* gene; б – lack of translocation of the *ALK* gene.

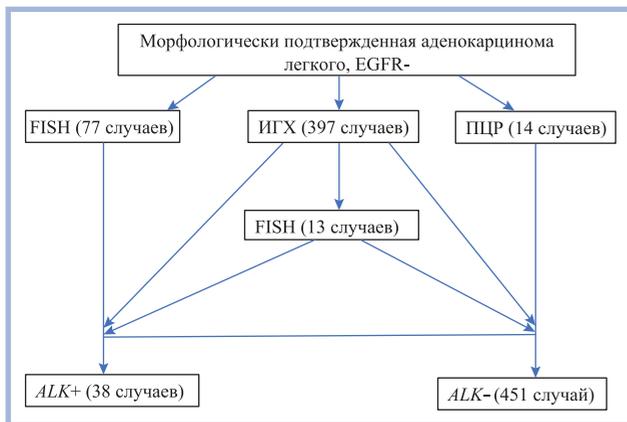


Рис. 5. Алгоритм тестирования пациентов с раком легкого на наличие транслокации гена *ALK*.

Fig. 5. Algorithm for testing patients with lung cancer for *ALK* gene translocation.

проведение FISH-исследования. В 91 случае применяли молекулярно-генетические методы: флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) в 77 и ПЦР в 14.

В настоящее время именно ИГХ-метод широко используется для первичного скрининга образцов НМРЛ, в том числе и в Московской области (81,3% больных). Следует отметить, что наличие артефактов и/или сомнительных результатов в 3,3% случаев потребовало применение альтернативных методов (как правило, FISH) для точной детекции транслокации (рис. 3).

Еще одной методикой, используемой для обнаружения реаранжировки гена *ALK*, является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). В Московской области ее применяли в 13 сомнительных случаях после ИГХ-метода и 77 случаях сразу после определения статуса гена *EGFR*. Проба представляет собой два флуоресцентных зонда, конъюгированных с красителями разного цвета (оранжевым и зеленым) и комплементарных расположенным рядом последовательностям гена *ALK*. В норме оба зонда гибридизуются рядом и формируют сигнал желтого цвета или расположенные вплотную два сигнала красного и зеленого цвета. При перестройке гена и перемещении одной из его последовательностей сигналы расходятся и видны как лежащие раздельно. Такая методика позволяет распознать все виды перестроек гена *ALK* вне зависимости от партнера транслокации, что и является

ее основным преимуществом (рис. 4). Недостатками метода являются его высокая стоимость и высокие требования к качеству образца и количеству опухолевых клеток в нем, поскольку для получения достоверного результата необходимо просмотреть не менее 50 ядер [9].

ПЦР-метод обладает высочайшей чувствительностью, позволяет работать с образцами, содержащими низкое количество опухолевых клеток, способен сразу идентифицировать тип перестройки. Однако имеет и определенные недостатки, такие как требования к качеству материала и возможность выявить только те типы перестройки гена *ALK*, к которым подобраны специфические праймеры [10].

В рамках программы RUSSCO «Совершенствование системы молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний в Российской Федерации» в Московской области был использован следующий алгоритм диагностики по выявлению транслокации гена *ALK* у пациентов с НМРЛ, который представлен на рис. 5.

В ряде исследований показано, что различные тесты, используемые для выявления перестройки гена *ALK*, полностью между собой согласуются [6, 10].

Заключение

Таким образом, приведенный выше алгоритм позволил выявить перестройку гена *ALK* в популяции больных с аденокарциномой легкого в Московской области в среднем в 7,6% случаев. При этом ИГХ-метод является основным и используется более чем в 80% случаев. Следует отметить, что применение других методов для верификации нарушений в гене *ALK* было необходимо в редких случаях (3,3%). Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать диагностические исследования для назначения таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г.А.Ф., Е.Н.И., С.А.Т.

Сбор и обработка материала — Н.М.М., Н.А.С., И.А.Д., М.М.Б.

Написание текста — М.М.Б., Л.Э.З., Ю.Ю.А.

Редактирование — Т.В.К., В.В.К., Н.А.С., И.А.Д.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Leprieur E.G, Fallet V, Cadranet J, Wislez M. Spotlight on crizotinib in the first-line treatment of ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: patients selection and perspectives. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016;7:83-90. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S99303>.
- Solomon B, Soria JC. The continuum of care for ALK-positive NSCLC: from diagnosis to new treatment options — an overview. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl.3):iii1-iii3. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw300>.
- Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl.3):iii4-iii15. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw301>.
- Gallant JN, Lovly CM. Established, emerging and elusive molecular targets in the treatment of lung cancer. *J Pathol*. 2018 Apr; 244(5):565-577. <https://doi.org/10.1002/path.5038>.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>.
- Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, Lopez-Rios F, Moch H, Olszewski W, Pauwels P, Penault-Llorca F, Rossi G. EML4-ALK testing in non-small cell carcinoma

- mas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 2012;461(3):245-257.
<https://doi.org/10.1007/s00428-012-1281-4>
7. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26):4247-4253.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6993>.
 8. Fallet V, Cadranet J, Doubre H, Toper C, Monnet I, Chinet T, Olivier G, Foulon G, De Cremoux H, Vieira T, Antoine M, Wislez M. Prospective screening for ALK: clinical features and outcome according to ALK status. *Eur J Cancer.* 2014;50(7):1239-1246.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.001>.
 9. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2012;6:46-55.
Polyakov IS, Imyanitov EN. Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects. *Siberian Oncology Journal/Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2012;(6):46-55. (In Russ.).
 10. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer.* 2018; 9(4):423-430.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613>.

Поступила 04.02.20

Received 04.02.20

Принята в печать 19.02.20

Accepted 19.02.20

Ограничение возможностей цитологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы на дооперационном этапе

© А.Ю. АБРОСИМОВ, Ф.М. АБДУЛХАБИРОВА, Б.М. ШИФМАН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — сопоставление вариантов папиллярного рака, установленных на основании цитологических заключений дооперационных пункционных биопсий с гистологическим вариантом папиллярного рака.

Материал и методы. Проведено сопоставление заключений двух экспертов, специализирующихся на цитологической диагностике узловых образований щитовидной железы, установивших возможный вариант папиллярного рака, с гистологическими заключениями на основании исследования материала хирургически удаленных новообразований.

Результаты. Показано, что цитологическое исследование на дооперационном этапе имеет существенные ограничения в установлении гистологического варианта опухоли, несмотря на высокие показатели чувствительности метода в установлении папиллярного рака вообще. Вариабельность результатов цитологического определения варианта папиллярного рака между двумя экспертами оказалась не столь значительной, она касалась небольших колебаний в частоте установленных обычного, фолликулярного, кистозного и Уортино-подобного вариантов. На основании данных цитологического метода не представляется возможным установить инкапсулированный вариант и папиллярную микрокарциному, имеются ограничения в диагностике фолликулярного и варианта из высоких опухолевых клеток.

Заключение. В настоящее время вызывает сомнение целесообразность рекомендации определения варианта папиллярного рака с помощью цитологического метода. Однако это не означает, что необходимо прекратить поиск надежных клеточных и молекулярно-генетических особенностей клинически агрессивных вариантов папиллярного рака.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, гистологическая классификация, морфологическая диагностика, цито-гистологические сопоставления.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Абросимов А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru

Абдулхабирова Ф.М. — <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>

Шифман Б.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Шифман Б.М. Ограничение возможностей цитологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы на дооперационном этапе. *Архив патологии*. 2020;82(3):24–30. <https://doi.org/10.17116/patol20208203124>

Limitation of possibilities of cytological diagnosis of papillary thyroid cancer at the pre-surgery stage

© A.YU. ABROSIMOV, F.M. ABDULKHABIROVA, B.M. SHIFMAN

National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim of study — a comparison of papillary cancer variants diagnosed on the basis of cytological findings of pre-surgery puncture biopsies with a histological variant of papillary cancer.

Materials and methods. The findings of two experts specializing in cytological diagnostics of thyroid nodules that diagnosed a possible variant of papillary cancer were compared with histological findings based on the study of material from surgically removed neoplasms.

Results. It was shown that the cytological examination at the pre-surgery stage has significant limitations in diagnosing the histological variant of the tumor, despite high sensitivity of method in diagnosing papillary cancer in general. The variability of results of the cytological determination of papillary cancer variant between the two experts was not so significant, it concerned small fluctuations in the frequency of the diagnosing of normal, follicular, cystic and Uortino-like variants. Based on the data of cytological method, it is not possible to establish the encapsulated variant and papillary microcarcinoma; there are limitations in the diagnosis of follicular and high tumor cell variants.

Conclusions. Currently, the advisability of the recommendation to determine the variant of papillary cancer using the cytological method is questionable. However, this does not mean that it is necessary to stop the search for reliable cellular and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary cancer.

Key words: thyroid gland, papillary cancer, histological classification, morphological diagnosis, cyto-histological comparisons.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Abrosimov A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; e-mail: nikitarusskikh@mail.ruAbdulkhairova F.M. — <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>Shifman B.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>

TO CITE THIS ARTICLE:

Abrosimov AYu, Abdulkhairova FM, Shifman BM. Limitations of possibilities of cytological diagnosis of papillary thyroid cancer at the pre-surgery stage. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(3):24–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203124>

Ретроспективный анализ, выполненный ранее во ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») Минздрава России и основанный на сопоставлении результатов дооперационной цитологической и послеоперационной гистологической диагностики фолликулярно-клеточных опухолей щитовидной железы, показал высокую чувствительность цитологического метода в диагностике папиллярного рака [1]. Показатели чувствительности цитологической диагностики разных вариантов папиллярного рака, выделенных в действующей Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ 4-го пересмотра [2], несколько отличаются. Разброс чувствительности цитологической диагностики различных гистологических вариантов составляет 97,7–100%, если принимать за истинно положительные результаты установления злокачественности новообразований V и VI диагностических категорий, и 59,1–77,8%, если истинно положительными результатами считать только VI категорию системы классификации Bethesda [3]. Проведенный ретроспективный анализ не предусматривал уточнение варианта папиллярного рака с помощью цитологического метода, так как установление варианта рака проводили на основании послеоперационного гистологического исследования [1]. Вместе с тем в отечественной [4, 5] и зарубежной литературе [6] показаны возможности цитологического исследования в определении гистологического варианта опухоли на дооперационном этапе диагностики. По-видимому, для принятия взвешенного решения о том, насколько оправдано и воспроизводимо установление гистологического варианта папиллярного рака с помощью дооперационного цитологического исследования, необходим анализ собственных данных на основании цитологических сопоставлений.

Цель исследования — ретроспективное сопоставление цитологических заключений дооперационных пункционных биопсий с установленным гистологическим вариантом папиллярного рака в клинике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

За период, прошедший после выхода в свет новой Международной гистологической классификации ВОЗ, 2017 [2], из базы данных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» получена информация на 266 пациентов с установленным диагнозом папиллярного рака после гистологического исследования хирургически удаленных щитовидных желез. Из 266 наблюдений в архиве цитологических препаратов дооперационных пункционных биопсий были найдены препараты 137 случаев, а препараты в остальных 129 были выданы по запросам для получения второго мнения из других лечебно-диагностических учреждений либо возвращены в другие учреждения после проведенного консультативного исследования. Пересмотр цитологических препаратов проведен независимо двумя экспертами — врачами клинической лабораторной диагностики, специализирующимися на цитологической диагностике новообразований щитовидной железы (АЮА, ФМА). Перед экспертами была поставлена задача, заключающаяся в определении варианта папиллярной карциномы на основании пересмотра цитологических препаратов. На данном этапе работы эксперты не имели результатов послеоперационного гистологического исследования. Результаты пересмотра цитологических препаратов двумя экспертами были сопоставлены, на основании двух независимых оценок и последующего сопоставления с гистологическим вариантом сделано заключение об успешности или безуспешности попытки определить вариант папиллярного рака.

В таблице показаны результаты сопоставления гистологического и цитологического определения вариантов

Сопоставление результатов гистологического и цитологического определения вариантов папиллярного рака щитовидной железы (ПРШЖ)

Гистологическое заключение	Число пациентов, абс (%)	Цитологическое заключение	Эксперт 1, абс (%)	Эксперт 2, абс (%)
Обычный вариант ПРШЖ	78 (56,9)	Обычный вариант ПРШЖ	82 (59,9)	81 (59,1)
Фолликулярный вариант ПРШЖ*	28 (20,4)	Фолликулярный вариант ПРШЖ*	16 (11,7)	19 (13,9)
Кистозный вариант ПРШЖ	0	Кистозный вариант ПРШЖ	4 (2,9)	6 (4,4)
Инкапсулированный вариант ПРШЖ	19 (13,9)	Инкапсулированный вариант ПРШЖ	0	0
Уртино-подобный вариант ПРШЖ	6 (4,4)	Уртино-подобный вариант ПРШЖ	15 (10,9)	12 (8,8)
Вариант ПРШЖ из высоких клеток	0	Вариант ПРШЖ из высоких клеток	1 (0,7)	1 (0,7)
Папиллярная микрокарцинома	6 (4,4)	Папиллярная микрокарцинома**	0	0
Подозрение на рак	0	Подозрение на рак	19 (13,9)	18 (13,1)
Всего	137 (100)	Всего	137 (100)	137 (100)

Примечание. * — Фолликулярный вариант включает солидно-фолликулярный и инкапсулированный фолликулярный варианты; ** — на этапе цитологической диагностики экспертам не была доступна информация о размере опухоли.

папиллярного рака щитовидной железы, произведенного двумя экспертами. Вариабельность результатов цитологического определения варианта папиллярного рака между двумя экспертами оказалась не столь значительной, она касалась небольших колебаний в частоте установленных обычного, фолликулярного, кистозного и Уортино-подобного вариантов. Наиболее часто (59,1—59,9%) диагностирован обычный (классический) вариант папиллярного рака (рисунк). Для него характерно наличие трехмерных (объемных) сосочковых структур и изменений ядер опухолевых клеток. Чаще наряду с сосочковыми структурами в мазках пункционной биопсии встречаются разной степени распространенности фолликулярные структуры и изолированные опухолевые клетки. Изменения ядер опухолевых клеток заключаются в неровности контуров ядерной мембраны, формировании внутриядерных псевдовключений и продольно ориентированных ядерных борозд.

Псевдовключения образуются в результате инвагинации цитоплазмы в ядерную мембрану и представляют собой образования сферической формы с четкими очертаниями, хорошо видимыми на фоне конденсированного ядерного хроматина. Реже (11,7—13,9%) установлен фолликулярный (солидно-фолликулярный) вариант. Для него характерно фолликулярное строение (допускается наличие менее 1% сосочковых структур в соответствии с критериями гистологической классификации). В связи с тем что в гистологических препаратах этот вариант может быть представлен двумя типами новообразований: инфильтрирующим и инкапсулированным с инвазивным ростом, в проведенном исследовании объединили оба этих варианта, так как их цитологическая характеристика не отличается. В мазках фолликулярного варианта опухолевые клетки распределены в виде фолликулярных структур; в мазках солидно-фолликулярного варианта наряду с фолликулярными структурами могут быть представлены изолированные клетки опухоли без формирования фолликулярных структур. Поскольку в фолликулярном варианте изменения ядер опухолевых клеток, характерные для папиллярного рака, встречаются реже, чем в классическом (обычном) варианте, это дает основание на дооперационном этапе цитологической диагностики лишь подозревать папиллярный рак (V диагностическая категория в соответствии с критериями системы классификации Bethesda). Подозрение на папиллярный рак зарегистрировано в 13,1—13,9% случаев. В 8,8—10,9% случаев ретроспективный пересмотр цитологических препаратов позволил установить Уортино-подобный вариант. Он характеризуется крупными клетками с эозинофильной цитоплазмой на фоне выраженной лимфоидной инфильтрации. Опухоль возникает в щитовидной железе с тиреоидитом Хашимото и по строению напоминает одноименную опухоль слюнной железы. Очень редко (2,9—4,4%) цитологически установлен кистозный вариант, диагностика которого затруднена и основой могут служить ультразвуковые признаки кистозного узлового образования щитовидной железы. Мазок, как правило, малоклеточный, напоминает картину коллоидного зоба с кистозными изменениями, и только обнаружение единичных сосочковых структур с ядерными изменениями опухолевых клеток, типичными для папиллярного рака, помогает поставить правильный диагноз. Вариант папиллярного рака из высоких клеток цитологически поставлен лишь в единичном наблюдении (0,7%). Учитывая, что клинически данный вариант более агрессивен по сравнению с обычным (классическим) вариантом, следует отметить высокую прогностическую значи-

мость постановки диагноза как на дооперационном этапе цитологической диагностики, так и на послеоперационном этапе гистологической. Для его установления необходимо наличие не менее 30% высоких опухолевых клеток в соответствии с критериями новой гистологической классификации. Вариант из высоких клеток отличается тем, что высота последних в 2—3 раза превышает ширину.

При гистологическом исследовании папиллярных карцином чаще ставят диагноз: обычный (классический) вариант (78/137; 56,9%), реже — фолликулярный (28/137; 20,4%) и инкапсулированный (19/137; 13,9%), а также Уортино-подобный вариант (6/137; 4,4%) и папиллярная микрокарцинома (6/137; 4,4%). Показательно, что из 78 случаев гистологически верифицированного обычного (классического) варианта папиллярной карциномы совпадение с цитологически установленным обычным вариантом было лишь в 60 (76,9%) случаях. В 10 (12,8%) случаях цитологическое исследование позволило лишь подозревать папиллярный рак. В 5 (6,4%) случаях одним из экспертов диагностирован Уортино-подобный, а вторым — фолликулярный вариант. В 2 (2,6%) случаях один из экспертов обнаружил фолликулярный, а второй — Уортино-подобный вариант. В 1 (1,3%) случае оба эксперта установили кистозный вариант.

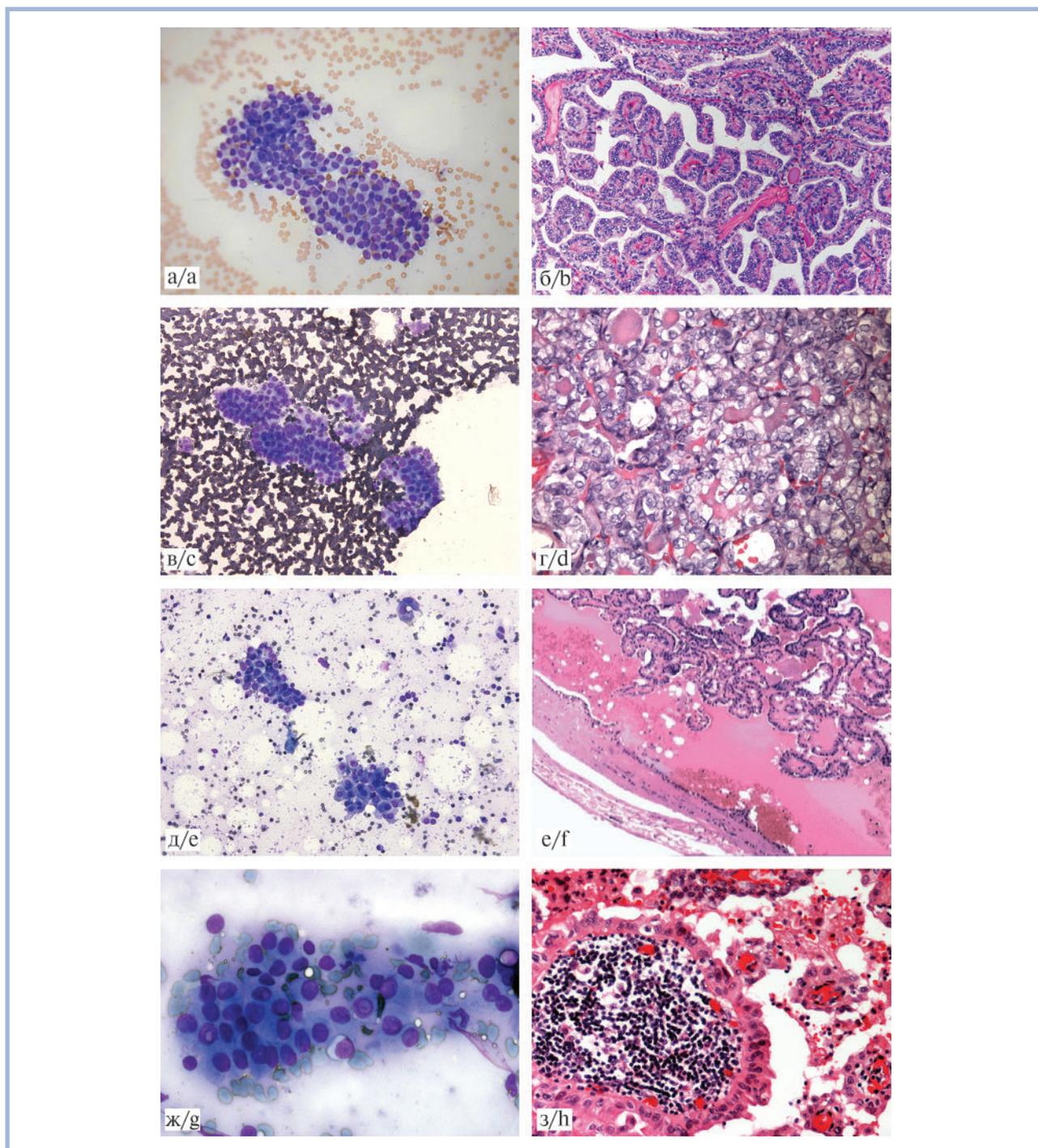
Из 28 гистологически верифицированных фолликулярных вариантов совпадение с цитологически установленным фолликулярным вариантом у двух экспертов было зарегистрировано лишь в 13 (46,4%) случаях, обычный (классический) вариант диагностирован в 8 (28,6%), Уортино-подобный — в 3 (10,7%). В 4 (14,3%) случаях один из экспертов подозревал папиллярный рак, и второй эксперт в 3 (10,7%) случаях тоже папиллярный рак, а в 1 (3,6%) диагностировал кистозный вариант папиллярного рака.

Инкапсулированный вариант, гистологическая диагностика которого основана на выявлении собственной фиброзной капсулы опухоли, а также сосочкового или смешанного строения с сосочковым компонентом при наличии или отсутствии признаков инвазивного роста, не установил ни один из экспертов. Указанный гистологический вариант был расценен либо как обычный (классический) в 10 (52,6%) из 19 случаев, реже (3 (15,8%) из 19) — как кистозный вариант или как опухоль, подозрительная в отношении папиллярной карциномы (3 (15,8%) из 19 случаев), а также как Уортино-подобный (2 (10,5%) из 19) или фолликулярный вариант (1 (5,3%) из 19).

Уортино-подобный вариант по частоте совпадений результатов цитологического и гистологического исследования папиллярного рака уступал обычному (классическому) варианту. Он совпал в 4 (66,6%) из 6 случаев. Остальные 2 случая были расценены одним из экспертов либо как обычный (классический) вариант (1 (16,7%) из 6 случаев), либо как папиллярный рак из высоких клеток (1 (16,7%) из 6 случаев). Второй эксперт определил 2 случая Уортино-подобного варианта либо как кистозный вариант (1 (16,7%) из 6), либо как папиллярный рак из высоких клеток (1 (16,7%) из 6).

Папиллярная микрокарцинома не диагностирована экспертами ни в одном случае. Она была расценена либо как обычный (классический) вариант в 50% (3 из 6) случаев, в 2 (33,3%) было высказано лишь подозрение на папиллярную карциному, а в 1 (16,7%) установлен Уортино-подобный вариант.

Следовательно, ретроспективный анализ показал, что дооперационное цитологическое исследование имеет су-



Цитологическая и гистологическая характеристика различных вариантов папиллярного рака.

а — типичная сосочковая структура, образованная клетками папиллярного рака; б — обычный (классический) вариант папиллярного рака; в — цитологическая картина папиллярного рака, имеющего фолликулярное строение; г — фолликулярный вариант папиллярного рака; д — папиллярный рак с признаками кистозных изменений: раковые клетки на фоне содержимого кистозной полости; е — инкапсулированный вариант папиллярного рака: разрастание сосочков опухоли в просвете кистозной полости; ж — сосочковая структура Уортино-подобного варианта папиллярного рака с наличием лимфоидной инфильтрации; з — Уортино-подобный вариант папиллярного рака, строма сосочков содержит лимфоцитарный инфильтрат. а, в, д, ж — окраска азуром и эозином; б, г, е, з — окраска гематоксилином и эозином.

Cytological and histological characteristics of various variants of papillary cancer.

a — typical papillary structure formed by papillary cancer cells; b — the usual (classic) version of papillary cancer; c — cytological picture of papillary cancer having a follicular structure; d — follicular variant of papillary cancer; e — papillary cancer with signs of cystic changes: cancer cells on the background of contents of cystic cavity; f — encapsulated variant of papillary cancer: proliferation of papillae of tumor in the lumen of cystic cavity; g — papillary structure of the Uortine-like variant of papillary cancer with the presence of lymphoid infiltration; h — Uortine-like variant of papillary cancer, stroma of the papillae contains lymphocytic infiltrate. a, c, e, g — coloring with azure and eosin; b, d, f, h — hematoxylin and eosin coloring.

ущественные ограничения в установлении варианта папиллярного рака щитовидной железы. Очевидно, гистологическая классификация тех вариантов папиллярного рака, диагностика которых основана на размерах первичной опухоли (папиллярная микрокарцинома) или наличии собственной фиброзной капсулы (инкапсулированный вариант), весьма затруднена на основании данных лишь цитологического исследования. Необходимо иметь дополнительную информацию по крайней мере о размере первичной опухоли и наличии собственной капсулы для того, чтобы диагностировать микрокарциному или инкапсулированный вариант папиллярного рака. Диагностика вариантов, основанная на клеточном составе опухолей (варианты из высоких и клеток типа «сапожных гвоздей»), также представляется затруднительной для дооперационного цитологического исследования. Понятно, что преобладающий клеточный компонент указанных вариантов в соответствии с действующей международной гистологической классификацией должен составлять не менее 30%. Возникает вопрос, как соответствует 30% уровень высоких клеток в гистологическом препарате (площадь срезов опухоли, представленная не менее 30% высоких клеток) концентрации указанных клеток в мазках пункционной биопсии? Кроме того, варианты из высоких и клеток типа «сапожных гвоздей» относятся к редко встречающимся даже по сравнению с Уртино-подобным вариантом, который должен в первую очередь рассматриваться при проведении дифференциальной диагностики с обычным (классическим) вариантом и который тоже может протекать на фоне тиреоидита Хашимото. Высокие опухолевые клетки одноименного варианта, порой, трудно дифференцировать с клетками онкоцитарного и Уртино-подобного вариантов папиллярного рака. Что касается Уртино-подобного варианта, гистологическая диагностика которого предполагает онкоцитарный клеточный состав, наличие выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации стромы опухоли и фонового хронического лимфоцитарного тиреоидита, т.е. цитологическая диагностика на дооперационном этапе возможна в ряде случаев. Как показали наши результаты, более половины случаев этого варианта было диагностировано с помощью цитологического метода, однако один случай был отнесен на основании цитологического исследования к варианту из высоких клеток. Учитывая, что эти два варианта существенно различаются по прогнозу (вариант из высоких клеток относится к одному из высокоагрессивных вариантов папиллярных карцином с высоким риском рецидивирования и радиоодрефрактерности), ошибочная его гипо- или гипердиагностика на дооперационном этапе может послужить причиной недостаточной или избыточной радикальности хирургического пособия. Данные литературы относительно возможности цитологического установления варианта папиллярного рака неоднозначны. Некоторые авторы свидетельствуют об ограничении использования цитологического метода, а другие, наоборот, доказывают возможность и целесообразность применения для установления на дооперационном этапе наиболее агрессивных вариантов папиллярного рака. В одной из отечественных публикаций [4] относительно значимости цитологического исследования в установлении варианта папиллярного рака было выделено 8 «цитологических вариантов», которые могут быть определены на дооперационном этапе с использованием цитометрического анализа. Этими вариантами являются обычный, фолликулярный, кистозный, с плоскоклеточной метаплазией,

В-клеточной трансформацией, из высоких клеток, анапластический и склерозирующий. Понятно, что не все из выделенных авторами «цитологических вариантов» соответствуют вариантам, определенным в последнем издании международной гистологической классификации. В качестве критериев указанных вариантов авторами предложены следующие цитометрические параметры: периметр клеток, площадь клеток и ядер и ядерно-цитоплазматическое соотношение. В другой публикации отечественных авторов [5] представлена морфологическая характеристика следующих вариантов папиллярного рака, имеющих различия клинического течения и прогноза: фолликулярный, инкапсулированный, диффузный склерозирующий, из оксифильных клеток, с преобладанием солидных структур, из столбчатых клеток. По-видимому, не все перечисленные варианты можно установить только лишь на основании результатов цитологического исследования. Авторы справедливо отмечают, что, «учитывая неспецифичность отдельных гистологических и цитологических признаков, для диагноза необходимо использовать совокупность признаков, преимущественно касающихся ядер опухолевых клеток: овальная или овально-круглая форма ядер, неровные контуры ядерной мембраны, ядра типа «матовых стекол», наличие в ядрах бороздок, внутриядерных цитоплазматических включений, ядерно-цитоплазматическое соотношение меньше или равно 1». Зарубежные авторы [6] разделили все цитологические критерии, помогающие установить вариант папиллярного рака, на 3 группы: архитектурные, ядерно-цитоплазматические и фоновые. Одно- и многофакторный регрессионный анализ результатов пересмотра цитологических препаратов двумя независимыми цитопатолами установил корреляционные связи между цитологическими и гистологическими результатами диагностики следующих вариантов папиллярного рака: классического, фолликулярного и онкоцитарного. Точность цитологической верификации указанных вариантов составила 63,5, 87,5 и 87% соответственно. Авторы сделали вывод о том, что цитологические признаки могут быть использованы для диагностики указанных трех вариантов папиллярного рака на дооперационном этапе с целью уточнения объема хирургического вмешательства и улучшения результатов лечения. Авторы отмечают трудности дифференциальной диагностики инкапсулированного фолликулярного варианта папиллярного рака и неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа, отличить которые можно лишь на этапе послеоперационной гистологической диагностики с тотальным исследованием множественных срезов для установления/исключения признаков инвазивного роста опухоли. Это очевидное ограничение цитологического метода диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака. Другие зарубежные авторы [7] категоричны в признании отсутствия признаков, позволяющих дифференцировать инвазивные и неинвазивные инкапсулированные опухоли щитовидной железы с ядрами папиллярного типа. В соответствии с категориями цитологической диагностики по системе Bethesda такие опухоли должны быть классифицированы как IV диагностическая категория (а не как папиллярный рак, соответствующий VI диагностической категории) для того, чтобы избежать последующей избыточно радикальной лечебной тактики. Вместе с тем некоторые авторы [8] свидетельствуют, что неинвазивные фолликулярные опухоли с ядрами папиллярного типа в отличие от фолликулярного варианта папиллярного рака с инвазивным ростом харак-

теризуются статистически значимо более низким показателем ядерных признаков папиллярного рака и менее выраженными клеточными признаками злокачественности. Напомним, что изменения ядер опухолевых клеток «папиллярного типа» были разделены на 3 категории: (1-я) увеличение размера, вытянутая форма, тесное расположение и напластование; (2-я) неровные контуры ядерной мембраны, ядерные борозды и псевдовключения; (3-я) просветление и маргинация ядерного хроматина, появление оптически прозрачных ядер. Присвоив каждой из 3 категорий цифровые значения от 0 (отсутствует) до 1 (имеется), надо суммировать результат и использовать суммарный показатель для оценки степени выраженности ядерного признака. Учитывая субъективность оценки ядерных признаков даже в условиях математической объективизации, по-видимому, не следует полагаться на возможности цитологически определить фолликулярный вариант папиллярного рака без данных о его потенциале инвазивного роста. Более важное значение по сравнению с указанными попытками установить инвазивный рост на основании цитологического исследования представляют попытки дифференциальной диагностики клинически агрессивных вариантов папиллярного рака и менее агрессивных аналогов. S. Canberk и соавт. [9] полагают, что необходимо научиться дифференцировать на дооперационном этапе цитологической диагностики агрессивные и неагрессивные варианты папиллярного рака и разработать алгоритм установления цитологических признаков агрессивного варианта опухоли. Несомненно, что выделение варианта папиллярного рака по результатам цитологического исследования тонкоигольной аспирационной биопсии представляется весьма трудной задачей даже для опытного цитопатолога. Авторы предложили пошаговый алгоритм диагностики, главным звеном которой является стратификация опухолей на онкоцитарные и неонкоцитарные с последующей детализацией морфологии клеток и типа роста. Ключевыми посылами к цитологической диагностике должны стать: 1) определение некоторых вариантов папиллярного рака возможно на основании данных цитопатологии; 2) стремление на основании данных цитологического исследования отличить клинически агрессивные и неагрессивные варианты папиллярного рака — главная задача цитопатолога; 3) выделение варианта папиллярного рака на дооперационном этапе должно улучшить результаты хирургического лечения пациентов. Другие данные зарубежной литературы [10] наряду с поиском критериев агрессивных вариантов папиллярного рака рассматривают значимость цитологических критериев низкодифференцированных и анапластических карцином. Они разделяют все злокачественные новообразования щитовидной железы на 2 группы на основании морфологии клеток: опухоли, которые имеют характерные признаки (например, классического папиллярного рака или выраженной анаплазии) и опухоли, демонстрирующие более тонкие цитологические особенности (например, псевдостратификация ядер, картина

«мыльных пузырей» в ядрах, супра- или субнуклеарные цитоплазматические вакуоли, розеткоподобные структуры, клетки типа «сапожных гвоздей»). Недавно опубликованный обзор литературы, посвященный гистологическим и молекулярно-генетическим особенностям клинически агрессивных вариантов папиллярного рака [11], не только установил редкость встречаемости агрессивных вариантов (из высоких и столбчатых клеток, диффузно-склерозирующего варианта, варианта из клеток типа «сапожных гвоздей»), но и возможные молекулярные основы неблагоприятного метастазирования, низкий уровень общей и безрецидивной выживаемости.

Исследование V. Monappa и R. Kudva [12], основанное на ретроспективном сопоставлении результатов цитологических заключений и вариантов папиллярного рака, показало вариабельность цитологических заключений (от доброкачественных неопухолевых поражений до явно злокачественных новообразований) в случаях, диагностированных с помощью цитологического метода как различные варианты папиллярного рака. Ошибки цитологической диагностики связаны с тем, что в некоторых вариантах (фолликулярный, столбчато-клеточный) ядерные признаки, характерные для папиллярного рака, могут быть не столь очевидными, чтобы классифицировать опухоли на основании цитологического исследования как злокачественные. Кроме того, в мазках тонкоигольной биопсии могут преобладать элементы, полученные при аспирации окружающей неопухоловой ткани, не только затрудняющие установление варианта опухоли, но и приводящие к ошибочной диагностике неопухолевых поражений.

Заключение

Таким образом, результаты исследования и анализ данных литературы показывают, что цитологическая диагностика вариантов папиллярного рака на дооперационном этапе имеет существенные ограничения. В настоящее время вызывает сомнение целесообразность рекомендации определять вариант папиллярного рака с помощью цитологического метода. Однако это не означает, что необходимо прекратить поиск надежных клеточных и молекулярно-генетических особенностей клинически агрессивных вариантов папиллярного рака.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.Ю.А., Ф.М.А.
Сбор и обработка материала — А.Ю.А., Ф.М.А., Б.М.Ш.

Написание текста — А.Ю.А., Ф.М.А., Б.М.Ш.

Редактирование — А.Ю.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М., Шифман Б.М. Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы: цито-гистологические сопоставления. *Архив патологии*. 2020;82(1):15-22.

Abrosimov AY, Abdulhabirova FM, Shifman BM. Follicular cell thyroid tumors: cyto-histological correlations. *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 2020;82(1):15-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2020820115>

2. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds. *WHO Classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
3. Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: definitions, criteria, and explanatory*. Springer; 2018.
4. Камнева Т.Н., Шапиро Н.А., Бондаренко В.О. Цитологическая и цитометрическая характеристика морфологических вариантов папиллярного рака щитовидной железы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000;7:21-23. Kamneva TN, Shapiro NA, Bondarenko VO. Cytological and cytometric characteristics of morphologic variants of thyroid papillary cancer. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics/ Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2000;(7):21-23. (In Russ.).
5. Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы. *Практическая онкология*. 2007;8(1):9-16. Kondrat'eva TT, Pavlovskaya AI, Vrublevskaya EA. Morphological diagnosis of nodular thyroid lesions. *Prakticheskaya onkologiya*. 2007;8(1):9-16. (In Russ.).
6. Cipolletta Campanile AC, Malzone MA, Losito NS, Botti G, Chiofalo MG, Faggiano A, Siciliano R, Colao A, Pezzullo L, Fulcinitti F. Accuracy of fine needle cytology in histological prediction of papillary thyroid carcinoma variants: a prospective study. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):187-197. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9488-1>
7. Diaz Del Arco C, Fernandez Acenero MJ. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: can cytology face the challenge of diagnosis in the light of the new classification? *Acta Cytol*. 2018;62(4):265-272. <https://doi.org/10.1159/000488579>
8. Mahajan S, Agarwal S, Kocheri N, Jain D, Mathur SR, Iyer VK. Cytopathology of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: A comparative study with similar patterned papillary thyroid carcinoma variants. *Cytopathology*. 2018;29(3):233-240. <https://doi.org/10.1111/cyt.12537>
9. Canberk S, Montezuma D, Ince U, Tastekin E, Soares P, Bongiovanni M, Schmitt FC. Variants of papillary thyroid carcinoma: An algorithmic cytopathology-based approach to cytology specimens. *Acta Cytol*. 2019;Oct 21:1-11. <https://doi.org/10.1159/000503576>
10. Rossi ED, Faquin WC, Pantanowitz L. Cytologic features of aggressive variants of follicular-derived thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(7):432-446. <https://doi.org/10.1002/cncy.22136>
11. Боголюбова А.В., Абросимов А.Ю., Селиванова Л.С., Белоусов П.В. Гистологическая и молекулярно-генетическая характеристика клинически агрессивных вариантов папиллярного рака щитовидной железы. *Архив патологии*. 2019;81(1):46-51. Bogolyubova AV, Abrosimov AY, Selivanova LS, Belousov PV. Histopathological and molecular genetic characteristics of clinically aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 2019;81(1):46-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198101146>
12. Monappa V, Kudva R. Cytomorphologic diversity of papillary thyroid carcinoma. *J Cytol*. 2017;34(4):183-187. https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_164_16

Поступила 17.12.19

Received 17.12.19

Принята в печать 19.02.20

Accepted 19.02.20

Сравнительный анализ варибельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации

© О.М. ДРАПКИНА¹, И.В. САМОРОДСКАЯ¹, В.Ю. СЕМЁНОВ², О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Показатели смертности населения имеют существенные различия между регионами Российской Федерации. На стандартизованные коэффициенты смертности (КС) влияют многие факторы, включая критерии установления диагноза и причины смерти.

Цель исследования — анализ коэффициента вариации КС от злокачественных новообразований по сравнению с другими причинами смерти в субъектах РФ.

Материал и методы. В исследовании сформированы 3 группы сравнения: злокачественные новообразования, другие/прочие причины и причины смерти, представленные в МКБ-10 для обозначения состояний, не имеющих четких критериев диагностики и правил применения, а также неуточненных и не рекомендованных к применению в статистике смертности. Для расчета КС от 79 причин, отобранных из «Краткой номенклатуры причин смерти Росстата», использовали Европейский стандарт. Достоверность различий между группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с попарным сравнением и поправкой Бонферрони.

Результаты. В группе злокачественных новообразований имелись достоверные различия коэффициентов варибельности КС между подгруппой новообразований с точным указанием локализации и подгруппой злокачественных новообразований других и неточно обозначенных локализаций. Однако даже причины смерти от злокачественных новообразований, не имеющих достаточно четких критериев применения, имеют значительно менее выраженный коэффициент варибельности КС по сравнению с двумя другими группами. Причины смерти, начинающиеся по номенклатуре Росстата со слов «другие заболевания», и причины, связанные с заболеваниями, представленными в МКБ-10 для обозначения состояний, не имеющих четких критериев диагностики и правил применения, а также неуточненных и не рекомендованных к применению, имели практически одинаковый высокий уровень коэффициента варибельности КС. Определенный вклад в различия региональных показателей КС от конкретных причин может влиять несогласованность критериев диагностики заболеваний и выбора первоначальной причины смерти.

Заключение. Для получения корректных показателей смертности населения от отдельных причин/групп причин требуются единые общепринятые дефиниции и правила применения в качестве первоначальных причин смерти, представленных в МКБ-10 состояний, не имеющих четких критериев диагностики, а также неуточненных, и отказ от нерекондованных к применению в статистике смертности.

Ключевые слова: смертность от злокачественных новообразований, смертность от прочих причин, коэффициент вариации стандартизованного коэффициента смертности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Драпкина О.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

Самородская И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>

Семёнов В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-0278-5652>; e-mail: semenov.opora@gmail.com

Зайратьянц О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Драпкина О.М., Самородская И.В., Семёнов В.Ю., Зайратьянц О.В. Сравнительный анализ варибельности показателей смертности от различных причин в субъектах Российской Федерации. *Архив патологии*. 2020;82(3):31–37. <https://doi.org/10.17116/patol20208203131>

Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation

© О.М. ДРАПКИНА¹, И.В. САМОРОДСКАЯ¹, В.Ю. СЕМЁНОВ², О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ³

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia;

³Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Автор, ответственный за переписку: Семёнов Владимир Юрьевич — e-mail: semenov.opora@gmail.com

For correspondence: Semenov V.Yu. — e-mail: semenov.opora@gmail.com

ABSTRACT

Mortality rates have significant differences between regions of the Russian Federation. Standardized mortality rates (SMR) are influenced by many factors, including diagnosis criteria and causes of death.

Aim of study — analysis of coefficient of variation of SMR from malignant neoplasms compared with other causes of death in the subjects of Russian Federation.

Materials and methods. The study formed 3 comparison groups: malignant neoplasms, other causes and causes of death, presented in ICD-10 to indicate conditions that do not have clear diagnostic criteria and rules for its use, as well as unspecified and not recommended for use in mortality statistics. To calculate SMR out of 79 reasons selected from the «Brief nomenclature of causes of death of Russian Statistic Bureau (RosStat)», the European standard was used. The accuracy of differences between the groups was evaluated using one-way analysis of variance with pairwise comparison and Bonferroni correction.

Results. In the group of malignant neoplasms, there were significant differences in the coefficients of SMR variability between the subgroup of neoplasms with an exact indication of localization and the subgroup of malignant neoplasms of other and inaccurately defined localizations. However, even the causes of death from malignant neoplasms that do not have sufficiently clear application criteria have a significantly less pronounced coefficient of SMR variability compared to the other two groups. The causes of death, starting in the RosStat nomenclature with the words «other diseases», and the causes associated with the diseases presented in ICD-10 to indicate conditions that do not have clear diagnostic criteria and rules of its use, as well as unspecified and not recommended for use, had practically the same high level of SMR variability coefficient. A certain contribution to the differences in regional SMR indicators from specific causes can be affected by the inconsistency of the criteria for diagnosing diseases and choosing the initial cause of death.

Conclusions. To obtain the correct indicators of mortality from individual causes / groups of causes, we need unified generally accepted definitions and rules for the application of conditions presented in ICD-10, which do not have clear diagnostic criteria, as well as unspecified; and as well as rejection of statistics not recommended for use because of the initial causes of mortality.

Key words: mortality from malignant neoplasms, mortality from other causes, coefficient of variation of the standardized mortality rate.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Drapkina O.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

Samorodskaya I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>

Semenov V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-0278-5652>; e-mail: semenov.opora@gmail.com

Zayratyants O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>

TO CITE THIS ARTICLE:

Drapkina OM, Samorodskaya IV, Semenov VYu, Zairatyants OV. Comparative analysis of variability of mortality rates from various causes in the subjects of Russian Federation. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(3):31–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203131>

В публикациях 2015–2017 гг. мы отмечали, что показатели смертности от конкретных причин зависят от множества факторов, разделенных на две условные группы [1, 2]:

1) факторы, связанные с условиями и качеством жизни, состоянием здоровья населения, в том числе с заболеваемостью и оказанием медицинской помощи;

2) факторы, связанные с системой регистрации случаев смерти и зависящие от:

– правил Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10) и умения врачей и медицинских статистиков использовать эти правила в практической работе;

– подходов к формулированию заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинских диагнозов, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти, оформления медицинского свидетельства о смерти; при этом важно отметить большую роль врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов, потому что в РФ именно они оформляют, в среднем, около 55% посмертных диагнозов и медицинских свидетельств о смерти;

– наличия в МКБ-10 ряда понятий, не имеющих четких общепринятых дефиниций, а также для обозначения неуточненных состояний, которые могут фигурировать в качестве причин смерти в ситуациях, когда более точная диагностика невозможна, но не для всех из них в МКБ-10 представлены критерии диагностики и правила применения.

В международном исследовании, опубликованном в 2018 г. [3], выявлена значительная вариабельность показателей смертности от отдельных причин в разных регионах 4 стран: России, США, Франции и Германии. Наибольшая вариабельность коэффициента вариации (КВ) стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) между отдельными регионами этих стран была отмечена преимущественно по таким первоначальным причинам смерти (ППС), для которых в МКБ-10 нет четких диагностических критериев и правил применения (например, «старость», «атеросклеротическая болезнь сердца» и др.). Высокий КВ был также выявлен при сравнении ППС, которые отражают неуточненные состояния или ошибочно указываются в качестве ППС (например, «атеросклероз», «сердечная недостаточность» и др.) в нарушение рекомендаций МКБ-10. В то же время наименьший КВ был отмечен для ряда онкологических заболеваний.

В качестве научной гипотезы рассматривалось предположение о том, что КВ СКС от онкологических заболеваний (1-я группа) ниже, чем от причин смерти, которые в соответствии с «Краткой номенклатурой Росстата» представлены строками «другие заболевания...» (2-я группа), и причин смерти, фигурирующих в МКБ-10 для обозначения состояний, не имеющих четких критериев диагностики и правил применения, а также неуточненных и не рекомендованных МКБ-10 к применению в качестве ППС (3-я группа).

Цель исследования — сравнить КВ СКС между регионами РФ от 3 групп вышеуказанных причин.

Материал и методы

В исследовании использованы представленные по запросу данные Росстата о численности населения в разных регионах РФ на начало 2019 г. и числе умерших в 2018 г. от 295 ППС, включенных в «Краткую номенклатуру причин смерти Росстата», основанную на рекомендациях МКБ-10 и введенную в РФ с 1999 г. [4].

Учитывая пилотный характер исследования и значительный перечень ППС, формирование данных для проведения анализа выполняли в несколько этапов. На первом этапе в исследование были включены регионы РФ с численностью населения более 1 млн человек для того, чтобы уменьшить влияние закона малых чисел и снизить вероятность варибельности показателей, обусловленную малым числом смертей от отдельных причин в небольших по численности регионах (всего отобрано 50 регионов РФ).

Затем из всех 295 ППС, указанных в «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата», сформировали 3 группы из 79 ППС. Критериями формирования групп явились принадлежность ППС к представленным в МКБ-10 для обозначения новообразований и состояний, не имеющих четких критериев диагностики и правил применения, а также неуточненных и не рекомендованных МКБ-10 к применению в качестве ППС.

1 группа. 33 ППС из класса II МКБ-10 «Новообразования». Она была разделена на две подгруппы:

а) 25 ППС, представленных в «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата» и МКБ-10 для обозначения уточненных состояний с общепринятыми критериями диагностики (злокачественные новообразования с установленным гистогенезом, степенью злокачественности и первичной локализации опухоли):

C00—C14 Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки;

C15 Злокачественные новообразования пищевода;

C16 Злокачественные новообразования желудка;

C17 Злокачественные новообразования тонкого кишечника;

C18 Злокачественные новообразования ободочной кишки;

C19—C21 Злокачественные новообразования ректосигмоидного соединения, прямой кишки, заднего прохода и анального канала;

C22 Злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков;

C25 Злокачественные новообразования поджелудочной железы;

C32 Злокачественные новообразования гортани;

C33—C34 Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легкого;

C40—C41 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей;

C43 Меланома кожи;

C45—C49 Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей;

C50 Злокачественные новообразования грудной железы;

C53 Злокачественные новообразования шейки матки;

C56 Злокачественные новообразования яичника;

C61 Злокачественные новообразования предстательной железы;

C64 Злокачественные новообразования почки, кроме почечной лоханки;

C67 Злокачественные новообразования мочевого пузыря;

C70—C72 Злокачественные новообразования мозговых оболочек, головного мозга, спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы;

C73 Злокачественные новообразования щитовидной железы;

C81 Лимфома Ходжкина;

C82—C85 Неходжкинские лимфомы;

C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования;

C91—C95 Лейкемии.

б) 8 ППС, представленных в «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата» и МКБ-10 для обозначения состояний без четких критериев диагностики и правил применения, или неуточненных (опухолей с оставшимися неясными гистогенезом или степенью злокачественности, или локализации первичного новообразования), а также не рекомендованных МКБ-10 для выбора в качестве причины смерти:

C26 Злокачественные новообразования других и неточно обозначенных органов пищеварения;

C39 Злокачественные новообразования других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и грудной клетки;

C44 Другие злокачественные новообразования кожи;

C55 Злокачественные новообразования матки неуточненной локализации;

C57 Злокачественные новообразования других и неуточненных женских половых органов;

C63 Злокачественные новообразования других и неуточненных мужских половых органов;

C68 Злокачественные новообразования других и неуточненных мочевых органов;

C76—C80 Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций.

В эту подгруппу не включали коды D00—D09 (Новообразования *in situ*), которые не рекомендуются МКБ-10 к применению в качестве ППС и D37—D48 (Новообразования неопределенного или неизвестного характера).

2-я группа. 29 ППС, которые, согласно «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата» и МКБ-10, начинаются со слов «другие/прочие заболевания» (за исключением заболеваний, входящих в класс I МКБ-10 — «Прочие инфекционные и паразитарные болезни») и являются нередко неуточненными состояниями или не имеют четких критериев диагностики:

K90—K93 Другие болезни органов пищеварения;

I30—I52 Другие болезни сердца;

G90—G99 Другие нарушения нервной системы;

I25.8 Другие формы хронической ишемической болезни сердца;

I67 Другие цереброваскулярные болезни;

D64 Другие анемии;

I77 Другие поражения артерий и артериол;

I87—I89 Другие болезни вен и лимфатических сосудов;

M95—M99 Другие поражения костно-мышечной системы и соединительной ткани;

N30—N39 Другие болезни мочевой системы;

J95—J99 Другие болезни органов дыхания;

L76 Другие болезни печени;

N50, N64, N76, N85, N88—N90, N93 Другие болезни половых органов;

E34, E50—E64, E67, E88 Другие эндокринные нарушения, расстройства питания и нарушения обмена веществ;

G04, G06, G08, G09 Другие воспалительные болезни центральной нервной системы;

K290, 1, 3–9 Другие гастриты и дуодениты;

N02, N04, N05–N08 Другие гломерулярные болезни;

I95–I99 Другие и неуточненные болезни системы кровообращения;

F103, F106, F108, F109 Другие и неуточненные психические расстройства и расстройства поведения, обусловленные употреблением алкоголя;

F30–F69, F70–F79, F80–F99 Другие психические и поведенческие расстройства;

F00–F09, F20–F29 Другие психозы;

J80–J84 Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань;

R00–R53, R55–R94 Другие симптомы и неточно обозначенные состояния;

N11–N15 Другие тубулоинтерстициальные болезни почек;

I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга;

I10, I15 Другие формы гипертензии;

I20, I241–9 Другие формы острой ишемической болезни сердца;

E12–E14 Другие формы сахарного диабета;

J42, J41, J44 Другие хронические обструктивные заболевания легких.

3-я группа. 17 ППС, представленных в «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата» и МКБ-10 для обозначения состояний без четких критериев диагностики и правил применения или неуточненных, или не рекомендованных МКБ-10 к применению в качестве ППС:

I70 Атеросклероз (не рекомендуется МКБ-10 для применения в качестве ППС);

I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная (не рекомендуется МКБ-10 для применения в качестве ППС);

I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца (не рекомендуется МКБ-10 для применения в качестве ППС);

I46.1 Внезапная смерть, так описанная (не рекомендуется МКБ-10 для применения в качестве ППС);

I515 Дегенерация миокарда;

I64 Инсульт, неуточненный, как кровоизлияние или инфаркт;

I42.9 Кардиомиопатия неуточненная;

E40–E46 Недостаточность питания (не рекомендуется МКБ-10 для применения в качестве ППС);

D65–D89 Остальные болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма;

I69 Последствия цереброваскулярных болезней;

I50.9 Сердечная недостаточность неуточненная (не рекомендуется МКБ-10 для применения в качестве ППС);

Без кода. Смерть по неустановленным причинам;

R54 Старость;

G92 Токсическая энцефалопатия;

I25.9 Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная;

I67.2 Церебральный атеросклероз (не рекомендуется МКБ-10 для применения в качестве ППС);

I67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная.

Для каждой из 79 ППС были определены СКС, его среднее значение, стандартное отклонение и 95% доверительный интервал (ДИ). Итоговым показателем явился КВ СКС между 50 регионами РФ. Для расчета СКС использовали Европейский стандарт (European Standard Population) [4]. Достоверность различий между тремя группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с попарными сравнениями и поправкой Бонферрони, а между подгруппами 1а и 1б — критерия Манна–Уитни.

Расчеты выполняли с использованием разработанной во ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России программы для ЭВМ «Расчет и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.16 №201666114).

Результаты

Среднее значение КВ СКС для 33 ППС из класса «Новообразования» в рассматриваемых 50 регионах РФ (1 группа) составило $27 \pm 10,4\%$ (95% ДИ 23,3–30,6; мин. 12,4; макс. 56,4). При этом для 25 ППС из подгруппы 1а — $23,7 \pm 8,4\%$ (мин. 12,4; макс. 46,2), а 8 из подгруппы 1б — $36,0 \pm 10,5\%$ (мин. 20,8; макс. 56,4). Разница КВ СКС между подгруппами оказалась статистически значима ($p=0,003$; критерий Манна — Уитни).

В табл. 1 представлены 5 причин смерти с минимальными показателями КВ СКС.

В табл. 2 представлены 5 причин смерти от злокачественных новообразований с наибольшими показателями КВ СКС.

Среднее значение КВ СКС для 29 ППС группы 1, которые по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата» и МКБ-10 начинаются со слов «другие», составило $124,9 \pm 89\%$ (95% ДИ 91,5–158,2; мин. 19,3; макс. 464,4). Для 28 ППС группы 2 КВ был выше 30%, а для 14 — выше 100%. Следует отметить, что ППС с максимальным значением КВ использована только в 6 регионах РФ из 50 и не рекомендована МКБ-10 к применению в статистике причин смерти, относясь к так называемым мусорным кодам.

В табл. 3 представлены 5 причин смерти с наименьшими показателями КВ СКС в группе 2.

Таблица 1. Пять причин смерти от злокачественных новообразований с наименьшим коэффициентом вариации стандартизованных показателей смертности в 50 регионах РФ

Первоначальные причины смерти (наименования даны по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата»)	М±σ	КВ, %
Лейкемии	4,20±0,5	12,4
Злокачественные новообразования грудной железы	11,97±1,6	13,7
Злокачественные новообразования мозговых оболочек, головного мозга, спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы	4,57±0,8	16,5
Злокачественные новообразования ободочной кишки	11,88±1,9	16,4
Злокачественные новообразования ректосигмоидного соединения, прямой кишки, заднего прохода и анального канала	8,73±1,3	15,2

Таблица 2. Пять причин смерти от злокачественных новообразований с наибольшими коэффициентами вариации стандартизованных показателей смертности в 50 регионах РФ

Первоначальные причины смерти (наименования даны по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата»)	M±δ	КВ, %
Злокачественные новообразования других и неточно обозначенных мочевых органов	0,37±0,20	56,34
Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей	0,58±0,27	46,2
Злокачественные новообразования других и неточно обозначенных мужских половых органов	0,41±0,17	43,1
Злокачественные новообразования других и неточно обозначенных вторичных и неуточненных локализаций	5,91±2,50	42,4
Злокачественные новообразования печени и внутриспеченочных желчных протоков	5,28 ±1,98	37,5

Таблица 3. Пять причин смерти из группы «другие» с наименьшими значениями коэффициента вариации стандартизованных показателей смертности в 50 регионах РФ

Первоначальные причины смерти (наименования даны по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата»)	M±δ	КВ, %
Другие болезни артерий, артериол и капилляров	6,3±1,2	19,3
Прочие болезни органов пищеварения	2,7±0,8	28,5
Прочие формы хронической ишемической болезни сердца	57,7±25,3	43,8
Другие воспалительные болезни центральной нервной системы	4,7±2,8	44,9
Другие тубулоинтерстициальные болезни почек	59,28 ±1,98	59,7

Таблица 4. Пять причин смерти из группы «другие» с наибольшими значениями коэффициента вариации стандартизованных показателей смертности в 50 регионах РФ

Первоначальные причины смерти (наименования даны по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата»)	M±δ	КВ, %
Другие болезни уха и сосцевидного отростка	0,37±0,2	464,4
Другие болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1,7±3,8	222,2
Другие болезни органов дыхания	0,62±1,3	215,6
Другие и неуточненные болезни системы кровообращения	0,33±0,07	228,3
Другие симптомы и неточно обозначенные состояния	0,74 ±1,5	207,5

Таблица 5. Пять причин смерти из 3-й группы с наименьшими значениями коэффициента вариации стандартизованных показателей смертности в 50 регионах РФ

Первоначальные причины смерти с кодами по МКБ-10 (наименования даны по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата»)	M±δ	КВ, %
Смерть по неустановленным причинам	18,8±8,0	42,7
Атеросклеротическая болезнь сердца	115,93±60,21	51,9
Остальные болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма	0,37±0,2	56,4
Старость	44,80±28,26	64,4
Атеросклероз	7,07±4,71	66,6

Таблица 6. Пять причин смерти из 3-й группы с наибольшими значениями коэффициента вариации стандартизованных показателей смертности в 50 регионах РФ

Первоначальные причины смерти с кодами по МКБ-10 (наименования даны по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата»)	M±δ	КВ, %
Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	3,97±6,69	168,4
Сердечная недостаточность неуточненная	1,19±2,05	173,5
Дегенерация миокарда	3,65±8,48	232,5
Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная	6,76±16,84	249,3
Недостаточность питания	0,25±0,92	373,5

В табл. 4 представлены 5 причин смерти с наибольшими показателями КВ СКС в группе 2.

Среднее значение КВ СКС для всех 17 ППС 3-й группы составило 136,9±87,9% (95% ДИ 91,6–182,1; мин. 42,7; макс. 373,5). Максимальное значение среднего показателя СКС для этой группы оказалось 115,9 (I25.1 «Атеросклеротическая болезнь сердца»), минимальное — 0,25 на 100

тыс. населения («Недостаточность питания»). Минимальным данный коэффициент был для летальных исходов от «Смерти по неустановленным причинам» (42,7%), а максимальным — от «Недостаточности питания» (373,5%), которую в качестве ППС использовали в 35 регионах РФ из 50, несмотря на рекомендации МКБ-10 не применять это понятие в статистике причин смерти.

Таблица 6. Пять причин смерти из 3-й группы с наибольшими значениями коэффициента вариации стандартизованных показателей смертности в 50 регионах РФ

Первоначальные причины смерти с кодами по МКБ-10 (наименования даны по «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата»)	M±δ	КВ, %
Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	3,97±6,69	168,4
Сердечная недостаточность неуточненная	1,19±2,05	173,5
Дегенерация миокарда	3,65±8,48	232,5
Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная	6,76±16,84	249,3
Недостаточность питания	0,25±0,92	373,5

Таблица 7. Уровень достоверности различий коэффициентов вариации стандартизованных показателей смертности между изученными группами

Сравниваемые группы	Разность средних (I-J)	Стандартизованная ошибка разности средних	p	95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
1 2	-97,8	16,8	<0,001	-139,1	-56,7
1 3	-105,9	19,6	<0,001	-156,9	-61,3
2 3	-11,8	20,1	1	-60,2	37,9

В табл. 5 представлены 5 причин смерти с наименьшими показателями КВ СКС в группе 3.

В табл. 6 представлены 5 причин смерти с наибольшими показателями КВ СКС в группе 3.

Сравнение средних значений КВ СКС в 3 группах представлено в табл. 7. Выявлены статистически значимые различия между средними значениями КВ 1-й и 2-й групп, 1-й и 3-й групп при отсутствии различий между 2-й и 3-й группами.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что величина межрегионального КВ СКС в РФ от злокачественных новообразований значительно и статистически значимо ниже, чем в группах ППС, представленных в МКБ-10 для обозначения состояний, не имеющих четких критериев диагностики и правил применения, а также неуточненных или не рекомендованных МКБ-10 к применению в качестве ППС. Более того, даже ППС от новообразований, представленных в МКБ-10 для обозначения состояний, без четких критериев диагностики и правил применения или неуточненных, имеют значительно менее выраженный КВ по сравнению с двумя другими группами (36±10,5% против 124,9±89% и 136,9±87,9% соответственно). Одновременно следует отметить практически одинаковый высокий уровень КВ для причин, начинающийся со слов «другие заболевания» (согласно «Краткой номенклатуре причин смерти Росстата» в данную группу входят как отдельные причины смерти по МКБ, так и несколько причин смерти (см. выше в разделе материалы и методы исследования)), и ППС, представленных в МКБ-10 для обозначения состояний без четких критериев диагностики и правил применения, или неуточненных. Это показывает, что эти две группы, по сути, однородны и используются врачами достаточно свободно при указании ППС, даже если исключить те, которые не рекомендуются МКБ-10 к применению в статистике причин смерти.

Следовательно, одним из факторов, влияющим на различия региональных показателей СКС для конкретных ППС, может являться несогласованность критериев диагностики и правил применения отдельных ППС. Трудно по-другому объяснить, почему в двух соседних субъектах РФ в разы отличаются показатели смертности. Так, напри-

мер, в Санкт-Петербурге СКС от I51.5 «дегенерации миокарда» составляет 6,9, а в Ленинградской области — 0,32 на 100 тыс. населения. СКС от I25.0 «атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная» составляет в этих регионах 0,12 и 1,1 соответственно. СКС при той же причине в Липецкой области равен 11, а в Пензенской области — 0 на 100 тыс. населения. В трех регионах из 50 РФ нет смертей от «атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни, так описанной». В МКБ-10 отсутствуют четкие правила диагностики и применения этих понятий при формулировке ППС. Таких значительных различий не наблюдается среди ППС от злокачественных новообразований и других причин с четкими общепринятыми дефинициями.

Еще одним наглядным примером определенной связи между отсутствием либо несогласованностью критериев при формулировке ППС является код R54 («Старость», в англоязычной версии МКБ-10 «Senility», «Frailty»). Этот код для кодирования ППС, согласно публикациям, встречается в разных странах, но его правомочность применения не вполне точно определена [5, 6]. В России, согласно письму Минздрава РФ от 05.10.15 №13-2/1112 «О кодировании состояний «Деменция» и «Старость» в качестве первоначальной причины смерти» указано, что «критериями использования кода R54 «Старость» в качестве ППС являются возраст старше 80 лет, отсутствие в медицинской документации указаний на хронические заболевания, травмы и их последствия, способные вызвать смерть, отсутствие подозрений на насильственную смерть» [7]. На настоящий момент существует ряд спорных вопросов по применению этого термина и критериям диагностики этого состояния [5, 6]. И, вероятно, во многом из-за нечеткости критериев и разных подходов к применению кода R54 для ППС объясняется то, что в Санкт-Петербурге, Москве, Ленинградской, Архангельской и Тульской областях СКС от данного кода менее 1,0, а в ряде регионов — более 70 на 100 тыс. населения (Вологодская, Ивановская, Липецкая, Оренбургская, Ростовская, Тамбовская области, Алтайский и Ставропольский края, Чувашская Республика).

Конечно, еще одним фактором, оказывающим влияние на различия показателей смертности и КВ, может являться распространенность болезней. Так, КВ СКС от C22 «злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков» как более редкой патологии

был выше (37,5), чем от С33–С34 «злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легких» (18,8), С50 «злокачественные новообразования грудной железы» (13), С18 «злокачественные новообразования ободочной кишки» (16,4).

В практической работе обязательная верификация диагноза, позволяющая сформулировать ППС из группы состояний МКБ-10 с четкими правилами применения, не всегда возможна. Несмотря на наличие новых технологий к применению визуализирующих методов (неинвазивных и инвазивных), существуют определенные показания, а без них врачи могут говорить только о вероятности (высокой или не очень) определенного состояния. Однако если не использовать точную и согласованную верификацию ППС, то фактически у части пациентов диагноз остается неуточненным или кодируется по МКБ-10 ошибочно и по-разному в различных регионах страны.

Кроме того, при высокой распространенности коморбидной патологии показатели смертности, основанные на учете только одной причины, могут значительно варьировать в зависимости от используемых подходов к определению ППС. Именно об этом свидетельствуют результаты исследования, проведенного в 2016 г. во Франции под эгидой ВОЗ [8]. При анализе смертности от множественных причин вклад отдельных заболеваний (и групп заболеваний) варьировал в зависимости от выбранной методики (в работе использованы 3 метода). Авторы отмечают, что было бы полезно иметь международные правила для определения вклада каждой причины, указанной в медицинском

свидетельстве о смерти, а сам процесс его заполнения необходимо стандартизировать как внутри страны, так и между странами, чтобы улучшить сопоставимость полученных статистических данных.

Заключение

Таким образом, в настоящее время для получения корректных показателей причин смертности населения от отдельных причин/групп причин требуются единые общепринятые дефиниции и правила применения в качестве ППС представленных в МКБ-10 состояний, не имеющих пока четких критериев диагностики, а также неуточненных, и отказ от нерекондованных к применению в статистике смертности. Без согласованных критериев, вероятно, и в дальнейшем на варибельность показателей заболеваемости и смертности в значительной степени будут влиять особенности «локальных» подходов к оценке состояния пациента и трактовке правил МКБ-10.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.В.С.

Сбор и обработка материала — И.В.С.

Написание текста — И.В.С., В.Ю.С., О.В.З.

Редактирование — О.М.Д., О.В.З.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Бойцов С.А., Самородская И.В. Высокая смертность от БСК в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти? *Кардиология*. 2015;55(1):47-51.
Boytsov SA, Samorodskaya IV. High mortality from CVD in Russia: are the approaches to the death reasons coding adequate? *Kardiologiya*. 2015;55(1):47-51. (In Russ.).
2. Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вайсман Д.Ш., Галявич А.С., Драпкина О.М., Забозлаев Ф.Г., Зайратьянц О.В., Какорина Е.П., Кактурский Л.В., Клевно В.А., Никулина Н.Н., Самородская И.В., Черкасов С.Н., Эфрос Л.А., Якушин С.С. Проблемы оценки показателей смертности от отдельных причин (Position Statement). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):6-9.
Barbarash OL, Boycov SA, Vajzman DSh, Galyavich AS, Drapkina OM, Zabozaev FG, Zajrat'yanc OV, Kakorina EP, Kakturskij LV, Klevno VA, Nikulina NN, Samorodskaya IV, Cherkasov SN, Ehfros LA, Yakushin SS. Position statement on challenges in assessing cause-specific mortality. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases/Kompleksnyye problem serdechno-sosudistykh zabozevanii*. 2018;7(2):6-9. (In Russ.).
3. Danilova I, Shkolnikov VM, Barbieri M, Grigoriev P, Jdanov DA, Meslé F, Vallin J. Consistency of cause-specific mortality data at subnational level in Russia, France, Germany, and the U.S.; 2018. Available at: https://demogr.hse.ru/data/2018/03/23/1164011173/Danilova_et_al.pdf
4. https://www.gks.ru/bgd/regl/B17_16/Main.htm
5. Самородская И.В., Ватолина М.А., Белов В.Б., Бойцов С.А. Оценка смертности от психических заболеваний и болезней системы кровообращения: проблемы кодирования и статистического учета случаев смерти. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014;22(5):8-12.
Samorodskaya IV, Vatolina MA, Belov VB, Boytsov SA. The evaluation of level of mortality of mental diseases and circulatory system diseases: problems of coding and statistical recording of cases of death. *Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine/ Problemy sotsial'noi gigieny, zdruvookhraneniya i istorii meditsiny*. 2014;22(5):8-12. (In Russ.).
6. Полищук Ю.И., Летникова З.В. Синдром старческой астении в геронтологии и гериатрии с точки зрения геронтопсихиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(4):71-74.
Polishchuk YuI, Letnikova ZV. Syndrome of senile asthenia in gerontology and geriatrics in terms of gerontopsychiatry *Social and Clinical Psychiatry/Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2018;28(4):71-74. (In Russ.).
7. Письмо МЗ РФ от 19.12.2014 № 13-2/1750 «О кодировании причины смерти «старость»». Доступно по: https://www.forens-med.ru/zakon/doc/mz/3_5_186.html
Letter of Minzdrav Russian Federation of 19.12.2014 No. 13-2/1750 «About coding of a cause of death "Senility"». Available at: https://www.forens-med.ru/zakon/doc/mz/3_5_186.html (In Russ.).
8. Piffaretti C, Moreno-Betancur M, Lamarche-Vadel A, Rey G. Quantifying cause-related mortality by weighting multiple causes of death. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12):870-879. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.172189>

Поступила 01.02.20

Received 01.02.20

Принята в печать 19.02.20

Accepted 19.02.20

Новое в классификации злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки. (ВОЗ, 2019, 5-е издание)

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

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

В настоящее время классификация аденокарцином по сравнению с 2010 г. изменилась частично, исключены крибриформная комедоаденокарцинома (код МКБ-О: 8201/3), веретенноклеточная карцинома (8032/3), плоскоклеточная карцинома (8070/3), добавлены карцинома с саркоматозным компонентом (8033/3), дискогезивная (poorly cohesive) карцинома (8490/3) и аденомоподобная карцинома (8262/3). В качестве важных гистологических характеристик в Заклучении необходимо указывать наличие лимфатической инвазии, интра- и экстрамуральной сосудистой инвазии, периневральной инвазии, степени злокачественности, «опухолевого почкования» (tumor budding) и характер иммунного окружения. В 5-м издании классификации добавлен большой раздел, посвященный молекулярной диагностике и молекулярным прогностическим факторам колоректального рака. Найдены соответствия между двумя различными классификациями, основанными на двух различных подходах: геномном (по ДНК) и транскриптомном (по РНК). В соответствии с геномной классификацией выделены две большие группы колоректального рака: гипермутационные и негипермутационные, которые соответствуют молекулярным путям с развитием микросателлитной и хромосомной нестабильности соответственно. Раздел нейроэндокринных опухолей существенных изменений не претерпел. Не рекомендовано использовать термин «карциноид» для обозначения нейроэндокринной опухоли G1, т.е. термин «карциноид» исключен.

Ключевые слова: аденокарцинома толстой кишки, карцинома с саркоматозным компонентом, дискогезивная карцинома, аденомоподобная карцинома, классификация, опухолевое почкование, иммунное микроокружение опухоли, гипермутационный колоректальный рак, негипермутационный колоректальный рак.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Олейникова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>; e-mail: noleynikova@mc.msu.ru

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

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В. Новое в классификации злокачественных эпителиальных опухолей толстой кишки. (ВОЗ, 2019, 5-е издание). *Архив патологии*. 2020;82(3):38–46. <https://doi.org/10.17116/patol20208203138>

Changes in the classification of malignant colon epithelial neoplasms. (WHO, 2019, 5th edition)

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

¹M.V. Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

There are not many changes compared to 2010 in WHO classification (2019) of colon adenocarcinomas. Cribriform comedo-type adenocarcinoma (ICD-O code: 8201/3), spindle cell carcinoma (8032/3), squamous cell carcinoma (8070/3) are excluded; carcinoma with a sarcomatoid component (8033/3), poorly cohesive carcinoma (8490/3) and adenoma-like adenocarcinoma (8262/3) were added. The important histological characteristics in the conclusion should indicate the presence of lymphatic invasion, intra- and extramural vascular invasion, perineural invasion, grading, «tumor budding» and the immune microenvironment. In the 5th edition of the classification a large section has been added regarding molecular diagnostics and molecular prognostic factors of colorectal cancer. Correspondence was found between two different classifications based on two different approaches: genomic (according to DNA analysis) and transcriptomic (according to RNA analysis). According to the genomic classification two large groups of colorectal cancer are distinguished: hypermutated and non-hypermutated cancers that correspond to molecular pathways with the development of microsatellite and chromosomal instabilities, respectively. The section of neuroendocrine tumors did not undergo significant changes. It is not recommended to use the term «carcinoid» to refer to a neuroendocrine tumor G1, that is, the term «carcinoid» is excluded.

Key words: colon adenocarcinoma; carcinoma with sarcomatoid component, poorly cohesive carcinoma; adenoma-like carcinoma; classification; tumor budding; immune microenvironment; hypermutated colorectal cancer; non-hypermutated colorectal cancer.

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

Corresponding author: Oleynikova N.A. — e-mail: noleynikova@mc.msu.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Oleynikova N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>; e-mail: noleynikova@mc.msu.ru

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

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

TO CITE THIS ARTICLE:

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>

Новая классификация опухолей толстой и прямой кишки WHO 2019, 5-е издание [1] выглядит довольно стройной, чрезвычайно краткой и включает только эпителиальные новообразования, разделенные на две группы: доброкачественные и злокачественные новообразования. Наша публикация посвящена классификации злокачественных новообразований (табл. 1). Ранее входившие в классификацию мезенхимальные опухоли и лимфомы из классификации исключены и вынесены в отдельный раздел.

Частота возникновения колоректального рака стремительно растет и регистрируется преимущественно в странах с высоким доходом, причем отмечается тенденция к развитию заболевания в молодом возрасте. В 2018 г. заболеваемость колоректальным раком занимала 2 место в мире у женщин и 3 место у мужчин [1].

Таблица 1. Новая классификация злокачественных опухолей ободочной и прямой кишки

Код МКБ-О	Название
8140/3	Аденокарцинома NOS*:
8213/3	зубчатая аденокарцинома
8262/3	аденомоподобная аденокарцинома
8265/3	микропапиллярная аденокарцинома
8480/3	муцинозная аденокарцинома
8490/3	дискогезивная аденокарцинома
8490/3	перстневидно-клеточная аденокарцинома
8510/3	медулярная аденокарцинома
8560/3	аденоплоскоклеточная аденокарцинома
8020/3	карцинома неуточненная, NOS*
8033/3	карцинома с саркоматозным компонентом
8240/3	Нейроэндокринная опухоль, NOS*:
8240/3	нейроэндокринная опухоль, grade 1
8249/3	нейроэндокринная опухоль, grade 2
8249/3	нейроэндокринная опухоль, grade 3
8152/3	L-клеточная опухоль
8152/3	опухоль, продуцирующая глюкагоноподобный пептид
8152/3	PP-PYY-продуцирующая опухоль
8241/3	энтерохромафинно-клеточный карциноид
8241/3	серотонинпродуцирующая опухоль
8246/3	Нейроэндокринная карцинома, NOS*:
8013/3	крупноклеточная нейроэндокринная карцинома
8041/3	мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома
8154/3	смешанная нейроэндокринная и нейроэндокринная опухоль (MINEN)

Примечание. *NOS — not otherwise specified (без дополнительных уточнений).

Аденокарциномы

Морфологическая классификация аденокарцином по сравнению с 2010 г. изменилась частично, исключены крибриформная комедоаденокарцинома (8201/3), веретенклеточная карцинома (8032/3), плоскоклеточная карцинома (8070/3), добавлены карцинома с саркоматозным компонентом (8033/3), дискогезивная (poorly cohesive) карцинома (8490/3) и аденомоподобная карцинома (8262/3).

Карцинома с саркоматозным компонентом. Характеризуется недифференцированными фокусами с наличием саркомоподобных признаков, таких как веретенклеточный компонент или рабдоидные фигуры. Прогноз крайне неблагоприятный. Как правило, опухоли имеют большой размер, рабдоидные клетки с яркими внутрицитоплазматическими рабдоидными тельцами. Опухолевые клетки часто разрознены и заключены в миксоидный матрикс. Могут встречаться плеоморфные гигантские или веретенковидные клетки наряду с фокусами железистой дифференцировки. Характерно отсутствие ядерного окрашивания при иммуногистохимическом определении SMARCB1 (IN11).

Аденомоподобная карцинома. Ранее называлась «ворсинчатая», или «инвазивная папиллярная аденокарцинома», представляет собой инвазивную аденокарциному, в которой более 50% «инвазивных зон» (дословный перевод) похожи на ворсинчатые структуры аденомы с дисплазией low-grade. Характеризуется высокой частотой мутаций в гене *KRAS* и благоприятным прогнозом. Диагноз с помощью биопсии труден.

Зубчатая аденокарцинома. Критерии постановки диагноза не изменились. Частота встречаемости 10–15% от всех колоректальных раков. Морфология опухоли должна быть похожа на зубчатые образования с наличием зубчатого просвета, возможен муцинозный компонент. Опухолевые клетки имеют низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение. Критерии этого подтипа весьма условны, поскольку при различных степенях дифференцировки и выраженности клеточной атипии оценить наличие зубчатого просвета и его «истинность» крайне затруднительно. Однако по сравнению с предыдущим изданием принципиально новых диагностических критериев или маркеров не добавлено.

Дискогезивная (poorly cohesive) аденокарцинома. Описание и критерии постановки не приведены, несмотря на ее наличие в классификации. Учитывая общий с перстневидно-клеточной аденокарциномой код МКБ-О (8490/3), отсутствие критериев нельзя считать критичным, однако с практической точки зрения неясно, в каких случаях пользоваться данной рубрикой. Такие опухоли ранее описаны при раке желудка, для колоректального рака этот подтип введен впервые. Сеем предположить, что критерии для толстой кишки те же, что и для желудка: изолированные или сгруппированные в мелкие кластеры опухолевые клетки, которые могут быть не только перстневидными, но и на-

Таблица 2. Гистологические прогностические факторы колоректального рака [1]

Фактор риска	HR* (95% CI**) унивариантный	HR (95% CI) мультивариантный	Дополнение
Подтипы:			
Муцинозная карцинома	1,05 (1,02–1,08)	—	В сравнении с аденокарциномой БДУ
Перстневидно-клеточная карцинома	1,49 (1,39–1,59)	2,66 (2,35–3,01)	В сравнении с аденокарциномой БДУ
Медуллярная карцинома	0,94 (0,80–1,00)	—	В сравнении с аденокарциномой БДУ
Основные гистологические проявления:			
Периневральная инвазия	2,09 (1,68–2,61)	1,85 (1,63–2,12)	В сравнении с отсутствием периневральной инвазии
Интрамуральная сосудистая инвазия	2,04 (1,39–2,99)	1,60 (1,15–2,24)	В сравнении с отсутствием интрамуральной инвазии
Экстрамуральная сосудистая инвазия	3,6 (2,4–5,5)	1,72 (1,39–2,12)	В сравнении с отсутствием экстрамуральной инвазии
Лимфатическая инвазия	2,15 (1,72–2,68)	—	В I/II стадии колоректального рака
Опухолевые депозиты	2,90 (2,20–3,92)	2,19 (1,72–2,77)	В сравнении с отсутствием опухолевых депозитов
Опухолевое почкование	4,51 (2,55–7,99)	—	В сравнении с отсутствием опухолевого почкования
Факторы, связанные с лечением:			
Хирургический край позитивный	1,72 (1,28–2,27)	—	В сравнении с отрицательным краем
Опухолевый ответ (лечебный патоморфоз)	0,49 (0,28–0,85)	—	Частичный ответ против полного ответа
	0,44 (0,34–0,57)	0,54 (0,40–0,73)	Полный ответ против других вариантов

Примечание. *HR — hazard ratio — соотношение рисков, **CI — confidence interval — доверительный интервал.

поминают гистиоциты, лимфоциты, плеоморфные с резко атипичным ядром или ярко выраженной эозинофильной цитоплазмой и выраженной стромальной реакцией.

Аденоплоскоклеточная карцинома по-прежнему осталась в классификации и описана как редкий (частота менее 0,1%) тип, сочетающий в себе признаки аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы (рис. 1).

Авторы по-прежнему настоятельно рекомендуют оценивать степень злокачественности по двухступенчатой шкале — low- и high grade по самому злокачественному компоненту, а не по степени дифференцировки опухоли (G1, G2, G3). Основные востребованные критерии колоректального рака [1]:

- гистологический подтип;
- степень дифференцировки: Low/High;

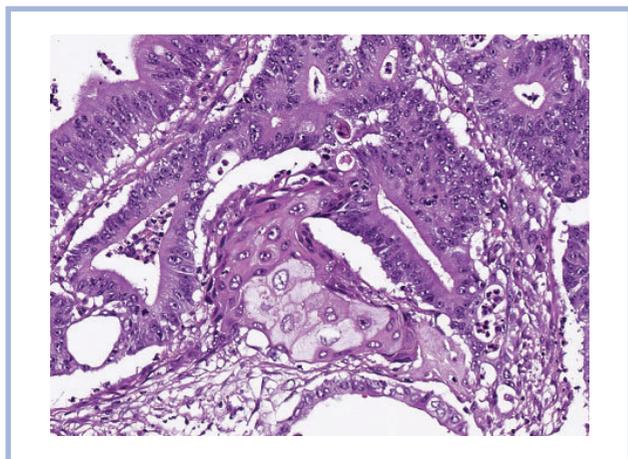


Рис. 1. Аденоплоскоклеточный рак толстой кишки.

Окраска гематоксилином и эозином, об. ×20.

Fig. 1. Adenosquamous carcinoma of the colon.

Hematoxylin and eosin staining, lens magn. ×20.

- глубина инвазии (по TNM);
- наличие (лимфо)васкулярной инвазии: интрамуральная сосудистая, экстрамуральная сосудистая инвазия, лимфатическая инвазия;
- периневральный рост: есть / нет;
- край резекции (проксимальный, дистальный, хирургический): позитивный, негативный, расстояние в сантиметрах;
- диаметр опухоли;
- локализация опухоли;
- качество образцов краев резекции;
- количество выявленных лимфатических узлов;
- количество лимфатических узлов с метастазами;
- наличие ответа на терапию: есть (частичный или полный) / нет;
- микросателлитный статус/наличие белков системы репарации ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, м PMS2): микросателлитно-стабильная, микросателлитно-нестабильная; окрашивание с белками системы репарации ДНК отсутствует или присутствует;
- статус опухолевого почкования;
- иммунный ответ;
- наличие/отсутствие соответствующих мутаций.

В качестве важных гистологических характеристик в заключении необходимо указывать наличие лимфатической инвазии, интра- и экстрамуральной сосудистой инвазии, периневральной инвазии, степени злокачественности, опухолевого почкования (tumor budding) и характер иммунного окружения [2]. Все эти параметры, за исключением последнего, ассоциированы с плохим прогнозом, а иммунное окружение — с благоприятным (табл. 2). Также важно отмечать наличие позитивных/негативных краев резекции (проксимального, дистального и края резекции клетчатки) — считается положительным, если расстояние между опухолью и краем резекции менее 1 мм. В стадировании колоректального рака принципиальных изменений не выявлено, кроме введения новой подрубрики M1c — наличие метастазов на брюшине незави-

Таблица 3. Нормализация количества опухолевых почек для разных типов микроскопов [4, 5]

Увеличение объектива, ×20		
Поле зрения окуляра, мм	Площадь образца, мм ²	Коэффициент пересчета (F)
18	0,636	0,810
19	0,709	0,903
20	0,785	1,000
21	0,866	1,103
22	0,950	1,210
23	1,039	1,323
24	1,131	1,440
25	1,227	1,563
26	1,327	1,690

симо от поражения соседних органов (ранее эти случаи кодировались M1b).

В новую классификацию введены дополнительные характеристики опухоли: опухолевое почкование (tumor budding) и иммунное микроокружение. В тексте 5-го издания подробных инструкций к определению данных параметров не приводится, однако указаны ссылки на релевантные источники, которые рекомендуется использовать.

Консенсус «International Tumor Budding Consensus Conference» в марте 2015 г. в Бостоне [3] определил опухолевое почкование (tumor budding) как единичные клетки или как кластеры не более чем из 4 клеток (5 клеток и более именуется плохо дифференцированными кластерами), которые находятся в инвазивном крае опухоли и расцениваются как независимый прогностический фактор колоректального рака. Отмечено, что опухолевое почкование должно быть оценено на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, при всех возможных вариантах, за исключением случаев с выраженным перитуморальным воспалением и фрагментацией желез; в некоторых случаях следует проводить иммуногистохимическое типирование. В дооперационных биопсиях следует использовать метод горячей точки (hotspot¹). В операционном материале может быть использован как метод hotspot, так и подсчет на 10 полях зрения. Инвазивный край с формированием опухолевых почек (budding) и плохо дифференцированных кластеров в общую оценку степени злокачественности опухоли не включаются, так как являются отдельным прогностическим фактором.

Разработано стандартизированное руководство по оценке опухолевого почкования на единицу площади опухоли (в мм²), а не на объектив (об.) (×20), поскольку площадь может отличаться от модели микроскопа. Выбранная стандартная единица площади по протоколу составляет 0,785 мм², соотносится с зоной, используемой Н. Уэно и соавт. [4] и одобрена Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum [5] (об. ×20, окуляр с диаметром поля зрения 20 мм). Для окуляров с другими параметрами поля зрения разработана таблица коэффициента пересчета для нормализации количества опухолевых почек на стандартную единицу площади 0,785 мм² (табл. 3).

Метод определения количества опухолевых почек «hotspot» включает в себя следующие этапы (рис. 2):

¹Зона с максимально выраженным процессом, опухолевым почкованием.

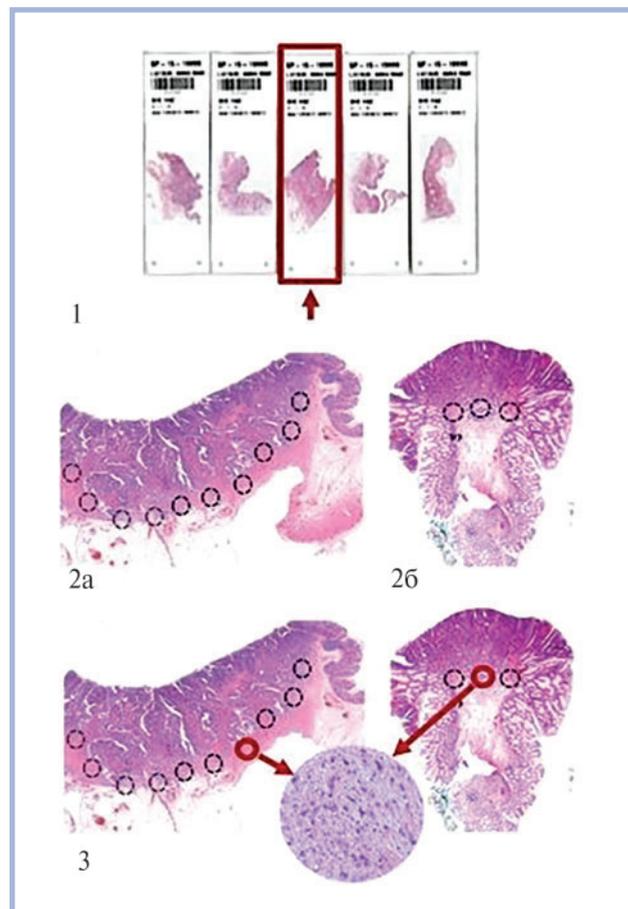


Рис. 2. Иллюстрация к методу определения опухолевых почек «hotspot».

Описание рисунков приводится в тексте.

Fig. 2. Illustration for the method of determining the tumor budding «hotspot».

Description of figures is given in the text.

1) выбор микропрепарата с наибольшей глубиной инвазии;

2) обзорный просмотр препарата при об. ×10 для определения горячей точки, hotspot — на 10 полях зрения вдоль инвазивного края в операционном материале (см. рис. 2, а) и на всех полях зрения вдоль инвазивного края при рТ1-эндоскопическом материале (см. рис. 2, б);

3) подсчет опухолевых почек в выбранной области (hotspot) при об. ×20 (рис. 3);

4) нормализация опухолевых почек по формуле с учетом коэффициента пересчета из табл. 3.

Формула подсчета опухолевых почек:

$$Bd = \frac{N}{F},$$

где Bd — budding, опухолевые почки на площадь 0,785 мм²; N — количество почек, подсчитанное при об. ×20; F — коэффициент пересчета (см. табл. 3).

Полученное значение Bd стандартизовано:

$Bd1^2$ (Low grade) — 0–4 почки;

$Bd2$ (Intermediate) — 5–9 почек;

$Bd3$ (High grade) — 10 почек и более.

² Bd — budding, почки.

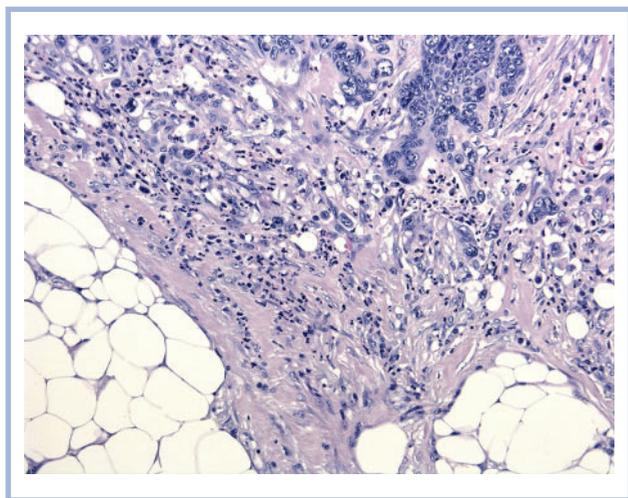


Рис. 3. Опухолевые почки (tumor budding) в инвазивном крае опухоли.

Окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 20$.

Fig. 3. Tumor budding in the invasive margin of the tumor.

Hematoxylin and eosin staining, lens magn. $\times 20$.

В некоторых гистологических подтипах колоректального рака (муцинозном, перстневидно-клеточном, медуллярном и микропапиллярном) оценку опухолевых почек следует проводить с осторожностью:

- в муцинозных и перстневидно-клеточных карциномах опухолевые почки, расположенные в озерах слизи, считать не следует;

- в медуллярной карциноме в зоне выраженного воспалительного инфильтрата разрозненные опухолевые клетки не отличаются от истинных опухолевых почек, поэтому считать их следует с большой осторожностью;

- в микропапиллярной карциноме не следует в подсчет опухолевых почек включать плохо дифференцированные кластеры (5 клеток и более);

- во всех типах аденокарцином фрагментация желез в зоне выраженного (часто нейтрофильного) воспалительного инфильтрата также может быть с трудом отличима от опухолевых почек.

В случаях, когда точное количество опухолевых почек не может быть посчитано, в Заключении следует писать: «опухолевые почки не могут быть оценены», с последую-

щим пояснением. В материале резекций прямой кишки по поводу рака после неoadъювантной терапии опухолевые почки не следует считать, поскольку в этих случаях их прогностическое значение не доказано.

Опухолевое почкование имеет доказанное прогностическое значение в трех ситуациях:

- 1) в случаях эндоскопических резекций рТ1-раков, когда опухолевое почкование ассоциировано с метастазами в лимфатические узлы, показана хирургическая резекция;

- 2) у пациентов со II стадией, когда опухолевое почкование ассоциировано с короткой безрецидивной выживаемостью, целесообразна адъювантная терапия;

- 3) при оценке статуса опухолевого почкования в предоперационной биопсии, что может помочь пациенту в выборе неoadъювантной терапии и потенциально предсказать регрессию опухоли.

Наличие иммунного микроокружения ассоциировано с лучшим прогнозом и микросателлитной нестабильностью (как независимым от прогноза фактором). Иммунное окружение следует оценивать по опухолинфильтрирующим лимфоцитам и тканевой реакции, подобной болезни Крона (Crohn) [2]:

- тканевая реакция, подобная болезни Крона, — более 3 лимфоидных фолликулов в фокусе выраженной воспалительной реакции;

- опухолинфильтрирующие лимфоциты (TILs) — наличие лимфоцитов (но не гранулоцитов) строго между опухолевыми клетками, считается на 5 полях зрения при об. $\times 40$, среднее значение TILs вычисляется как общее количество лимфоцитов, деленное на 5.

Показано, что среднее число более 2 TILs в поле зрения и выраженная тканевая реакция, подобная болезни Крона, являются независимыми благоприятными прогностическими факторами. Другая известная схема подсчета TILs, основанная на рекомендациях International TILs Working Group, была предложена Y. Iseki и соавт. [6], однако в официальной классификации она не упоминается.

Для оценки опухолевого ответа на терапию предлагается использовать любую из нижеприведенных шкал оценки (табл. 4).

Диагностическая молекулярная патология

В 5-м издании классификации добавлен большой раздел, посвященный молекулярной диагностике и молекулярным прогностическим факторам колоректального рака. Найдены соответствия между двумя различными клас-

Таблица 4. Сравнительная характеристика систем оценки ответа опухоли на терапию [7, 8]

Степень	Mandard	AJCC 2010	Rödel	MSKCC
TRG0	—	Нет опухолевых клеток	Нет регрессии	—
TRG 1	Отсутствие оставшегося рака с фиброзом, тянущимся через всю толщу стенки* (полная регрессия)	Единичные клетки или маленькие группы	Фиброз менее 25% массы опухоли	100% ответ
TRG 2	Редкие опухолевые клетки, замурованные в фиброз	Оставшаяся опухоль с десмопластическим ответом	Фиброз 25–50% массы опухоли	86–99% ответ
TRG 3	Большее количество опухолевых клеток, но фиброз доминирует	Минимальные проявления опухолевого ответа	Фиброз более 50% массы опухоли	Менее 86% ответ
TRG 4	Оставшаяся опухоль опережает фиброз	—	Полный регресс	—
TRG 5	Отсутствие регресса опухоли	—	—	—

Примечание. AJCC — American Joint Committee on Cancer; MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center; * — в оригинальной работе — пищеводная стенка.

сификациями, основанными на двух различных подходах: геномном (по ДНК) и транскриптомном (по РНК).

В соответствии с геномной классификацией выделены две большие группы колоректального рака: гипермутационные и негипермутационные, которые соответствуют молекулярным путям с развитием микросателлитной и хромосомной нестабильности соответственно.

Гипермутационные раки (около 15%) имеют высокую частоту мутаций и часто ассоциированы с MSI из-за гиперметилирования промотера гена *MLH1* или инактивации ДНК через механизм MMR (13%). Почти все опухоли имеют CpG-фенотип и множество неактивных (silenced) генов из-за гиперметилирования промотера. Малое число опухолей является наследственными и относится к синдрому Линча (Lynch) или соматическим мутациям в MMR. Около 2–3% раков относят к ультрамутационным с чрезвычайно высоким уровнем мутаций, характерной заменой нуклеотидов (C→A), приводящей к наличию мутации, инактивирующей корректирующую функцию экзонуклеазного домена ДНК-реплицирующего фермента POLE (или реже POLD1), что, в свою очередь, приводит к ошибкам при спаривании оснований во время репликации ДНК. Ультрамутационные и гипермутационные часто объединяют в единую группу, поскольку показана достоверно более высокая частота мутаций по сравнению с негипермутационными раками.

Негипермутационные раки (85%) микросателлитно-стабильны и имеют низкую частоту мутаций, однако в них наблюдается высокая частота изменений (увеличение/уменьшение) числа копий соматических генов (SCNA, somatic copy-number alteration) на уровне плеча хромосомы. Гены, которые часто мутированы в негипермутированных раках, — *APC* (80%), *TP53* (60%), *KRAS* (45%), а также другие (табл. 5).

Чаще всего данные изменения (табл. 6) находят отражения в WNT-, MAPK- и PI3K-сигнальных путях и в инактивации TGF-β- и p53-ингибиторных путей, что может служить основой для таргетной терапии. WNT-сигнальный путь активируется в 97% гипермутационных раков и в 93% негипермутационных.

Впервые достигнут консенсус по молекулярным подтипам колоректального рака (рис. 4). На основании транскриптомного профиля выделены четыре подтипа (consensus molecular subtype, CMS). Почти все гипермутационные (по генетической классификации) раки относятся к первой категории (CMS1, MSI-immune, 14%). Эти раки характеризуются

частыми мутациями гена *BRAF*, метилаторным фенотипом, низкими SCNA, выраженным иммунным ответом — инфильтрацией CD8+ лимфоцитами, что обуславливает потенциальный ответ на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Остальные микросателлитно-стабильные раки делятся на три подтипа: CMS2 (канонические, 37%), CMS3 (метаболические, 13%) и CMS4 (мезенхимальные, 23%). Тем не менее около 13% всех колоректальных раков не укладываются в достигнутый консенсус, представляют собой раки с переходным фенотипом или внутриопухолемую гетерогенностью и отнесены к неклассифицируемому подтипу (см. рис. 4).

Выделены биомаркеры с установленным предикторным значением и биомаркеры с частично установленным предикторным значением или находящиеся в стадии разработки (см. табл. 6).

Биомаркеры с установленным предикторным значением

RAS-гены, к которым относятся *KRAS* и *NRAS*, имеющие терапевтическое значение. По международным рекомендациям подлежат анализу 12, 13, 59, 61, 117 и 146-й кодоны генов *KRAS* и *NRAS*, поскольку они коррелируют с устойчивостью к моноклональным антителам к внеклеточному домену EGFR (HER1). Эти антитела (цетуксимаб и панитумумаб) предотвращают димеризацию EGFR и последующее развитие онкогенных сигнальных путей. Почти 50% колоректальных раков имеют мутации гена *KRAS* и устойчивы к анти-EGFR-терапии, однако оставшиеся 40–60% опухолей с геном *KRAS* дикого типа хорошо отвечают на данную терапию.

BRAF. Мутации гена *BRAF* (чаще в районе 600-й аминокислоты, V600E) сопряжены с неблагоприятным прогнозом, используются для исключения синдрома Линча. Есть данные об отсутствии эффекта от анти-EGFR-терапии у пациентов с мутацией V600E.

Микросателлитная нестабильность. Наличие микросателлитной нестабильности — ключевой момент при синдроме Линча. Микросателлитная нестабильность, ассоциированная с геном *BRAF* дикого типа, является предиктором хорошего прогноза. С терапевтических позиций микросателлитная нестабильность снижает эффект от химиотерапии фторурацилом и является основанием для назначения иммунотерапии опухоли, в том числе блокаторов PD-L1, особенно в тех случаях, когда традиционная терапия не оказала эффекта.

Таблица 5. Самые частые мутации и локусы изменения числа копий участков хромосом в гипермутационных и негипермутационных раках

	Ультра- и гипермутационные колоректальные раки	Негипермутационные колоректальные раки
Специфические мутации в генах	<i>ACVR2A</i> (60%), <i>APC</i> (50%), <i>TGFBR2</i> (50%), <i>BRAF</i> (45%), <i>MSH3</i> (40%), <i>MSH6</i> (40%), <i>MYO1B</i> (30%), <i>TCF7L2</i> (30%), <i>FZD3</i> (30%), <i>MIER3</i> (30%), <i>TCERG1</i> (30%), <i>MAP7</i> (25%), <i>PTPN12</i> (25%), <i>TP53</i> (20%) и другие	<i>APC</i> (80%), <i>TP53</i> (60%), <i>KRAS</i> (45%), <i>TTN</i> (30%), <i>PIK3CA</i> (20%), <i>FBXW7</i> (10%), <i>SMAD4</i> (10%), <i>NRAS</i> (10%), <i>TCF7L2</i> (10%), <i>AMER1</i> (7%), <i>SMAD2</i> (5%), <i>CTNNB1</i> (5%) и другие
Участки хромосом с изменением числа соматических копий	Гипермутационные раки имеют значительно меньшую частоту изменения числа копий участков хромосом по сравнению с негипермутационными, однако различия в локализации участков не обнаружено: увеличение: 1q, 7p, 7q, 8p, 8q, 12q, 13q, 19a, 20p, 20q, делеции: 1p, 4q, 5q, 8p, 14q, 15q, 17p (включая trp53), 17q, 18p, 18q (включая SMAD4), 20p, 22q	

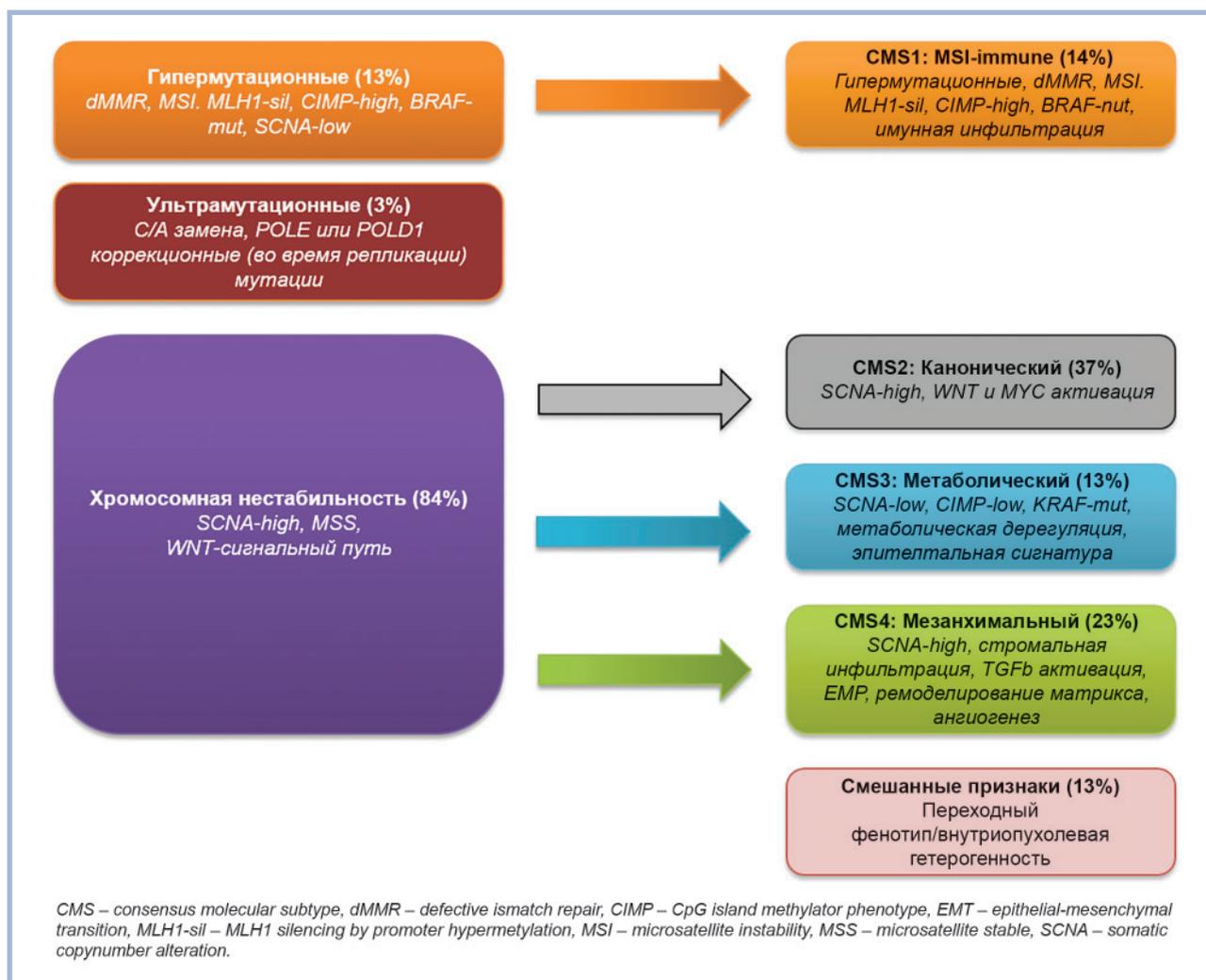


Рис. 4. Геномная и транскриптомная классификации колоректального рака [1].

Fig. 4. Genomic and transcriptomic classification of colorectal cancers [1].

Биомаркеры с частично установленным предикторным значением или находящиеся в стадии разработки

Успех *PD-1/PD-L1*-ингибиторов в лечении микросателлитно-нестабильных раков является обнадеживающим, однако имеет много ограничений в биологии и стадии опухоли.

Ген *PIK3CA* кодирует каталитическую субъединицу PI3K и подвержен мутациям в 10–20% случаев колоректального рака, которые затрагивают преимущественно экзоны 9 и 20. В колоректальных раках с геном *RAS* дикого типа мутации гена *PIK3CA* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на терапию моноклональными антителами к EGFR. С другой стороны, мутация *PIK3CA* сопряжена с успешной адьювантной терапией ацетилсалициловой кислотой.

c-Met, рецепторная тирозинкиназа часто гиперэкспрессируется в гастроинтестинальных опухолях; aberrантная экспрессия, активация, амплификация и мутация гена *MET* наблюдаются в некоторых группах колоректального рака и могут являться потенциальными предиктивными маркерами к терапии ингибиторами c-Met.

«Жидкостная биопсия» — анализ периферической крови пациента. Может быть использована в диагностике метастатического колоректального рака и для определения предиктивных маркеров противоопухолевой терапии. Среди всех потенциальных тестов (обнаружение циркулирующих опухолевых клеток, экзосом, внеклеточной ДНК) выявление мутаций в генах (*K*)*RAS* и *BRAF*-мутаций сейчас доступно в некоторых центрах и с большой вероятностью станет широко распространено в ближайшем будущем.

Любопытно отсутствие упоминания о маркерах стволовых клеток и опухолевого микроокружения, которые являются активно развивающимися областями в онкологии и которым посвящено большое количество публикаций.

Нейроэндокринные опухоли. Раздел нейроэндокринных опухолей существенных изменений не претерпел и включает:

- нейроэндокринную опухоль (NET);
- нейроэндокринную карциному (NEC);
- смешанную нейроэндокринную/нейроэндокринную карциному (8154/3), которая ранее именовалась как смешанная аденонейроэндокринная карцинома (8244/3).

Таблица 6. Прогностические маркеры колоректального рака [1]

Маркер	Тип нарушения	Целесообразность применения
Биомаркеры с установленным предикторным значением:		
<i>RAS</i> -гены	На основании анализа последовательности ДНК тестируется в первичной ткани, повышается использование в жидкой биопсии. Мутации в кодонах 12, 13, 59, 61, 117 и 146 в <i>KRAS</i> и <i>NRAS</i> генах	Мутация в 45–60% всех колоректальных раков. Доказанное предикторное значение: – Анти-EGFR (HER1) терапия неэффективна у пациентов с этими мутациями
ген <i>BRAF</i>	На основании анализа последовательности ДНК тестируется в первичной ткани, повышается использование в жидкой биопсии. Мутации в аминокислоте 600	Мутация в ~10% всех колоректальных раков. Высокое/доказанное предикторное значение: – Потенциально <i>BRAF</i> -мутации могут выявлять случаи колоректальных раков, для которых анти-EGFR (HER1) терапия неэффективна
Микросателлитная нестабильность	На основании анализа последовательности ДНК. Нестабильность микросателлитов	Микросателлитная нестабильность в ~15% всех колоректальных раков. Высокое предикторное значение: – С <i>BRAF</i> -статусом (см. выше) может прогнозировать ответ на химиотерапию. Доказанное предикторное значение: – Предсказуемый ответ на анти-PDL1-терапию
Биомаркеры с частично установленным предикторным значением или в стадии разработки:		
Другие опухолевые иммуносвязанные маркеры	На основании анализа последовательности ДНК. Мутационная нагрузка опухоли. Экспрессия белков. Иммуногенность	Находятся в стадии разработки предикторного значения колоректального рака
Сигнатура экспрессии гена	На основании анализа последовательности РНК. Экспрессия генов	Ограниченное использование Прогнозирует рецидив после хирургического лечения
<i>PIK3CA</i>	На основании анализа последовательности ДНК. Частые мутации в экзонах 9 и 20	Мутация в ~10% всех колоректальных раков. Ограниченное использование. Может выявлять колоректальные раки, в чем отношении анти-EGFR (HER1) терапия неэффективна. Может прогнозировать успешный адьювантный ответ к ацетилсалициловой кислоте
c-Met	Комплексный тест (ДНК, РНК и белки)	–

Нейроэндокринные опухоли чаще развиваются в прямой кишке, отмечается незначительное увеличение заболеваемости в 1,5 раза за последние 20 лет. Не рекомендовано использовать термин карциноид для обозначения нейроэндокринной опухоли G1, т.е. термин карциноид исключен. Добавлена новая подрубрика — нейроэндокринная опухоль G3 с кодом, идентичным нейроэндокринной опухоли G2 (8249/3), однако критерии еще не определены.

Заключение

Классификация аденокарцином толстой кишки по сравнению с 2010 г. изменилась частично, исключены крибриформная комедоаденокарцинома, веретенноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, добавлены карцинома

саркоматозным компонентом, дискогезивная (poorly cohesive) карцинома и аденоподобная карцинома. Введены дополнительные характеристики опухоли — опухолевое почкование (tumor budding) и иммунное микроокружение, имеющие прогностическое значение. На основании секвенирования генома выделены гипермутационные и негипермутационные раки и на основании транскриптомного профиля CMS1 (раки с MSI, 14%), CMS2 (канонические, 37%), CMS3 (метаболические, 13%), CMS4 (мезенхимальные, 23%), а также неклассифицируемый подтип (около 13%).

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием оборудования, приобретенного по Программе развития ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова до 2020 г.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- WHO Classification of tumors editorial board. Digestive system tumors. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.
- Rozek LS, Schmit SL, Greenon JK, Tomsho LP, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. Tumor-infiltrating lymphocytes, crohn's-like lymphoid reaction, and survival from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8):djw027. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw027>
- Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Flejou JF, Hansen TP, Hartmann A, et al. Recom-

- mendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (IT-BCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017;30(9):1299-1311. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
4. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(2):385-394. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.022>
 5. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H et al; Japanese Society for Cancer of the C, Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(2):207-239. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0801-z>
 6. Iseki Y, Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Fukuoka T, Matsutani S, Kashiwagi S, Tanaka H, Hirakawa K, Ohira M. A new method for evaluating tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer using hematoxylin and eosin (H-E)-stained tumor sections. *PloS One.* 2018;13(4):e0192744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192744>
 7. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Archiv.* 2018;472(2):175-186. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2232-x>
 8. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680-2686. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::aid-cnrc2820731105>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cnrc2820731105>3.0.co;2-c)

Поступила 10.11.19

Received 10.11.19

Принята в печать 20.12.19

Accepted 20.12.19

Клинико-морфологическое наблюдение эндомиокардита Лёффлера

© Е.А. КОГАН, О.В. БЛАГОВА, И.Н. АЛИЕВА, Р.Н. КОМАРОВ, А.Д. КУКЛЕВА

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

РЕЗЮМЕ

В статье описан случай заболевания молодой женщины 42 лет эндомиокардитом Лёффлера (фибропластическим эндомиокардитом с эозинофильным синдромом). Представлены патоморфологические (макроскопические и гистологические) критерии диагностики этой редкой формы рестриктивной кардиомиопатии.

Ключевые слова: эндомиокардит Лёффлера, эндокардит Лёффлера, фибропластический эндокардит, эозинофильный синдром, эозинофилия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>
Благова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>
Алиева И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3338-0762>
Комаров Р.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>
Куклева А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-6690-3347>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коган Е.А., Благова О.В., Алиева И.Н., Комаров Р.Н., Куклева А.Д. Клинико-морфологическое наблюдение эндомиокардита Лёффлера. *Архив патологии*. 2020;82(3):47–50. <https://doi.org/10.17116/patol20208203147>

Clinical and morphological observation of Löffler's endomyocarditis

© Е.А. КОГАН, О.В. БЛАГОВА, И.Н. АЛИЕВА, Р.Н. КОМАРОВ, А.Д. КУКЛЕВА

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

ABSTRACT

The article describes the case of a 42-year-old young woman with Löffler's endomyocarditis (fibroplastic endomyocarditis with eosinophilic syndrome). Pathomorphological (macroscopic and histological) criteria for the diagnosis of this rare form of restrictive cardiomyopathy are presented.

Key words: Loeffler's endomyocarditis, Löffler's endocarditis, fibroplastic endocarditis, eosinophilic syndrome, eosinophilia.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>
Blagova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>
Aliyeva I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3338-0762>
Komarov R.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>
Kukleva A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-6690-3347>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kogan EA, Blagova OV, Aliyeva IN, Komarov RN, Kukleva AD. Clinical and morphological observation of Löffler's endomyocarditis. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2020;82(3):47–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203147>

Эндомиокардит Лёффлера — редкая рестриктивная кардиомиопатия, обусловленная избыточной инфильтрацией эндокарда и миокарда эозинофилами. Последующее повреждение ткани является результатом дегрануляции эозинофилов, что приводит к фиброзу и рестриктивным нарушениям гемодинамики [1–3]. Наиболее характерный признак заболевания — образование тромбов на поверхности поврежденного эндокарда.

Впервые эозинофильный пристеночный эндокардит описан в 1936 г. W. Loeffler. В дальнейшем эта патология встречалась в литературе под разными названиями: «фибропластический париетальный эндокардит с эозинофилией», «гиперэозинофильный синдром» [4, 5].

По данным литературы, частота встречаемости эндокардита Лёффлера составляет 0,036% на 100 тыс. пациентов. На ранних этапах заболевания пациенты предъявляют жалобы на аритмии, перебои в работе сердца, редкие боли в области сердца. Патогномоничных ЭКГ- и ЭхоКГ-признаков эндокардита Лёффлера не описано [5]. Наиболее специфичная картина (не только признаки рестрикции и тромбоза верхушек желудочков, но и отсроченное контрастирование эндокарда) может быть выявлена при МРТ сердца, однако при отсутствии эозинофилии крови диагноз требует морфологического подтверждения.

Наиболее точным методом диагностики является проведение биопсии миокарда, как правило, эндокарди-

альной. Сложность эндомикардиальных вмешательств и взятия биопсии обуславливает низкий процент ранней диагностики эндокардита Лёффлера [4, 5]. Еще более редки в клинической практике случаи верификации диагноза с помощью интраоперационной биопсии миокарда и эндокарда.

В доступной литературе неоднократно описаны случаи заболевания молодых женщин в возрасте 35–45 лет. Представляем клиническое наблюдение, которое отличает ряд своеобразных особенностей.

Клиническое наблюдение. В Факультетскую терапевтическую клинику им. В.Н. Виноградова обратилась пациентка Ф. 42 лет с хронической сердечной недостаточностью, потенциальный кандидат на трансплантацию сердца. На основании комплексного неинвазивного обследования поставлен клинический диагноз «панкардит Лёффлера»: в его пользу свидетельствовали однократный эпизод эозинофилии крови (до 16%) за год до развития симптомов, повышение титров рANCA и уровня антител к ядрам кардиомиоцитов, снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ, умеренные рестриктивные изменения по данным ЭхоКГ, а также признаки диффузного накопления контрастного препарата в эндокарде обоих желудочков и массивный тромбоз полости левого желудочка с облитерацией в сочетании с локальным скоплением жидкости в полости перикарда и сдавлением правого желудочка по данным МРТ. Выполнены частичная резекция перикарда, тромбэктомия из левого желудочка, во время которой произведена биопсия эндо-, мио- и перикарда.

Материал — новообразование левого желудочка (плотный тромб) — с клиническим диагнозом: «синдром Лёффлера; новообразование (тромбоз?) левого желудочка; трикуспидальная недостаточность» направлен в гистологическую лабораторию. При макроскопическом исследовании обнаружен фрагмент ткани белесовато-розового цвета, плотной консистенции, размером 2,8×2,5×1,5 см.

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлен фрагмент миокарда с очагом грануляционной и жировой ткани, кар-

диомиоциты с гранулами липофусцина и исчезновением поперечной исчерченности, ядра сохранны (рис. 1, а). При окраске пикрофуксином по Ван-Гизону интерстиций миокарда неравномерно расширен, склерозирован, содержит лимфогистиоцитарные элементы (7–10 лимфоцитов при большом увеличении) (рис. 1, б). В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, эндокард резко утолщен, склерозирован, выявляются очаговые лимфоидные инфильтраты, интерстиций расширен, содержит лимфогистиоцитарные элементы (более 14 лимфоцитов при большом увеличении), локализующиеся на стыке эндокарда и миокарда. Кроме того, в эндокарде обнаруживаются эозинофилы, количеством 3–4 в поле зрения (рис. 2, а). Селективная окраска пикрофуксином выявила «панцирный» склероз эндокарда со склерозом стенок микрососудов (рис. 2, б). В полости левого желудочка обнаружен пристеночный тромб. Перикард резко утолщен, склерозирован, содержит очаговые лимфоидные инфильтраты и полнокровные сосуды (рис. 3). При окраске препаратов перикарда по Ван-Гизону выявлен «панцирный» склероз.

По результатам гистологического исследования поставлен следующий диагноз: хронический фибропластический эндомиокардит Лёффлера, фибропластическая стадия, с хроническим перикардитом и организованным тромбом в просвете левого желудочка.

Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндо- и миокарда с использованием маркеров CD 45, CD 68, CD 117. Маркер CD 45 относится к семейству трансмембранных гликопротеинов и выполняет важную функцию в передаче сигнала внутрь клетки с T-клеточного рецептора. CD 45 является компонентом сигнальных путей клетки, регулирующих рост, дифференцировку, митотический цикл и злокачественное перерождение клетки. Этот ген специфически экспрессируется в гемопоэтических клетках. CD 68 играет роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов, во внутриклеточном лизосомальном метаболизме и внеклеточных взаимодействиях. CD 117 является цитокиновым рецептором, экспрессирован на по-

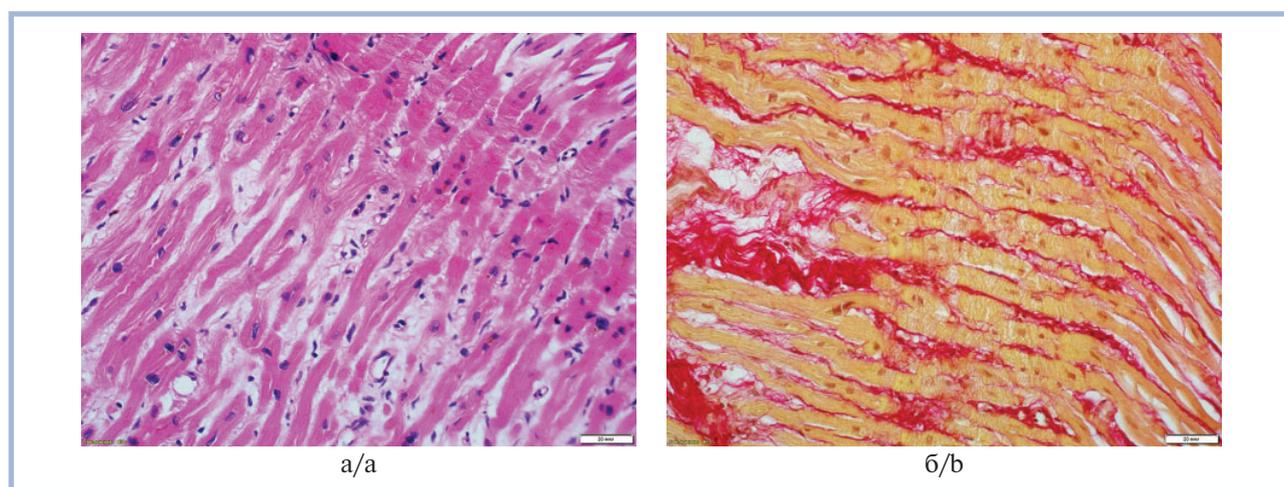


Рис. 1. Гистологическое исследование миокарда.

а — миокард с очагом грануляционной ткани, липофусцинозом кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ×40; б — склероз миокарда. Окраска по Ван-Гизону, ×40.

Fig. 1. Histological examination of the myocardium.

а — myocardium with a focus of granulation tissue, lipofuscinosis of cardiomyocytes. Colored with hematoxylin and eosin, ×40; б — myocardial sclerosis. Van Gieson coloring, ×40.

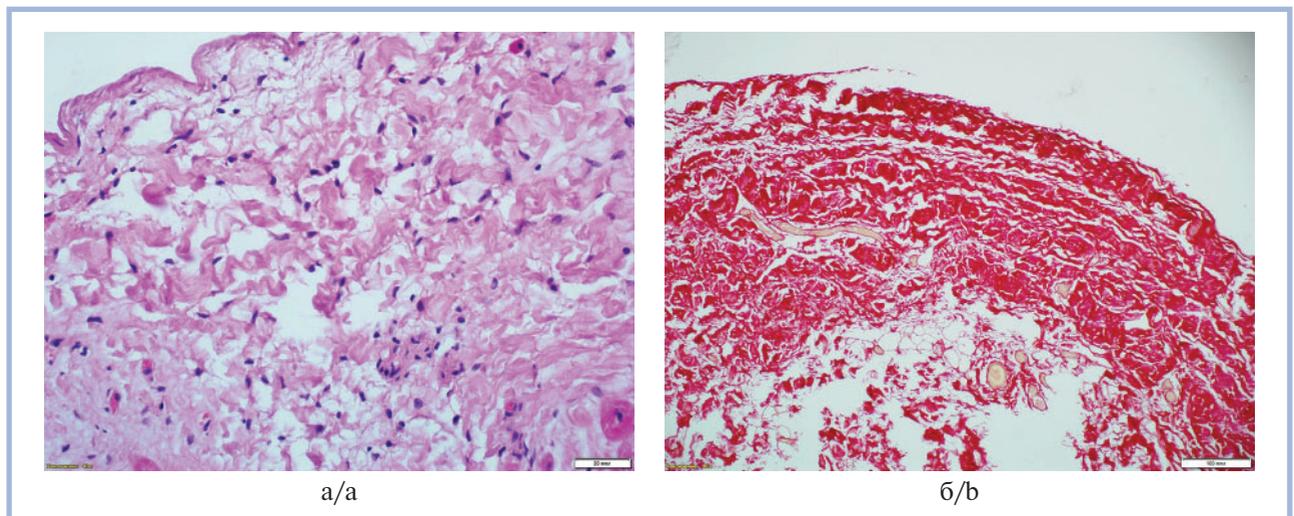


Рис. 2. Гистологическое исследование эндокарда.

а — лимфогистиоцитарные элементы, единичные эозинофилы в эндокарде. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; б — склероз эндокарда и стенок микрососудов. Окраска по Ван-Гизону, $\times 10$.

Fig. 2. Histological examination of the endocardium.

а — lymphohistiocytic elements, single eosinophils in endocardium. Colored with hematoxylin and eosin, $\times 40$; б — sclerosis of endocardium and walls of the microvasculature. Van Gieson coloring, $\times 10$.

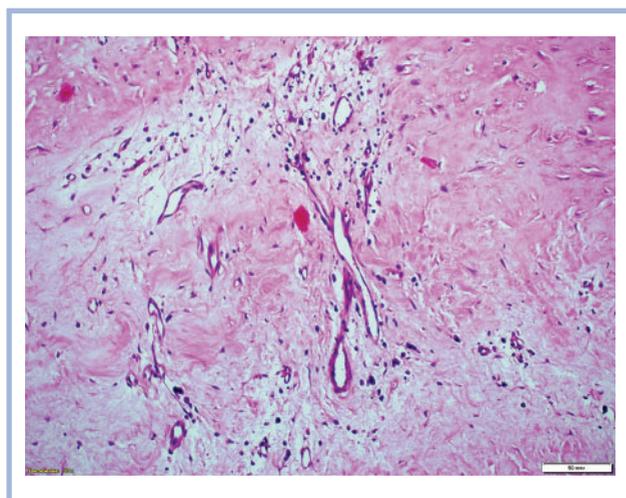


Рис. 3. Лимфоидная инфильтрация и склероз перикарда.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$.

Fig. 3. Lymphoid infiltration and pericardial sclerosis.

Colored with hematoxylin and eosin, $\times 20$.

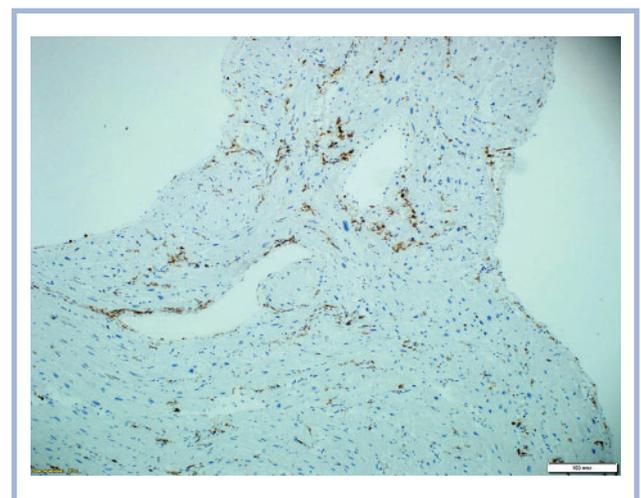


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: выраженная экспрессия CD 45 в эндокарде и миокарде, $\times 10$.

Fig. 4. Immunohistochemical study: pronounced expression of CD 45 in endocardium and myocardium, $\times 10$.

верхности гематопозитических стволовых клеток, приводит к активации сигнального пути, который играет роль в клеточном выживании, пролиферации и дифференцировке клеток. При ИГХ-исследовании выявлены инфильтраты CD 45+ (5–6 клеток в поле зрения) и CD 68+ клеток в эндокарде, миокарде и перикарде (рис. 4), а также наличие в периваскулярной зоне CD 117+ кахалеподобных клеток.

Обсуждение

Данное морфологическое наблюдение представляет научный интерес по ряду причин. Во-первых, в тромботических массах левого желудочка обнаружены «замурован-

ные» эозинофилы, которые, вероятно, при наличии определенного пускового механизма инициируют новую волну деструктивного процесса во всех оболочках сердца. Во-вторых, фибропластические изменения наблюдаются не только в эндокарде и миокарде, но и в перикарде с развитием хронического перикардита. И, в-третьих, поскольку вовлекаются все оболочки сердца и развиваются тромботические осложнения, возможно, стоит говорить о развитии панкардита Лёффлера.

Эндокардит Лёффлера манифестирует с резкого повышения эозинофилов в крови. Согласно классификации, выделяют первичный, вторичный и идиопатический гиперэозинофильные синдромы. Первичный тип ассоциирован

с миелолиферативными заболеваниями (лейкоз, лимфома). Вторичный гиперэозинофильный синдром является следствием аллергических, паразитических заболеваний либо опухолевых процессов, когда количество эозинофилов резко увеличено. Идиопатический тип — крайне редкий вариант, при котором гиперэозинофилия развивается без видимой причины [5, 6].

В течении эндокардита Лёффлера выделяют 3 стадии: острое воспаление и некроз (первые 1—2 мес), стадия тромбоза (2—10 мес), стадия фиброза (1—2 года). Фиброзу подвергаются эндо- и миокард, хорды и нередко клапаны. Таким образом, развивается рестриктивная кардиомиопатия с пороками сердца [5].

Патогенез эндокардита Лёффлера изучен не до конца. Повышенное количество эозинофилов (более 15 000/л) приводит к инфильтрации этими клетками тканей сердца, легких, центральной нервной системы, селезенки и желудочно-кишечного тракта. При дегрануляции эозинофилов выделяются токсичные белки, напрямую повреждающие эндо- и миокард. Кроме того, продукты дегрануляции эозинофилов активируют тромбоциты, которые и способствуют образованию внутрисердечных пристеночных тромбов [5, 7]. В результате дегрануляции эозинофилов поражаются оболочки сердца, папиллярные мышцы и хорды, что приводит к недостаточности митрального и/или трикуспидального клапана. Такой вид эндокардита практически всегда осложняется образованием пристеночных тромбов с последующей тромбоэмболией [4, 5, 8]. Это мы наблюдали и у нашей пациентки. Именно массивный тромбоз левого желудочка с облитерацией его полости явились в данном

случае поводом для выполнения операции с проведением биопсии миокарда. В исходе эндокардита Лёффлера развивается сердечная недостаточность, которая и является наиболее частой причиной смерти [4, 5, 9]. Сердечная недостаточность при такой патологии характеризуется резким снижением податливости одного или обоих желудочков с их острой диастолической дисфункцией [2, 5, 10]. Представленная пациентка поступила в клинику имени В.Н. Виноградова по поводу сердечной недостаточности. Несмотря на выявленные рАНСА, диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита, в частности эозинофильного гранулематозного полиангиита Чарджа-Стросса, был отвергнут в связи с отсутствием каких-либо других системных проявлений.

Заключение

Особенностями представленного клинического случая являются отсутствие эозинофилии крови на этапе постановки диагноза; одновременное вовлечение в процесс эндо-, мио- и перикарда; единичные эозинофилы в тканях при сохранении морфологической активности воспаления; массивный тромбоз левого желудочка при отсутствии эпизодов тромбоэмболии в анамнезе; диффузный перимускулярный и периваскулярный склероз без систолической дисфункции; повышение уровня рАНСА при отсутствии клинических и морфологических данных, подтверждающих системный васкулит.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alam A, Thampi S, Saba SG, Jermyn R. Loeffler endocarditis: a unique presentation of right-sided heart failure due to eosinophil-induced endomyocardial fibrosis. *Clin Med Insights Case Rep.* 2017;Aug30. <https://doi.org/10.1177/1179547617723643>
- Osovskaya NY, Kuzminova NV, Knyazkova II. Loeffler endocarditis in young woman — a case report. *Pol Merkur Lekarski.* 2016; 41(245):231-237.
- Jin X, Ma C, Liu S, Guan Z, Wang Y, Yang J. Cardiac involvements in hypereosinophilia-associated syndrome: Case reports and a little review of the literature. *Echocardiography.* 2017;34(8):1242-1246. <https://doi.org/10.1111/echo.13573>
- Скрябина Е.Н., Сафонова В.Н., Агарева Т.А. Редкий случай эндокардита Лёффлера как проявление эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Саратовский научно-медицинский журнал. 2017;13(4): 823-828. Skryabina EN, Saphonova VN, Agareva TA. The rare case of Loeffler's endocarditis as a manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Saratov Journal of Medical Scientific/Research Saratovskiy nauchno-meditsinsky zhurnal.* 2017;13(4):823-828. (In Russ.).
- Mubarik A, Iqbal AM. *Loeffler endocarditis.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- Dregoes MI, Iancu AC, Lazar AA, Balanescu S. Hypereosinophilic syndrome with cardiac involvement in a patient with multiple malignancies. *Med Ultrason.* 2018;20(3):399-400. <https://doi.org/10.11152/mu-1574>
- Doyen D, Buscot M, Eker A, Dellamonica J. Endomyocardial fibrosis complicating primary hypereosinophilic syndrome. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2294-2295. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5300-z>
- Muñiz MT, Eiras M, Selas S, Garcia J. Loeffler endocarditis associated with a massive right intraventricular thrombus. *Intensive Care Med.* 2018; 44(12):2296-2297. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5297-3>
- Beck KS, Jeong SY, Lee KY, Chang K, Jung JI. Native T1 mapping demonstrating apical thrombi in eosinophilic myocarditis associated with ChurgStrauss. *Korean Circ J.* 2016;46(6):882-885. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.6.882>
- Содномова Л.Б., Шпак И.А., Эрдынеева Э.Б. Редкий клинический случай — париетальный эндокардит Лёффлера (эозинофильный эндомиокардит) в кардиологическом отделении республиканской клинической больницы. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009;2:294-296. Sodnomova LB, Shpak IA, Erdineeva EB. The rare clinical case — parietal Loeffler's endocarditis (eosinophilic endomyocarditis) in cardiological department of republic clinical hospital. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2009;(2):294-296. (In Russ.).

Поступила 03.12.19

Received 03.12.19

Принята в печать 10.03.20

Accepted 10.03.20

Сравнительная оценка ультразвуковой виртопсии и классической аутопсии при антенатальной гибели плода

© В.Ф. БЕЖЕНАР¹, Л.А. ИВАНОВА², Н.В. БЕЛИТЧЕНКО³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГКУЗ ЛО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — сопоставление данных, полученных при ультразвуковом исследовании беременной женщины при антенатальной гибели плода и мертворожденного ребенка, с результатами вскрытия.

Материал и методы. Проанализированы протоколы ультразвуковых исследований и протоколы вскрытия 126 плодов, погибших антенатально.

Результаты исследования. В нашем исследовании из 126 пациенток у 95 не выявлено структурных изменений ни при ультразвуковом исследовании, ни при дальнейшем патоморфологическом. Соответствие ультразвукового заключения результатам классической аутопсии при наличии врожденных пороков развития было у двух пациенток. У 29 беременных имелись расхождения в результатах ультразвукового исследования и последующего патоморфологического. При этом у 7 пациенток имелась гипердиагностика, у 22 — гиподиагностика.

Заключение. Ультразвуковая диагностика при подозрении на внутриутробную гибель плода не дает возможность верифицировать диагноз, ультразвуковое исследование беременной при антенатальной гибели плода и посмертное ультразвуковое исследование мертворожденного не могут заменить вскрытие, патологоанатомическое и гистологическое исследования.

Ключевые слова: беременность, движение плода, мертворождение, смерть плода, роды, акушерство, ультразвук, виртопсия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Беженарь В.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>

Иванова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6823-3394>; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

Белитченко Н.В. — e-mail: bnv-dopab@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Белитченко Н.В. Сравнительная оценка ультразвуковой виртопсии и классической аутопсии при антенатальной гибели плода. *Архив патологии*. 2020;82(3):51–54. <https://doi.org/10.17116/patol20208203151>

Comparative evaluation of ultrasonic virtopsia and classical autopsy for antenatal fetal death

© V.F. BEZHENAR¹, L.A. IVANOVA², N.V. BELITCHENKO³

¹First St. Petersburg State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia;

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;

³Forensic Medicine Bureau, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Aim of study — comparison of the data obtained by ultrasound examination of a pregnant woman with antenatal death of the fetus and stillborn child, with the autopsy results.

Materials and methods. The protocols of ultrasound examinations and the autopsy protocols of 126 fetuses that died antenatally were analyzed.

Results. In our study of 126 patients, 95 showed no structural changes either during ultrasound examination or during further pathomorphological examination. The ultrasound conclusion corresponded to the results of classical autopsy in the presence of congenital malformations in two patients. 29 pregnant women had discrepancies in the results of ultrasound examination and subsequent pathomorphological examination. At the same time, in 7 patients there was an overdiagnosis, in 22 — an underdiagnosis.

Conclusions. Ultrasound diagnostics in cases of suspected fetal death does not allow verification of the diagnosis, ultrasound examination of a pregnant woman with antenatal fetal death and post-mortem ultrasound examination of a stillborn cannot replace autopsy, pathoanatomical and histological examinations.

Key words: pregnancy, fetal movement, stillbirth, fetal death, childbirth, obstetrics, ultrasound, virtopsia.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:Bezhenar V.F. — <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>Ivanova L.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6823-3394>; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

Belitchenko N.V. — e-mail: bnv-dopab@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:Bezhenar VF, Ivanova LA, Belitchenko NV. Comparative evaluation of ultrasonic virtopsia and classical autopsy for antenatal fetal death. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(3):51–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203151>

Констатация смерти у человека в любом возрасте при любых причинах является сложным и ответственным действием, требующим от медицинского работника (врача или фельдшера) определенных знаний и навыков. Зачастую при этом необходимо соответствующее техническое оснащение, позволяющее подтвердить необратимое прекращение жизненно важных функций организма — дыхания и сердцебиения, а в случае биологической смерти — смерть мозга (ФЗ №323, ст.66) [1]. У новорожденного ребенка смерть констатируется при отсутствии сердцебиения по истечении 10 мин с начала проведения реанимационных мероприятий (искусственной вентиляции легких, массажа сердца, введения лекарственных препаратов) [2].

Дифференциальная диагностика живорожденных и мертворожденных детей представлена в МКБ-10, где указано, что мертворождением является «смерть продукта зачатия до его полного изгнания или извлечения из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности; на смерть указывает отсутствие дыхания или любых других признаков жизни у плода, таких как сердцебиение, пульсация пуповины или движения произвольной мускулатуры».

Внутриутробно гибель плода происходит в иных условиях и по иным причинам, чем смерть человека во внеутробном периоде. Основное отличие состоит в том, что плод внутриутробно всегда умирает тогда, когда прекращаются сердечные сокращения, т.е. всегда гибнет от остановки сердца, тогда как внеутробно человек может умереть от остановки дыхания (при сохраненных в течение какого-то времени сердечных сокращениях) и от гибели мозга (при сохраненных дыхании и сердечных сокращениях). Плод сохраняет жизнеспособность при полном отсутствии мозга — анэнцефалии, а также при отсутствии легких, почек, желудочно-кишечного тракта и др., т.е. для внутриутробной жизни сердцебиение является единственным критерием жизни.

Сам процесс умирания плода, возможно, имеет определенную протяженность во времени в связи с эволюционной приспособленностью к существованию в условиях гипоксии и возможностью длительно существовать за счет анаэробного гликолиза. Из-за этого смерть плода может наступить незаметно для матери и врача, не сопровождаться болезненными симптомами и вообще какими-либо проявлениями, что исключает не только возможность своевременного оказания медицинской помощи, но и нередко приводит к поздней диагностике самого факта антенатальной гибели плода [3].

Диагноз внутриутробной гибели плода обычно ставится на основании жалоб женщины на отсутствие шевелений плода. Однако эта жалоба встречается достаточно часто у беременных с нормальным внутриутробным состоянием плода, например, накануне родов. И наоборот, женщина часто продолжает ощущать шевеления плода даже после его внутриутробной гибели. Это ощущение ложного шевеления

обычно сохраняется до тех пор, пока не произойдет выраженное уменьшение количества околоплодных вод (обычно через 2—3 сут после гибели плода). На практике нередко встречаются случаи диагностики антенатальной гибели плода, подтвержденные при ультразвуковой диагностике. Зачастую после демонстрации пациентке полученных результатов она подвергает этот факт сомнению, так как даже во время исследования якобы отчетливо «слышит шевеления плода».

При наличии жалоб на отсутствие шевелений плода выполняется аускультация сердечных сокращений плода с помощью фетального акушерского аудиодопплера или фетального монитора. Отсутствие сердечных сокращений при аускультации любым аппаратом достаточно для диагностики внутриутробной гибели плода в условиях амбулаторного приема и является показанием к экстренной госпитализации. В дальнейшем в акушерском стационаре этот диагноз подтверждается при ультразвуковом исследовании.

В настоящее время идет активная дискуссия о сопоставлении методов классической аутопсии (вскрытие трупа) [4] и так называемой виртопсии (виртуальная аутопсия) [5, 6]. Классическая аутопсия является основным методом, используемым при проведении судебно-медицинских и патологоанатомических исследований для установления причины смерти, наличия повреждений, заболеваний и решения других вопросов, интересующих правоохранительные органы и медицинских работников [6]. Если дело касается вскрытия ребенка или взрослого человека, то нередко родственники отказываются от проведения аутопсии, ссылаясь на религиозные запреты или волеизъявление умершего. Особенно часто это происходит в регионах, исповедующих ислам, причем негативное отношение распространено как на судебно-медицинские, так и на патологоанатомические исследования [6]. Что касается акушерской практики, то такие запреты возникают нечасто. С конца прошлого века в практику судебно-медицинских экспертов и патологов активно внедряются и ныне используются методы ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии: даже введен термин «виртуальная аутопсия» (виртопсия) — построение послойного трехмерного изображения трупа с помощью компьютерного и магнитно-резонансного томографа без классических секционных разрезов тканей и внутренних органов трупа. Преимущества виртопсии: повышается наглядность, доказательность исследований трупа; появляется возможность детально установить механизм травматических повреждений и патологических состояний, улучшается инфекционная безопасность медицинского персонала. Описана методика ультразвукового исследования мертворожденного с целью выявления пороков развития внутренних органов. Такая методика разработана для взрослых, при этом совпадение результатов исследования с данными, полученными при традиционном вскрытии, отмечается примерно в 80% случаев [7].

Цель исследования — сопоставить данные, полученные при ультразвуковом исследовании беременной женщины при антенатальной гибели плода и мертворожденного ребенка, с результатами вскрытия.

Материал и методы

Проанализированы протоколы ультразвуковых исследований и протоколы вскрытий 126 плодов, погибших антенатально. Во всех случаях гибель плода была установлена до начала родовой деятельности.

Во время стандартного ультразвукового исследования при антенатальной гибели плода проведены:

- констатация внутриутробной гибели плода (на основании отсутствия сердечных сокращений);
- определение положения и предлежания плода, его размеров, срока беременности (по возможности), предполагаемой массы плода для уточнения дальнейшей тактики ведения родов;
- выявление врожденных пороков развития и возможных причин внутриутробной гибели плода;
- определение сроков давности гибели плода.

Результаты

Проанализированы результаты ответов на два последних вопроса и их соответствие данным вскрытия плодов для оценки возможности замены стандартного патологоанатомического исследования плода/новорожденного ультразвуковой виртопсией.

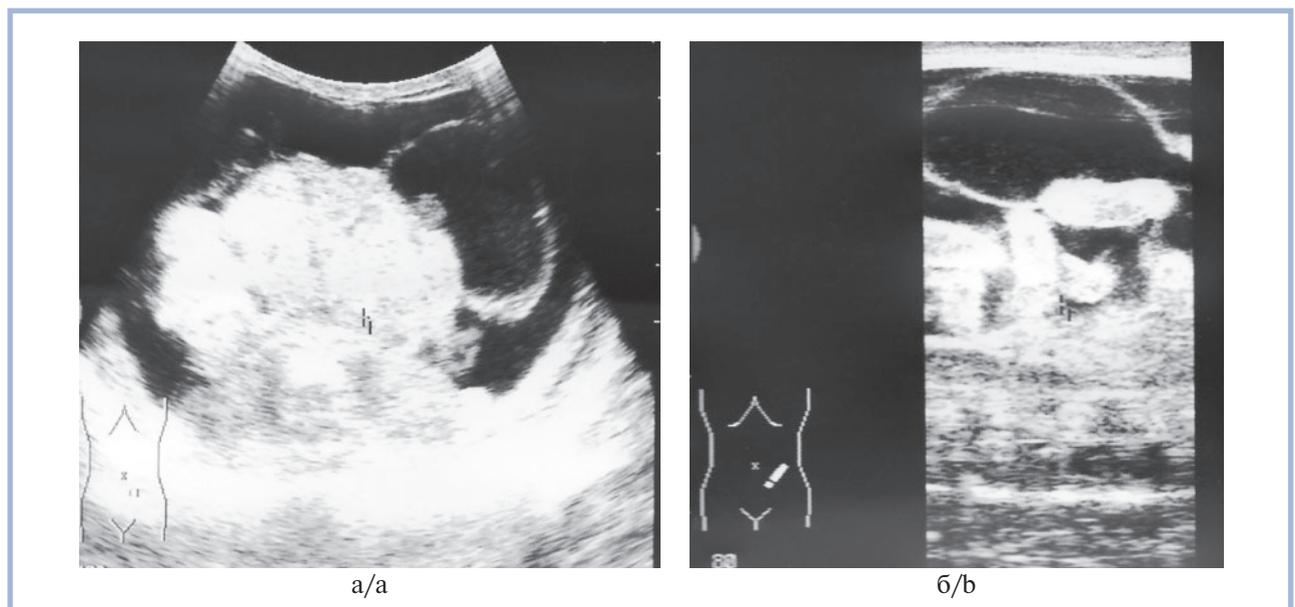
Визуализация неизмененного плода возможна только в первые сутки после его гибели, потому что в дальнейшем начинаются и прогрессируют аутолитические изменения. После 24–48 ч (в течение двух суток) в теле плода идут посмертные изменения: нарушается отток жидкости, что проявляется отеком тканей и появлением выпота во всех полостях: отме-

чается асцит, гидроторакс, гидроперикард, двойной контур головки, увеличивается шейная складка. Однако все эти изменения могут быть и проявлением патологических процессов, которые непосредственно привели к гибели плода (сердечная недостаточность, апластическая или гемолитическая анемия, иммунологическая несовместимость и др.). Также такие изменения могут ошибочно расцениваться как врожденные пороки развития: гигрома шеи, спинномозговая грыжа, врожденный порок сердца, опухоли брюшной полости.

В первые 24 ч после внутриутробной гибели возможна типичная ультразвуковая визуализация стандартных срезов сердца, так как полости (предсердия и желудочки) заполнены жидкой кровью без сгустков. Однако верифицировать пороки сердца не всегда можно, поскольку нельзя оценить потоки крови, их направление, интенсивность, наличие турбулентности и др.

Через 12–24 ч обычно происходит образование сгустков крови в полостях сердца, что затрудняет визуализацию сердца как органа, при этом нельзя определить его структуру и в том числе пороки развития.

Выявить врожденные пороки развития теоретически можно в первые 24–48 ч после внутриутробной гибели, в дальнейшем аутолитические процессы делают диагностику невозможной. Однако необходимо помнить, что в это время возможна и гипо- и гипердиагностика всех врожденных пороков развития плода. Гиподиагностике пороков способствуют трудность визуализации и посмертные аутолитические изменения органов. К гипердиагностике пороков ведет отек органов, выпот в полостях. Например, увеличение или уменьшение размеров сердца, наличие гидроперикарда могут быть как следствием врожденного порока сердца, так и посмертными изменениями. Так, у пациентки Ч. внутриутробно были диагностированы множественные кисты брюшной полости (что было расценено как возможная причина внутриутробной гибели) (**рисунок**). На вскрытии эти «кисты» оказались желатинизированным белком перитоне-



«Кисты» брюшной полости у мертворожденного Ч. (трансабдоминальное сканирование).

a — датчик конвексный 5,5 МГц; б — датчик линейный 7,5 МГц.

«Cysts» of the abdominal cavity in stillborn Ch. (Transabdominal scan).

a — convex 5.5 MHz sensor; b — linear 7.5 MHz sensor.

неальной жидкости. Из протокола вскрытия: «в брюшной полости скопление выпота желеобразной консистенции белесоватого цвета». Таким образом, посмертное выявление пороков развития является нецелесообразным по причине высокой вероятности гипердиагностики.

Давность внутриутробной гибели плода по результатам ультразвукового исследования можно определить лишь приблизительно. С большой долей вероятности можно говорить только о недавней гибели: если при ультразвуковой диагностике виден неизмененный плод, значит гибель произошла не раньше, чем 24 ч назад; если регистрируются проявления анасарки, гибель плода произошла примерно 24—48 ч назад. Однако нет возможности определить, проявления отека были прижизненными или посмертными. Плод может погибнуть от отечной формы гемолитической болезни (диагноз ставится без затруднений при наличии у матери отрицательного резус-фактора, однако теоретически возможен и конфликт по другой антигенной системе), от отечного синдрома при различных заболеваниях (внутриутробной анемии различного генеза, вирусного поражения сердца и др.). Следовательно, отек может быть как прижизненным, так и посмертным и дифференциальная диагностика данных состояний невозможна. Косвенным признаком прижизненного отека является отек плаценты.

При отсутствии выраженных аутолитических изменений возможна ультразвуковая визуализация органов брюшной полости (печени и селезенки) и почек. Визуализация желудка у новорожденного практически невозможна, диагностика пороков развития кишечника затруднительна, можно подозревать кишечную непроходимость при наличии асцита и ультразвуковых признаков перитонита (гиперэхогенный налет на стенках кишки на фоне асцита, может

быть расширение петель толстого кишечника с мелкодисперсным содержимым, сглаживание гаустр). Содержимое головки плода можно увидеть и оценить только при недавней гибели плода (не более суток).

В нашем исследовании из 126 пациенток у 95 не было выявлено структурных изменений ни при ультразвуковом исследовании, ни при дальнейшем патоморфологическом. У двух пациенток изменения были выявлены при констатации антенатальной гибели, а затем подтверждены посмертно (у одной пациентки множественные врожденные пороки развития при давности смерти несколько часов, у другой — гидроторакс при предполагаемой давности смерти 2 дня). У 29 беременных имелись расхождения в результатах ультразвукового исследования и последующего патоморфологического. При этом у 7 пациенток имелась гипердиагностика (гемангиома плаценты, «множественные врожденные пороки развития» без уточнения, голова-«клубника», сочетание асцита и гидроторакса у 4 пациенток). У остальных 22 беременных отмечена гиподиагностика. У погибшего плода не описаны: анасарка (у 14 плодов), врожденные пороки сердца (у 3), омфалочеле, пороки развития почек (у 2), единственная артерия пуповины (у 2).

Таким образом, ультразвуковая диагностика при подозрении на внутриутробную гибель плода не дает возможность верифицировать диагноз, ультразвуковое исследование беременной при антенатальной гибели плода и посмертное ультразвуковое исследование мертворожденного не могут заменить вскрытие, патологоанатомическое и гистологическое исследования.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 29.12.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Federal Law No. 323-FZ of 21.11.2011 (as amended on December 29, 2017) «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» (In Russ.).
2. Постановление Правительства РФ от 20 сентября 2012 г. №950 «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека». Russian Federation. Government Resolution No.950 of September 20, 2012 «On the Approval of the Rules for Determining the Time of Death of a Person, Including the Criteria and Procedure for Determining the Death of a Person, the Rules for Terminating Resuscitative Measures and the Form of the Protocol for Establishing a Human Death.» (In Russ.).
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. и др. Внутриутробная смерть жизнеспособного плода: нозология, этиология, диагностика. Санкт-Петербург; 2010. Glukhovets BI, Glukhovets NG, et al. *Vnutriutrobnaya smert' zhiznеспособного ploda: nozologiya, etiologiya, diagnostika*. St. Petersburg; 2010. (In Russ.).
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 6 июня 2013 г. №354н г. Москва «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий». Приложение 3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of Russia) of June 6, 2013 N 354n Moscow «On the order of carrying out pathological anatomical dissections.» Appendix 3. (In Russ.).
5. Дадабаев В.К., Колкутин В.В., Стрелков А.А. «Виртуальная аутопсия»: перспективы ее развития в Российской Федерации. Медицинская экспертиза и право. 2015;2:12-15. Dadabaev VK, Kolkutin VV, Strelkov AA. «Virtual autopsy»: prospects for its development in the Russian Federation. *Meditinskaya ekspertiza i pravo*. 2015;(2):12-15. (In Russ.).
6. Спиридонов В.А. К вопросу развития виртуальной аутопсии в России, или что делать? Судебная медицина. 2016;2(2):93-94. Spiridonov VA. On the development of virtual autopsy in Russia, or what to do? *Russian Journal of Forensic Medicine/Sudebnaya meditsina*. 2016;2(2):93-94. (In Russ.).
7. Fariña J, Millana C, Fdez-Aceñero JM, Furió V, Aragoncillo P, Martín VG, Buencuerpo J. Ultrasonographic autopsy (echopsy): a new autopsy technique. *Virchows Arch*. 2002;440(6):635-639. <https://doi.org/10.1007/s00428-002-0607-z>

Поступила 23.10.19

Received 23.10.19

Принята в печать 20.03.20

Accepted 20.03.20

Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта

© А.А. ИВИНА^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и прогностических факторах при плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта.

В новом издании Классификации ВОЗ опухолей головы и шеи 2017 г. введено понятие «потенциально злокачественные заболевания», к которым относятся эритроплакия, лейкоплакия, подслизистый фиброз полости рта, врожденный дискератоз, табачный кератоз у некурильщиков, поражение неба вследствие курения перевернутой сигареты, хронический кандидоз, красный плоский лишай, дискоидная форма системной красной волчанки, сифилитический глоссит и актинический кератоз (губы). Предложена бинарная система оценки дисплазии эпителия слизистой оболочки рта.

В 5-й главе проведено разделение плоскоклеточного рака при положительной и отрицательной реакции на вирус папилломы человека (ВПЧ). Показано, что у пациентов с ВПЧ-положительным плоскоклеточным раком отмечается лучший прогноз заболевания, что подтверждает клиническое разграничение опухолей ротоглотки и слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, ВПЧ, слизистая оболочка рта, классификация ВОЗ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ивина Анастасия Анатольевна — <https://orcid.org/0000-0001-8387-4413>; e-mail: cornea@list.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ивина А.А. Современные представления о плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта. *Архив патологии*. 2020;82(3):55–60. <https://doi.org/10.17116/patol20208203155>

Modern perspectives of oral squamous cell carcinoma

© А.А. ИВИНА^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

² National Medical Research Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article is devoted to the modern perspectives of the etiology, pathogenesis, diagnosis and prognostic factors in the oral squamous cell carcinoma.

In the new edition of the WHO Classification of Head and Neck Tumors of 2017, the concept of potentially malignant diseases is introduced, which include erythroplakia, leukoplakia, oral submucous fibrosis, dyskeratosis congenita, smokeless tobacco keratosis, palatal lesions associated with reverse smoking, chronic candidiasis, lichen planus, discoid lupus erythematosus, syphilitic glossitis and actinic keratosis (liponly). A binary system for assessing oral epithelial dysplasia is proposed. In Chapter 5, a separation of squamous cell carcinoma with a positive and negative reaction to human papillomavirus (HPV) is performed. It has been shown that patients with HPV positive squamous cell carcinoma have a better prognosis of the disease, which confirms the clinical distinction between oropharyngeal tumors and oral mucosa.

Key words: squamous cell carcinoma, HPV, oral mucosa, WHO classification.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ivina A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8387-4413>; e-mail: cornea@list.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivina AA. Modern perspectives of oral squamous cell carcinoma. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2020;82(3):55–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203155>

Плоскоклеточный рак (ПР) составляет более 90% всех злокачественных опухолей слизистой оболочки рта (СОР) [1], на эту локализацию приходится 2% впервые выявлен-

ных злокачественных опухолей в год [2]. ПР СОР считается серьезной проблемой в некоторых странах из-за частоты возникновения и высокого уровня смертности [3].

Автор, ответственный за переписку: Ивина Анастасия Анатольевна — e-mail: cornea@list.ru

Corresponding author: Ivina A.A — e-mail: cornea@list.ru

Заболеваемость раком губы, СОР и ротоглотки быстро увеличивается во всем мире. В докладе GLOBOCAN (Global Cancer Statistics) показано, что ПР СОР находится на 11-м месте по частоте встречаемости и по сравнению с другими раками имеет худший прогноз [4]. Если учитывается область ротоглотки, то эта злокачественная опухоль находится на 6-м месте по частоте встречаемости в мире [1].

В среднем выявляют 4,0 случая на 100 тыс. человек в год и смертность составляет 1,9 случая. Высокий уровень заболеваемости отмечается в Южной Азии (Индия, Пакистан, Шри-Ланка, Тайвань) с частотой возникновения более 10 случаев на 100 тыс. населения в год. Также часто выявляют это заболевание в Восточной и Западной Европе (Венгрия, Словакия, Словения и Франция), Латинской Америке и на Карибских островах (Бразилия, Уругвай и Пуэрто-Рико), а также в Меланезии (Папуа Новая Гвинея). ПР СОР чаще встречается у мужчин (5,5 случая на 100 тыс. человек), чем у женщин (2,5 случая на 100 тыс. человек). Однако наблюдается обратная ситуация в соотношении между мужчинами и женщинами в Индии (1:2) и Тайланде (1:1,56). В основном ПР СОР встречается у людей в возрасте от 50 до 70 лет [1]. Несмотря на то что в большинстве случаев такая патология диагностируется у пожилых мужчин, имеются данные, что в последнее время все больше молодых некурящих женщин подвержены этому заболеванию [5, 6].

Курение является самой главной причиной возникновения ПР СОР [1]. Известно, что ПР СОР регистрируется в 5–9 раз чаще у курильщиков по сравнению с некурильщиками и в 17 раз чаще у тех, кто выкуривает 80 сигарет и более в день [4].

Злоупотребление алкоголем усиливает негативное действие никотина [1]. У тех, кто употребляет более 100 г алкоголя в день, риск возникновения ПР СОР в 30 раз выше, если алкоголь потребляют реже, то риск в 3–9 раз выше [4]. Бездымный табак также широко используется во всем мире как жевательный или нюхательный. В таком виде он также приводит к развитию ПР СОР, однако некоторые исследования (действие шведского нюхательного табака) показали, что при этом риск малигнизации отсутствует. Орех катеху и/или табак часто смешивают с другими веществами: гашеной известью, соцветиями бетеля, подсластителями, специями. Бетель увеличивает риск возникновения ПР СОР вне зависимости от того, добавлен в него табак или нет. Известно, что воздействие солнечного света — фактор риска развития рака губ. В Западной Австралии рак губ насчитывает такое же количество случаев, как и рак полости рта. Несоблюдение гигиены полости рта также приводит к развитию ПР СОР, однако не доказано, что этот факт является независимым фактором риска. Противостоять формированию ПР способны витамины и антиоксиданты. Так, употребление в пищу большого количества фруктов и овощей способствует профилактике развития ПР СОР.

За последние десятилетия проведено множество исследований, направленных на изучение ПР СОР. В классификации ВОЗ 2017 г. отображены современные данные по эпидемиологии, этиологии, локализации, клиническому проявлению, морфологической картине, генетическому профилю и прогнозу течения ПР.

Наша статья посвящена изменениям в разделах, касающихся эпителиальных опухолей и предопухолевых состояний, которые были внесены в 4 главу «Опухоли ротовой полости и тела языка» Классификации ВОЗ опухолей головы и шеи 2017 г. по сравнению с 3-им изданием,

опубликованным в 2005 г. В предыдущем издании опухоли СОР и ротоглотки обсуждались в одной главе. В новом издании заболевания этих анатомических областей описываются в отдельных главах [1]. Язык состоит из 2 частей: тело (свободная часть) и корень, которые различны по эмбриогенезу, в связи с этим опухоли тела языка отнесены к полости рта, а опухоли корня языка — к ротоглотке [7]. Опухоли СОР и тела языка описываются в 4 главе, а опухоли корня языка — в 5 главе «Опухоли орофарингеальной области» (корень языка, миндалины). Для исключения повторений в 4 главе описаны только некоторые неэпителиальные опухоли и опухоли мягких тканей, слюнных желез и опухоли кровеносной системы. В результате содержание этой главы уменьшилось по сравнению с предыдущим изданием.

Патология, заслуживающая первостепенного внимания в 4 главе, это заболевания СОР. Наиболее актуальной злокачественной опухолью СОР и тела языка является ПР. Известно, что он может развиваться из потенциально злокачественных заболеваний (ПЗЗ). Такие заболевания клинически несут в себе риск развития рака и эпителиальной дисплазии (ЭД).

К ПЗЗ относятся: эритроплакия, лейкоплакия, подслизистый фиброз полости рта, врожденный дискератоз, табачный кератоз у некурильщиков, поражение неба вследствие курения перевернутой сигареты, хронический кандидоз, красный плоский лишай, дискоидная форма системной красной волчанки, сифилитический глоссит, актинический кератоз (губы).

Наиболее распространенным заболеванием является лейкоплакия. В западных странах она встречается, по различным данным, у 1–4% населения. В юго-восточной Азии количество людей с лейкоплакией СОР выше. Во всем мире это заболевание встречается у 2–3% населения. Для сравнения: эритроплакия СОР наблюдается реже — у 0,02–0,83%. Это заболевание в основном обнаруживается у мужчин, нежели у женщин. Другие ПЗЗ распространены чаще, чем эритроплакия, но очень редко трансформируются в рак.

Причины ПЗЗ СОР различные. Употребление табака (курение или жевание) и злоупотребление алкоголем связывают с развитием некоторых видов лейкоплакии. Жевание ореха катеху с табаком или без него приводит к подслизистому фиброзу полости рта. Для многих ПЗЗ СОР этиология неизвестна. ВПЧ высокого риска редко выявляется при ПЗЗ СОР и его роль в злокачественной трансформации эпителия до конца не доказана.

ПЗЗ может встречаться на различных участках СОР в зависимости от его этиологии, возраста и пола пациента. Эритроплакия чаще всего развивается на мягком небе, в области дна полости рта и слизистой щеки, для красного плоского лишая характерна локализация на слизистой щек, для актинического кератоза — слизистая губ.

ПЗЗ, обладающие высоким риском малигнизации, имеют вид красных, белых или пестрых участков на СОР. *Лейкоплакия* является клиническим термином, который используют для описания белых бляшек с сомнительным риском малигнизации после исключения каких-либо других заболеваний, для чего обычно требуется биопсия. Лейкоплакия может представлять собой гомогенные белые образования или преимущественно белые образования с узелками, веррукозными разрастаниями или эритематозными участками (эритролейкоплакия или пестрая лейкоплакия). Эритроплакия СОР имеет схожее с лейкоплакией

определение, но она красного цвета. При ней возможно развитие ЭД.

ПЗЗ встречаются при редких заболеваниях, таких как анемия Фалькони и врожденный дискератоз, однако никакой генетической предрасположенности при этом не обнаружено.

В новой классификации ВОЗ описана подгруппа ПЗЗ СОР-позитивная по ВПЧ, она характеризуется гиперплазией эпителия, выраженным кариорексисом и апоптозом во всех слоях эпителия. Согласно существующим критериям, эти изменения расцениваются как ЭД тяжелой степени, однако риск ее злокачественной трансформации еще не доказан.

Риск малигнизации при многих ПЗЗ низкий, они часто регрессируют. При лейкоплакии злокачественная трансформация происходит в 1–2% случаев. При наличии ЭД ПЗЗ трансформируется в ПР СОР в 12% случаев.

ЭД СОР — это ряд архитектурных и цитологических изменений эпителия, которые вызваны накоплением генетических нарушений и связаны с повышенным риском трансформации в ПР СОР.

Синонимами ЭД являются: предрак, внутриэпителиальная неоплазия, плоскоклеточная внутриэпителиальная неоплазия. ЭД включает в себя нарушение пролиферации, созревания и дифференцировки эпителиальных клеток. Эпителий может быть атрофичным, с акантозом, кератинизированным или некератинизированным. При лейкоплакии ЭД определяется редко, однако при эритроплакии или эритролейкоплакии она является постоянной находкой.

К признакам ЭД относятся изменения гистоархитектоники тканей, такие как нарушение рядности клеток, исчезновение полярности клеток базального слоя, акантоз, увеличение фигур митоза, наличие митоза в поверхностных слоях эпителия, преждевременная кератинизация клеток, кератиновые «жемчужины» в области акантоза, потеря межклеточных контактов и структуры клеток: клеточный и ядерный полиморфизм, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, наличие патологических митозов, увеличение количества и размеров ядрышек, гиперхроматизация. Количество и сочетание признаков могут быть различными. В классификации ВОЗ указывается, что в настоящее время нет симптомов, достоверно отличающих гиперплазию от умеренной дисплазии. ЭД диагностируют только на основании тканевых и клеточных признаков.

Традиционно ЭД подразделяются на 3 степени. В зависимости от количества пораженных третей эпителия определяется соответствующая степень дисплазии. Низкая степень дисплазии характеризуется наличием клеточной атипии в нижней трети, при средней клеточная атипия распространяется на среднюю треть, а при высокой степени дисплазии атипические клетки располагаются в верхней трети эпителия. Рак *in situ* считается синонимом высокой степени дисплазии.

На практике часто сложно определить степень ЭД. Одни исследования показывают хорошую прогностическую ценность определения степени ЭД, а другие указывают на ее слабую связь с исходом. Более надежна оценка степени дисплазии после просмотра биопсии несколькими врачами-патологоанатомами. Для простоты диагностики некоторые авторы предлагают бинарную систему по аналогии с заболеваниями гортани, где выделяют низкий и высокий уровни ЭД. Однако такую систему стоит дополнительно изучить прежде, чем широко применять в отношении СОР.

В 4-е издание классификации ВОЗ добавлен недавно описанный тип ЭД, связанный с ВПЧ высокого риска, с характерным гистологическим строением, однако принятие такого типа ЭД требует исследования риска ее злокачественной трансформации. Данная ЭД захватывает всю толщу эпителия, отмечаются признаки апоптоза и кариорексиса с выраженной окраской ядра и цитоплазмы на P16 и выявление ВПЧ высокого риска при гибридизации *in situ* [1].

Существует более 200 типов ВПЧ: высоким онкогенным риском обладают 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68-й. Известно, что онкогенез инициируется двумя белками, которые меняют ключевые сигнальные пути, подавляющие опухолевый рост: E6, который связывает опухолевый белок-супрессор P53, и E7, взаимодействующий с белками семейства ретинобластомы (pRb). Множественные поражения этих сигнальных путей приводят к геномной нестабильности и со временем — к злокачественной трансформации [8, 9].

Считается, что ВПЧ 16-го и 18-го типов — это независимые факторы риска развития ПР СОР. По данным литературы, ВПЧ 16-го типа приводит к ПР СОР в 14,9% случаев, а ВПЧ 18-го типа — в 5,9% [4]. ВОЗ считает ВПЧ 16-го типа одним из этиологических факторов, который только в 3% является причиной ПР СОР [1].

Наиболее частая локализация злокачественной опухоли при ВПЧ — корень языка и миндаины, так как эти зоны богаты лимфоидной тканью, которая более чувствительна к вирусу. В основном ПР ротоглотки встречается у мужчин, выявляют заболевание на поздней стадии, когда опухоль метастазировала в шейные лимфатические узлы [8].

Специалисты ВОЗ не рекомендуют использовать P16 в качестве биомаркера для определения ВПЧ-статуса при ЭД и ПР СОР. Исследования показали, что треть случаев ПР СОР P16-позитивны, вирусная ДНК определяется при ПЦР до 28% случаев. Однако при гибридизации *in situ* — более чувствительном методе определения ВПЧ высокого риска — только от 1 до 10% случаев были позитивны по этому маркеру. Поэтому при ориентировке на данный маркер количество ПР СОР, связанных с ВПЧ, будет преувеличено. Показано, что выживаемость пациентов при P16-позитивных ПР СОР не отличается от таковой при P16-негативных ПР [1].

ПР может развиваться на любом участке СОР. Наиболее частыми локализациями является язык, дно полости рта и слизистая оболочка десны, на их долю приходится большинство всех ПР СОР. На 1-м месте по частоте возникновения находится ПР СОР языка и составляет более 50% случаев [10, 11]. Более половины случаев поражения языка приходится на его корень [12].

ПР небольшого размера может быть бессимптомным в отличие от крупных опухолей, которые сопровождаются такой симптоматикой, как дискомфорт, боль, снижение подвижности языка и раздражение при ношении зубных протезов. Макроскопическая картина может быть разнообразной, возможны белые, эритематозные, смешанные, нодулярные изменения на слизистой, а также язвы, края которых в большинстве случаев приподняты. Незаживающая язва является наиболее подозрительным признаком малигнизации, однако в недавних исследованиях показано, что этот признак отмечается менее чем в половине случаев ПР СОР. При раке нижней губы чаще всего образуются корки после актинического хейлита. При подозре-

нии на ПР СОР также необходим осмотр шейных лимфатических узлов.

Макроскопически ПР — это плотная при пальпации опухоль с инфильтрирующим ростом, на разрезе имеет коричневатый или белый цвет. При диагностике ПР СОР дополнительные исследования не могут заменить биопсию с последующим гистологическим исследованием. Тонкоигольную аспирационную биопсию имеет смысл использовать для определения метастазов в лимфатические узлы. В пунктате определяются лимфоидные клетки с прослойками и маленькими скоплениями опухолевых эпителиальных клеток с внутри- и внеклеточной кератинизацией, также возможны клетки воспалительной реакции и некротический детрит.

Большинство ПР СОР и языка имеет среднюю или высокую степень дифференцировки, низкодифференцированные ПР встречаются редко. Высокодифференцированные ПР характеризуются ячейками, тяжами и островками, состоящими из крупных клеток с розовой цитоплазмой, выраженными десмосомами и круглыми ядрами, которые могут не быть гиперхромными. Выявляются дискератоз и раковые «жемчужины». По мере развития в опухоли становятся более выраженными клеточный и ядерный полиморфизм, ядерная гиперхромазия и митозы (в том числе и атипичные). Нет корреляции между степенью дифференцировки опухоли и прогнозом. В низкодифференцированных ПР признаки дифференцировки многослойного плоского эпителия минимальные или отсутствуют, поэтому для уточнения типа клеток необходимо ИГХ-исследование с подходящими для этих целей маркерами. Инфильтрирующий рост в высокодифференцированных опухолях представлен крупными участками, а в менее дифференцированных опухолях он может быть в виде пилообразных или пальцевидных выростов, маленьких островков или единичных опухолевых клеток, расположенных диффузно. В зоне инфильтрирующего роста вокруг островков опухолевых клеток отмечается воспалительная реакция в строме. В прилегающей слизистой оболочке часто отмечается ЭД на разных стадиях. Перинеуральная и лимфатическая инвазия чаще отмечается в низкодифференцированных опухолях.

Существует несколько гистологических вариантов ПР СОР:

— базалоидный рак — высокодифференцированный, чаще дает метастазы, в целом прогноз такой же, как при обычном ПР;

— железисто-плоскоклеточный рак — инфильтрирующая и агрессивная опухоль, часто метастазирует, прогноз хуже, чем при обычном ПР;

— веретенчатый рак — прогноз хуже, чем при обычном ПР, характерны рецидивы опухоли после лучевой терапии и вторая первичная опухоль;

— *carcinoma cuniculatum* — высокодифференцированный рак, обычно локализован на слизистой оболочке в области надкостницы. Для этой опухоли характерен местнодеструктивный рост с образованием свищей и пауз, заполненных гноем. Эта опухоль рецидивирует, но не метастазирует;

— веррукозная карцинома — хорошо дифференцированная опухоль, не метастазирует, с неглубокой инвазией, растет экзофитно, атипия не выражена, имеет хороший прогноз, может прогрессировать в обычный инвазивный рак;

— лимфоэпителиальная карцинома, встречается редко, возникает на поздних стадиях, в 70% случаев связана

с метастазами в регионарных лимфатических узлах и с вирусом Эпштейна—Барр;

— сосочковый (папиллярный) ПР может быть кератинизированного или некератинизированного типа, часто локализован на десне, прогноз лучше, чем при обычном ПР;

— акантолитический ПР — вариант поражения кожи, который может возникнуть на губах, акантолизис иногда проявляется аденоидными разрастаниями в низкодифференцированных ПР СОР [1].

В связи с тем что базалоидный и железисто-плоскоклеточный варианты ПР являются наиболее агрессивными, ниже приведена их более полная характеристика.

Базалоидный ПР — это редкая и агрессивная форма ПР СОР. Предполагается, что он развивается из тотипотентных клеток, способных к гетерогенной дифференцировке, локализованных в базальном слое эпителия, или из эпителия малых слюнных желез. Чаще всего опухоль развивается на корне языка и в дне полости рта. Гистологически она состоит из солидных эпителиальных структур базалоидного вида с признаками злокачественности. Встречаются различные виды роста этой опухоли: солидный лобулярный, криброзный, трабекулярный, ячеистый и glandулярный, или кистозный. Агрессивное течение этого заболевания может объясняться в некоторых случаях наличием отдаленных метастазов в печени и легких. Некоторые авторы считают, что прогноз при базалоидной форме ПР СОР хуже, чем при обычном варианте опухоли, 3-летняя выживаемость составляет 53%, а 5-летняя — 32% [13].

Железисто-плоскоклеточный рак — это агрессивная злокачественная эпителиальная опухоль, которая в СОР встречается редко. У мужчин это заболевание встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Прогноз плохой из-за высокой частоты метастазирования в шейные лимфатические узлы и гематогенного распространения, 5-летняя выживаемость составляет 13—50%. Гистологически железисто-плоскоклеточный рак состоит из компонентов плоскоклеточного рака и аденокарциномы. Несмотря на то что железисто-плоскоклеточный рак включен в название опухоли, такой вид рака рассматривают как редкий вариант ПР, а не как самостоятельную нозологию. Эти 2 компонента расположены очень близко друг к другу и хорошо различимы, возможны зоны, где они смешаны. Плоскоклеточный компонент идентичен обычному ПР и может иметь различную степень дифференцировки, железистый — тубулярную/протоковую структуру с муцином внутри протока или клеток, он обычно расположен глубоко, тогда как плоскоклеточный компонент находится поверхностно [14].

Большинство ПР СОР являются генетически изменчивыми. Возможны делеции в 3, 8, 9, 17-й хромосомах и дупликации в 3-й и 11-й. Эти изменения могут не иметь клинических проявлений, обосновывая феномен поля канцеризации. Гены, которые имеют значение в развитии ПР СОР (*TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *HRAS*, *PIC3CA*), мутируют достаточно часто, это подтверждает их возможную роль в развитии этого заболевания. Нет достоверных данных в пользу того, что предрасположенность к ПР СОР передается по наследству. ПР СОР может быть симптомом синдрома Ли-Фраумени или анемии Фанкони.

Прогнозировать течение ПР СОР тяжело, так как это агрессивное заболевание, имеющее склонность к местной инвазии и раннему метастазированию в лимфатические узлы [1]. Наличие метастазов в шейных лимфатических узлах считается наиболее значимым прогностическим фактором при оценке 5-летней выживаемости пациентов с ПР

СОР, которая у пациентов без метастазов в шейных лимфатических узлах составляет 75%. У пациентов с метастазами в 1, 2 или 3 лимфатических узлах и более 5-летняя выживаемость составляет 49, 30 и 13% соответственно [1]. Чаще всего ПР СОР метастазирует в регионарные лимфатические узлы, однако крайне редко возможны метастазы в миокарде [10], в позвонках (описано 2 случая метастазирования ПР языка в поясничные позвонки и 4 случая — в шейные).

Гематогенные метастазы ПР СОР чаще всего локализованы в легких [12]. Известно, что у пациентов, которых лечили на ранних стадиях ПР СОР (T1-T2N0) 2-летняя выживаемость составляет 85% при отсутствии метастазов в шейных лимфатических узлах и 20—30% при их наличии [16].

Степень дифференцировки опухоли мало коррелирует с клиническим исходом. Например, к гистологическим признакам, связанным с неблагоприятным прогнозом, относятся картина инвазивного роста, периневральная и лимфоваскулярная опухолевая инвазия, а также толщина опухоли более 4 мм [1]. Установлено, что глубина инвазии 4 мм и более является фактором, достоверно указывающим на возникновение местного рецидива [17, 18]. Для прогноза рецидивирования опухоли также более информативна гистологическая картина краев резецированного участка, чем самой опухоли. Дисплазия высокой степени тоже коррелирует с рецидивами опухоли [1].

У пациентов с ПР СОР 4 стадии, находящихся в браке, продолжительность жизни выше [7]. Пациентам (в 80%) с ПР СОР, выявленным на 1-й и 2-й стадиях, производят хирургическое лечение. Немало обсуждений посвящено тому, насколько широко и глубоко надо иссекать ткань вокруг опухоли. В соответствии с рекомендациями Королев-

ского колледжа патологов Великобритании эти показатели составляют 5 мм [19]. Хирургическое лечение может привести к серьезным эстетическим и функциональным последствиям, которые значительно влияют на качество жизни. У пациентов после хирургического лечения возможны нарушения речи и глотания, ухудшение внешности, нарушение чувствительности или хроническая боль. Все это впоследствии может отрицательно сказаться на психическом состоянии пациента [1].

Таким образом, по сравнению с Третьим изданием Классификации ВОЗ опухолей головы и шеи от 2005 г. в 4-ю главу «Опухоли полости рта и тела языка» Четвертого издания внесены изменения. Наиболее значительным изменением является исключение из этой главы новообразований ротоглотки, которые выделены в отдельную, 5-ю главу «Опухоли орофарингеальной области (корень языка, миндалины)», где проводится разделение плоскоклеточного рака с положительной и отрицательной реакцией на ВПЧ. Показано, что у пациентов с ВПЧ-положительным ПР лучший прогноз заболевания, что подтверждает клиническое разграничение опухолей ротоглотки и СОР. Эти изменения отражают значительное влияние орофарингеальной карциномы и роли ВПЧ высокого риска в развитии злокачественных опухолей головы и шеи с момента выхода предыдущего издания. Наиболее существенные сокращения по количеству нозологий наблюдаются в разделах опухолей кроветворной ткани и опухолей слюнных желез, так как эта патология обсуждается в других главах.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. EI-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. *WHO classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Li B, Hou DQ, Xu SB, Zhang JY, Zhu LF, Wang Q, Pan L, Yu M, Shen WL, Zhu WW, Zhang W, Sun YM, Liu LK. TLR2 deficiency enhances susceptibility to oral carcinogenesis by promoting an inflammatory environment. *Am J Cancer Res*. 2019;9(12):2599-2617.
3. Cosetti-Olivera ML, Cunha ARD, Prass TS, Martins MAT, Hugo FN, Martins MD. Mortality due to oral and oropharyngeal cancer in Uruguay from 1997 to 2014. *J Appl Oral Sci*. 2019;28:e20190166. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0166>
4. Papadiochou S, Papadiochos I, Perisanidis C, Papadogeorgakis N. Medical practitioners' educational competence about oral and oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(1):3-24. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.08.007>
5. Choi G, Song JS, Choi SH, Nam SY, Kim SY, Roh JL, Lee BK, Cho KJ. Comparison of squamous cell carcinoma of the tongue between young and old patients. *J Pathol Transl Med*. 2019;53(6):369-377. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.09.16>
6. Barnabé LÉG, Batista AC, Mendonça EF, Nonaka CFW, Alves PM. Cell cycle markers and apoptotic proteins in oral tongue squamous cell carcinoma in young and elderly patients. *Braz Oral Res*. 2019;33:e103. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0103>
7. Sun W, Cheng M, Zhuang S, Chen H, Yang S, Qiu Z. Nomograms to predict survival of stage IV tongue squamous cell carcinoma after surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16206. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016206>
8. Maroun CA, Al Feghali K, Traboulsi H, Dabbous H, Abbas F, Dunya G, Ziade G, Mahfouz R, Youssef B, Tamim H, Geara F, Khalifeh I, Moukarbel RV. HPV-related oropharyngeal cancer prevalence in a middle eastern population using E6/E7 PCR. *Infect Agents Cancer*. 2020;15:1. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0268-z>
9. Boon SS, Chen Z, Li J, Lee KYC, Cai L, Zhong R, Chan PKS. Human papillomavirus type 18 oncoproteins exert their oncogenicity in esophageal and tongue squamous cell carcinoma cell lines distinctly. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1211. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6413-7>
10. Shafiq A, Samad F, Roberts E, Levin J, Nawaz U, Tajik AJ. Squamous cell carcinoma of the tongue with metastasis to myocardium: report of a case and literature review. *Case Rep Cardiol*. 2019;2019:1649580. <https://doi.org/10.1155/2019/1649580>
11. Rodrigues RM, Bernardo VG, Da Silva SD, Camisasca DR, Faria PAS, Dias FL, Pinto LFR, Albano RM, Bergmann A, Lourenço SQC. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci*. 2019;28:e20190198. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0198>
12. Beniwal M, Vikas V, Rao KVLN, Srinivas D, Sampath S. An unusual site of metastasis from carcinoma of tongue — metastasis to lumbar vertebrae: A case report and review of literature. *Surg Neurol Int*. 2019;10:33. https://doi.org/10.4103/sni.sni_448_17
13. Schuch LF, Nóbrega KHS, Gomes APN, Vasconcelos ACU. Basaloid squamous cell carcinoma: a 31-year retrospective study and

- analysis of 214 cases reported in the literature. *Oral Maxillofac Surg.* 2020;24(1):103-108.
<https://doi.org/10.1007/s10006-020-00828-9>
14. Eguchi T, Basugi A, Kanai I, Miyata Y, Suzuki T, Hamada Y. Adenosquamous carcinoma development as a recurrence of squamous cell carcinoma in the oral floor. *Medicine(Baltimore)*. 2019; 98(43):e17688.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017688>
 15. Niu L, Zheng D, Wang D, Zhang J, Fei J, Guo C. Accuracy of 18 F-FDG PET/CT in detection of neck metastases of oral squamous cell carcinoma in patients without large palpable lymph nodes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;Oct.2. pii:S2212-4403(19)31491-9.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.09.005>
 16. Limongelli L, Capodiferro S, Tempesta A, Sportelli P, Dell'Olio F, Angelelli G, Maiorano E, Favia G. Early tongue carcinomas (clinical stage I and II): echo-guided three-dimensional diode laser mini-invasive surgery with evaluation of histological prognostic parameters. A study of 85 cases with prolonged follow-up. *Lasers Med Sci.* 2020;35(3):751-758.
<https://doi.org/10.1007/s10103-019-02932-z>
 17. Alabi RO, Elmusrati M, Sawazaki-Calone I, Kowalski LP, Haglund C, Coletta RD, Mäkitie AA, Salo T, Almagush A, Leivo I. Comparison of supervised machine learning classification techniques in prediction of locoregional recurrences in early oral tongue cancer. *Int J Med Inform.* 2020;136:104068.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.104068>
 18. Liu B, Amaratunga R, Veness M, Wong E, Abdul-Razak M, Coleman H, Gebiski V, Sundaresan P. Tumor depth of invasion versus tumor thickness in guiding regional nodal treatment in early oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(1):45-50.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.08.002>
 19. Brouwer de Koning SG, Karakullukcu MB, Lange CAH, Schreuder WH, Karssemakers LHE, Ruers TJM. Ultrasound aids in intraoperative assessment of deep resection margins of squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;Feb.7. pii:S0266-4356(19)30750-8.
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.11.013>

Поступила 16.02.20

Received 16.02.20

Принята в печать 20.03.20

Accepted 20.03.20

Деятельность советского патологоанатома Владимира Герасимовича Молоткова в период Великой Отечественной войны (к 75-летию Великой Победы)

© Р.В. УКРАИНЕЦ^{1,2}, Ю.С. КОРНЕВА^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» Минздрава России, Смоленск, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена известному врачу-патологоанатому, ученому, педагогу высшей медицинской школы СССР Владимиру Герасимовичу Молоткову. Во время Великой отечественной войны Владимир Герасимович был главным патологоанатомом, работая на Западном фронте с 1941 по 1944 г., а с 1944 по 1945 г. — на Третьем Белорусском фронте.

Его деятельность в период Великой Отечественной войны позволила подробно изучить некоторые аспекты патогенеза различных патологий, в частности, «полевого» или «окопного» нефрита, и тем самым значительно повысить уровень качества оказания медицинской помощи советским солдатам, что внесло неоценимый вклад в победу. В эти тяжелые для страны годы Владимир Герасимович успешно справлялся с возложенными на него обязанностями. За заслуги перед отечеством он был награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны II степени, Трудового Красного Знамени, орденом «Знак Почета», а также множеством других наград. С сентября 1945 г. он возглавил кафедру Смоленского медицинского института и заведовал ею вплоть до безвременной кончины 14 февраля 1976 г.

Ключевые слова: В.Г. Молотков, врач-патологоанатом, Великая Отечественная война.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Украинец Р.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>; e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Корнева Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Деятельность советского патологоанатома Владимира Герасимовича Молоткова в период Великой Отечественной войны (к 75-летию Великой Победы). *Архив патологии*. 2020;82(3):61–64. <https://doi.org/10.17116/patol20208203161>

The activities of the Soviet pathologist Vladimir Gerasimovich Molotkov during the Great Patriotic War (to the 75th anniversary of the Great Victory)

© R.V. UKRAINETZ^{1,2}, YU.S. KORNEVA^{1,2}

¹Smolensk State Medical University, Smolensk Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

ABSTRACT

This work is dedicated to the famous pathologist, scientist, teacher of the USSR Higher School of Medicine Vladimir Gerasimovich Molotkov. Being the main pathologist of the Western Front from 1941 to 1944, and the 3rd Belorussian Front from 1944 to 1945, Vladimir Gerasimovich successfully coped with the duties assigned to him. His activities during the Great Patriotic War made it possible to study in detail some aspects of the pathogenesis of various pathologies, in particular «field» or «digging» nephritis, and thereby significantly improve the quality of medical care for Soviet soldiers, which made an invaluable contribution to the victory. For his services to the fatherland, he was awarded the Order of the Red Star, Order of World War of II degree, the Red Banner of Labor Order, the Badge of Honor, as well as many other awards. From September 1945, he headed the department of the Smolensk Medical Institute and ruled it until his untimely death on February 14, 1976.

Key words: V.G. Molotkov, a pathologist, World War II.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ukrainets R.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>; e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Korneva Y.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ukrainets RV, Korneva YuS. The activities of the Soviet pathologist Vladimir Gerasimovich Molotkov during the Great Patriotic War (to the 75th anniversary of the Great Victory). *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2020;82(3):61–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203161>

Автор, ответственный за переписку: Украинец Роман Вадимович — e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Corresponding author: Ukrainets R.V. — e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Во все времена милитаризация значительно сказывается на многих отраслях науки и техники, давая толчок новым прогрессивным идеям и решениям, которые в мирное время могут найти широкое применение в гражданских сферах. Подобные перемены позволяют специалистам взглянуть на собственный труд под другим углом, что в последующем способствует развитию различных научных направлений. Именно в периоды военных действий врачами были достигнуты немалые успехи в познании анатомии, патологической физиологии и хирургии. Эти знания стали неоценимым вкладом в развитие медицины на сегодняшний день.

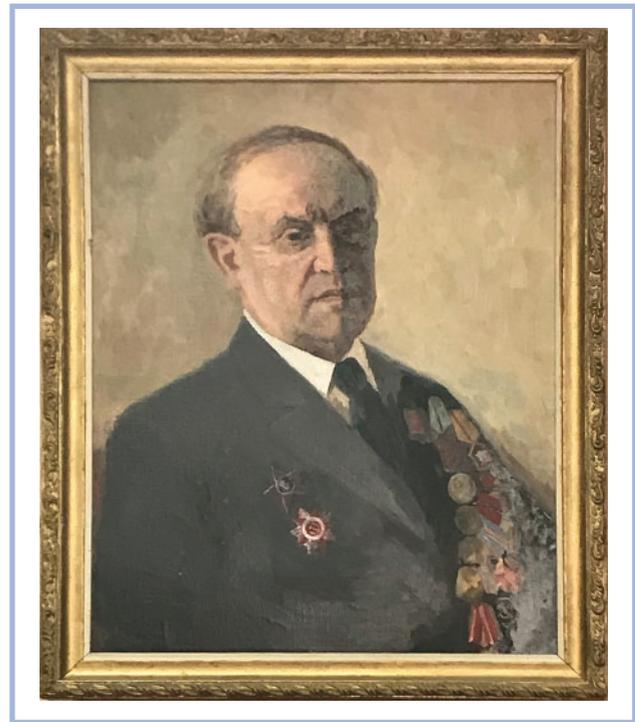
Первая половина XX века для нашей страны была насыщена войнами, которые проверяли на прочность как мужество защитников Отечества, так и эффективность организационной структуры оказания им медицинской помощи, ведь возможность вернуть солдата в строй — это подвиг, ежедневно совершаемый в годы войны медицинскими работниками [1].

XX век является временем больших перемен в медицине, и именно в это время довелось жить и работать врачу-патологоанатому и преподавателю Смоленского медицинского института Владимиру Герасимовичу Молоткову. Родился он 28 июля 1903 г. в Витебской губернии и впервые столкнулся с войной еще в юности, вступив добровольцем в ряды Красной Армии, под знаменем которой в течение двух лет ему довелось быть участником сражений на фронтах Гражданской войны.

Медицина вошла в жизнь Владимира Герасимовича немного позднее, когда в 1923 г. он поступил на медицинский факультет тогда еще Смоленского университета. Заинтересовавшись патологической анатомией в студенческие годы, он стал работать препаратором на соответствующей кафедре. В 1928 г., с успехом окончив медицинский факультет, Владимир Герасимович продолжил свою профессиональную деятельность уже в качестве аспиранта. Пойдя по научной стезе и став преподавателем на кафедре патологической анатомии, он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Патанатомия и патогенез костных атрофий» под руководством заведующего кафедрой профессора Сергея Мартыновича Держанова. С 1939 по 1941 г. В.Г. Молотков трудился уже в качестве доцента кафедры патологической анатомии [2, 3].

Интересно, что становление Владимира Герасимовича как врача и научного деятеля проходило в сложное для патологической анатомии время. В начале XX века в связи с военной реформой и прогнозированием возможного военного конфликта возник очень важный вопрос, касающийся роли патологоанатомической службы в военное время, а также готовности и компетентности гражданских патологоанатомов в отношении верификации боевой травмы и других характерных для военного времени патологий.

Для чего же это было так крайне необходимо? К сожалению, многие организационные мероприятия, необходимые при сортировке больных на поле боя и оценке качества оказываемой в военное время медицинской помощи, были разработаны еще Николаем Ивановичем Пироговым и требовали более совершенного и современного подхода. Стоит отметить, что морфологическое описание многих ранений и заболеваний, возникающих в условиях военной обстановки, практически отсутствовало, что создавало колоссальные трудности. Так, в 30-40-е годы прошлого века перед гражданскими патологоанатомами была поставлена задача: подготовиться к анализу при-



Профессор В.Г. Молотков. Портрет маслом.

чин смерти раненых на поле боя и умерших в стенах военных госпиталей, а также оценке дефектов, возникших при оказании медицинской помощи на различных этапах эвакуации. Для эффективной работы врачей-патологоанатомов профессором Александром Александровичем Васильевым была разработана современная модель организации патологоанатомической службы в военное время, которая выполняла задачи патологоанатомической и судебно-медицинской экспертизы в условиях военных действий. В 1937 г. было предложено создать Центральный институт военной патоморфологии с подвластными ему штатными фронтовыми патологоанатомическими лабораториями. Однако к началу Великой Отечественной войны эта структура была далеко не совершенной, так как проверить ее в реальных условиях к этому времени удалось лишь во время непродолжительной Советско-финской войны (1939—1940 гг.). Кафедральные сотрудники также активно модифицировали преподавание патологической анатомии, так как угроза начала полномасштабной войны требовала от студентов и врачей знания вопросов боевой травмы [4].

Уже в первые дни Великой Отечественной войны начались мобилизация гражданских патологоанатомов и формирование армейских и фронтовых патологоанатомических лабораторий. Одной из таких лабораторий №3776 в составе Западного фронта с 1941 по 1944 г. руководил Владимир Герасимович Молотков и, несмотря на колоссальные трудности как в теоретических, так и в организационных вопросах, успешно справлялся с возложенными на него обязанностями главного патологоанатома фронта. В последующем, с 1944 по 1945 г. В.Г. Молотков исполнял те же обязанности в составе Третьего Белорусского фронта [5]. Помимо прозекторской работы на его плечах лежали осуществление обязанностей организатора и разработка методических подходов патологоанатомической экспер-

тизы в войсках вышеуказанных фронтов. Будучи главным патологоанатомом фронта, Владимир Герасимович входил в состав экспертной комиссии по установлению и расследованию преступлений немецко-фашистских захватчиков. В апреле 1943 г. участвовал в эксгумации и последующем исследовании тела генерала-лейтенанта Михаила Григорьевича Ефремова. Так, по результатам проведенной экспертизы, М.Г. Ефремов был признан тяжелораненым в бою, вследствие чего он утратил способность передвигаться. Дабы избежать плена, командующий 33-й Армией покончил жизнь самоубийством [6]. Также в 1945 г. Владимир Герасимович провел вскрытие тела своего командира — командующего Третим Белорусским фронтом генерала армии Ивана Даниловича Черняховского, погибшего от тяжелого ранения осколком артиллерийского снаряда, прилетевшего со стороны тыла [7].

Помимо этого приходилось решать некоторые вопросы, касающиеся и судебно-медицинской экспертизы, ведь характер боевой травмы совсем иной, чем при членовредительстве, и в первые годы войны определение такого ранения возлагалось на плечи патологоанатомов. Поэтому Владимир Герасимович занимался выявлением «палечников» — так во времена Великой Отечественной войны называли солдат-членовредителей, намеренно повреждающих себе кисти (а также другие части тела) с целью покинуть фронт. В отношении такого рода военнослужащих приказы карательного характера сыпались один за другим, их запрещалось эвакуировать, а медицинская помощь оказывалась им в последнюю очередь. Однако далеко не все солдаты умышленно причиняли себе подобные травмы, а многие из них, действительно, были ранены в бою. Имея ярлык «палечников», солдаты становились инвалидами, а в некоторых случаях они и вовсе умирали от осложнений. Благодаря работе судебно-медицинской экспертизы подобный контингент стали выявлять более эффективно, что, в конечном итоге, снизило количество случаев этого военного преступления по сравнению с таковым в период Первой мировой войны [8]. Изучение боевой травмы кисти и отказ от стереотипа, утверждавшего, что пострадавший с подобным ранением — потенциальный членовредитель, позволило значительно улучшить качество оказываемой им медицинской помощи и снизить процент последующей инвалидизации [9].

Благодаря усердию патологоанатомов и их самоотверженному исполнению поставленных целей уже в 1941 г. была разработана «Инструкция по вскрытию умерших во фронтовом районе», а к 1942 г. была создана Центральная патологоанатомическая лаборатория, что считается завершением становления организации патологоанатомической службы. В 1943 г. патологоанатомы смогли обобщить полученный ими опыт и подойти к проблеме боевой травмы и особенностям патологии, характерной для военного времени, уже с помощью научного подхода, для чего на тот момент были созданы специализированные научные бригады [4]. Здесь также заслуживает внимания исследовательская деятельность Владимира Герасимовича. Интересно, что одна из известнейших работ В.Г. Молоткова «Патологическая анатомия и патогенез костных атрофий», которая вышла в свет еще в дово-

енное время (1939 г.) и нашла свое отражение в не столь актуальной для мирного времени проблеме истощения [10], но ставшей значимой в связи с таким событием, как блокада Ленинграда, где огромное количество смертей не было связано с боевой травмой, а являлось следствием голода и алиментарного истощения организма [11].

Однако наиболее известен его вклад в развитие советской медицины благодаря изучению патологии почек, этой проблемой он начал заниматься еще в довоенные годы и в последующем защитил докторскую диссертацию на тему «Роль гемолитического стрептококка и ионефротоксинов в патогенезе острого диффузного гломерулонефрита». Владимир Герасимович не бросил изучение этой патологии и в военное время, что отражено в 22-м томе книги «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.», где он является автором главы «Патологическая анатомия и патогенез нефритов». Было установлено, что так называемый полевой, или окопный нефрит не был принципиально новым заболеванием и соответствовал давно известной на тот момент диффузной форме гломерулонефрита. Однако коллектив авторов во главе с В.Г. Молотковым обнаружили целый ряд особенностей течения нефритов в условиях войны, отличающихся от таковых в мирное время. Также было показано, что эффект пребывания во влажной холодной среде на организм солдат был потенцирован длительным неподвижным положением, тактически необходимым для ведения боя. Такой фактор оказывал значительное влияние на снижение реактивности организма, что повышало чувствительность нервно-сосудистого аппарата почек для воздействия инфекционного агента и способствовало началу заболевания. Детальное изучение патологии почек в условиях военного времени позволило приобрести столь ценный опыт для понимания аспектов лечения и возможной профилактики, что позволило спасти множество жизней. Это подтверждается достаточно низкой заболеваемостью нефритами военнослужащих в период Великой Отечественной войны по сравнению с аналогичными показателями за время Первой мировой войны [12].

Подобный подход работы патологоанатомической службы и непосредственно личный вклад каждого из патологоанатомов, в том числе и Владимира Герасимовича Молоткова, позволили подробно изучить вопросы военной травмы и тем самым значительно повысить уровень качества оказания медицинской помощи советским солдатам, что внесло неоценимый вклад в победу [13].

По окончании Великой Отечественной войны В.Г. Молотков был уволен в запас из Вооруженных сил в звании подполковника медицинской службы. За заслуги перед отечеством он был награжден орденами Красной Звезды, Отечественной войны II степени, Трудового Красного Знамени, орденом «Знак Почета», а также множеством других наград. С сентября 1945 г. он возглавил кафедру Смоленского медицинского института и заведовал ею вплоть до безвременной кончины 14 февраля 1976 г. [3, 14].

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Погодин Ю.И., Кульбачинский В.В., Медведев В.Р., Тарасевич Ю.В. Советское здравоохранение и военная медицина в Великой Отечественной войне. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015;5(1):8-15. Pogodin YuI, Kul'bachinskii VV, Medvedev VR, Tarasevich YuV. Soviet healthcare and military medicine in the great patriotic war. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2015;5(1):8-15. (In Russ.).
2. Владимир Герасимович Молотков (к 60-летию со дня рождения). Архив патологии. 1963;25(10):82-83. Vladimir Gerasimovich Molotkov (For the 60th anniversary). *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 1963;25(10):82-3. (In Russ.).
3. Владимир Герасимович Молотков (к 70-летию со дня рождения). Архив патологии. 1973;35(9):93. Vladimir Gerasimovich Molotkov (For the 70th anniversary) *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 1973;35(9):93. (In Russ.).
4. Повзун С.А., Клочков Н.Д., Чирский В.С. Роль кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии в развитии военной патологической анатомии в XX в. (к 150-летию юбилею кафедры). *Военно-медицинский журнал*. 2009;330(4):88-91. Povzun SA, Klochkov ND, Chirskii VS. Role of cathedra of morbid anatomy of Military-Medical Academy in development of morbid anatomy in 20th century (To the 150th anniversary of cathedra). *Voенno-meditsinskii zhurnal*. 2009;330(4):88-91. (In Russ.).
5. Франк Г.А., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Патологоанатомы в годы Великой Отечественной войны (к 70-летию Великой Победы). Архив патологии. 2015;77(2):70-74. Frank GA, Knopov MSh, Taranukha VK. Pathologists during the Great Patriotic War years (on the occasion of the 70th anniversary of the Great Victory). *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 2015;77(2):70-4. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201577270-74>.
6. Михеенков С.Е. Армия, которую предали. Трагедия 33-й армии генерала М.Г. Ефремова. 1941—1942. М.: Центрполиграф; 2010. Mikheenkov SE. Armiya, kotoruyu predali. Tragediya 33 armii generala M.G. Efremova. 1941—1942. Moscow: Tsentrpoligraf; 2010. (In Russ.).
7. Баранова И.Д. С таким командиром не пропадешь. И.Д. Черныховский в воспоминаниях современников. Отечественные архивы. 2005;2:88-111. Baranova ID. With such a commander you will not be lost. I.D. Chernyakhovsky in the memoirs of contemporaries. *Otechestvennye arkhivy*. 2005;(2):88-111. (In Russ.).
8. Асташов А.Б. Членовредительство и симуляция болезней в Русской армии во время Первой Мировой войны. Новый исторический вестник. 2012;4(34):6-18. Astashov AB. Self-mutilation and sham illnesses in the Russian army during the World War I. *Novyi istoricheskii vestnik*. 2012;4(34):6-18. (In Russ.).
9. Попов В.И., Чернаков Б.М., Бэн Е.Э. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945гг. т.35. Огнестрельные ранения и повреждения конечностей (кисть и стопа). М.: Медгиз; 1950. Popov VI, Chernakov BM, Ben EE. *Opyt sovetskoi meditsiny v Velikoi Otechestvennoi vone 1941-1945. vol.35. Ognestrel'nye raneniya i povrezhdeniya konechnostei (kist' i stopa)*. Moscow: Medgiz; 1950. (In Russ.).
10. Молотков В.Г. Патологическая анатомия и патогенез костных атрофий. Смоленск: ОГИЗ—СМОЛГИЗ; 1939. Molotkov VG. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez kostnykh atrofiy*. Smolensk: OGIZ—SMOLGIZ; 1939. (In Russ.).
11. Барбер Дж.Д., Черепенина Н.Ю., Фролов М.И., Дзенискевич А.Р., Магаева С.В., Чирский В.С., Козлов И.М., Самсонова А.В., Хорошнина Л.П., Белозеров Б.П. Жизнь и смерть в блокированном Ленинграде: историко-медицинский аспект. СПб.; 2001. Barber DzhD, Cherepenina NYu, Frolov MI, Dzeniskevich AR, Magaeva SV, Chirskii VS, Kozlov IM, Samsonova AV, Horoshnina LP, Belozеров BP. *Zhizn' i smert' v blokirovannom Leningrade: istoriko-meditsinskii aspekt*. St. Petersburg; 2001. (In Russ.).
12. Вовси М.С., Шульцев Г.П., Мазур М.М. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. т.22. Болезни почек. М.: Медгиз; 1952. Vovsi MS, ul'tsev G.P, Mazur MM. *Opyt sovetskoi meditsiny v Velikoi Otechestvennoi voine 1941-1945. vol.22. Bolezni pochek*. Moscow: Medgiz; 1952. (In Russ.).
13. Галил-Оглы Г.А. Советские врачи-патологоанатомы, принимавшие участие в боевых действиях на фронтах Великой Отечественной войны. Архив патологии. 2005;67(3):3-5. Galil-Ogly GA. Sovetskie vrachi-patologoanatomy, primimavshie uchastie v boevykh deistviyakh na frontakh Velikoi Otechestvennoi voiny. *Archive of Pathology/Arkhiv patologii*. 2005;67(3):3-5. (In Russ.).
14. Доросевич А.Е. Кафедра патологической анатомии. В кн.: Смоленская государственная медицинская академия — наша судьба и наша история. Смоленск: Маджента; 2010:132-133. Dorosevich AE. Kafedra patologicheskoi anatomii. In: *Smolenskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya — nasha sud'ba i nasha istoriya*. Smolensk: Madzhenta; 2010:132-133. (In Russ.).

Поступила 11.02.20

Received 11.02.20

Принята в печать 19.02.20

Accepted 19.02.20

К 125-летию со дня рождения профессора Вячеслава Константиновича Белецкого

© Р.В. ДЕЕВ

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

РЕЗЮМЕ

В этом году исполняется 125 лет со дня рождения некогда известного ученого-патологоанатома Вячеслава Константиновича Белецкого. Научная биография этого врача включала этапы изучения и диагностики инфекционных поражений ЦНС, боевой патологии и патоморфологии ревматизма. В значительной степени его профессиональные интересы были сосредоточены на проблеме участия клеток микроглии в развитии патологических процессов в ЦНС. Будучи идеологическим и научным последователем Вильяма Робертсона и Пио Рио-Ортега, он создал свою систему изучения и доказательств гистогенеза микроглии из мезенхимного эмбрионального зачатка. Применив комплекс гистологических, патологоанатомических и эмбриологических методов исследований, В.К. Белецкий обосновал учение о так называемой мезоглии — соединительной ткани (мезенхиме) ЦНС.

Ключевые слова: В.К. Белецкий, микроглия, мезоглия, ревматизм.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Деев Роман Вадимович — <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>; e-mail: romdey@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Деев Р.В. К 125-летию со дня рождения профессора Вячеслава Константиновича Белецкого. *Архив патологии*. 2020;82(3):65–69. <https://doi.org/10.17116/patol20208203165>

To the 125th birthday of Professor Vyacheslav Konstantinovich Beletsky

© R.V. DEEV

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

ABSTRACT

This year marks the 125th anniversary of the famous scientist and pathologist Vyacheslav Konstantinovich Beletsky. The scientific biography of the doctor included the stages of study and diagnosis of infectious lesions of the central nervous system, war pathology and pathomorphology of rheumatism. To a large extent, his professional interests were focused on the problem of the participation of microglia cells in the development of pathological processes in the central nervous system. As an ideological and scientific follower of William Robertson and Pio Rio-Ortega, he created his own system of studying and evidencing of histogenesis of microglia from the mesenchymal embryonic premordium. Applying a complex of histological, pathological, anatomical and embryological research methods, V.K. Beletsky substantiated the doctrine of the so-called mesoglia — the connective tissue (mesenchyme) of the central nervous system.

Key words: VK. Beletsky, microglia, mesoglia, rheumatism.

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Deev R.V.— <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>, e-mail:romdey@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Deev RV. To the 125th birthday of Professor Vyacheslav Konstantinovich Beletsky. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(3):65–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20208203165>

Вячеслав Константинович Белецкий — один из самых опытных и авторитетных советских ученых-патологоанатомов, получивший признание у коллег в своей стране и за ее пределами еще со времени написания своих ранних научных работ, опубликованных в 20–30-е годы прошлого века. Несмотря на это, современным специалистам, не связанным с повседневной диагностикой и изучением заболеваний ЦНС, он малоизвестен и его имя постепенно предается забвению.

Вячеслав Константинович родился в Санкт-Петербурге в 1895 г. в семье служащих. Он учился в 12-й Петербург-

ской гимназии, где был руководителем культурно-просветительского кружка и организатором кружка естествознания (рис. 1). Говоря его словами, «События в Петербурге и жизнь в рабочем поселке под Петербургом (маленький пригород Колпино, где находился Ижорский завод. — Прим. Р.В. Деева) оставили глубокий след в детском и юношеском возрасте» [1]. Он успел стать студентом биологического факультета в Петрограде, но революционные события в стране и Гражданская война несколько раз прерывали его обучение. Еще гимназистом он участвовал в революционных событиях, студентом — в интернационалистическом

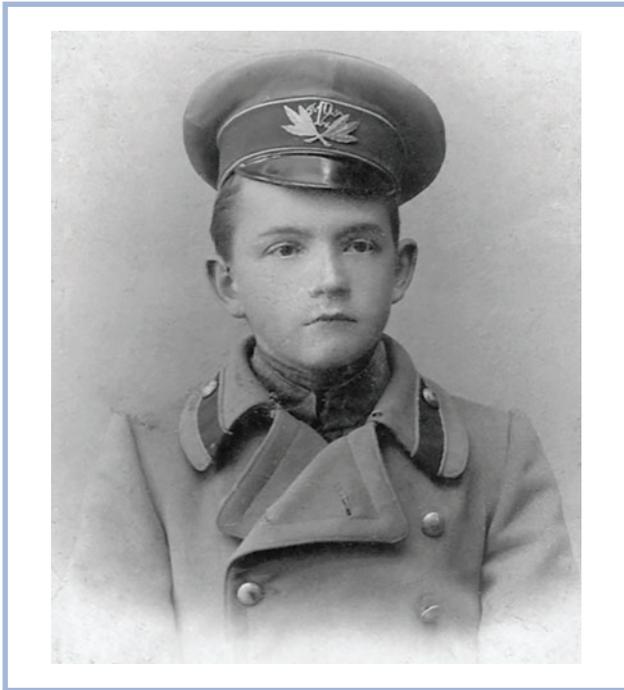


Рис. 1. Вячеслав Белецкий — гимназист.

Fig. 1. Vyacheslav Beletsky — high school student.

движении, был подпольщиком, организовывал фабричные политические кружки Ижорского завода и Невской заставы. В сентябре 1915 г. он был арестован и через год осужден военным судом. Из Крестов его освободила Февральская революция. Только в 1918 г. В.К. Белецкому удалось вернуться к учебе и поступить на медицинский факультет Саратовского университета, но уже в 1919 г. он ушел добровольцем в Красную Армию. Службу в 1920—1921 гг. он совмещал с учебой в университетах Саратова и Ростова-на-Дону. Врачебный диплом Вячеслав Константинович получил уже в Москве, выдержав выпускные испытания в Московском медицинском институте в 1924 г.

Первые шаги в науке В.К. Белецкий сделал в 1922 г. на кафедре микробиологии, где он изучал экспериментальный эпидемический и спорадический боррелиоз [2].

Практическая работа и научная деятельность

Самостоятельную практическую работу В.К. Белецкий начал выполнять в 1924 г. в Курске, где два года проработал в качестве прозектора психиатрической больницы. В 1926 г. он был избран по конкурсу старшим научным сотрудником отделения патологической анатомии Института психиатрии к профессору П.Е. Снесареву. Уже в 1933 г. профессор предлагает ученику возглавить отделение вместо себя, и до 1939 г. В.К. Белецкий является руководителем этого отделения (рис. 2).

В эти годы Вячеслав Константинович разработал способ обнаружения возбудителя сифилиса в тканях головного мозга, однако оказалось, что этот метод способен не только выявлять микроорганизм, но и при определенных условиях маркировать клетки с ветвящимися отростками — микроглию [3]. Совокупность этих клеток в ЦНС, которые, как известно, в отличие от других видов глии имеют мезенхимное происхождение, к этому времени уже была названа (В. Робертсоном и его современниками) особым соби-

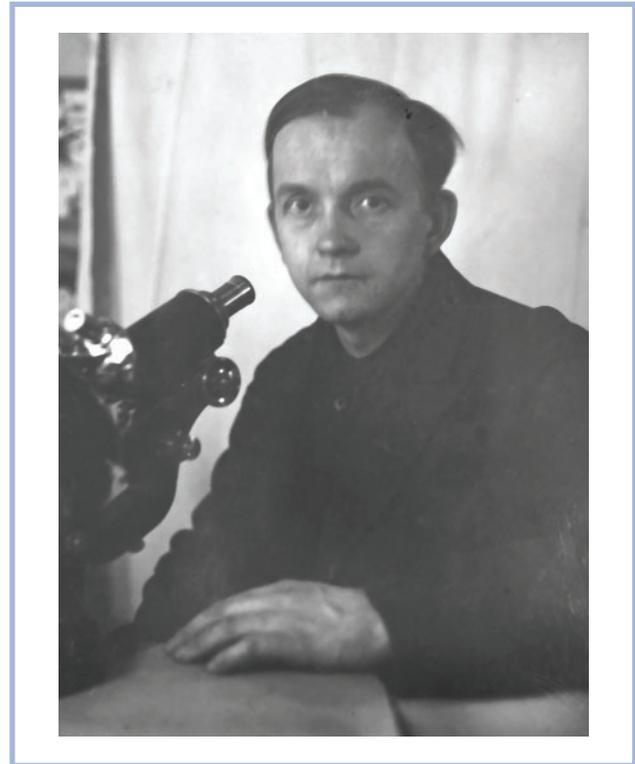


Рис. 2. Вячеслав Белецкий в 1930-е годы.

Фотография из семейного архива.

Fig. 2. Vyacheslav Beletsky in the 1930s.

Photo from the family archive.

рательным термином «мезоглия» [4]. Визуализируя путем импрегнации нитратом серебра вслед за Рио-Ортега «макрофаги центральной нервной системы» (клетки Ортега), он наблюдал их участие в воспалении, скоординированный ответ на проникновение инфекции.

В 1930-е годы из-под пера В.К. Белецкого выходят работы, изданные на немецком языке, «О гистогенезе мезоглии» (1932), «О роли мезоглии при острых негнойных инфекциях центральной нервной системы» (1932), «Прогрессивный паралич как спирохитоз (находки спирохет и морфологические изменения, о роли мезоглии при прогрессивном параличе)» (1932), «Случай мезоглиомы (олигодендроглиомы)» (1933), «Морфологические изменения волокон ретикулоэндотелия при синильных и пресинильных психозах» (1933) и др. Позднее он напишет: «В течение семи лет работы с методом для импрегнации протоплазмы гистиоцитов накопился большой опыт как у самого автора, так и у его сотрудников. В основе метода лежит не одна и та же пропись для всякого материала, а наоборот, сущность метода заключается в указаниях о том, как надо изменить в процессе работы исходную пропись и употребляемые реактивы. <...> Он [метод] хорошо выделяет гистиоциты нервной системы: клетки Гортега, олигодендроциты (не в современном понимании этого термина. Здесь — малоотростчатые клетки глии, не имеющей нейроэктодермального происхождения. — Прим. авт.) и дренажные клетки» [5].

В актовой речи в 1968 г., ссылаясь на Р. Вирхова, В.К. Белецкий напоминает: «Раз в ЦНС возникает воспаление, значит в веществе головного и спинного мозга должны существовать местные клетки соединительной

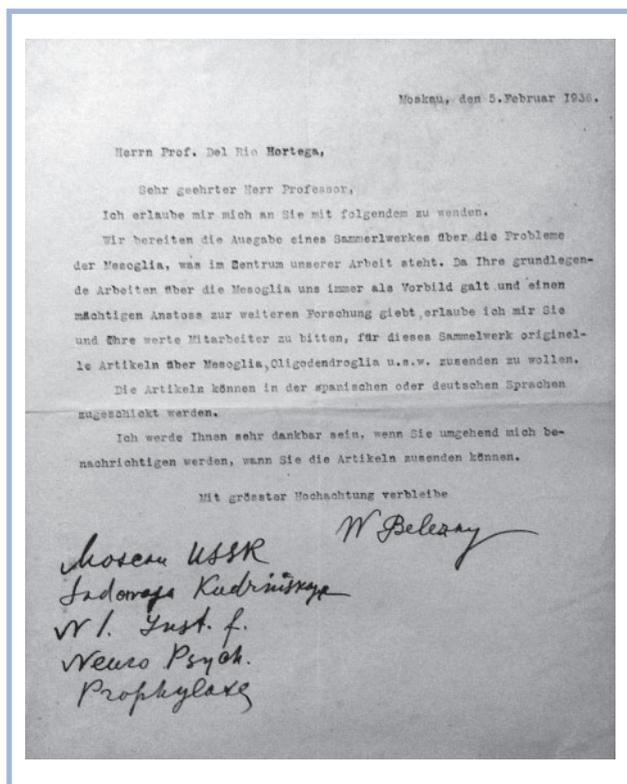


Рис. 3. Письмо В.К. Белецкого профессору В. Рио-Ортега.
Архив профессора дона Дель Рио-Ортега (скан-копия любезно предоставлена Х. дель Рио-Ортега).

Fig. 3. Letter of V.K. Beletsky professor V. Rio-Ortega.

Archive of Professor Don Del Rio Ortega (scan copy courtesy of H. del Rio Ortega).

ткани, ибо без специальных реакций последней не возникает воспаление» [6].

Следствием положения о макрофагах в ЦНС было то, что так называемая глиальная реакция на месте повреждения вещества ЦНС не что иное, как классический продуктивный воспалительный ответ: «В связи с этим было показано нами <...>, что «особая глиозная» реакция, описанная В. Шпильмейером, является обычной продуктивной гистиоцитарной реакцией, возникающей при воспалении. <...> Фактически в значительной мере взгляд Р. Вирхова на нейроглию, выраженный более ста лет тому назад, оказался правильным. Клетки мезоглии Робертсона—Гортега и олигодендроциты Гортега являются их производными, находящимися в состоянии физиологической гистиоцитизации» [6].

В дальнейшем научная группа В.К. Белецкого смогла обнаружить и описать «молодые» коллагеновые (аргиروفильные) волокна в ЦНС, диффузный и очаговый ретикулярный склероз ЦНС при ее атрофии и воздействии хронических интоксикаций и инфекций. Наконец, при помощи имеющегося в то время арсенала методов были описаны опухоли из мезоглии, что завершало доказательный круг наличия и функционирования соединительнотканых (мезенхимных), не связанных в постнатальном периоде с сосудами и оболочками производных в ЦНС [6, 7]. Эти опухоли были названы «мезоглиомы», а сведения о них представлены в работах в конце 1930-х годов: «Случай мезоглиомы» (1936), «Мезоглиомы и мезоглиомные сар-

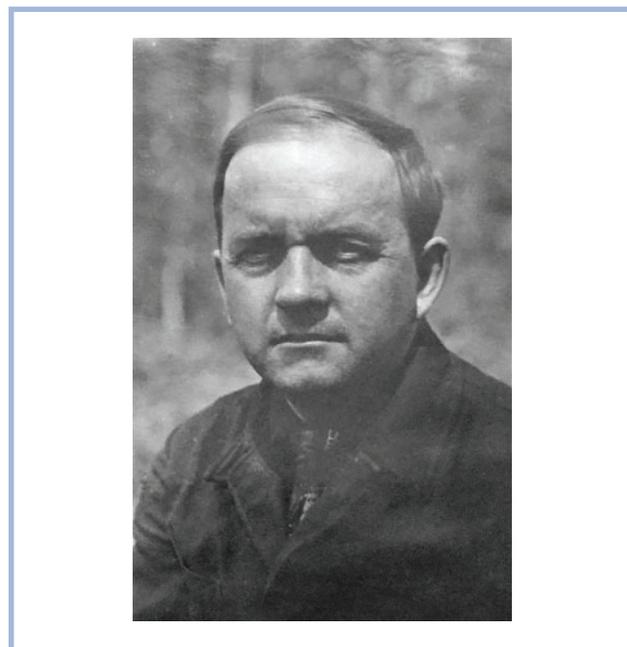


Рис. 4. В.К. Белецкий в конце 1940-х годов.

Фотография из личного дела, хранящегося в архиве Рязанского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова.

Fig. 4. V.K. Beletsky in the late 1940s.

Photo from a personal file stored in the archives of Ryazan State Medical University. I.P. Pavlova.

комы» (1936), «К вопросу о существовании соединительнотканых опухолей — мезоглиом (олигодендроглиом)» (1937). В русскоязычной литературе эти опухоли получили название «мезоглиобластома Авцына» по имени одного из учеников и товарища В.К. Белецкого, будущего академика и первого директора института морфологии человека в Москве.

В довоенный период у В.К. Белецкого выходит ряд работ по нейропатологии: «Патологическая анатомия шизофрении» (1939), «Патологическая анатомия эпилепсии» (1939), «К вопросу о патологической анатомии рассеянного склероза» (1941). Уделял Вячеслав Константинович внимание и вопросам организации деятельности патологоанатомической службы: «Патологическая анатомия и психиатрия» (1939), «Форма прозекторской отчетности и номенклатура психических заболеваний» (1939).

Нужно отметить, что до второй половины 1930-х годов В.К. Белецкий активно публиковался в иностранных журналах, однако позднее такая возможность исчезла. Чувствуя необходимость в обмене данными и дискуссиях с основоположником учения о «мезоглии», Вячеслав Константинович предпринимает попытку пригласить дону Рио-Ортега в Советский Союз (рис. 3). Неизвестно, последовал ли на это ответ профессора из Испании, но очный диалог двух ученых так и не состоялся.

В предвоенный период и годы Второй мировой войны Вячеслав Константинович работает как практик, заведя патологоанатомическим отделением Центральной клинической больницы Министерства путей сообщения (1942—1951), сочетая эту деятельность с преподаванием в качестве ассистента (1940—1942), доцента (1944—1946) кафедры гистологии 1-го Московского медицинского инсти-

туда, а также ассистента кафедры патологической анатомии того же института (1942—1943) [8, 9] (рис. 4).

В 1943 г. В.К. Белецкого представляют к получению звания профессора по специальности «патологическая анатомия». Характеристику в Комитет по делам высшей школы при Совнарком СССР составил Ипполит Васильевич Давыдовский. Он писал: «В.К. Белецкому принадлежит около 60 работ по вопросам гистопатологии, патологической анатомии, напечатанных в разных советских и зарубежных журналах, он цитируется в специальной советской и иностранной литературе. <...> В настоящее время он как прозектор и заведующий патологоанатомическим отделением очень крупного клинического лечебного учреждения с высококвалифицированными профессорами в составе коллектива, при котором к тому же имеются курсы усовершенствования врачей, руководит научной работой своих сотрудников и принимает участие в научной и педагогической работе учреждения. Москва, мая 20, 1943 г.» [10]. Однако профессорское звание было получено Вячеславом Константиновичем только в 1948 г., причем по специальности «эмбриология» (с 1945 г. он руководит эмбриологическим отделом Института нормальной и патологической анатомии АМН СССР). В это время его научные интересы связаны с эмбриональным развитием мезенхимы, ассоциированной с ЦНС. Параллельно с этим он работал в патологоанатомической лаборатории института психиатрии Минздрава СССР.

Интересной зарисовкой личности ученого является характеристика на него, написанная профессором О.В. Кербиковым: «В деятельности В.К. Белецкого немало и недостатков. Крупнейшим из них является то, что, увлекаясь в данный момент каким-нибудь вопросом, он считает его важнейшим в науке и игнорирует, на время забывает о других, не менее, а порой и более важных сторонах изучаемого явления. <...> С увлечением занимаясь тем или иным вопросом, отстаивая ту или иную концепцию, он всех не разделяющих ее считает рутинерами в науке, резко против них выступает, не считаясь с их авторитетом, чем создает себе репутацию «неуживчивого» человека. <...> Являясь крупнейшим гистопатологом головного мозга, всегда стремясь к новому, всегда охотно занимаясь с молодежью, В.К. Белецкий мог бы дать в этой области, крайне бедной научными кадрами, гораздо больше, если бы он на протяжении ряда лет не подвергался остракизму со стороны руководивших психиатрией лиц, поведшему в конце концов к тому, что он не смог дальше работать в области психиатрической прозектуры» [11].

Будучи главным патологоанатомом Главного санитарного управления Министерства путей сообщения в годы войны на основании более 200 проведенных вскрытий погибших от торакальных и торакоабдоминальных огнестрельных и осколочных ранений, В.К. Белецкий пишет монографию «Материалы к патологической анатомии ранений грудной клетки» (1948) [12]. На 128 страницах приведен анализ развития осложнений и причин смерти при непроникающих и проникающих ранениях груди, а также ранениях легкого. В 1947 г. приказом №31 Министра путей сообщения ему присвоено персональное звание директор-полковника административной службы.

Рязанский период научной работы

К середине XX века В.К. Белецкому было уже 55 лет, и к этому возрасту он все еще не получил академической должности и статуса, на который мог рассчитывать.

Профессорская кафедра была предложена ему в 1951 г. в стороне от Ленинграда и Москвы — в Рязани. В.К. Белецкому предстояло решить сложнейшую задачу по созданию системы преподавания патологической анатомии в рамках полноценного обучения врача, а также систему подготовки научно-педагогических кадров как для нового медицинского института, так и для учреждений региона.

Работая в Рязани, В.К. Белецкий отдается еще одной важной теме — изучению ревматизма. Первые его исследования в этом направлении были проведены еще до войны, тогда он изучал состояние ЦНС при остром ревматизме у детей и его рецидивах у взрослых. Основываясь на положении о существовании в ЦНС гистиоцитарного компонента соединительной ткани, он (вместе с А.П. Авцыным) показал возникновение в веществе головного мозга гранулем Ашоффа и описал гранулематозный ревматический энцефалит, а также указал на то, что образование гранул происходит прежде всего в стенке лимфатических сосудов [8]. В Рязани вместе с сотрудниками своей кафедры он изучал практически все ткани и состояние органов при этой болезни. Энциклопедический объем его профессиональных знаний, богатый жизненный опыт и профессионализм быстро сделали В.К. Белецкого авторитетным врачом среди сообщества города.

Нужно отметить, что медицинский институт высоко ценил работу профессора, понимая, что это достояние вуза, поэтому в 1969 г., когда В.К. Белецкому было уже 74 года, его снова избрали на должность заведующего. В июне 1971 г. Вячеслав Константинович пишет заявление с просьбой перевести его на должность профессора-консультанта, с которой в 1973 г. он был уволен. После ухода с кафедры профессор В.К. Белецкий, находясь уже в весьма немолодом возрасте, активно работал в лаборатории экспериментальной гистологии (радиационной гистологии) над проблемами патологии ЦНС и ревматизма, изучал строение шванновской оболочки периферических нервов при различных воздействиях.

Нужно отметить, что даже в пожилом возрасте Вячеслав Константинович оставался очень энергичным человеком и использовал каждый свой отпуск, чтобы посетить столь любимые им Кавказские горы, занимался альпи-



Рис. 5. Надгробный памятник В.К. Белецкому.

Фотография 1980-х годов любезно предоставлена внуком В.К. Белецкого Д.А. Крамеровым).

Fig. 5. Tombstone of V.K. Beletsky.

Photo of the 1980s (kindly provided by the grandson D.A. Kramerov).

низмом, преодолевая маршруты средней сложности даже в год своего 80-летия.

Умер Вячеслав Константинович в возрасте 84 лет 11 декабря 1979 г. (рис. 5).

Научная судьба В.К. Белецкого интересна по многим причинам. Изучение структуры мозга при различных заболеваниях сделало В.К. Белецкого пионером в области определения состояния глиальных клеток в СССР и одним из первых исследователей микроглии и ее роли в развитии патологических процессов. В память об учителе патологоанатомы Рязанской области и бюро судебно-медицинской экспертизы в 2015 г. открыли мемориальную доску на здании патологоанатомического отделения городской больницы им. Н.А. Семашко, в которой начал свою работу на рязанской земле В.К. Белецкий.

В настоящее время, когда нейронауки претерпевают второй расцвет, биография врача-патологоанатома профессора Вячеслава Константиновича Белецкого заслуживает пристального внимания, а его имя — памяти благодарных учеников.

Автор выражает благодарность внуку профессора В.К. Белецкого — профессору Д.А. Крамеру за предоставление фотографий из семейного архива, ректору Рязанского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова — профессору Р.Е. Калинину за возможность работать с материалами архива.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Белецкий В.К. Автобиография, 1951. Архив ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Личное дело профессора В.К. Белецкого. Beletsky V.K. Avtobiografiya, 1951. *Arkhiv FGBOU VO «Ryazanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni akademika I.P. Pavlova» Minzdrava Rossii. Lichnoe delo professora V.K. Beleckogo.* (In Russ.).
- Брусин А.М. Справка о первых научных работах В.К. Белецкого. Архив ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Личное дело профессора В.К. Белецкого. Brusin AM. Spravka o pervykh nauchnykh rabotakh V.K. Beleckogo. *Arkhiv FGBOU VO «Ryazanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni akademika I.P. Pavlova» Minzdrava Rossii. Lichnoe delo professora V.K. Beleckogo.* (In Russ.).
- Belezky WK. Die Pyridinsodamethode zur Imprägnation der Mesoglia (Hortegazellen, Oligodendroglia, Drenagzellen) und Reticuloendothelzellen (für Gelatin und Celloidinschnitte). *Virchows Arch.* 1931;282(1):214-224. <https://doi.org/10.1007/bf01886928>
- Rezaie P, Male D. Mesoglia & microglia - a historical review of the concept of mononuclear phagocytes within the central nervous system. *J. Hist. Neurosci.* 2002; 11(4):325-374. <https://doi.org/10.1076/jhin.11.4.325.8531>
- Белецкий В.К. Методика микроскопических исследований нервной системы. М.; 1939. Beletsky VK. *Metodika mikroskopicheskikh issledovaniy nervnoi sistemy.* Moscow; 1939. (In Russ.).
- Белецкий В.К. Новые данные об основных общебиологических закономерностях развития, функции и строения нервной системы и общих закономерностях патологических процессов в ней: Актовая речь. Рязань: Рязанский медицинский институт им. академика И.П. Павлова Минздрава России; 1968. Beletsky VK. *Novye dannye ob osnovnykh obshchebiologicheskikh zakonornostyakh razvitiya, funktsii i stroeniya nervnoi sistemy i obshchikh zakonornostyakh patologicheskikh protsessov v nei: Aktovaya rech'.* Ryazan': Ryazanskii meditsinskii institut imeni akademika I.P. Pavlova Minzdrava Rossii; 1968. (In Russ.).
- Белецкий В.К. О классификации соединительнотканых опухолей центральной нервной системы. *Вопросы нейрохирургии.* 1960;2:3-8. Beletsky VK. O klassifikatsii soedinitel'notkannykh opukhlei tsentral'noi nervnoi sistemy. *Voprosy neirokhirurgii.* 1960;(2):3-8. (In Russ.).
- Вячеслав Константинович Белецкий (К 70-летию со дня рождения). *Архив патологии.* 1966;28(4):88-89. Vyacheslav Konstantinovich Beletskii (K 70-letiyu so dnya rozhdeniya). *Arkhiv patologii.* 1966;28(4):88-89. (In Russ.).
- Вячеслав Константинович Белецкий (К 80-летию со дня рождения). *Архив патологии.* 1975;37(10):92-93. Vyacheslav Konstantinovich Beletskii (K 80-letiyu so dnya rozhdeniya). *Arkhiv patologii.* 1975;37(10):92-93. (In Russ.).
- Давыдовский И.В. Отзыв в комитет по делам высшей школы при Совнарком СССР. О докторе медицинских наук В.К. Белецком. 1948. Архив ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Личное дело профессора В.К. Белецкого. Davydovskii I.V. Otzyv v komitet po delam vysshei shkoly pri Sovnarkome SSSR. O doktore meditsinskikh nauk V.K. Beletskom. 1948. *Arkhiv FGBOU VO «Ryazanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni akademika I.P. Pavlova» Minzdrava Rossii. Lichnoe delo professora V.K. Beleckogo.* (In Russ.).
- Кербилов О.В. Отзыв о профессоре В.К. Белецком, 1952. Архив ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Личное дело профессора В.К. Белецкого. Kerbikov O.V. Otzyv o professore V.K. Beleckom, 1952. *Arkhiv FGBOU VO «Ryazanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni akademika I.P. Pavlova» Minzdrava Rossii. Lichnoe delo professora V.K. Beleckogo.* (In Russ.).
- Белецкий В.К. Материалы к патологической анатомии ранней грудной клетки. М.;1948. Beletskii VK. *Materialy k patologicheskoi anatomii ranenii grudnoi kletki.* Moscow; 1948. (In Russ.).

Поступила 04.02.20

Received 04.02.20

Принята в печать 19.02.20

Accepted 19.02.20

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.

1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.

1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.

2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.

2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).

2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.

2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.

2.1.6. Права использования Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.



Уважаемые читатели!

*Не забудьте подписаться на журнал
«Архив патологии»*

Мы можем предложить Вам несколько способов оформления подписки:

- на сайте нашего издательства: www.mediasphera.ru
- в интернет-магазине нашего издательства: www.e-shop.mediasphera.ru
(здесь Вы можете подписаться и на PDF версию журнала)
- непосредственно в издательстве
- через любое отделение Почты России
- через альтернативные подписные агентства

Также наши журналы представлены в магазине



нужно всего лишь

набрать в поисковике магазина запрос - Media Sphera

*Оформите полугодовую подписку - получите дополнительно бесплатный доступ
к электронной версии журнала*

Подписная компания проводится в следующие сроки:

- | | |
|---|--|
| • на сайте и в издательстве: | • через отделение Почты России: |
| I полугодие - с 1 сентября по 31 марта | I полугодие - с 1 сентября по 15 декабря |
| II полугодие - с 1 апреля по 31 августа | II полугодие - с 1 апреля по 15 июня |

Отдел распространения и подписки: 8 (495) 482 4329 или zakaz@mediasphera.ru

Наш фактический адрес: 127238 Москва, Дмитровское ш., д.46, к.2

Наш почтовый адрес: 127238, г. Москва, а/я 54

Ждем Вас в числе наших подписчиков!

ВПЕРВЫЕ В ТЕРАПИИ ТНРМЖ¹



ТЕЦЕНТРИК® + НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ

Первая одобренная в России схема терапии пациенток с распространенным PD-L1+ ТНРМЖ¹⁻³

ВПЕРВЫЕ
каждая вторая пациентка
с распространенным
PD-L1+ ТНРМЖ
переживает 2-летний рубеж²

 **ТЕЦЕНТРИК®**
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ¹

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ КОМБИНАЦИИ ТЕЦЕНТРИК® С НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛОМ³:

Первая линия терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли

Реклама

¹ Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.^{3,9}

² Неоперабельный местнораспространенный или метастатический тройной негативный рак молочной железы при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли; 2. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):44-59; 3. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®, РУ № ЛП-004652; 4. Chen, et al. *Clin Cancer Res* 2012; 5. Brown, et al. *J Immunol* 2003; 6. Akbari, et al. *Mucosal Immunol* 2010; 7. Latchman, et al. *Nat Immunol* 2001; 8. Matsumoto, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 9. Herbst, et al. *Nature* 2014.

Показания к применению. Монотерапия местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака у взрослых пациенток: наличие экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цитостатиками; при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациенток с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неадекватной или адъювантной химиотерапии. **Комбинированная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациенток:** в комбинации с бевацизумабом, паклитакселем и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселем и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. **Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациенток:** после предшествующей химиотерапии. **Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациенток:** распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. **Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациенток:** в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселем при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. Рекомендуемая доза препарата Тецентрик® при применении в качестве монотерапии или комбинированной терапии составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. **Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®.** Начальная доза: препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии с последовательным введением: бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при немелкоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или наб-паклитаксела и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов, Тецентрик® с наб-паклитакселем и карбоплатином применяется в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при немелкоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии) или карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой): препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселем и карбоплатином). При тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселем (экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$) препарат Тецентрик® применяется согласно схеме, указанной выше, в виде в/в инфузии, наб-паклитаксел применяется в дозе 100 мг/м² в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у $\geq 10\%$ пациентов: инфекции мочевыводящего тракта, инфекции легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гипонатриемия, гипомagneмизм, периферическая нейропатия, головкружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль, гипертензия, алоpecia. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у $\geq 1\%$ пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуноопосредованного плеврита наблюдалось у 2,7% пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациентов, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациентов, иммуноопосредованного гипироза у 3,2% пациентов. **Дополнительная информация.** Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-004652 от 31.03.2020 г. **Полная информация о препарате Тецентрик®** (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. **О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com**

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

RU/TCN/2004/0102 Май 2020

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



ВСЁ



ДЛЯ ПАТО- МОРФОЛОГИИ*

- Прием и транспортировка материала
- Вырезка и маркировка
- Гистологическая проводка
- Заливка в парафин
- Микротомия
- Гистологическое окрашивание
- Иммуногистохимия
- Молекулярные методы
- Заключение под стекло
- Создание цифровой копии препарата
- Микроскопическое исследование
- Архивирование блоков и стекол
- Криотомия
- Цитология

Оборудование
для автоматизации
каждого этапа

Оригинальные реагенты
и расходные материалы

Программное обеспечение
для всех ключевых этапов

* Ассортимент предлагаемой продукции предназначен для использования на всех ключевых этапах патоморфологического исследования.

** Некоторые позиции доступны только для научных исследований. Подробности уточняйте в отделах продаж ООО «БиоЛайн»



группа компаний

ООО «БиоЛайн»
197046, Россия,
Санкт-Петербург
пер. Пинский, д. 3, лит. А
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
Н. 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

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:

8 800 333 00 49

реклама