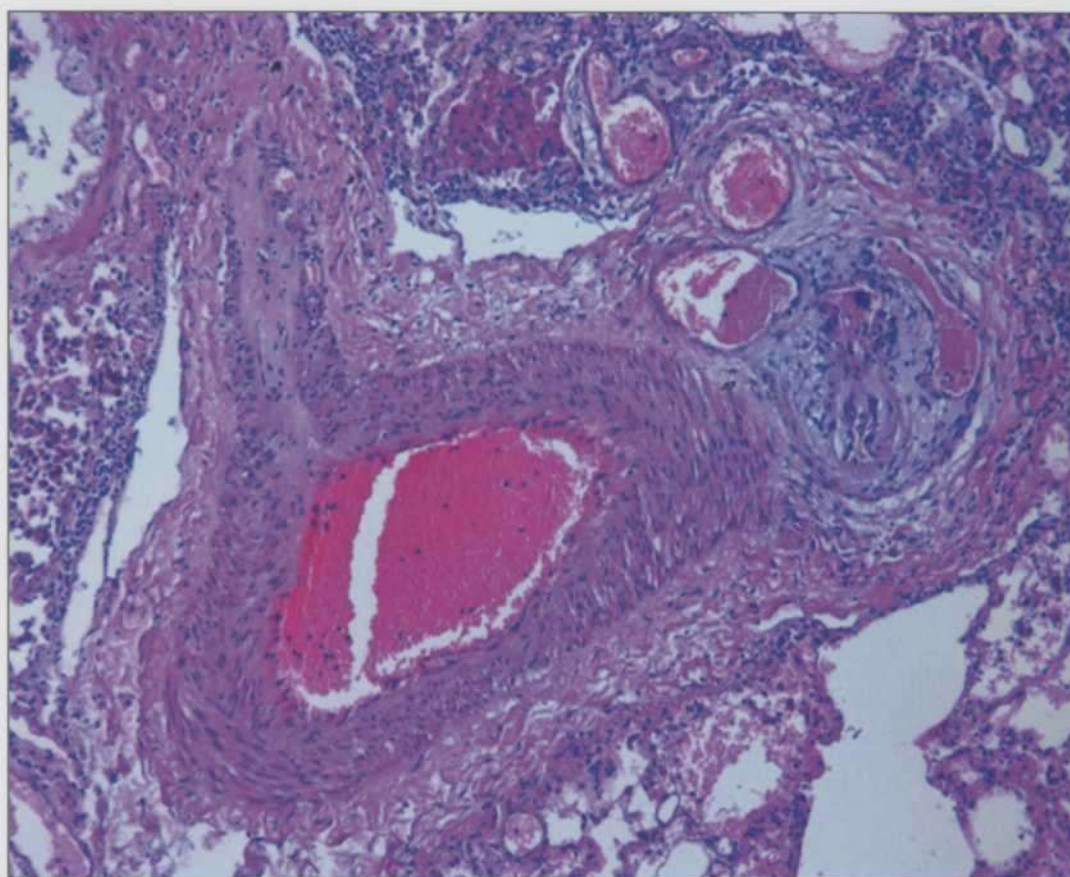


АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



5

2021 Том 83

Основан в 1935 г.

Тест VENTANA pan-TRK (EPR17341)^a

Ваш выбор имеет значение

ИГХ pan-TRK тест – скрининговый, высокочувствительный и доступный метод для отбора пациентов с целью дальнейшего подтверждения *NTRK* транслокаций молекулярными методами для назначения таргетной терапии.¹

**Информация для заказа
теста VENTANA pan-TRK
(EPR17341)**

Каталожный номер
790-7026

Код заказа
08494665001

Количество
50 тестов

**Система детекции
OptiView DAB IHC
Detection Kit^b**

Каталожный номер
760-700

Код заказа
06396500001

Количество
250 тестов

¹ Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1547-1551

a) VENTANA pan-TRK (EPR17341), №ПЗН 2021/14900 от 27.07.2021

b) OptiView DAB IHC Detection Kit, № ФСЗ-2012/12679 от 17.08.2012

Информация предназначена для специалистов здравоохранения
VENTANA, OPTIVIEW и логотип VENTANA являются товарными знаками Roche.
Все другие товарные знаки являются собственностью соответствующих правообладателей.

© ООО «Рош Диагностика Рус», 2021

Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

«Архив патологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.

Выходит 6 раз в год

Основан в 1935 году

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

Журнал представлен в следующих 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 рекомендуется 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 перстка:
О.В. Ненасева, Е.Л. Коган,
Корректор: Е.М. Кулыгина

Рис. на обложке к статье Г.А. Хугаева и А.А. Шмалева «Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца»



Загрузите в
App Store



Доступно в
Google Play

Полный индекс по каталогу «Почты России» ПП1289

Подписано в печать 29.09.21.
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 10. Заказ 21-Z-1520
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ

ARKHIV PATOLOGII

Том 83

сентябрь—октябрь

5'2021

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г.А. Франк, акад. РАН

А.Ю. Абросимов, д.м.н., проф.

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

Н.М. Аничков, член-корр. РАН

В.П. Быкова, д.м.н., проф.

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

О.В. Зайратьяни, д.м.н., проф.

А.А. Иванов, д.м.н., проф.

Л.В. Кактусский, 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)

А.Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

Г.И. Лазюк (Минск, Беларусь)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Барселона, Испания)

Б.А. Магруппов (Ташкент, Узбекистан)

Б. Натвани (Лос-Анджелес, США)

Ю.Н. Соловьев (Москва)

В.А. Туманский (Запорожье, Украина)

Д. Хармс (Киль, ФРГ)

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

Russian Academy of Medical Sciences
Russian Society of Pathologists

Founded in 1935

«Arkhiv patologii» (Archive of Pathology)

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

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

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

Media Sfera Publishing Group:

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

Correspondence address:

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

Address of the Editorial Office:

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



ISSN 0004-1955 (Print)
ISSN 2309-1266 (Online)

ARKHIV PATOLOGII

ARCHIVE OF PATHOLOGY

Volume 83 September—October 5'2021

A BIMONTHLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief G.A. Frank,
Acad. of the Russian Academy of Sciences

Prof. A.Yu. Abrosimov, MD

Yu.Yu. Andreeva, MD (Executive Secretary)

N.M. Anichkov, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences

Prof. V.P. Bykova, MD

Prof. I.N. Voloshchuk, MD (Executive Secretary)

Prof. O.V. Zairatyants, MD

Prof. A.A. Ivanov, MD

L.V. Kakturskiy, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
(Deputy Editor-in-Chief)

Prof. A.I. Karseladze, MD

Prof. A.V. Kononov, MD

Prof. Yu.A. Krivolapov, MD

L.V. Leonova, MD

Prof. O.V. Makarova, MD

Prof. P.G. Malkov, MD

Prof. G.N. Maslyakova, MD

Prof. A.P. Milovanov, MD

Prof. O.D. Mishnev, MD

Prof. E.M. Paltseva, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences

Prof. S.A. Povzun, MD

Prof. S.G. Radenska-Lopovok, MD

M.V. Ryzhova, MD

Prof. T.A. Fedorina, MD

Prof. A.L. Chernyaev, MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

F. Branton (Bethesda, USA)

I.S. Derizhanova (Rostov-on-Don)

V. Enisch (Berlin, FRG)

D.D. Zerbino (Lvov, Ukraine)

Yu.R. Zyuzya (Moscow)

A. Kvaas (Cologne, FRG)

A.G. Korshunov (Heidelberg, FRG)

G.I. Lazyuk (Minsk, Belarus)

K. Lapis (Budapest, Hungary)

A. Llombart-Bosch (Barcelona,
Spain)

B.A. Magrupov (Tashkent,
Uzbekistan)

B. Nathwani (Los Angeles, USA)

Yu.N. Solovyev (Moscow)

V.A. Tumansky (Zaporozhye,
Ukraine)

D. Harms (Kiel, FRG)

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*Константинов А.С., Митин Н.П., Шелехова К.В.*

Оценка метастатического потенциала локализованных форм колоректального рака 5

Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Соколова Т.В., Папаян Г.В.

Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом 13

Рыбакова М.Г., Власова М.Т., Кузнецова И.А., Крылова Ю.С.

Поражение сердца при сочетанных формах системного амилоидоза 21

Ataollahi M., Dehghani S.M., Anbardar M.H., Shakorani P., Shahramian I., Salarzaei M., Parooie F.

Liver histologic changes in children with type 1 of Crigler-Najjar syndrome 27

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ*Федорова А.С., Сидоров И.В., Коновалов Д.М.*

Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома: обзор литературы и описание двух наблюдений 31

Журавлева А.В., Плеханова Е.Н., Макеев А.В., Яковлев С.В., Опаленов К.В., Зайратьянц О.В., Топольницкий О.З.

Первичная одонтогенная опухоль — новая нозологическая единица в классификации ВОЗ опухолей головы и шеи (2017) 39

Саяна С.З., Мацнева И.А., Редькина Н.А., Тележникова И.М., Магнаева А.С., Трегубова А.В., Асатурова А.В., Кометова В.В.

Иммуногистохимическая и молекулярная диагностика воспалительной мюфибробластической опухоли матки: клиническое наблюдение и обзор литературы 43

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ*Хугаев Г.А., Шмальц А.А.*

Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца 49

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ*Логинов В.А.*

Жизненный путь Рудольфа Вирхова как отражение развития медицины XIX века (к 200-летию со дня рождения) 58

Франк Г.А., Кнопов М.Ш.

Главный патологоанатом Красной Армии профессор А.А. Васильев (к 120-летию со дня рождения) ... 67

ОТЧЕТЫ

Резолюция по итогам Консультационного совета «Оптимизация алгоритма NTRK- диагностики», 30 января 2021 г., Москва 71

НЕКРОЛОГИ

Памяти Ирины Сергеевны Дерижановой 76

Памяти Людмилы Васильевны Леоновой 77

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Konstantinov A.S., Mitin N.P., Shelekhova K.V.*
Assessment of the metastatic potential of localized forms of colorectal cancer 5
- Rynda A.Yu., Zbrodskaya Yu.M., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Sokolova T.V., Papayan G.V.*
Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery
for malignant gliomas 13
- Rybakova M.G., Vlasova M.T., Kuznetsova I.A., Krylova Yu.S.*
Heart damage in the combined types of systemic amyloidosis 21
- Ataollahi M., Dehghani S.M., Anbardar M.H., Shakorani P., Shahramian I., Salarzaei M., Parooie F.*
Liver histologic changes in children with type I of Crigler-Najjar syndrome 27

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- Fedorova A.S., Sidorov I.V., Kononov D.M.*
Angiomatoid fibrous histiocytoma: a literature review and a report of two cases 31
- Zhuravleva A.V., Plekhanova E.N., Makeev A.V., Yakovlev S.V., Opalenov K.V., Zayratyants O.V.,
Topolnitsky O.Z.*
Primordial odontogenic tumor is a new nosological entity in the 2017 WHO classification
of Head and Neck Tumors 39
- Sanaya S.Z., Matsneva I.A., Redkina N.A., Telezhnikova I.M., Magnaeva A.S., Tregubova A.V., Asaturova A.V.,
Kometova V.V.*
Immunohistochemical and molecular diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus:
clinical case and a literature review 43

REVIEW OF LITERATURE

- Khugaev G.A., Shmalts A.A.*
Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated
with congenital heart disease 49

HISTORY OF MEDICINE

- Loginov V.A.*
Rudolf Virchow's life path of as a reflection of the development of medicine in the 19th century
(on the occasion of 200th birth anniversary) 58
- Frank G.A., Knopov M.Sh.*
Professor A.A. Vasiliev, Principal Pathologist of the Red Army (on the occasion
of 120th birth anniversary) 67

REPORTS

- Rezolution based on the results of the Advisory Board on Optimizing the NTRK diagnostic algorithm,
Moscow, January 30, 2021 71

OBITUARIES

- In memory of Irina Sergeevna Derizhanova 76
- In memory of Lyudmila Vasilyevna Leonova 77

Оценка метастатического потенциала локализованных форм колоректального рака

© А.С. КОНСТАНТИНОВ^{1,2}, Н.П. МИТИН², К.В. ШЕЛЕХОВА^{1,2,3}

¹ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка риска рецидива после хирургического лечения является неотъемлемой частью ведения пациентов с колоректальным раком. Обычно используется категориальная система стадирования TNM AJCC/UICC, в которой риск определяется путем группирования пациентов на основе анатомических признаков. Несмотря на простоту реализации, внутри каждой стадийной группы остается значительная неоднородность. В эпоху мультимодального лечения необходим более совершенный инструмент для прогнозирования рецидива.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ 1350 архивных случаев колоректального рака за период с 2012 по 2015 г., из числа которых были отобраны три группы пациентов: 1-я (n=53) с неметастатическим раком толстой кишки в течение как минимум 5-летнего периода, во 2-ю группу (n=45) вошли случаи с метастатическими метастазами, выявленными в течение того же периода, и в 3-ю (n=53) — с синхронными метастазами. С помощью многомерного анализа из оцениваемого 31 параметра были выбраны 6 наиболее значимых прогностических факторов, вошедших в итоговую модель, построенную на основе логистического регрессионного анализа. Полученная модель была использована для оценки риска метастазирования после циторедуктивной операции. Модель прошла внутреннюю и внешнюю валидацию с помощью экзаменационной группы (n=25).

Результаты. Модель имеет чувствительность 97,78% и специфичность 96,23%, улучшая стратификацию риска метастазирования аденокарцином толстой кишки. Факторы в модели включают: экстрамуральную венозную инвазию, выраженность почкования, экспрессию Е-кадгерина и β-катенина, долю цитотоксических CD8+ лимфоцитов из общего числа Т-лимфоцитов в микроокружении, соотношение новообразованных сосудов к плотности микрососудов в опухолевой строме.

Заключение. Используя патоморфологические факторы, при помощи полученной модели можно лучше учесть особенности опухоли у конкретного пациента и тем самым обеспечить более индивидуальный прогноз исхода, чем тот, который предоставляется категориальной системой TNM AJCC/UICC. За счет идентификации пациентов как с высоким, так и с низким риском метастазирования модель может быть полезной в планировании лечения и выборе клинической тактики ведения пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, модель, прогноз, микроокружение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Константинов А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1410-4308>

Митин Н.П. — <https://orcid.org/0000-0003-2778-7504>

Шелехова К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2113-0053>

Автор, ответственный за переписку: Константинов А.С. — e-mail: konstantinov2007@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Константинов А.С., Митин Н.П., Шелехова К.В. Оценка метастатического потенциала локализованных форм колоректального рака. *Архив патологии*. 2021;83(5):5–12. <https://doi.org/10.17116/patol2021830515>

Assessment of the metastatic potential of localized forms of colorectal cancer

© A.S. KONSTANTINOV^{1,2}, N.P. MITIN², K.V. SHELEKHOVA^{1,2,3}

¹Saint Petersburg Sociomedical Institute, St. Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Clinical Research and Practice Center of Specialized Medical Care in Oncology, St. Petersburg, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess the risk of recurrence after surgical treatment is an integral part of the management of patients with colorectal cancer. The AJCC/UICC TNM staging system, in which the risk is identified by grouping the patients on the basis of anatomical elements, is commonly used. Despite the simplicity of implementation, significant heterogeneity remains within each stage group. A better tool for predicting a recurrence is needed in the era of multimodal treatment.

Subjects and methods. A total of 1350 archival colorectal cancer cases during 2012 to 2015 were retrospectively analyzed; among which the investigators identified 3 patient groups: 1) 53 patients with non-metastatic colon cancer for at least 5 years; 2) 45 patients with metachronous metastases detected during the same period; and 3) 53 patients with synchronous metastases. Among the estimated 31 parameters, the investigators used a multidimensional analysis to select 6 most significant prognostic

factors that were included in the final model based on a logistic regression analysis. The resulting model was applied to assess the risk of metastasis after cytoreductive surgery. It was internally and externally validated in an examination group ($n=25$).

Results. The model has a sensitivity of 97.78% and a specificity of 96.23%, improving the risk stratification for metastatic colon cancer. The factors in the model include extramural venous invasion, the severity of budding, the expression of E-cadherin and β -catenin, the proportion of cytotoxic CD8⁺ lymphocytes of the total number of T lymphocytes in the microenvironment, and the ratio of newly formed vessels to tumor stromal microvessel density.

Conclusion. Using morphopathological factors, the resulting model allows better consideration of tumor specificity in a particular patient, thereby providing a more individual prediction of outcome than that provided by the AJCC/UICC TNM staging system. By identifying patients at both high- and low-risk for metastasis, the model can be useful to plan treatment and to choose clinical management tactics for patients with colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, model, prognosis, microenvironment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Konstantinov A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1410-4308>

Mitin N.P. — <https://orcid.org/0000-0003-2778-7504>

Shelekhova K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2113-0053>

Corresponding author: Konstantinov A.S. — e-mail: konstantinov2007@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Konstantinov AS, Mitin NP, Shelekhova KV. Assessment of the metastatic potential of localized forms of colorectal cancer. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(5):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2021830515>

По данным мировой статистики, колоректальный рак является 3-м по распространенности онкологическим заболеванием у мужчин и 2-м — у женщин. В России он занимает 2-е место по частоте после опухолей желудка, при этом прирост составляет более 40 тыс. новых случаев ежегодно [1]. Хирургическая резекция — основа лечения пациентов с локализованным неметастатическим заболеванием, адъювантная химиотерапия может снизить риск рецидива на 40–50% у пациентов из группы высокого риска [2, 3]. Однако существующие схемы химиотерапии имеют значительные неблагоприятные эффекты. У подавляющего большинства пациентов появляются признаки периферической нейтропатии, а у 40% пациентов наблюдается 3-я или 4-я степень нейтропении [2, 3]. Следовательно, признаки, позволяющие предсказывать рецидив, могли бы оказать значительную помощь онкологам с определением тактики ведения пациентов и целесообразности назначения адъювантной химиотерапии. В настоящее время золотым стандартом оценки риска неблагоприятных исходов при новообразованиях толстой кишки является система стадирования опухолей TNM, принятая по оригинальной схеме, разработанной еще более 75 лет назад С. Дюкес [4]. Общепринятая система TNM, предложенная Американским объединенным комитетом по исследованию рака (AJCC) и Международным союзом по борьбе с раком (UICC), базируется на ключевых и доступных характеристиках опухоли, которые, в свою очередь, лежат в основе стадирования [5]. Система TNM получила широкое распространение за свою простоту реализации и малые экономические затраты при использовании. Для пациентов без отдаленных метастазов существенными для прогноза считаются следующие два признака: уровень проникновения опухоли в кишечную стенку и количество регионарных лимфатических узлов, содержащих метастазы. Пациенты группируются в широкие когорты (стадия с I по III) с отличающимся исходом, однако точность индивидуального прогноза для каждого отдельного пациента ограничена. Предполагается, что пациенты в каждой группе имеют схожие исходы, хотя на самом деле результаты довольно неоднородны вследствие вариабельности клиничко-пато-

логических особенностей и биологии опухоли [6]. Кроме того, система TNM вынуждает преобразовывать непрерывные переменные опухолевого процесса в категориальные, что еще больше ограничивает точность прогнозов. Таким образом, хотя схема стадирования обеспечивает оценку исходов заболевания, клиницисты и пациенты часто задаются вопросом, где в клиническом спектре находится их конкретный результат. Попытки уточнить прогностические оценки с помощью подкатегорий оказались менее чем удовлетворительными и подчеркивают ограничения любой промежуточной системы, которая создает отдельные группы [7–9].

Цель исследования — разработка методики для индивидуализации прогноза метастазирования локализованных форм колоректального рака после потенциально курательной операции, для идентификации и стратификации рисков отдаленных рецидивов у пациентов, помогающей в определении дальнейшей клинической тактики.

Материал и методы

Когорты пациентов

Проведен анализ 1350 опухолей толстой кишки архивного оперативно удаленного материала, полученного из патолого-анатомической лаборатории ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» с 2012 по 2015 г. включительно. Из них выбраны случаи локализованных форм колоректального рака ($n=98$) с известным как минимум 5-летним катамнезом. Для включения в группу исследования использовали следующие критерии: 1) инвазивные опухоли категории T1–4, 2) отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах; 3) отсутствие неoadъювантного химиотерапевтического и/или лучевого лечения; 4) отсутствие клинически выявленных синхронных отдаленных метастазов на момент операции; 5) отсутствие синхронных и метасинхронных опухолей других локализаций.

После установления катамнеза по материалам медицинской документации и посредством сбора данных у па-

циента и/или его представителя исследуемая группа была разделена на две категории в зависимости от отсутствия ($n=53$) или выявления отдаленных метастазов ($n=45$) по данным как минимум 5-летнего клинического наблюдения. Группу контроля ($n=53$) составили инвазивные опухоли без метастазов в регионарных лимфатических узлах, но имеющие морфологически верифицированные отдаленные синхронные метастазы.

Исследуемые характеристики

Каждый случай оценивался по 31 параметру, которые включали: 1) пол; 2) возраст на момент операции; 3) локализацию опухоли; 4) глубину инвазии; 5) количество исследованных регионарных лимфатических узлов; 6) степень дифференцировки в соответствии с утвержденными рекомендациями 5-го издания Классификации опухолей желудочно-кишечного тракта Всемирной организации здравоохранения [10]; 6) степень ядерного плеоморфизма опухолевых клеток; 7) пролиферативную активность опухоли, оцениваемую в процентном соотношении положительных и отрицательных ядер при иммуногистохимическом окрашивании с Ki-67 (MIB-1, 1:300, Dako); 8) апоптотическую активность в эпителиальных клетках опухоли, вычисляемую посредством подсчета среднего числа иммуногистохимически окрашенных клеток к маркеру CytoDEATH (M30, 1:150, Roche) в одном поле зрения большого увеличения ($\times 40$); 9) наличие экстрацеллюлярного мускулина; 10) присутствие и распространенность «грязных некрозов»; 11) функциональную сохранность системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов с использованием ядерных маркеров четырех белков репарации ДНК: MLH1 (ES05, 1:70, Dako), MSH2 (G219-1129, 1:100, CellMarque), MSH6 (EP49, 1:120, Eptomics) и PMS2 (EP51, 1:70, CellMarque); 12) мутацию в экзоне V600E гена *BRAF* по иммуногистохимическому выявлению аномального белкового продукта в опухолевых клетках (VE1, 1:800, Abcam); 13) экстрамуральную венозную инвазию, которая определялась по двум ключевым признакам: «одинокая» артерия — очерченный узел опухоли, прилежащий к артерии в месте предполагаемой вены, и признак «клина» — вдающийся в клетчатку за границы мышечной оболочки клин опухоли по ходу вены. В сомнительных случаях для подтверждения наличия венозной инвазии использовалась гистохимическая окраска, выявляющая остаточные эластические волокна, сохраняющиеся в сосудистой стенке; 14) перинеуральную инвазию, определяемую по охвату опухолевыми комплексами как минимум $\frac{1}{3}$ окружности нерва; 15) оценку почкования (англ. budding), которая проводилась согласно рекомендациям международного консенсуса 2016 г. [11]; 16) определение коллективного или индивидуального типа миграции клеток в инвазивном фронте опухоли, которое выполнялось с помощью оценки экспрессии E-кадгерина (NCH-38, 1:120, Dako) и β -катенина (14, 1:150, CellMarque) в отпочковывающихся клетках. Сохранение мембранной экспрессии обоих маркеров в клетках инвазивного фронта свидетельствовало о сохранении межклеточных контактов и, следовательно, коллективным типе миграции. Полное отсутствие мембранной экспрессии E-кадгерина даже при сохранении цитоплазматической окраски при сочетании с ядерным окрашиванием на β -катенин позволяло выявлять индивидуальный тип миграции; 17) характер десмопластической реакции стромы, который гистологически классифицировался как зрелый, промежуточный или незрелый по системе,

предложенной Н. Ueno и соавт. [12]; 18) определение соотношения стромы и паренхимы в опухоли, устанавливаемое по критериям J. Park и соавт. [13]; 19) выявление преобладания I или III типа коллагена в строме опухоли, определяемого на срезах, гистохимически окрашенных пикросириусом красным F3BA, с дальнейшей оценкой в поляризованном свете; 20) полуколичественную оценку плотности воспалительного инфильтрата по модифицированной схеме Klintrup—Mäkinen, предложенной в 2005 г. [14]; 21) процентное содержание иммунного воспалительного инфильтрата в строме опухоли (sTIL от англ. stromal tumor-infiltrating lymphocytes) согласно методике, разработанной международной рабочей группой по биомаркерам в иммуноонкологии под руководством R. Salgado [15, 16]; 22) определение числа Т-лимфоцитов на 1 мм^2 в строме инвазивного фронта опухоли с использованием иммуногистохимической окраски на CD3 (MRQ39, 1:150, CellMarque); 23) оценку качественного состава популяции Т-лимфоцитов, а именно количества цитотоксических лимфоцитов на 1 мм^2 в тех же участках стромы с использованием иммуногистохимической окраски на CD8 (C8/144B, 1:120, CellMarque); 24) определение соотношения CD8/CD3 для выявления доли цитотоксических лимфоцитов из всей популяции Т-лимфоцитов по упрощенной системе Immunoscore [17, 18]. Полученное соотношение обозначалось как Index-T; 25) оценку среднего числа интраэпителиальных лимфоцитов (iTIL от англ. intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes) при большом увеличении ($\times 40$) на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином; 26) подсчет количества тучных клеток в опухолевом микроокружении на 1 мм^2 , для визуализации которых использовалось гистохимическое окрашивание толуидиновым синим; 27) подсчет числа NK-клеток в опухолевом микроокружении инвазивного фронта на 1 мм^2 с использованием иммуногистохимической окраски на CD57 (NK-1, 1:300, CellMarque); 28) подсчет числа альтернативно-активированных опухолеассоциированных макрофагов в опухолевом микроокружении на 1 мм^2 , для верификации которых использовалось иммуногистохимическое окрашивание с антителом к маннозному рецептору aka CD206 (D-1, 1:1500, SantaCruz); 29) плотность кровеносных микрососудов на 1 мм^2 с помощью тройной иммуногистохимической окраски с антителами к ERG (EP111, 1:150, Eptomics) — антигену ядер эндотелиальных клеток как кровеносных, так и лимфатических сосудов, α -SMA (1A4, 1:200, Dako), — выявляющему гладкомышечный актин в цитоплазме перицитов, и Podoplanin (D2-40, 1:50, CellMarque), специфичному к эндотелию лимфатических сосудов; 30) подсчет количества новообразованных сосудов на 1 мм^2 , отличающихся неполноценной стенкой, лишенной перицитарного окружения; 31) определение соотношения сосудов без перицитов к общему числу кровеносных микрососудов, обозначаемого как Index-V.

Все микроскопически оцениваемые характеристики анализировались в инвазивном фронте опухоли, определявшемся как участок шириной в 1 мм, отделяющий окружающие ткани от наиболее инфильтрирующих опухолевых комплексов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Statistica для Windows (версия 9). Сопоставление частотных характеристик проводилось с помощью комплекса непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера. Для сравне-

ния полученных данных также использовались непараметрические методы: *U*-критерий Манна—Уитни и критерий согласия Пирсона. Критерием статистической достоверности считали $p < 0,05$. Доверительные интервалы рассчитаны на основе углового преобразования Фишера. Обобщенная оценка по всему комплексу отобранных «работающих» параметров в вероятностном формате риска метастазирования получена на основе логистического регрессионного анализа с использованием квазинытоновского метода оценки. Максимальное число итераций модели было ограничено 50, значение критерия конвергенции принято за 0,0001.

Результаты

В процессе построения модели были выделены 6 значимых показателей, достоверно связанных с появлением отдаленных метастазов: 1) экстрамуральная венозная инвазия (ЭМВИ); 2) почкование; 3) утрата E-кадгерина; 4) ядерная экспрессия β -катенина; 5) Index-T; 6) Index-V.

Показатели Index-T и Index-V количественные, их распределение не соответствует нормальному, поэтому в табл. 1 показаны их характеристики, описывающие данные показатели с учетом этого факта. На рис. 1 наглядно представлены различия в группах с метастазами и без таковых.

Методом построения классификационных деревьев были получены пороговые значения Index-T и Index-V (0,514 и 0,5 соответственно), принципиально значимые для оценки риска метастазирования. Значения выделенных показателей в группах без метастазов и с метастаза-

ми при различных категориях качественных показателей и уровнях Index-T и Index-V представлены в табл. 2.

Обобщенная оценка комплекса отобранных значимых параметров в вероятностном формате риска метастазирования получена на основе логистического регрессионного анализа.

Особый интерес представляет отношение рисков (*OR*) для показателей, на основе которых сформирована модель (табл. 3). Это отношение показывает, во сколько раз повышается риск метастазирования по сравнению с минимальным уровнем показателя.

Оперируя комплексом из 6 факторов, построено уравнение логистической регрессии. Логистическая регрессионная модель позволяет получить вероятность явления в зависимости от степени выраженности конкретного набора предиктивных признаков (прогноз положительного эффекта дается при $y > 0,5$, отрицательного — при $y \leq 0,5$) и степени влияния одного или группы предиктивных признаков, в том числе и в процентах, на вероятность наступления прогнозируемого события (появление отдаленных метастазов). В нашем случае в логрессионной модели для ЭМВИ, почкования, E-кадгерина и β -катенина использовались условные коды категорий, показанные в табл. 2, а для Index-T и Index-V — их фактические значения.

Параметры логистической функции Ψ оптимальной модели даны в табл. 4. Логистическая функция определяется как:

$$\Psi = A_1 \cdot X_1 + A_2 \cdot X_2 + A_3 \cdot X_3 + A_4 \cdot X_4 + A_5 \cdot X_5 + A_6 \cdot X_6 + B.$$

Подставив коэффициенты из таблицы, получим Ψ для оценки риска отдаленных метастазов:

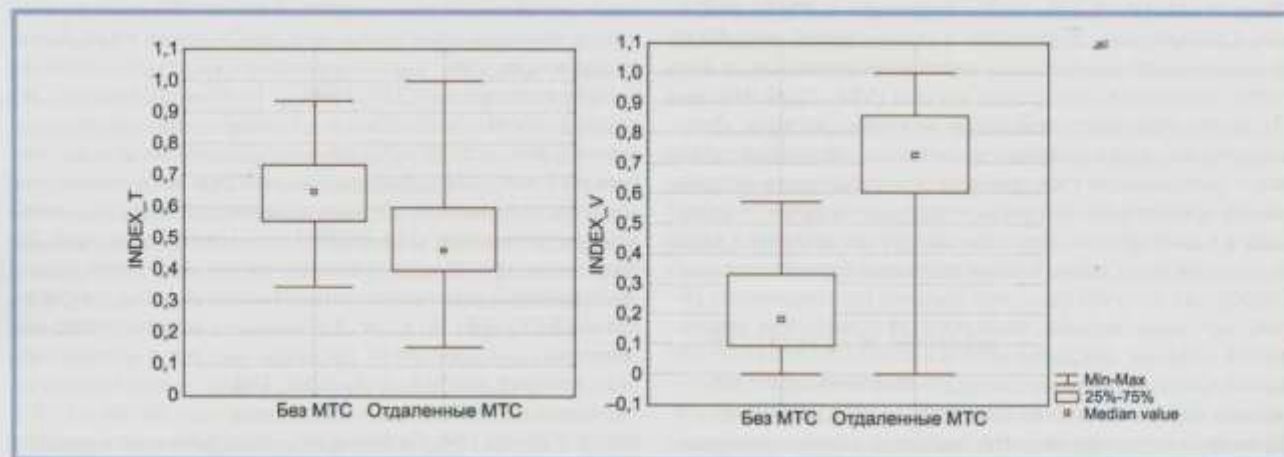


Рис. 1. Значения параметров Index-T (а) и Index-V (б) в группах без метастазов и с отдаленными метастазами.

Fig. 1. Index-T (a) and Index-V (b) values in the non-metastasis and distant metastasis groups.

Таблица 1. Показатели Index-T и Index-V в группах без метастазов и с отдаленными метастазами

Показатель	Характеристика	Группы		<i>p</i>
		без метастазов	с метастазами	
Index-T	M (s.d.)	0,64 (0,13)	0,50 (0,18)	<0,001
	min—max	0,35—0,94	0,16—1	
	Me (LQ; UQ)	0,62 (0,54; 0,73)	0,46 (0,39; 0,59)	
Index-V	M (s.d.)	0,24 (0,19)	0,70 (0,22)	<0,001
	min—max	0—1	0—1	
	Me (LQ; UQ)	0,20 (0,11; 0,35)	0,72 (0,60; 0,88)	

Таблица 2. Значения наиболее значимых факторов в группах без метастазов и с отдаленными метастазами

Показатель	Значение показателя	Без метастазов		С метастазами		Всего
		абс.	%	абс.	%	
ЭМВИ ($p < 0,05$)	0	53	56,38	41	43,62	94
	1	0	0,00	4	100,00	4
	Итого	53	54,08	45	45,92	98
Почкование ($p < 0,001$)	0	44	80,00	11	20,00	55
	1	5	45,45	6	54,55	11
	2	4	12,50	28	87,50	32
	Итого	53	54,08	45	45,92	98
Е-кадгерин ($p < 0,001$)	0	49	83,05	10	16,95	59
	1	4	10,26	35	89,74	39
	Итого	53	54,08	45	45,92	98
β-катенин ($p < 0,001$)	0	43	84,31	8	15,69	51
	1	10	21,28	37	78,72	47
	Итого	53	54,08	45	45,92	98
INDEX-T ($p < 0,001$)	>0,514	47	73,44	17	26,56	64
	≤0,514	6	17,65	28	82,35	34
	Итого	53	54,08	45	45,92	98
INDEX-V ($p < 0,001$)	≤0,5	51	87,93	7	12,07	58
	>0,5	2	5,00	38	95,00	40
	Итого	53	54,08	45	45,92	98

Таблица 3. Отношения рисков

Показатель	Значение показателя	Отношение рисков (OR)
ЭМВИ	0	Минимальный риск
	1	104,7
Почкование	0	Минимальный риск
	1	4,8
	2	22,4
Е-кадгерин	0	Минимальный риск
	1	42,9
β-катенин	0	Минимальный риск
	1	19,9
INDEX-T	>0,514	Минимальный риск
	≤0,514	12,9
INDEX-V	≤0,5	Минимальный риск
	>0,5	138,4

$$\Psi = 19,05 \cdot X_1 + 1,03 \cdot X_2 + 4,56 \cdot X_3 + 4,80 \cdot X_4 - 7,87 \cdot X_5 + 19,67 \cdot X_6 - 8,51.$$

Каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии означает, что данный фактор увеличивает общий риск (т.е. повышает вероятность анализируемого исхода) при его увеличении, в то время как отрицательный коэффициент (при Index-T в нашем случае) означает, что этот фактор при увеличении его значения уменьшает риск. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск, а также в случае разномасштабных, т.е. измеряемых в разных единицах переменных, «выравнивает масштаб». Значения полученных величин регрессионного уравнения представлены на рис. 2.

Ранги (прогностическая значимость) в расчете рисков не принимают участия. Они показывают, в каком порядке каждый параметр стоит по значимости риска в комплексе

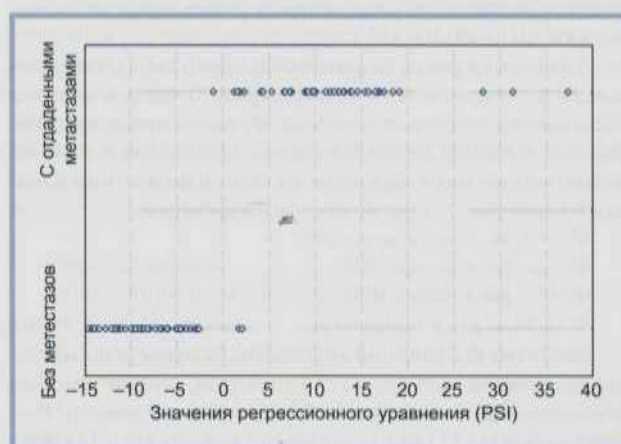


Рис. 2. Значения полученных величин регрессионного уравнения.

Fig. 2. The obtained values of the regression equation.

показателей. Прогностическая значимость — это «побочный» результат построения модели.

Имеет смысл отметить следующий интересный факт. Оценка прогностической значимости комплекса показателей, на основе которых построена модель логистической регрессии, посредством классификационных деревьев показывает совпадающий порядок значимости показателей, за исключением первого показателя, что может быть объяснено не только высоким OR, рассчитанным с использованием поправки Халдейна из-за наличия «0» в таблице, но также возможностью развития метастазов при экстрамуральной венозной инвазии, равной 0.

Статистический анализ показал высокую оценку качества полученной модели: $c^2 = 86,35$; $p < 0,001$; $OR = 1122$. При контрольной проверке был получен только 1 ложно-отрицательный результат и 2 ложноположительных.

Таблица 4. Комплекс модельных характеристик для оценки риска метастазирования посредством логистической регрессии

Параметр модели	Обозначение переменных	Величина коэффициента	Ранг прогностической значимости
ЭМВИ	X1	19,05	2
Почкование	X2	1,03	5
Е-кадгерин	X3	4,56	4
β-катенин	X4	4,80	3
INDEX-T	X5	-7,87	6
INDEX-V	X6	19,67	1
Свободный член		-8,51	

Полученная модель имеет следующие свойства: чувствительность — 97,78%, специфичность — 96,23%, прогноз положительный — 95,65%, прогноз отрицательный — 98,08%, диагностическая точность — 96,94%.

Основываясь на сути уравнения логистической регрессии, можно сказать, что комплексная оценка риска метастазирования для конкретного пациента зависит от значений всех входящих в данное уравнение показателей, т.е. неблагоприятные уровни одних параметров могут быть компенсированы «ресурсом» других.

Чтобы воспользоваться моделью и точно оценить риск, необходимо по реальным данным (X1-X6) рассчитать Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$ определить вероятность риска отдаленных метастазов (ось ординат).

Для оценки риска развития отдаленных метастазов используем логистическую кривую (рис. 3): по оси абсцисс откладываем ключевое значение Ψ , далее проводим вертикальную линию до пересечения с сигмной и получаем соответствующее значение на оси ординат, показывающей вероятность прогнозируемого события:

$\Psi < -2,94$ — риск менее 5%,

$\Psi < 0$ — риск менее 50%,

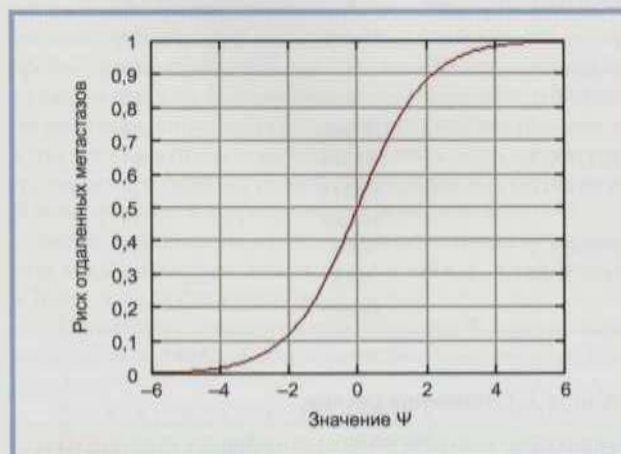
$\Psi > 0$ — риск более 50%,

$\Psi > 2,94$ — риск более 95%.

Качество полученной модели было проверено на экзампонационной выборке из 25 пациентов, данные которых не использовались при анализе и построении модели. Выборка включала 11 (44%) случаев без метастазов и 14 (56%) с отдаленными метастазами. По результатам расчета значений логистической функции Ψ и оценки $\Psi > 0$ мы имели только один ложноположительный результат и ни одного ложноотрицательного. Характеристики были следующими: чувствительность — 100%, специфичность — 90,91%, прогноз положительный — 93,33%, прогноз отрицательный — 100%, диагностическая точность — 96%.

Обсуждение

Метастазирование остается большой клинической проблемой, поскольку предугадать начало этого процесса пока невозможно, а его развитие экспоненциально усиливает неблагоприятные последствия для пациента. В настоящее время самым важным фактором, определяющим прогноз пациента с солидной опухолью, считается ее распространенность. Большинство злокачественных новообразований, включая рак толстой кишки, стадивируется по системе TNM AJCC/UICC, которая группирует пациентов на основе анатомической распространенности (T), вовлечения регионарных лимфатических узлов (N) и наличия отдален-

**Рис. 3.** Логистическая кривая.**Fig. 3.** The logistic curve.

ных метастазов (M). С расширением терапевтических возможностей появилась необходимость в более точном прогнозировании выживаемости, необходимом для принятия решения о лечебной тактике и ведении пациента. В попытке оптимизировать стадирование рака толстой кишки в 7-м издании TNM (2009) AJCC/UICC создали дополнительные прогностические подгруппы. В новой редакции N1 подразделялась на 3 группы (N1a, N1b и N1c), а N2 — на 2 (N2a и N2b), в результате чего появились дополнительные подгруппы для рака толстой кишки II и III стадии (IIA, IIB, IIC и IIIA, IIIB, IIIC соответственно). Хотя показатели прогноза отличаются между стадиями, теряется четкое ранжирование, которое является отличительной чертой категориальных систем. К примеру, пациенты со стадией IIB (T4aN0) имеют выживаемость хуже по сравнению со стадией IIIA (T1-2N1, T1N2a), а показатели выживаемости пациентов со стадией IIC (T4bN0) хуже, чем со стадией IIIB (T3-4N1, T1-2N2). Без явного улучшения прогнозирования добавленная сложность множественных подкатегорий, кажется, отклоняет систему TNM от той изначальной схемы, которая была предложена в работе C. Dukes [4].

Очевидная необходимость персонализации прогноза подталкивает исследователей на создание прогностических моделей с использованием демографических и клиничко-патологических переменных, которые, как известно, влияют на выживаемость. По результатам исследования рабочей группы AJCC было обнаружено 176 прогностических инструментов в виде различных формул, баллов риска, калькуляторов, номограмм и др., целью которых является установление дополнительных независимых прогностических

маркеров, позволяющих компенсировать недостатки существующей системы стратификации рисков неблагоприятных исходов. В частности, для прогнозирования выживаемости пациентов с колоректальным раком было предложено 29 таких моделей: 13 — для пациентов с резецированными метастазами в печени, 2 — для пациентов с неоперабельными метастазами в печени, 4 — для случаев с адъювантной терапией (стадия I/II/III), 7 — для пациентов с метастатическим заболеванием, 1 — с резецированными метастазами в легкие, 1 — с местно-распространенным раком прямой кишки и 1 — для всех стадий заболевания [19]. Однако только 3 модели соответствовали всем заранее определенным критериям включения и исключения и поэтому были одобрены AJCC [20–22]. В этих моделях наряду с показателями анатомической распространенности (T и N) были включены возраст, пол, степень гистологической дифференцировки опухоли, локализация и для моделей, применяемых в случаях с адъювантной терапией, дозы лучевой и химиотерапии. К недостаткам указанных инструментов можно отнести рафинированность выборки, поскольку модели были основаны на материалах, полученных в ходе клинических исследований, где отбор случаев значительно отличается от общепопуляционных. Также тот факт, что конечной целью была оценка общей выживаемости без учета причин летальных исходов, а не выживаемости без прогрессирования заболевания, не позволяет установить взаимосвязь получаемых в результате использования моделей результатов с непосредственным прогрессированием опухоли.

Предлагаемая методика прогнозирования вероятности отдаленных метастазов основана на существующих представлениях об этапах метастатического каскада эпителиальных новообразований, включающего формирование подвижного клона опухолевых клеток, отделяющихся от основного узла, внедрение в кровеносные или лимфатические сосуды, образование вторичного опухолевого узла в другом органе. Выявление морфологических проявлений инициальных этапов метастатического каскада представляет наибольший интерес в плане прогнозирования поведения первичной опухоли, выявленной на ранней стадии, до появления клинически обнаруживаемых отдаленных метастазов.

В настоящее время многие практикующие онкологи используют отдельные прогностические факторы, включенные в предлагаемую модель, при обсуждении показаний и потенциальных преимуществ адъювантной химиотерапии. Однако объединение их в целостную систему обеспечивает более надежный механизм для передачи

воздействия нескольких прогностических факторов. Акцент на точность в оценке результатов особенно привлекателен при обсуждении роли адъювантной химиотерапии у пациентов без поражения лимфатических узлов (стадия II), для которых потенциальная польза от дополнительной терапии кажется незначительной.

Заключение

Основываясь на наиболее значимых показателях, достоверно связанных с появлением отдаленных метастазов: 1) наличие экстрамуральной венозной инвазии; 2) степень выраженности почкования; 3) утрата экспрессии E-кадгерина; 4) ядерная экспрессия β -катенина; 5) Index-T; 6) Index-V, — разработана формула прогнозирования отдаленных рецидивов после полной резекции неметастатического рака толстой кишки, имеющая вид:

$$\Psi = 19,05 \cdot X_1 + 1,03 \cdot X_2 + 4,56 \cdot X_3 + 4,80 \cdot X_4 - 7,87 \cdot X_5 + 19,67 \cdot X_6 - 8,51.$$

Чтобы воспользоваться моделью и точно оценить риск, необходимо по реальным данным (X_1 – X_6) рассчитать Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$ определить вероятность риска отдаленных метастазов (ось ординат).

Модель опирается на основные морфологические маркеры ключевых механизмов метастазирования, что обеспечивает индивидуальную оценку риска в отличие от существующей системы стадирования AJCC/UICC. Полученная модель обладает более высокими прогностическими качествами по сравнению с аналогами и может быть рекомендована к использованию в практике для улучшения оценки рисков метастазирования, что может повлиять на решение о применении адъювантной терапии и планировании долгосрочного наблюдения.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования — А.С. Константинов, К.В. Шелехова

Сбор и обработка материала — А.С. Константинов, Н.П. Митин

Статистическая обработка данных — А.С. Константинов

Написание текста — А.С. Константинов, Н.П. Митин

Редактирование — К.В. Шелехова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, eds. *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. Lyon, France: IARC; 2020. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO <https://publications.iarc.fr/586>
2. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343–2351. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709>
3. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Hausman K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2479–2516. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds236>
4. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932;35(3):323–332. <https://doi.org/10.1002/path.1700350303>
5. Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017.
6. Skibber J, Minsky B, Hoff P. Cancer of the colon. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. 6th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1420-1425. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh275>
8. Burke HB. Outcome prediction and future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1408-1409. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh293>
9. Jeong SY, Chessin DB, Schrag D. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer 6th edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1705-1706; author reply 1706-1707. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji383>
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Digestive system tumours. Lyon, France: IARC; 2019.
11. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Fléjou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimäki A, Sheahan K, Smyrk T, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017;30(9):1299-1311. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
12. Ueno H, Shinto E, Shimazaki H, Kajiura Y, Sueyama T, Yamamoto J, Hase K. Histologic categorization of desmoplastic reaction: its relevance to the colorectal cancer microenvironment and prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1504-1512. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4149-9>
13. Park JH, Richards CH, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CSD. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(3):644-651. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt593>
14. Klintrup K, Makinen JM, Kauppila S, Vare PO, Melkko J, Tuominen H, Karoliina T, Jyrki M, Karttunen TJ, Makinen MJ. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41(17):2645-2654. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.017>
15. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, Christie M, van de Vijver K, Estrada MV, Gonzalez-Ericsson PI, Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden GGGM, Allory Y, Preusser M, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immunology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):311-335. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000161>
16. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, Christie M, van de Vijver K, Estrada MV, Gonzalez-Ericsson PI, Sanders M, Solomon B, Solinas C, Van den Eynden GGGM, Allory Y, Preusser M, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immunology Biomarkers Working Group: Part 1: assessing the host immune response, TILs in invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(5):235-251. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000162>
17. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, Lugli A, Zlobec I, Hartmann A, Bifulco C, Nagtegaal ID, Palmqvist R, Masucci GV, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Asslaber M, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol.* 2014;232(2):199-209. <https://doi.org/10.1002/path.4287>
18. Galon J, Pages F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, Gajewski TF, Ascierto PA. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. *J Transl Med.* 2012;10:1. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-1>
19. Mahar AL, Compton C, Halabi S, Hess KR, Weiser MR, Groome PA. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *J Surg Oncol.* 2017;116(8):969-982. <https://doi.org/10.1002/jso.24774>
20. Renfro LA, Grothey A, Xue Y, Saltz LB, André T, Twelves C, Labianca R, Allegra CJ, Alberts SR, Loprinzi CL, Yothers G, Sargent DJ; Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) Group. ACCENT-based web calculators to predict recurrence and overall survival in stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(12):dju333. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju333>
21. Valentini V, an Stiphout RG, Lammerting G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, Bonnetain F, Bosset JF, Bujko K, Cionini L, Gerard JP, Rödel C, Sainato A, Sauer R, Minsky BD, Collette L, Lambin P. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3163-3172. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.1595>
22. Weiser MR, Gonen M, Chou JF, Kattan MW, Schrag D. Predicting survival after curative colectomy for cancer: individualizing colon cancer staging. *J Clin Oncol.* 2011;29(36):4796-4802. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5080>

Поступила 30.04.2021

Received 30.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом

© А.Ю. РЫНДА, Ю.М. ЗАБРОДСКАЯ, В.Е. ОЛЮШИН, Д.М. РОСТОВЦЕВ, Т.В. СОКОЛОВА, Г.В. ПАПАЯН

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом на основании данных морфологического и иммуногистохимического исследования операционного материала.

Материал и методы. Исследован операционный материал, полученный от пациентов с глиальной опухолью головного мозга высокой степени анаплазии (Grade III–IV). Наряду с гистологическим исследованием определялись маркер пролиферативной активности Ki-67, транскрипционный фактор клеточного цикла белок p53, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Результаты. Установлена достоверная прямая корреляционная связь между показателями экспрессии Ki-67, p53, VEGF и интенсивностью флуоресценции тканей опухоли ($p < 0,05$).

Заключение. Методика флуоресцентной навигации с использованием хлорина е6 при сравнительном патоморфологическом анализе подтвердила свою эффективность в хирургии злокачественных глиом.

Ключевые слова: глиома, флуоресцентная навигация, хлорин е6, нейроонкология, иммуногистохимия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рында А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>

Забродская Ю.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Олюшин В.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>

Ростовцев Д.М. — <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>

Соколова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3573-0874>

Папаян Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>

Автор ответственный за переписку: Рында А.Ю. — e-mail: artemii.rynda@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Соколова Т.В., Папаян Г.В. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом. *Архив патологии*. 2021;83(5):13–20. <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>

Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas

© A.Yu. RYNDA, YU.M. ZABRODSKAYA, V.E. OLYUSHIN, D.M. ROSTOVTSSEV, T.V. SOKOLOVA, G.V. PAPAYAN

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

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas based on surgical material morphological and immunohistochemical data.

Material and methods. The surgical material obtained from patients with high-grade (Grade III–IV) anaplastic glioma was examined. Along with histological examination, the proliferation marker Ki-67, the cell cycle transcription factor protein p53, and vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined.

Results. A significant direct correlation was found between the expression of Ki-67, p53, and VEGF and the fluorescence intensity of tumor tissues ($p < 0,05$).

Conclusion. The technique of fluorescence navigation using chlorin e6 in comparative morphopathological analysis has confirmed its effectiveness in surgery for malignant gliomas.

Keywords: glioma, fluorescence navigation, chlorin e6, neurooncology, immunohistochemistry.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Rynda A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>

Zabrodska Yu.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Olyushin V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>

Rostovtsev D.M. — <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>

Sokolova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3573-0874>

Papayan G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>

Corresponding author: Rynda A.Yu. — e-mail: artemii.rynda@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Rynda AYu, Zabrodskaya YuM, Olyushin VE, Rostovtsev DM, Sokolova TV, Papayan GV. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(5):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>

Глиомы — опухоли, происходящие из астроцитарных и олигодендроглиальных клеток центральной нервной системы (ЦНС). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает прогностическую градацию глиом (Grade I–IV) на основе их гистологических характеристик [1]. Более высокая степень анаплазии глиом связана с повышенной инвазивностью опухоли и более короткой выживаемостью пациентов [2–4]. К злокачественным глиальным новообразованиям ЦНС относят глиомы Grade III — анапластические астроцитомы, олигодендроглиомы и олигоастроцитомы. Самый злокачественный тип глиомы (Grade IV) — глиобластома. Глиомы считаются наиболее сложными для лечения опухолями из-за их молекулярной и клеточной гетерогенности. Злокачественные глиомы рецидивируют локально в 50–80% случаев [5]. Это также обусловлено особенностями роста глиальных опухолей. Все глиальные опухоли характеризует диффузно-узловой тип роста. Отсутствие капсулы вызывает сложность макроскопической идентификации границы новообразования при хирургических манипуляциях во время удаления опухоли. Кроме того, возможность тотального удаления новообразования определяется анатомической доступностью и физиологической дозованностью. При нейрохирургии злокачественных глиальных новообразований не работают принципы общей онкологии. На первый план выходит обеспечение качества жизни пациента после нейрохирургической операции. Предпочтительным лечением злокачественных глиом является максимальная хирургическая циторедукция с сохранением прилегающих анатомических структур головного мозга под интраоперационным флуоресцентным и нейрофизиологическим контролем с последующей адъювантной терапией [6–8].

Много методов используется, чтобы отличить границу глиомы от нормального мозга, например, интраоперационная нейронавигация, ультрасонография или МРТ [4, 9, 10]. В последние годы методики нейронавигации на основе МРТ или интраоперационной МРТ в сочетании с интраоперационным картированием и функциональной МРТ позволили улучшить результаты резекции, но все еще имеют серьезные недостатки. В частности, края глиальных опухолей имеют нечеткие и размытые границы. Полученные данные с помощью T1-взвешенной МРТ с усилением гадолинием (для глиом высокой степени злокачественности) неоднозначны и не всегда соответствуют биологическим показателям, таким как степень анаплазии или плотность опухолевых клеток [4, 9, 11]. Кроме того, серьезным препятствием для резекций на основе нейронавигации является смещение мозга. В течение последних лет в хирургии глиом для распознавания границы опухоли/нормальный мозг все чаще применяют флуоресцентные вещества, в подавляющем большинстве случаев (более 90%) это производные 5А1А [12–17]. Крайне мало публикаций относительно использования в хирургии глиом в качестве индуктора флуоресценции хлорина е6, и в литературе отсутствуют сведения касательно морфологического и иммуногистохимического исследования в сопоставлении с интенсивностью

флуоресценции хлорина е6 в глиальной опухолевой ткани человека [10, 18–21].

Хлорин е6 относят к веществам, пассивно маркирующим опухолевую ткань в условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера в зоне опухоли, что позволяет экзогенным веществам накапливаться и удерживаться в глиальной опухолевой ткани. Таким образом хлорин е6 проникает в цитоплазму клетки путем эндоцитоза и пассивной диффузии, накапливается в лизосомах, эндосомах и эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи [18, 20].

Цель исследования — оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом на основе патоморфологического анализа биоптатов, полученных во время операции.

Материал и методы

Работа проведена на базе РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. В исследование включен операционный материал, полученный в ходе хирургического вмешательства по поводу глиальной опухоли высокой степени злокачественности с использованием флуоресцентной навигации с хлорином е6 2-го поколения (фотодитазин) от 30 пациентов, средний возраст которых составил 59 лет (32–72 года).

Клиническая и гистологическая характеристика пациентов представлена в таблице.

Интраоперационную флуоресцентную навигацию с препаратом хлорин е6 проводили с использованием операционного микроскопа (LEICA OHS—1) с установкой D-Light AF System «Karl Storz» (Германия) и флуоресцентной приставки отечественного производства ЛОМО (Санкт-Петербург) (разработка Г.В. Папаяна).

При помощи программного обеспечения RSS Cam — Endo 1.4.313 оценивали интенсивность флуоресценции в выбранном месте объекта, а также осуществляли фото- и видеорегистрацию изображения в свете флуоресценции. Это позволяло с высоким цветовым контрастом определить ткань новообразования, накопившую хлорин е6, относительно ткани, которую препарат не проник.

Эффективность флуоресценции оценивали по результатам сопоставления данных визуальной оценки и морфологического исследования флуоресцирующей и не флуоресцирующей тканей. Для визуальной оценки интенсивности флуоресцентного эффекта использовали 4-балльную шкалу: 0 — отсутствие видимой флуоресценции, 1 — слабое розовое свечение, 2 — красное свечение, 3 — яркое красное свечение.

Ткань, накопившую фотосенсибилизатор, поэтапно удаляли под флуоресцентным контролем с учетом физиологической дозованности.

Во время операции производили забор биопсийного материала из участков опухолевой ткани, имеющих разную степень интенсивности флуоресценции. У каждого пациента взяты участки в виде биопсийного материала с позитивной и негативной флуоресценцией,

Клиническая и гистологическая характеристика пациентов

Пол	Вид опухоли	Локализация, доля	Гистология, ВОЗ 2016	Индекс Ki-67
М	Первичная	Височная	АА	7
Ж	*	Теменная	АА	7
М	*	Лобная	АА	5
Ж	*	Височная	АА	9
Ж	*	Теменная	АА	7
М	*	*	АА	9
М	*	Височная	АА	10
Ж	Решдив	Лобная	АА	5
М	*	Теменная	АА	8
Ж	*	Височная	АА	6
Ж	Первичная	Теменная	АОА	8
Ж	*	Височная	АОА	7
М	*	Теменная	АОА	9
Ж	Решдив	Лобная	АОД	8
М	Первичная	Височная	АОД	6
Ж	*	Теменная	ГБ	22
М	*	Лобная	ГБ	19
Ж	*	Височная	ГБ	33
М	*	Теменная	ГБ	31
Ж	*	Височная	ГБ	26
Ж	*	Лобная	ГБ	29
М	*	Теменная	ГБ	33
М	*	Височная	ГБ	41
М	*	Лобная	ГБ	32
М	*	Затылочная	ГБ	18
М	Решдив	Височная	ГБ	30
Ж	*	Лобная	ГБ	37
М	*	Теменная	ГБ	44
Ж	*	Височная	ГБ	32
М	Первичная	*	ГС	40

Примечание. АА — анапластическая астроцитома, АОА — анапластическая олигоастроцитома, АОД — анапластическая олигодендроглиома, ГБ — глиобластома, ГС — глиосаркома.

часть из них отобрана в перифокальной зоне, всего более 250 биоптатов.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала проводили в соответствии со стандартным протоколом. У всех пациентов диагноз глиальной опухоли подтвержден гистологическим исследованием интраоперационного материала в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016). Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило, что среди пациентов с глиомой у 15 установлен параметр Grade III, у 15 — Grade IV.

Операционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине, обезжировали стандартным способом и заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм (микротом Leica SM 2000R), окрашивали гематоксилином и эозином. Для визуализации и выполнения микрофотографий использовали лабораторный микроскоп Leica 4000B и Leica DM 2500, оснащенный цифровой камерой и адаптированной программой Adobe Photoshop CS 3.

Для выполнения иммуногистохимических реакций из парафиновых блоков с фиксированными в них образцами опухолей изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм. Применяли стандартный протокол иммуногистохимического исследования с демаскировкой антигена на водяной бане (GFL, 1002) и с использованием первичных антител

фирмы «Dako» (Ki-67, Clone Mib-1, кат.номер M7240; p53, Clone DO-7, кат.номер M7001; VEGF, Clone VC1, кат.номер M7273), а также системы визуализации фирмы «Diagnostic BioSystems» (UMR1000PD-BMS).

Индекс пролиферации Ki-67 определяли по процентному отношению клеток с иммунореактивными ядрами к общему числу клеток.

Для иммуногистохимического исследования p53 использовали моноклональные антитела DO-7, выявляющие как wtp53, так и mtp53. Считается, что иммуногистохимическая реакция зависит, главным образом, от наличия в ткани mtp53, так как wtp53 — короткоживущий протеин, его период полураспада не превышает 20 мин, а содержание может быть ниже чувствительности иммуногистохимического метода. Период полураспада mtp53 длится до 24 ч, и он успевает накопиться в ткани в количестве, достаточном для визуализации. Для количественной оценки пролиферативной активности, а также экспрессии белка p53 проводили подсчет соотношения окрашенных ядер на 300 клеток при увеличении в 400 раз. Условно была принята следующая градация: отсутствие экспрессии (0 баллов), слабая экспрессия (1 балл) — окрашены менее 10% ядер клеток, умеренная экспрессия (2 балла) — более 10%, но менее 33%, сильная экспрессия (3 балла) — более 33% ядер клеток в ткани были положительными.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием Statistica 10.0, Windows 10 (США), которые дополнительно применяли для построения графиков, представленных в статье. На графиках экспрессии генов верхние и нижние линии обозначают соответственно доверительный интервал, а точка между линиями — среднее значение для соответствующей группы. Количественные данные представлены со стандартным отклонением. *U*-критерий Манна—Уитни был проведен для сравнения средних значений групп выборки. Для проверки равновесия Харди—Вайнберга использовали критерий χ^2 . Тест Спирмена был выполнен для измерения корреляции, которая считается сильной, если коэффициент корреляции r выше 0,75 или ниже -0,75. Измерения считали статистически значимыми, когда значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты

По данным гистологических исследований позитивная флуоресценция с хлорином е6 имела прямую корреляционную зависимость от степени злокачественности опухоли (количества митозов, степени ядерного полиморфизма, выраженности сосудистой пролиферации и значений индекса Ki-67 и белка p53, экспрессии VEGF).

Экспрессия Ki-67 и интенсивность флуоресценции

Для определения степени злокачественности опухоли (Grade) в большинстве нейроэпителиальных опухолей незаменимым является количественное определение ядерной экспрессии Ki-67. По данным ВОЗ (2016), эти параметры выглядят следующим образом: G I — 1–3%, G II — 4–5%, G III — 5–10% и G IV — в среднем 15–20% и выше.

Сравнительный анализ зон флуоресценции опухоли с результатами морфологических исследований показал прямую корреляционную зависимость между интенсивностью флуоресценции хлорина е6 и степенью злокачественности участка опухоли, маркером ядерной экспрессии Ki-67, ($p > 0,05$). Чем выше интенсивность флуоресценции хлорина е6, тем выше уровень Ki-67. При этом зона некроза опухоли характеризовалась низким уровнем интенсивности флуоресценции и низкими значениями Ki-67. Максимальное значение индекса Ki-67 отмечалось в компактной части опухоли. Корреляционный анализ показал сильную прямую связь между экспрессией Ki-67 и интенсивностью флуоресценции хлорина е6 (рис. 1) ($r_s = 0,697$; $p = 0,002$).

Экспрессия p53 и интенсивность флуоресценции

Ген *TP53* человека расположен на коротком плече хромосомы 17 и в норме кодирует белок-супрессор опухоли p53 (дикий тип, wt). Мутации *TP53* — наиболее частые генетические изменения в опухолевых клетках, приводящие к образованию мутантного белка p53 (mt) с полным или частичным нарушением его функции и инактивацией онко-супрессорных свойств. Определение уровня экспрессии mtp53 является важным прогностическим маркером опухолей. Транскрипционный фактор клеточного цикла белок p53 в тканях — основной супрессор опухоли, который активируется в ответ на стресс, чтобы предотвратить распространение поврежденных клеток и поддерживать стабильность генома, вызывая остановку клеточного цикла и апоптоз в поврежденных клетках. В зоне компактной части опухоли отмечалась сильная экспрессия белка p53, как и высо-

кая интенсивность флуоресценции. Отсутствие экспрессии или слабая экспрессия наблюдались в зоне некроза опухоли, как и отсутствие флуоресценции хлорина е6. Умеренная экспрессия и красное свечение (++) выявлялись в зоне клеточной инфильтрации и в участках перифокальной зоны с повышенной опухолевой клеточностью [22, 23].

Корреляционный анализ выявил прямую связь между экспрессией p53 и интенсивностью флуоресценции участков опухолевой ткани (рис. 2) ($r_s = 0,725$; $p = 0,001$).

Экспрессия VEGF и интенсивность флуоресценции

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) вносит основной вклад в рост злокачественных опухолей ЦНС. Он стимулирует ангиогенез опухоли и пролиферацию сосудов, особенно характерную для глиом высокой степени злокачественности. Фактор роста эндотелия сосудов имеет высокий уровень экспрессии в клетках глиомы, и его экспрессия непосредственно связана со степенью злокачественно-

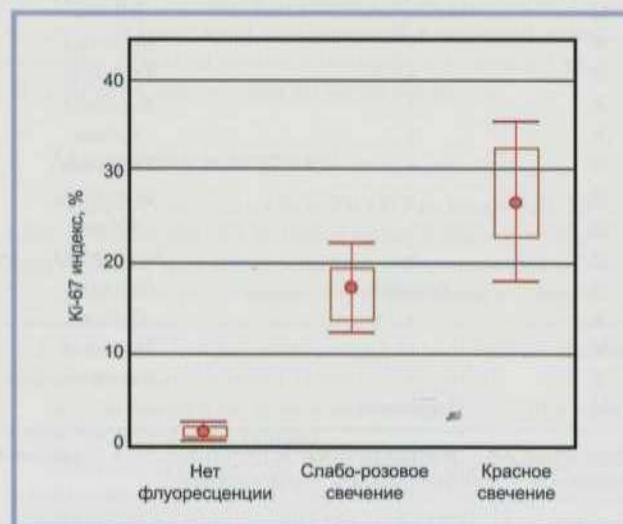


Рис. 1. Экспрессия Ki-67 в зависимости от флуоресценции.

Fig. 1. Ki-67 expression depending on fluorescence.

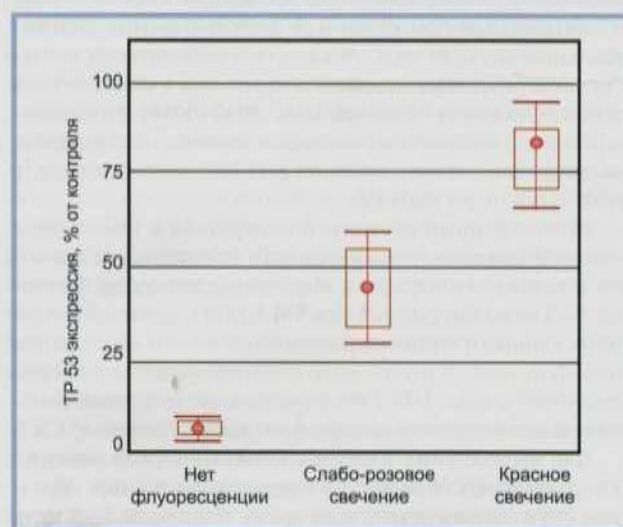


Рис. 2. Экспрессия p53 в зависимости от флуоресценции.

Fig. 2. p53 expression depending on fluorescence.

сти и с прогнозом глиом. Повышенная экспрессия VEGF является одним из факторов, ответственных за инвазивность глиомы. В области компактной части опухоли выявлена прямая корреляционная связь между интенсивностью флуоресценции участка опухолевой ткани и уровнем экспрессии VEGF, чем выше интенсивность флуоресценции, тем более выражена экспрессия VEGF. В перифокальной зоне экспрессия VEGF также коррелировала с интенсивностью флуоресценции и концентрировалась в основном в участках с высокой плотностью опухолевых клеток, VEGF также часто экспрессировался в клетках, прилегающих к не-

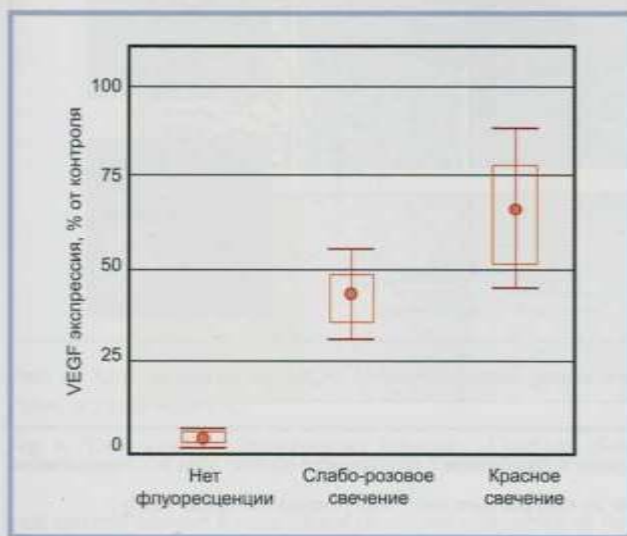


Рис. 3. Экспрессия VEGF в зависимости от флуоресценции.

Fig. 3. VEGF expression depending on fluorescence.

крозу, где был высокий уровень интенсивности флуоресценции. Зоне некроза соответствовало отсутствие не только флуоресценции, но и практически полное отсутствие экспрессии VEGF. Проводимый корреляционный анализ продемонстрировал наличие статистически значимой прямой связи между выраженностью экспрессии VEGF и интенсивностью флуоресценции (рис. 3) ($r=0,783$; $p=0,001$).

Таким образом, было исследовано около 250 биопсий, полученных во время операции. Зоне компактной части опухоли соответствовала высокая интенсивность флуоресценции (ярко-красное свечение) (+++) — 85%, умеренная флуоресценция (красное) (++) — 10%, слабая флуоресценция (слабо-розовое) (+) — 5%, очень высокий индекс Ki-67, p53, а также высокий уровень экспрессии VEGF. В зоне клеточной инфильтрации отмечались высокая интенсивность флуоресценции (+++) в 70% случаев, умеренная флуоресценция (++) в 20%, слабая флуоресценция (+) в 5% и отсутствие флуоресценции (—) в 5% случаев, высокий индекс Ki-67, p53 и также высокий уровень экспрессии VEGF. Зона некроза опухоли характеризовалась отсутствием флуоресценции (95%) или очень слабой флуоресценцией (+) — 5%, низким индексом Ki-67, низким уровнем экспрессии белка p53 и VEGF (рис. 4).

Случаи, когда флуоресценция отсутствовала или была слабой, наблюдались при рецидивирующих глиомах в зоне рубцово-глиозных изменений после курсов проводимой лучевой и химиотерапии.

Исследование перифокальной зоны опухоли продемонстрировало прямую корреляционную связь между интенсивностью флуоресценции участка ткани и степенью анаплазии, индексом Ki-67, уровнем экспрессии белка p53 и VEGF ($p=0,001$) (рис. 5).

В исследовании был 1 пациент с верифицированным диагнозом глиосаркомы. Анализ интенсивности флуоресценции различных участков опухоли у данного пациента

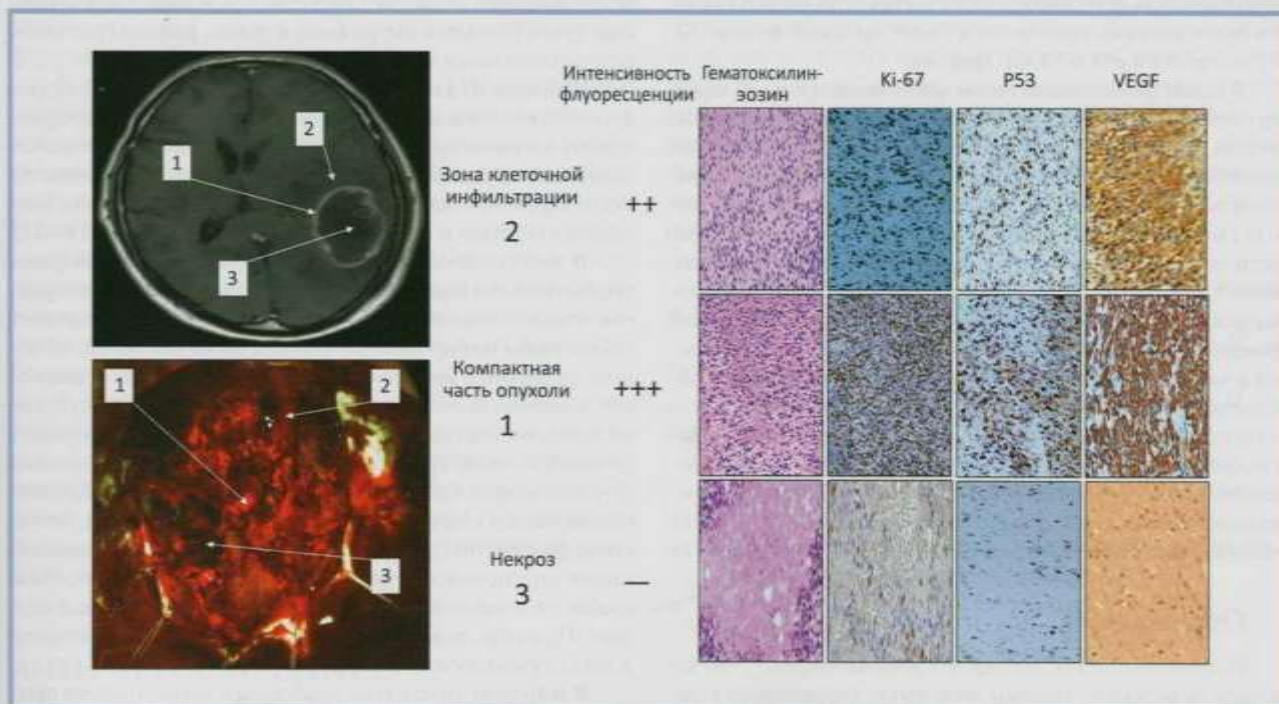


Рис. 4. Анализ интенсивности флуоресценции различных зон опухоли в сравнении с патоморфологическим исследованием.

Fig. 4. Analysis of the fluorescence intensity of various tumor zones in comparison with morphopathological study.

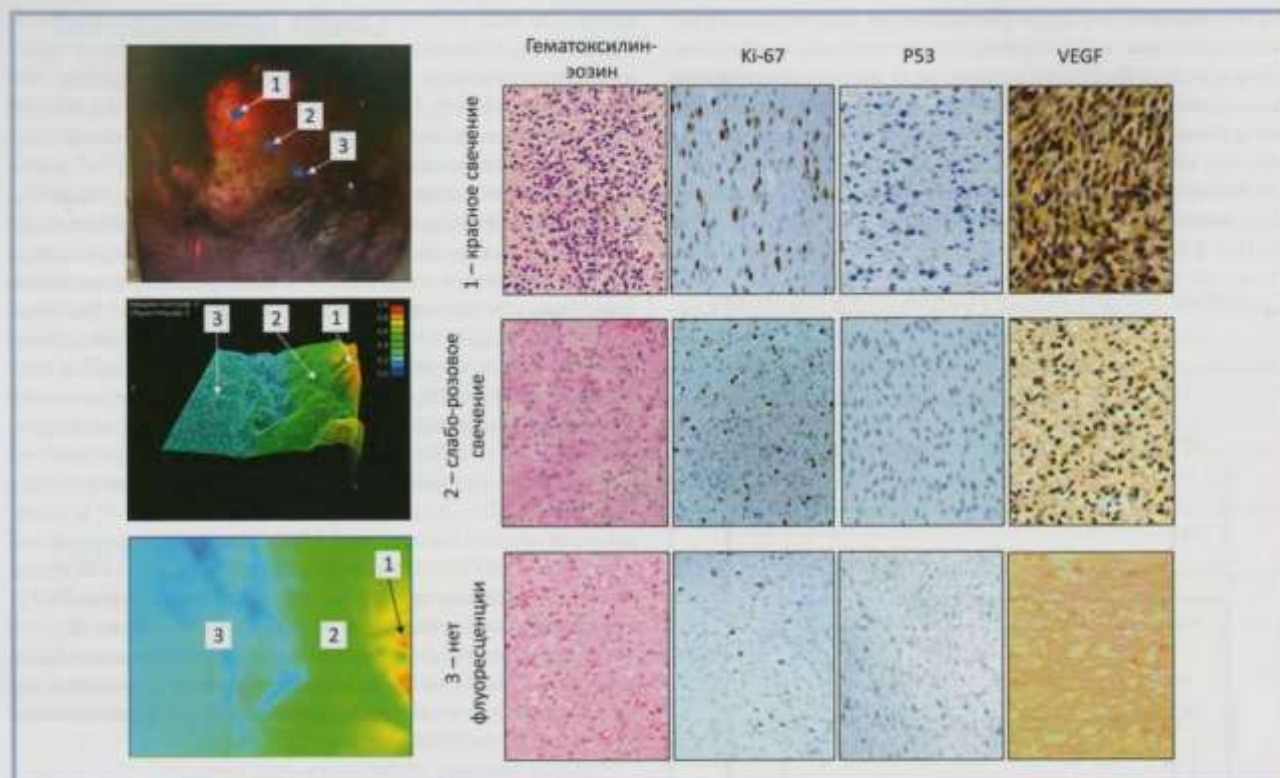


Рис. 5. Анализ интенсивности флуоресценции в перифокальной зоне в сравнении с патоморфологическим исследованием.

Fig. 5. Analysis of the fluorescence intensity in the perifocal zone in comparison with morphopathological study.

также выявил прямую корреляционную связь со степенью анаплазии участка опухолевой ткани и индексом Ki-67, экспрессией белка p53 и гена *VEGF*. Установлено, чем выше интенсивность флуоресценции участка опухолевой ткани, тем выше степень анаплазии и более высокий индекс Ki-67, экспрессия p53 и *VEGF* (рис. 6).

В целом большинство глиом имеет неоднородный характер флуоресценции опухолевой ткани, и лишь в единичных случаях выявляется гомогенное свечение. Для глиобластом и анапластических астроцитом была более характерна зависимость интенсивности флуоресценции от зоны участка опухоли (зоны некроза, клеточной инфильтрации, компактной части опухоли). Опухоли с более развитым сосудистым компонентом — это в большей степени анапластические олигодендроглиомы и глиобластомы — демонстрировали высокий уровень флуоресценции. Глиомы, ранее подверженные лучевой и химиотерапии, имели меньшую интенсивность флуоресценции в основном за счет рубцово-глиозных участков в структуре опухолевой ткани. Однако исследование множества биоптатов все же показало, что основная корреляционная связь между интенсивностью и позитивностью флуоресценции имела с маркерами степени анаплазии (Ki-67, p53) участка опухолевой ткани и развитостью сосудистого русла.

Обсуждение

Исследования последних лет демонстрируют, что тотальность резекции глиомы напрямую коррелирует с медианой выживаемости и величиной безрецидивного интервала [4, 9, 14, 24, 25].

Схема, предложенная С. Wilson [26], определяющая инфильтрацию опухолевых клеток при глиальных опухо-

лях, показывает, что тотальная резекция злокачественных астроцитом мало достижима при хирургическом вмешательстве. Использование интраоперационной флуоресцентной навигации позволяет увеличить радикальность операции путем резекции окружающей ткани, инфильтрированной опухолевыми клетками [4, 9, 10, 18].

Хлорины не часто используются в качестве индукторов флуоресценции в хирургии глиом. Из-за пассивного характера их доставки существует значительная неопределенность в отношении степени, в которой эти контрастные вещества могут коррелировать с гистопатологическим диагнозом, анаплазией опухоли и плотностью опухолевых клеток [19–21].

В этой статье сообщается, что интраоперационная флуоресцентная навигация с использованием хлорина еб в хирургии злокачественных глиом позволяет идентифицировать ткань, инфильтрированную опухолевыми клетками, на основе различий в интенсивности флуоресценции. В частности, показана положительная корреляция между гистологической степенью злокачественности и позитивной флуоресценцией, а также степенью ее интенсивности. Так, сильная флуоресценция наблюдалась в 95% вновь диагностированных случаев и 65% при рецидиве глиальной опухоли, отсутствие флуоресценции — лишь у 1 пациента. При рецидиве глиом интенсивность флуоресценции, как правило, была слабее, чем наблюдаемая во вновь диагностированных случаях. Причина этого может быть связана с использованием в этих случаях лучевой и химиотерапии.

В мировой литературе сообщений относительно применения в хирургии глиом в качестве индуктора флуоресценции хлорина еб крайне мало.

Так, Н. Matsumura и соавт. [20] одними из первых показали, что основным принципом избирательности хлори-

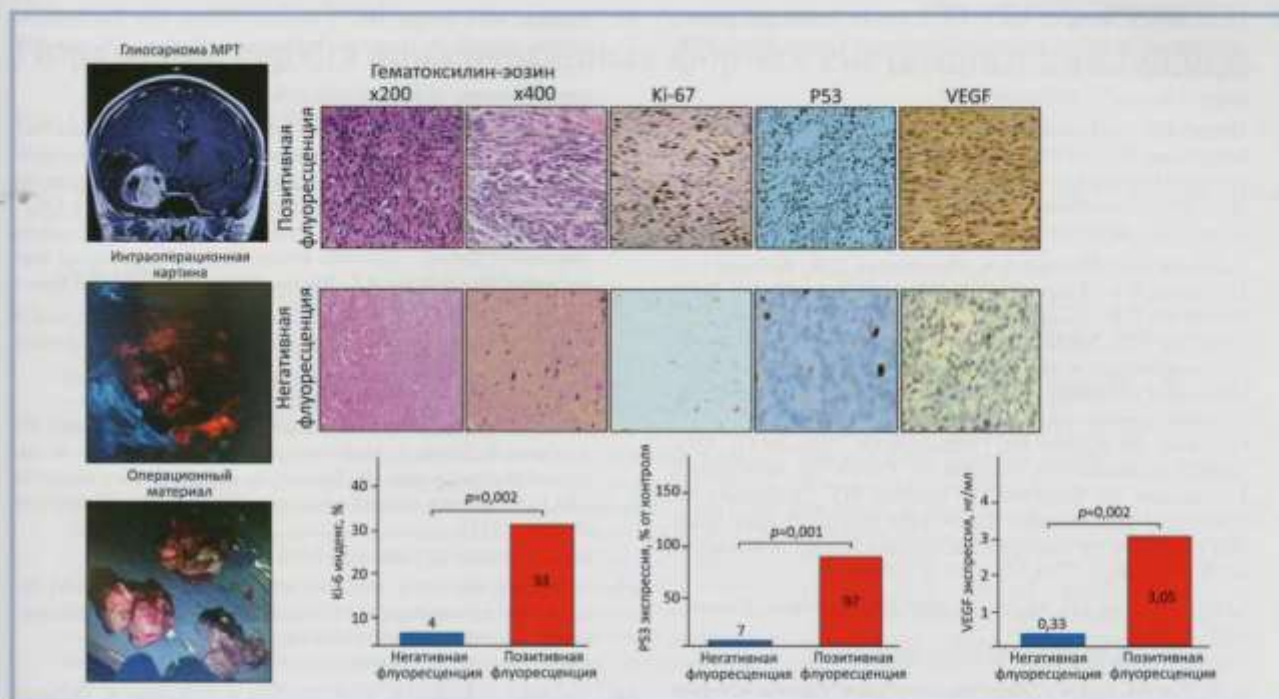


Рис. 6. Анализ интенсивности флуоресценции различных участков глиосаркомы в сравнении с патоморфологическим исследованием.

Fig. 6. Analysis of the fluorescence intensity of various gliosarcoma areas in comparison with morphopathological study.

нов по отношению к глиальным опухолям считается не метаболизм, а скорее их родство к альбумину и возможная связь с переносчиками, такими как ABCG2, что приводит к их накоплению в лизосомах. Также показано, что использование в качестве фотосенсибилизаторов хлоринов позволяет оценить плотность опухолевых клеток в ткани злокачественной глиомы по различию в интенсивности флуоресценции.

В исследовании J. Akimoto и соавт. [18] по изучению интраоперационной фотодиагностики злокачественных глиом с использованием фотосенсибилизатора хлорина еб (талапорфина натрия) было выявлено, что интенсивность флуоресценции у всех пациентов с глиомами Grade II слабая и почти у всех с Grade III–IV — сильная, что соответствовало гистологической картине. Так, средняя концентрация хлорина еб в тканях составляла 1,62 мкг/г в областях со сильной флуоресценцией, 0,67 мкг/г для областей со слабой флуоресценцией и 0,19 мкг/г в областях без флуоресценции.

Tsurubuchi и соавт. [21] исследовали внутримозговое распределение 5 АЛА и хлорина еб (талапорфина натрия), используя модель глиомы у крысы, и сообщили, что интенсивность флуоресценции примерно в 10 раз сильнее с хлорином еб, чем с 5 АЛА. С другой стороны, оба препарата вызывали флуоресценцию при вазогенном отеке на модели холодовой травмы при отеке мозга.

Заклучение

Приведенные результаты морфологического исследования участков опухолевой ткани с разной интенсивностью флуоресценции отражают ее зависимость от гистологической степени злокачественности опухоли. Это позволяет предположить, что интенсивность флуоресценции хлорина еб, как показано в нашем исследовании, отражает плотность опухолевых клеток, пролиферативную способность или объем сосудистого русла. Таким образом, можно заключить, что полученные данные свидетельствуют об эффективности флуоресцентной навигации с использованием хлорина еб при операциях по поводу злокачественных глиом.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев

Сбор и обработка материала — А.Ю. Рында, Ю.М. Забродская, Д.М. Ростовцев, Г.В. Папаян

Статистическая обработка — А.Ю. Рында, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян

Написание текста — А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин

Редактирование — В.Е. Олюшин, Ю.М. Забродская

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of

tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–820.
<https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>

2. Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, Liu D. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973–2014. *Cancer Med.* 2018;7(10):5281–5290. <https://doi.org/10.1002/cam4.1757>
3. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl 4):1–86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>
4. Горайнов С.А., Потанов А.А., Пичхеллаури Д.И., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Шурхай В.А., Жуков В.Ю., Шипкина Л.В., Лошенев В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г., Чумакова А.П., Spallone A. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко.* 2014;78(2):22–31. Goryainov SA, Potanov AA, Pitskhelauri DI, Kobakov GL, Okhlopov VA, Gavrilov AG, Shurkhai VA, Zhukov VYu, Shishkina LV, Loshchenov VB, Savel'eva TA, Kuz'min SG, Chumakova AP, Spallone A. Intraoperative fluorescence diagnostics upon recurrent operations for brain gliomas. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2014;78(2):22–31. (In Russ.).
5. Appin CL, Brat DJ. Molecular genetics of gliomas. *Cancer J.* 2014;20:66–72. <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000020>
6. Ji SY, Kim JW, Park CK. Experience profiling of fluorescence-guided surgery I: gliomas. *Brain Tumor Res Treat.* 2019;7(2):98–104. <https://doi.org/10.14791/btrt.2019.7.e38>
7. Schipmann S, Mütthel M, Stögbauer L, Zimmer S, Brokinkel B, Holling M, Grauer O, Molina ES, Warneke N, Stummer W. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. *J Neurosurg.* 2020;133:1–11. <https://doi.org/10.3171/2019.11.JNS192443>
8. Duffau H. Surgery for malignant brain gliomas: fluorescence-guided resection or functional-based resection? *Front Surg.* 2019;6:21. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00021>
9. Kaneko S, Kaneko S. Fluorescence-guided resection of malignant glioma with 5-ALA. *Int J Biomed Imaging.* 2016;2016:6135293. <https://doi.org/10.1155/2016/6135293>
10. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодиагином». *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017;176(5):10–15. Rynda AYU, Rostovtsev DM, Olyushin VE, Zabrodskaya YuM. Fluorescence-guided resection of glioma using «photodiazin». *Grekov's Bulletin of Surgery = Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2017;176(5):10–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>
11. Díez VR, Hadjipanayis CG, Stummer W. Established and emerging uses of 5-ALA in the brain: an overview. *J Neurooncol.* 2019;141(3):487–494. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03087-7>
12. Folaron M, Strawbridge R, Samkoe KS, Filan C, Roberts DW, Davis SC. Elucidating the kinetics of sodium fluorescein for fluorescence-guided surgery of glioma. *J Neurosurg.* 2019;131(3):724–734. <https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS172644>
13. Cho SS, Salinas R, Lee JYK. Indocyanine-green for fluorescence-guided surgery of brain tumors: evidence, techniques, and practical experience. *Front Surg.* 2019;6:11. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00011>
14. Chohan MO, Berger MS. 5-Aminolevulinic acid fluorescence guided surgery for recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2019;141(3):517–522. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2956-8>
15. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга — обзор литературы. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.* 2018; 10(1):97–110. Rynda AYU, Rostovtsev DM, Olyushin VE. Fluorescence-guided resection of glioma — literature review. *Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov.* 2018;10(1):97–110. (In Russ.).
16. Zhang C, Boop FA, Ruge J. The use of 5-aminolevulinic acid in resection of pediatric brain tumors: a critical review. *J Neurooncol.* 2019;141(3):567–573. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03004-y>
17. Zhang N, Shang Z, Wang Z, Meng X, Li Z, Tian H, Huang D, Yin X, Zheng B, Zhang X. Molecular pathological expression in malignant gliomas resected by fluorescein sodium-guiding under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1495-2>
18. Akimoto J, Fukami S, Ichikawa M, Mohamed A, Kohno M. Intraoperative photodiagnosis for malignant glioma using photosensitizer talaporfin sodium. *Front Surg.* 2019;6:12. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012>
19. Yoshida T, Tokashiki R, Ito H, Shimizu A, Nakamura K, Hiramatsu H, Tsukahara K, Shimizu S, Takata D, Okamoto I, Suzuki M. Therapeutic effects of a new photosensitizer for photodynamic therapy of early head and neck cancer in relation to tissue concentration. *Auris Nasus Larynx.* 2008;35(4):545–551. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2007.10.008>
20. Matsumura H, Akimoto J, Haraoka J, Aizawa K. Uptake and retention of the photosensitizer mono-L-asparthyl chloride e6 in experimental malignant glioma. *Lasers Med Sci.* 2008;23(3):237–245. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00024>
21. Tsurubuchi T, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Yoshida F, Shirakawa M, Matsuda M, Matsumura A. The optimization of fluorescence imaging of brain tumor tissue differentiated from brain edema — in vivo kinetic study of 5-aminolevulinic acid and talaporfin sodium. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2009;6(1):19–27. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.03.005>
22. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does P53 induce apoptosis and how does this relate to P53-mediated tumor suppression? *Cell Death Differ.* 2018;25(1):104–113. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.169>
23. Monti P, Menichini P, Speciale A, Cutrona G, Fais F, Taiana E, Neri A, Bomben R, Gentile M, Gattei V, Ferrarini M, Morabito F, Fronza G. Heterogeneity of TP53 mutations and P53 protein residual function in cancer: does it matter? *Front Oncol.* 2020;10:593383. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.593383>
24. Jaber M, Ewelt C, Wölfer J, Brokinkel B, Thomas C, Hasselblatt M, Grauer O, Stummer W. Is visible aminolevulinic acid-induced fluorescence an independent biomarker for prognosis in histologically confirmed (World Health Organization 2016) low-grade gliomas? *Neurosurgery.* 2019;84(6):1214–1224. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy365>
25. Tejada S, Becerra-Castro MV, Nufiez-Cordoba J, Díez-Valle R. Ki-67 proliferative activity in the tumor margins as a robust prognosis factor in glioblastoma patients. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2021;82(1):53–58. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709730>
26. Wilson CB. Glioblastoma: the past, the present, and the future. *Clin Neurosurg.* 1992;38:32–48.

Поступила 15.04.2021

Received 15.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Поражение сердца при сочетанных формах системного амилоидоза

© М.Г. РЫБАКОВА, М.Т. ВЛАСОВА, И.А. КУЗНЕЦОВА, Ю.С. КРЫЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая система является частой мишенью системного амилоидоза (сА), наиболее изученными являются AL-сА, дикий (ATTRwt-сА) и мутированный (ATTRmt-сА) типы транстиретинового сА. В литературе описаны лишь единичные наблюдения двух типов сА у одного и того же пациента.

Цель исследования. Выявление и определение клинико-морфологических особенностей сочетанных форм сА у больных с бивентрикулярной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ 80 протоколов патолого-анатомических вскрытий умерших от бивентрикулярной ХСН. Проведены иммуногистохимические реакции и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия с антителами к Amyloid A (AA), Amyloid-P (SAP), Prealbumin, легким цепям иммуноглобулинов (λ, κ).

Результаты. В 6 (7,5% наблюдений) в миокарде обнаружено сочетание различных форм сА (в 4 случаях установлен AL-сА+ATTR-сА, по одному — сочетание AL-сА+ATTR-сА и AA-сА+ATTR-сА). Макроскопически масса сердца в среднем составила 470 ± 20 г, толщина миокарда левого желудочка составила $1,5 \pm 0,2$ см, правого — $0,4 \pm 0,1$ см, межжелудочковая перегородка в среднем $1,2 \pm 0,2$ см, сердечный индекс 0,008. Миокард плотный, темно-красный с диффузными прослойками белесоватой плотной волокнистой соединительной ткани, полости сердца расширены. Микроскопически в 25% случаев AL-сА характеризовался массивными отложениями амилоида во всех отделах сердца, локализующимися преимущественно в стенке интрамиокардиальных сосудов, межмышечной соединительной ткани и периваскулярно. Также в миокарде мелкие амилоидные депозиты AL-сА и ATTR-сА определялись в межмышечной соединительной ткани и стенке интрамиокардиальных сосудов. Амилоидные депозиты располагались в разных участках миокарда, встречались также и участки колокализации AL-сА+ATTR-сА.

Заключение. Сочетанные формы сА протекали под маской ишемической болезни сердца и дилатационного фенотипа кардиомиопатии. Как правило, сочетанный амилоид AL-сА и ATTR-сА локализовался в интерстиции и сосудах миокарда. Выявляли также мелкие участки колокализации амилоидных депозитов, которые были обнаружены преимущественно в интрамиокардиальных сосудах.

Ключевые слова: системный амилоидоз, сердце, кардиомиопатия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рыбакова М.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8404-1859>

Власова М.Т. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-9176>

Кузнецова И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4368-7810>

Крылова Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8698-7904>

Автор, ответственный за переписку: Кузнецова И.А. — e-mail: iak1970@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбакова М.Г., Власова М.Т., Кузнецова И.А., Крылова Ю.С. Поражение сердца при сочетанных формах системного амилоидоза. *Архив патологии.* 2021;83(5):21–26. <https://doi.org/10.17116/patol20218305121>

Heart damage in the combined types of systemic amyloidosis

© M.G. RYBAKOVA, M.T. VLASOVA, I.A. KUZNETSOVA, YU.S. KRYLOVA

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The cardiovascular system is a common target of systemic amyloidosis (SA); amyloid light chain (AL) cardiac amyloidosis (AL-CA), the wild-type transthyretin (ATTRwt-CA), and mutant-type transthyretin (ATTRmt-CA) are the most studied types of SA. The literature describes only single cases of two types of SA in the same patient.

Objective. To identify and determine the clinical and morphological characteristics of combined types of SA in patients with biventricular chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Eighty autopsy protocols for biventricular CHF deaths were retrospectively analyzed. Immunohistochemistry and confocal laser scanning microscopy (CLSM) with antibodies to amyloid A (AA), serum amyloid-P (SAP), prealbumin, and immunoglobulin kappa (κ) and lambda (λ) light chains were performed.

Results. The myocardium showed a combination of different types of SA in 6 (7.5%) cases, including AL-CA+ATTR-CA, AL-CA+ATTR-CA, and AA-CA+ATTR-CA in 4, 1, and 1 cases, respectively. Macroscopically, the heart mass averaged 470 ± 20 g; the thickness of the left and right ventricular myocardium was 1.5 ± 0.2 and 0.4 ± 0.1 cm, respectively; the interventricular septum averaged 1.2 ± 0.2 cm; and the cardiac index was 0.008. The myocardium was dense, dark red with diffuse layers of whitish dense fibrous connective tissue; the heart cavities were enlarged. Microscopically, in 25% of cases, all heart parts had AL-CA that was characterized by massive amyloid deposits localized predominantly in the intramyocardial vessel wall, intermuscular connective tissue, and perivascularly. The myocardium also displayed small amyloid deposits of AL-CA and ATTR-CA in the inter-

muscular connective tissue and intramyocardial vessel wall. Amyloid deposits were located in different parts of the myocardium; there were also areas of co-localization of AL-CA+ATTR-CA.

Conclusion. The combined types of SA occurred under the guise of coronary heart disease and the dilated cardiomyopathy phenotype. The combined amyloid AL-CA and ATTR-CA was generally localized in the interstitium and myocardial vessels. There were also small areas of co-localization of amyloid deposits, which were found mainly in the intramyocardial vessels.

Keywords systemic amyloidosis, heart, cardiomyopathy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Rybakova M.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8404-1859>

Vlasova M.T. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-9176>

Kuznetsova I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4368-7810>

Krylova Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8698-7904>

Corresponding author: Kuznetsova I.A. — e-mail: iak1970@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Rybakova MG, Vlasova MT, Kuznetsova IA, Krylova YuS. Heart damage in the combined types of systemic amyloidosis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(5):21–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305121>

В настоящее время системный амилоидоз (сА) продолжает вызывать интерес у специалистов различных направлений медицины. Благодаря многопрофильному изучению данной патологии в последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании научно-практических аспектов сА на основании компиляции клинических, морфологических, генетических и других медико-биологических направлений [1–3]. Сердечно-сосудистая система является частой мишенью сА, наиболее изученными среди которого являются AL-сА (AL-сА), дикий (ATTRwt-сА) и мутированный (ATTRmt-сА) типы транстиретинового сА [4–7]. На данный момент в литературе описаны единичные наблюдения двух типов сА у одного и того же пациента [8–11]. Сложности ранней диагностики сА связаны с многообразием проявлений, развивающихся вследствие внеклеточного отложения в органах и тканях нерастворимых фибриллярных масс амилоида, сходных по морфологической структуре, но различающихся по химическому составу. Внедрение и расширение новых методов типирования белков-предшественников амилоида (БПА), в том числе иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к БПА и SAP, конфокальная микроскопия, ДНК-анализ, лазерная микродиссекция с последующей масс-спектрометрией, позволяют выявлять даже небольшие амилоидные депозиты [12–14]. Известно 36 БПА, верификация которых определяет тактику более эффективного метода лечения больных с данной патологией [15]. Поэтому изучение возможного сочетания нескольких форм сА у одного пациента является актуальным вопросом у клиницистов и морфологов.

Цель исследования — выявление и определение клинико-морфологических особенностей сочетанных форм сА у больных с бивентрикулярной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы

Выполнен ретроспективный комплексный анализ 80 протоколов патолого-анатомических вскрытий (2004–2019 гг.) умерших от бивентрикулярной ХСН, развившейся на фоне гипертонической болезни III анатомической стадии (ГБ III стадии) в сочетании с распространенным осложненным атеросклерозом. В группе исследования соот-

ношение мужчин и женщин составило 1:1,2 (средний возраст мужчин 74 ± 15 лет, женщин 76 ± 13 лет).

Гистологическое и ИГХ-исследование. Из фиксированных в 10% формалине и залитых в парафин фрагментов миокарда получали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, конго красным с последующим изучением в поляризованном свете. Критерием включения в исследуемую группу явилось подтверждение наличия амилоида при определении гомогенных эозинофильных масс в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, дающих положительную реакцию с конго красным и эффект двойного лучепреломления при исследовании в поляризованном свете. Проанализированы клинические и патолого-анатомические данные (пол и возраст умерших, масса сердца, толщина миокарда левого и правого желудочка, наличие/отсутствие дилатации или рестрикции полостей сердца). Выполняли традиционное ИГХ-исследование с использованием мышиных моноклональных антител к Amyloid A(AA) (DAKO, Denmark), Amyloid-P (SAP) (DAKO, Denmark); кроличьих поликлональных антител к Prealbumin (ATTR) (DAKO, Denmark), легким цепям иммуноглобулинов (λ , κ) (DAKO, Denmark).

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ). Исследование проводили с использованием коктелей первичных антител AL λ -A/ATTR-A. В качестве вторичных антител применяли AlexaFluor 647 goatanti-mouse (Abcam, Англия), AlexaFluor 488 goatanti-rabbit (Abcam, Англия). После промывания срезы контрастировали с DAPI (appliChem). В результате мышиные антитела имели красную флуоресценцию, кроличьи — зеленую, двойное (одновременное) окрашивание антителами — оранжево-желтую флуоресценцию, а ядра клеток окрашивались в синий цвет. КЛСМ проводилась с помощью Olympus FV1000D (Япония).

Статистическая обработка материала. При описании данных приводили среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты и обсуждение

В 6 (7,5% наблюдений) случаях в миокарде обнаружено сочетание различных форм сА, при этом в 4 из них AL λ -сА+ATTR-сА, по одному случаю сочетание AL κ -сА+ATTR-сА и AA-сА+ATTR-сА.

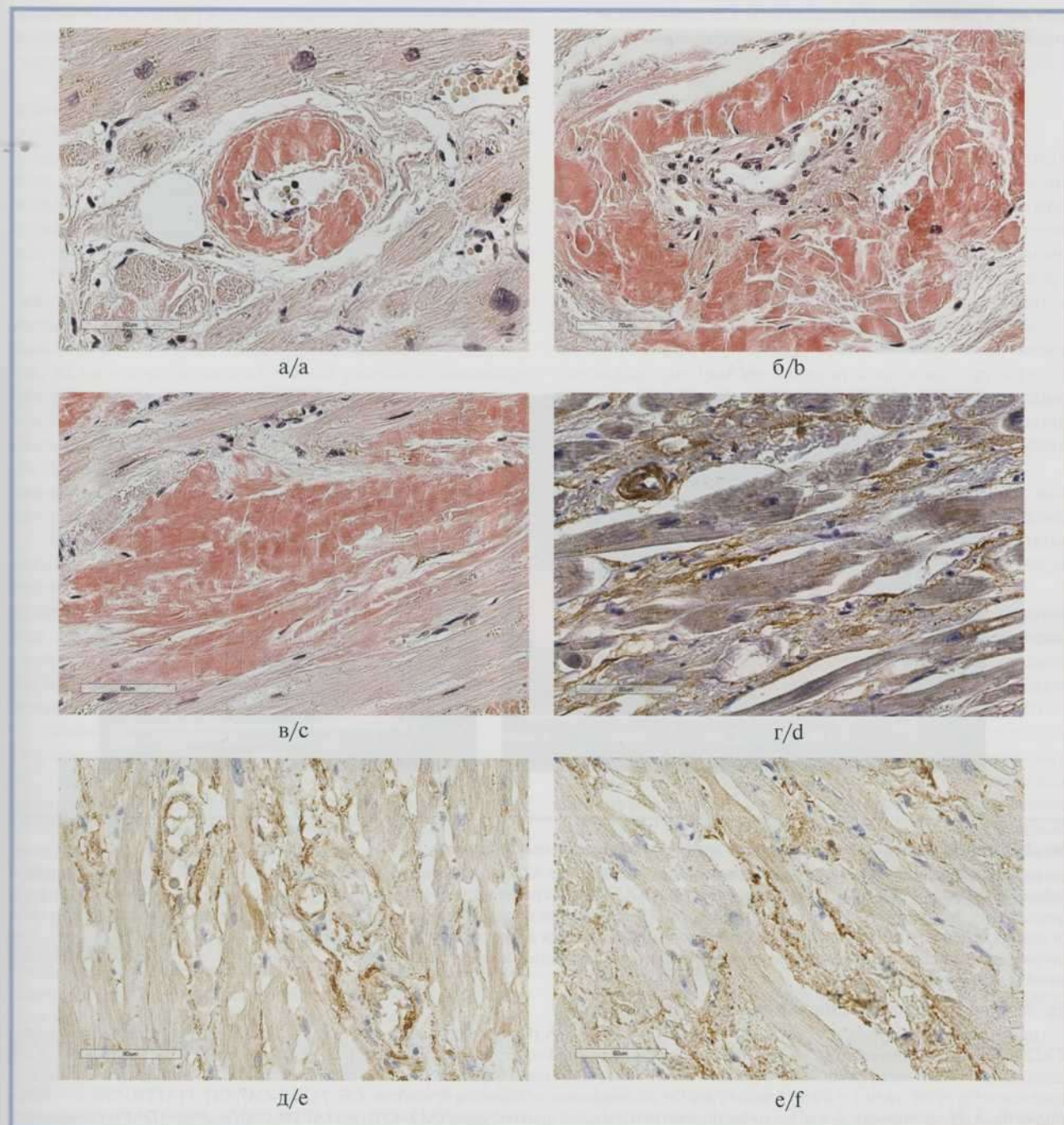


Рис. 1. Амилоидные депозиты в миокарде

а — массивные отложения амилоида при ALλ-сА в стенке интрамиокардиального сосуда; б — отложения амилоида при ALλ-сА периваскулярно; в — массивные отложения амилоида при ALλ-сА межмышечно; г — ATTR-сА в межмышечной фиброзной ткани и в стенке сосуда; д, е — мелкие амилоидные депозиты в стенке сосудов, периваскулярной и межмышечной соединительной ткани; а, б, в — окраска конго красным, г, е — ИГХ-реакция с антителами к преальбумину, д — ИГХ-реакция с антителами λ; а—е — ×400.

Fig 1. Myocardial amyloid deposits.

а — massive amyloid deposits with ALλ-CA in the intramyocardial vessel wall; б — amyloid deposits with ALλ-CA perivascularly; в — massive amyloid deposits with ALλ-CA intramyocardially; д — ATTR-CA in the intermyocardial fibrous tissue and vessel wall; е, f — small amyloid deposits in the vessel wall and perivascular and intermyocardial connective tissue; а, б, в — Congo red staining; д, f — IHC with anti-prealbumin antibodies; е — IHC with anti-λ antibodies; а—f — ×400.

Анализ клинической медицинской документации показал в 100% наблюдений наличие ГБ III стадии и ХСН III—IV ФК, в 1 наблюдении у больной на протяжении длительного времени наряду с сердечно-сосудистой патологией был ревматоидный артрит. Данных об онкопатоло-

гии, в том числе в анамнезе, не было. Прижизненно сА не был диагностирован.

В наблюдениях с сочетанием различных форм сА соотношение мужчин и женщин составило 1:1. Средний возраст умерших 79 ± 10 лет. Мужчины и женщины были рас-

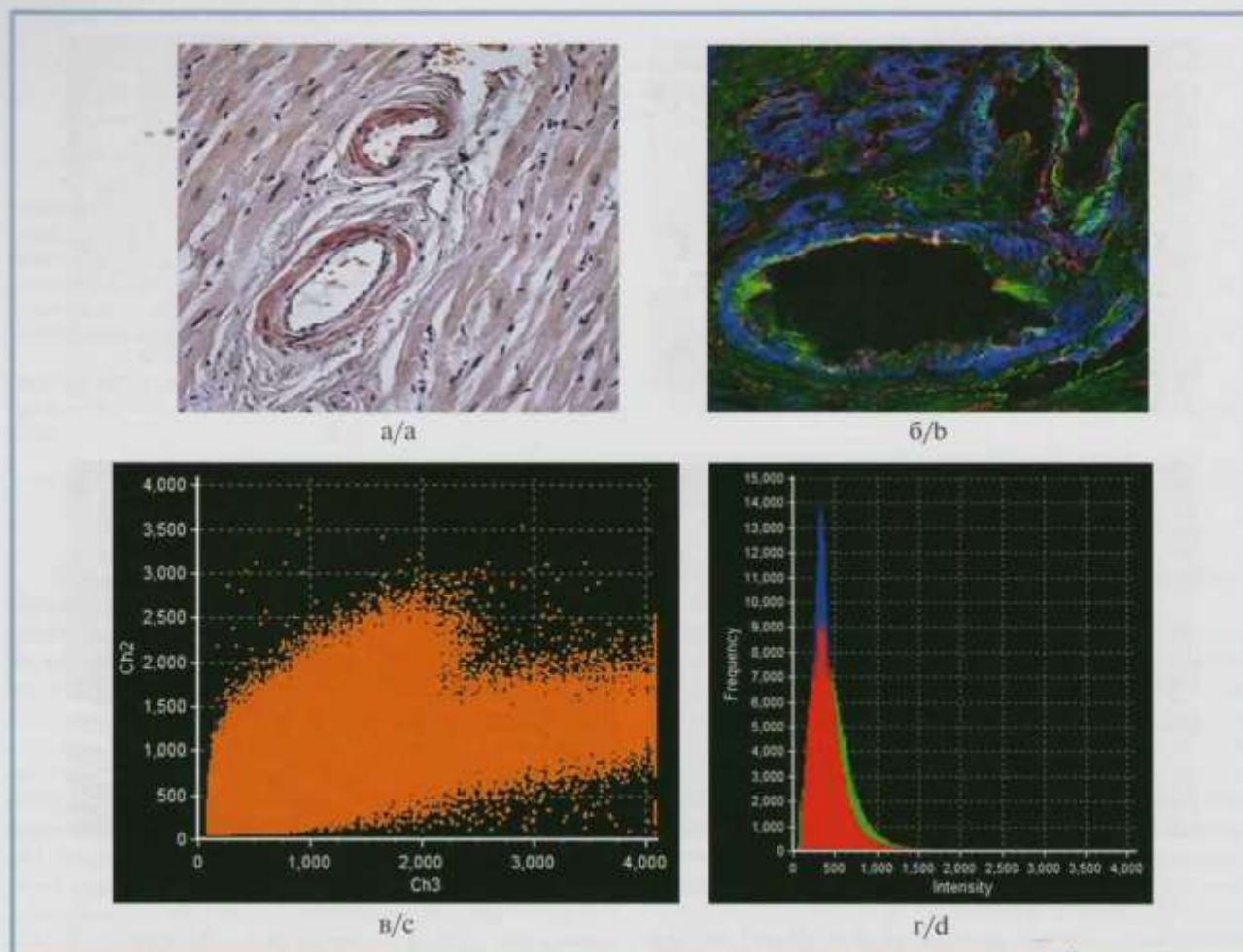


Рис. 2. Амилоидные депозиты в стенке интрамиокардиальных сосудов

а — равномерное диффузное распределение амилоида при AL λ -сА+ATTR-сА (Конго красным, $\times 240$); б — КЛСМ, двойная иммунофлуоресценция AL λ -сА (зеленая флуоресценция) и ATTR-сА (красная флуоресценция), коэкспрессия антигенов (оранжевая флуоресценция). Голубая флуоресценция ядер клеток (DAPI). Выявляются накопление депозитов в разных зонах стенки сосуда и участки колокализации; в — гистограмма рассеивания флуоресценции исследуемых маркеров, CH-2 (AL λ -сА), CH-3 (ATTR-сА); г — гистограмма интенсивности флуоресценции и совместная локализация исследуемых маркеров, зеленой (AL λ -сА), красной (ATTR-сА), синей (DAPI) флуоресценции.

Fig. 2. Amyloid deposits in the intramyocardial vessel wall.

а — uniform diffuse distribution of amyloid with AL λ -CA+ATTR-CA (Congo red staining; $\times 240$); б — CLCM, double immunofluorescence of AL λ -CA (green fluorescence) and ATTR-CA (red fluorescence), and co-expression of antigens (orange fluorescence). Blue fluorescence of cell nuclei (DAPI). There are accumulated deposits in different zones of the vessel wall, as well as areas of co-localization; в — histogram of the fluorescence scattering of the studied markers, intensity and the co-localization of scattering of markers, CH-2 (AL λ -CA), CH-3 (ATTR-CA); д — histogram of fluorescence intensity, as well as co-localization of the studied markers, green (AL λ -CA), red (ATTR-CA), and blue (DAPI) fluorescence.

пределены по возрасту практически одинаково. Фракция выброса левого желудочка (по Симпсону) составила $50 \pm 3\%$.

Макроскопически масса сердца в среднем составила 470 ± 20 г, толщина миокарда левого желудочка $1,5 \pm 0,2$ см, правого — $0,4 \pm 0,1$ см, межжелудочковая перегородка в среднем составила $1,2 \pm 0,2$ см, сердечный индекс — $0,008$. Расширение полостей сердца наблюдалось во всех случаях. Миокард имел плотную консистенцию, темно-красный цвет, диффузные прослойки белесоватой плотной волокнистой соединительной ткани, расположенной преимущественно субэндокардиально и интрамурально на заднебоковой стенке левого желудочка и межжелудочковой перегородке ближе к фиброзному кольцу.

Микроскопически по особенностям морфологических проявлений были выделены две подгруппы. В 1-й под-

группе (2 случая) преобладал AL λ -сА, который характеризовался достаточно массивными отложениями амилоида во всех отделах сердца, локализующимися преимущественно в стенке интрамиокардиальных сосудов, межмышечной соединительной ткани и периваскулярно (рис. 1, а–в). Отмечались неоднородность отложений амилоида сетчатой или глыбчатой структуры, неравномерная интенсивность окрашивания конго красным, яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете. AL λ -сА подтвержден наличием дискразии (соотношение $k:\lambda=1:7$) и экспрессией SAP. Амилоидные массы, раздвигая кардиомиоциты, вызывают их перерастяжение. Встречались очаговые отложения амилоида с перифокальным фиброзом и минимальной лимфо-плазмо-макрофагальной инфильтрацией. Кроме того, в миокарде этой подгруппы мелкие амилоидные де-

позиты AL λ -сА и ATTR-сА определялись в межмышечной соединительной ткани и стенке интрамиокардиальных сосудов, просвет которых был равномерно сужен (рис. 1, г).

Во 2-й подгруппе (4 случая), представленной 2 наблюдениями AL λ -сА+ATTR-сА и по одному наблюдению AL κ -сА+ATTR-сА и AA-сА+ATTR-сА, выявлялись небольшие депозиты амилоида приблизительно в равных соотношениях. Они определялись в стенке коронарных и интрамиокардиальных сосудов разного калибра всех камер сердца, а также в межмышечной и периваскулярной соединительной ткани (рис. 1, д, е).

В интрамиокардиальных артериях амилоидные депозиты достаточно равномерно были распределены по всей толщине стенки сосуда (рис. 2, а). Амилоидные депозиты локализовались в различных отделах миокарда. В частности, AL λ -сА определялся в большей степени субэндокардиально и интрамурально, а ATTR-сА — интрамурально. Кроме того, в средних и мелких артериях выявлена колокализация двух БПА в каждой подгруппе (AL λ -сА+ATTR-сА, AL κ -сА+ATTR-сА, AA-сА+ATTR-сА), которая была подтверждена с помощью сканирующей лазерной конфокальной микроскопии (рис. 2, б—г).

Размеры амилоидных депозитов при различных формах амилоидоза варьировали. Так, особенностью AL-сА были отложения множественных округлых депозитов по ходу коллагеновых волокон и периваскулярно с тенденцией к их слиянию, что приводило к значительному нарушению гистоархитектоники ткани. Для ATTR-сА были характерны более мелкие депозиты по ходу соединительнотканых волокон в интерстиции.

Наличие амилоидных депозитов среднего и мелко-го размера, расположенных фрагментарно или диффузно, как правило, в стенке интрамиокардиальных сосудов артериального типа, приводит к равномерному сужению их просвета и, по-видимому, стимуляции первичного фибриллогенеза, что способствует склеротическим изменениям миокарда и соответственно уменьшает сократительную способность левого желудочка сердца.

В проведенном исследовании доказано, что вышеуказанные типы сА во всех наблюдениях определялись в стенке сосудов мелкого и среднего калибра, что могло проявляться симптомами микроваскулярной стенокардии. Кроме того, сочетанные формы сА не имели макроскопических особенностей, в том числе классических, описанных Р. Вирховым. В большинстве случаев была зарегистрирована диффузная форма поражения миокарда (с преимущественным диффузным кардиосклерозом, диффузным и периваскулярным отложением амилоида), что имитировало ишемическую болезнь сердца или дилатационный фенотип кардиомиопатии с сохранной или незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка сердца. Несмотря на отсутствие макроскопических особенностей в сердце при сА, морфо-

логу необходимо исключать данную патологию, в том числе и сочетание различных биохимических видов амилоида у одного больного.

Заключение

Проведенное исследование доказывает возможность сочетания двух форм сА у одного пациента. При сочетанных формах сА основной причиной смерти является прогрессирующая бивентрикулярная ХСН при достаточно сохранной фракции выброса, что может соответствовать как истинной гипертрофии левого желудочка, так и инфилтративным заболеваниям. Преобладание сочетанных форм сА у лиц старше 79 лет является, с одной стороны, достаточно убедительным аргументом в пользу существования возрастных триггеров данной патологии, с другой — отмеченные особенности AL-сА и ATTR-сА по локализации и в большинстве случаев по распространенности амилоидных депозитов способствуют увеличению площади поражения и функциональной недостаточности органа.

Как правило, при сочетании AL-сА и ATTR-сА амилоид локализовался в интерстиции и сосудах. Встречались также мелкие участки колокализации амилоидных депозитов, которые были обнаружены преимущественно в интрамиокардиальных сосудах.

Небольшие амилоидные депозиты, рассредоточенные по всем отделам сердца, способны приводить к существенным функциональным нарушениям сердечной деятельности. Таким образом, несмотря на сходство клинических и морфологических проявлений сА, в постановке диагноза нельзя исключать возможность сочетания различных типов амилоидных белков и при необходимости выполнять прижизненно дополнительно существующие методы диагностики заболевания с использованием биопсии различной локализации. Выявленные особенности распределения амилоидных депозитов определяют обязательное комплексное исследование материала (сердце, почки, кожный лоскут передней брюшной стенки) для исключения сочетанных форм сА.

Участие авторов:

Концепция дизайна исследования — М.Г. Рыбакова, И.А. Кузнецова

Сбор и обработка материала: И.А. Кузнецова, М.Т. Власова, Ю.С. Крылова

Статистическая обработка — М.Т. Власова

Написание текста — И.А. Кузнецова, М.Т. Власова, Ю.С. Крылова

Редактирование — М.Г. Рыбакова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bonderman D, Agis H, Kain R, Mascherbauer J. Amyloid in the heart: an under-recognized threat at the interface of cardiology, haematology, and pathology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):978-980. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew130>
2. Porcari A, Falco L, Lio V, Merlo M, Fabris E, Bussani R, Sinagra G. Cardiac amyloidosis: do not forget to look for it. *Eur Heart J*. 2020;22(suppl E):142-147. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/суа080>
3. Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):312-21. <https://doi.org/10.1159/000508022>
4. Izumiya Y, Takashio S, Oda S, Yamashita Y, Tsujita K. Recent advances in diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *J Cardiol*. 2018;71(2):135-143. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2017.10.003>

5. Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A, Bullock-Palmer R, Chang P, Eisen H, Nair A, Nativi-Nicolau J, Ruberg F. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management. *Circulation*. 2020;142(1):7-22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
6. Merlini G, Di Renzo A, Sancho-Aranda V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>
7. Strouse C, Briasoulis A, Fonseca R, Jethava Y. Approach to a patient with cardiac amyloidosis. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(7):567-574.
8. Jhaveri T, Sarosiek S, Ruberg FL, Siddiqi O, Berk JL, Sancho-Aranda V. Once AL amyloidosis: not always AL amyloidosis. *Amyloid*. 2018;25(2):139-140. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449104>
9. Koba S, Inoue T, Ota M, Miura Y, Misago N, Narisawa Y. The occurrence of two types of amyloid in the same patient. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):860-862. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08432.x>
10. Mahmood S, Gilbertson JA, Rendell N, Whelan CJ, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Two types of amyloid in a single heart. *Blood*. 2014;124(19):3025-3027. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-580720>
11. Siddiqi MH, McPhail ED, Theis JD, Dasari S, Vrana JA, Drosou ME, Leung N, Hayman S, et al. Two types of amyloidosis presenting in a single patient: a case series. *Blood Cancer J*. 2019;9(3):30. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0193-9>
12. Collins AB, Smith RN, Stone JR. Classification of amyloid deposits in diagnostic cardiac specimens by immunofluorescence. *Cardiovasc Pathol*. 2009;18(4):205-216. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2008.05.004>
13. Li L, Duan XJ, Sun Y, Lu Y, Xu HY, Wang QZ, Wang HY. Classification of cardiac amyloidosis: an immunohistochemical analysis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2018;47(2):105-109. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.02.005>
14. Schönland S, Hegenbart U, Bochtler T, Mangatter A, Hansberg M, Ho AD, Lohse P, Röcken C. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood*. 2012;119(2):488-493. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358507>
15. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermark P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25(4):215-219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>

Поступила 15.04.2021

Received 15.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Liver histologic changes in children with type 1 of Crigler-Najjar syndrome

© M. ATAOLLAHI¹, S.M. DEGHANI¹, M.H. ANBARDAR², P. SHAKORANI³, I. SHAHRAMIAN⁴,
M. SALARZAEI⁴, F. PAROOIE⁴

¹Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

²Department of Pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

³Department of pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran;

⁴Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol university of Medical Sciences, Zabol, Iran

ABSTRACT

Background. Crigler–Najjar syndrome (CNS) is a rare genetic disorder found in less than 1 per 1,000,000 births. It happens as a result of an error in UGT1A1 enzyme which can cause high unconjugated bilirubin levels.

Objective. To describe liver histology changes in patients who have undergone liver transplantation.

Methods. This retrospective cross-sectional study was performed to evaluate the liver pathologies of patients with type 1 of Crigler–Najjar syndrome (CNS1). We analyzed medical records and liver histologic specimens of 53 children who were transplanted in Namazi Hospital Organ Transplant Center affiliated with Shiraz University of Medical Sciences between 2009 and 2019. We studied the tissue of the explanted liver, which was replaced by transplants. Most of the patients were less than 2 years old, with an average age of 1.7 years. The collected data were analyzed using SPSS 22 software.

Results. The prevalent pathology found in the liver of these patients was periportal fibrosis (96.2%). Cholestasis was the second common finding (94.3%) followed by pericentral fibrosis (86.7%) and ductal reaction (22.6%). A significant correlation was only present between phototherapy time and ductal reaction grade.

Conclusion. Our results indicated a high prevalence of fibrosis of different grades among CNS 1 patients which holds the necessity of histologic examination before considering treatments such as gene therapy or hepatocyte transplantation.

Keywords: Liver histology, Crigler–Najjar syndrome, Fibrosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ataollahi M. — <https://orcid.org/0000-0003-1876-5266>

Dehghani S.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5930-0110>

Anbardar M.H. — <https://orcid.org/0000-0002-2317-0737>

Shakorani P. — <https://orcid.org/0000-0002-0448-2065>

Shahramian I. — <https://orcid.org/0000-0002-4134-1405>

Salarzai M. — <https://orcid.org/0000-0001-5508-8669>

Parooie F. — <https://orcid.org/0000-0002-2367-3780>

Corresponding author: Shahramian I. — e-mail: irajshahramian@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Ataollahi M, Dehghani SM, Anbardar MH, Shakorani P, Shahramian I, Salarzai M, Parooie F. Liver histologic changes in children with type 1 of Crigler–Najjar syndrome. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2021;83(5):27–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305127>

Introduction

Crigler–Najjar syndrome (CNS) is a rare autosomal recessive genetic disease that occurs in less than one in a million births. The syndrome is caused by the inactivity of an enzyme called UDP glucuronyltransferase A1 (UGT1A1) [1]. In the liver UGT1A1 binds unconjugated bilirubin to two glucuronic acid molecules and convert it to conjugated bilirubin. Unconjugated bilirubin is insoluble in water, so, it cannot be excreted in bile and urine, but is fat-soluble and thus crosses the brain and placental blood barriers. The conjugated bilirubin is soluble in water, so it enters the bile and is excreted through the small intestine [2]. CNS is associated with the unconjugated hyperbilirubinemia. The disease is divided into two categories based on severity. No enzymatic activity is seen in patients with type 1 of the disease and unconjugated bilirubin levels are as high as 20% to 45% of total bilirubin. This condition can lead to unconjugated bilirubin deposition in the basal nuclei of the brain, which causes kernicterus, long-term and even fatal neurotic and brain

symptoms [3]. Before the introduction of phototherapy and blood transfusion as treatments of high bilirubin levels, patients used to die from kernicterus in their first 18 months of life. One of the treatments suggested for patients with type 1 of Crigler–Najjar syndrome (CNS1) is phototherapy up to 20 hours a day for infants and 12 hours a day for children [4]. Over time, the effectiveness of phototherapy decreased due to factors such as lack of patient cooperation, decreased surface-to-volume ratio, increased skin thickness, and skin lesions [5]. Treatment with ursodiol is often prescribed, and phenobarbital administration can be more effective in patients with less enzymatic defects. Other treatments include blood transfusion, albumin injection, and avoidance of drugs that cause bilirubin displacement [6, 7]. Definitive treatment of CNS1 is liver transplantation, although there is disagreement about the appropriate time for transplantation due to its associated complications. There is also controversy about the efficacy of transplantation for improvement of neurologic symptoms [7]. Although there are some disagreements over the level of improvement after transplantation, the goal of

treatment is to perform the transplant before the neurological symptoms appear [8]. Theoretically, samples taken from patients with CNS1 should not provide specific histological findings via electron or light microscope, but a recent study confirmed the presence of silent fibrosis in the liver of CNS1 patients [9]. The main objective of the present study is to examine the liver histology of children with CNS1 who underwent organ transplantation in the Organ Transplantation Center of Shiraz University of Medical Sciences in the period from 2008 to 2018.

Methods

This retrospective cross-sectional study was performed to evaluate the liver pathologies of patients with CNS1. The research population included all children under 18 who had CNS1 and underwent liver transplantation in the period from 2008 to 2018 at the Namazi Liver Transplant Center affiliated with Shiraz University of Medical Sciences. Most of the patients were less than 2 years old, with an average age of 1.7 years. We studied the tissue of the explanted liver, which was replaced by transplants. The patients who had passed out during or after liver transplantation or those with insufficient information in their medical records were excluded from the study. Therefore, a questionnaire was developed to collect data from the patients' pre- and post-transplantation medical records and follow-up sheets. The questionnaire contained all the patients' pre- and post-transplantation data including demographic data, family history of CNS1, age of disease onset, age of the patient at the time of transplantation, history of blood transfusion, total bilirubin level at the time of transplantation, and neurological complications and disorders. Histological slides were recovered and assessed for cholestasis levels in H&E, fibrosis staining in Masson Trichrome, staining in case of the availability of ductular reaction by cytokeratin 7 immuno-histochemical staining. The intrahepatic severity of cholestasis was assessed for the pericentral regions of the portal area, and the bile plugs removed from the patient's liver were graded. The presence of the pericentral cholestasis in zone 3 alone was rated as +1, cholestasis in the zones 2 and 3 was rated +2, and the panlobular distribution was considered as +3. In addition, the bile plugs were rated from 0 to +3, respectively, depending on the severity of cholestasis in these zones. Fibrosis was rated for both the traditional lobular and the portal areas. If the pericentral fibrosis had no evidence of fibrin-expanding filaments extending to the central venous collagen, it was rated as 0, if extended to sinusoids it was rated as +1, if it extended to areas 2 and 3 was rated as +2, and any evidence of central fibrous bridging was rated as +3. Portal

fibrosis was rated between 0 and 6 degrees using the Ishak system. CK7 was used to estimate the intensity of the bile ductular reaction so that 0 showed the absence of ductular reaction, +1 indicated a mild ductular reaction, +2 was considered as a moderate ductular reaction, and +3 denoted extensive ductular reaction. Furthermore, the severity of cholestasis was assessed using a score of 0 to +3 depending on the amount, quality, and expansion of CK7 staining. The collected data were analyzed using SPSS 22 software. In addition, the data that were normally distributed were analyzed using Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. All analyses were performed at the significance level of 0.05 ($p=0.05$).

Results

Out of 53 included patients 29 were female and 24 were male. 20 of them had a family relationship with the donor and 15 had a positive family history regarding CNS1 in their close family. 31 patients out of 53 received a whole liver, while the rest of them received a part of liver. The most prevalent pathology found in the liver of these patients was periportal fibrosis (96.2%) which was mostly observed as grade 2 (37.7%). Cholestasis was the second common finding (94.3%) in the liver histology of CNS1 patients, mostly seen as grade 1 (63.3%). Other pathologies observed in liver histology of these patients were pericentral fibrosis (86.7%) and ductal reaction (22.6%) (fig. 1–4). The complete distribution of liver pathologic findings are provided in table 1. We assessed the presence of possible correlations between our pathologic findings and some variables including Phenobarbital usage and phototherapy time period, age and liver function tests. Out of all correlation measures that we evaluated, a significant correlation was only present between phototherapy time and ductal reaction grade meaning that the more phototherapy the patient has received the higher his ductal reaction grade was. However, the correlation between direct bilirubin levels and cholestasis grade was close to significant. The P values for correlations among different variables can be seen in table 2.

Discussion

Type 1 of Crigler–Najjar syndrome is a liver-based rare genetic disorder that affects less than one in a million people [1]. However, the hepatic structure and synthetic function were not assumed to be changed in this disease and the major cause of morbidity was considered to be bilirubin deposition in brain leading to severe neurological complications. Meanwhile, Mitchell et al. in their cohort study reported a 40% presence of liver his-

Table 1. The prevalence of various grades of liver findings

Cholestasis grade					Pericentral fibrosis grade					Periportal fibrosis grade							Ductal reaction grade		
0	1	2	3	overall	0	1	2	3	overall	0	1	2	3	4	5	overall	0	1	overall
3	33	16	1	53	7	24	16	6	53	2	8	20	17	2	4	53	41	12	53

Table 2. Correlation between phenobarbital usage, time of phototherapy, laboratory measures and different pathologic measurements

Pathologic measurements	Phenobarbital usage	Total bilirubin	Direct bilirubin	AST	ALT	Age	Phototherapy time
Cholestasis grade	0.701	0.281	0.055	0.065	0.081	0.661	0.586
Pericentral fibrosis grade	0.678	0.902	0.360	0.651	0.646	0.863	0.761
Periportal fibrosis	0.476	0.829	0.613	0.239	0.520	0.850	0.268
Ductal reaction grade	0.983	0.524	0.413	0.702	0.559	0.991	0.042

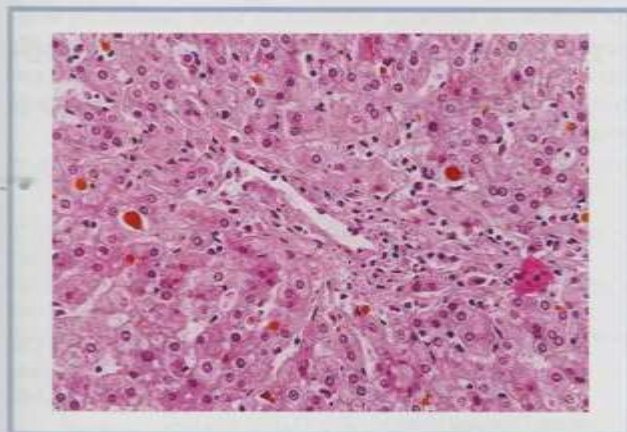


Fig. 1. Liver cholestasis in a CNS1 patient.
H&E, $\times 400$.

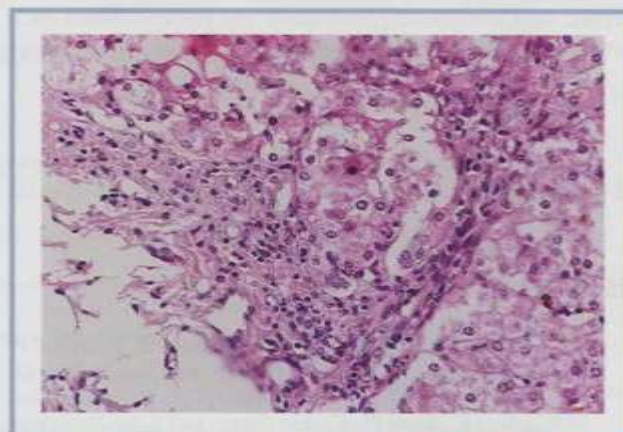


Fig. 2. Ductular reaction in a CNS1 patient.
H&E, $\times 400$.

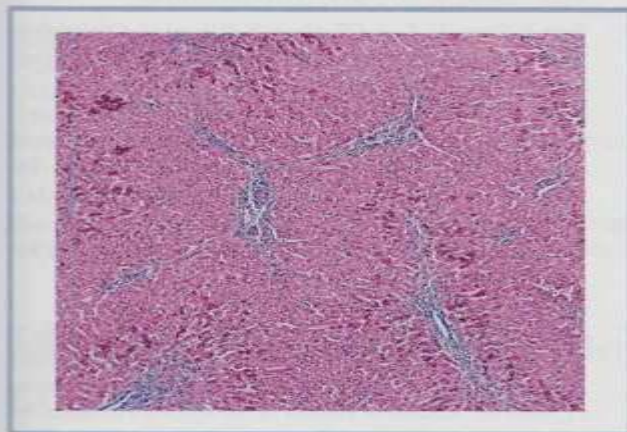


Fig. 3. Periportal fibrosis in a CNS1 patient.
Masson's trichrome, $\times 100$.

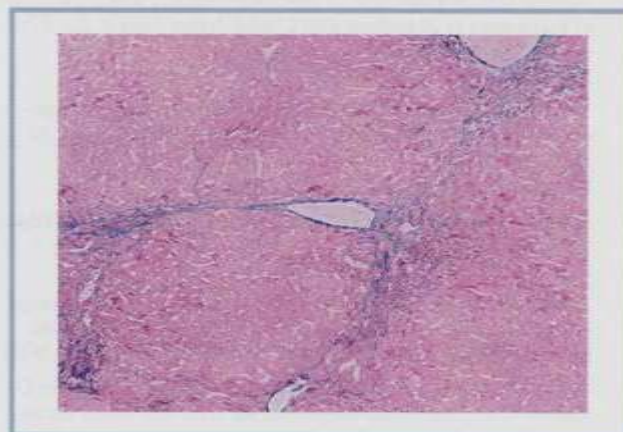


Fig. 4. Pericentral fibrosis in a CNS1 patient.
Masson's trichrome, $\times 100$.

tologic fibrosis in CNS1 patients [9]. In their cases the fibrosis was significantly more in the liver of older children and was not associated with altered biochemical measurements. Our study revealed a great prevalence of fibrosis in these patients accounting for 96.2% periportal fibrosis and 86.7% pericentral fibrosis. Although most of these patients have low grades of fibrosis, it must not be considered that 43.3% of patients presented periportal fibrosis in higher grades (>2). Our findings were consistent with Mitchell et al regarding the silent potential of fibrosis development in these patients, as we did not notice any significant correlation between the levels of different liver function tests with fibrosis grade. However, we could not approve what they mentioned about the relation between the patient's age and the presence of fibrosis. No significant relationship was obtained between the age and fibrosis grade in our study. A case series conducted by Baris et al. on 7 pediatric patients reported mild hepatocanicular cholestasis in 5 of them [10]. Our research found cholestatic changes in 94% of patients, 62% of which being in grade 1. We also found a significant correlation between the direct bilirubin level and the cholestasis level. In another study Baris et al introduced a case of CNS 2 who developed cirrhosis and concluded that CNS might be able to cause clear liver fibrosis and even liver cirrhosis that requires liver transplantation [11]. Fata et al reported a case of CNS2 as well. They illustrated marked canaliculi cholestasis accompanied

with periportal and portal fibrosis [12]. The final treatment of CNS1 is liver transplantation. However, before the transplantation, treatments such as phenobarbital, phototherapy and blood transfusion are used to help the patient eliminate the complications of high non-conjugated bilirubin [7]. In the present study we also evaluated the possible effects of these treatments on the level of liver pathologies. The only statistically significant correlation that we found was between ductal reaction grade and the period of time the patient has been receiving phototherapy. Some other encouraging therapies have been used recently such as gene therapy and hepatocyte transplantation. In the former method normal UGT1A1 genes will be transduced in the cultured hepatocytes in an ex vivo environment and will be delivered to the patient's body using a vector. In addition, in the latter the physician infuses normal hepatocytes into the peritoneal space or the portal vein [13, 14]. Considering our results along with the few previous studies in this field, it can be understood that histologic examination in these patients specially while planning for gene therapy or hepatocyte transplantation is of great importance. We also evaluated the post-transplant complications in our patients which indicated infection (11.3%) as the most prevalent complication followed by ascites (9.4%), and chronic rejection (7.5%). Meanwhile, Baris et al in their study on 7 patients reported hepatic artery thrombosis, acute cellular rejection and bile leak each in 2 patients, while

hepatic vein thrombosis, cholestasis and pneumothorax each were seen in one patient.

Conclusion

As a conclusion, our results indicated a high prevalence of fibrosis in different grades among CNS I patients which holds

the necessity of histologic examination before considering treatments such as gene therapy or hepatocyte transplantation. We found a significant correlation between phototherapy time and ductal reaction grade. High direct bilirubin levels also showed a positive relation with cholestasis grade.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odièvre M, Fevery J, Ote JB, McClean P, Bürk G, Masakowski V, Sperl W, Mowat AP, Vergani GM, Heller K, Wilson JP, Shepherd R, Jansen PL. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type I: report of a world registry. *Hepatology*. 1996;24(2):311-315. <https://doi.org/10.1002/hep.510240205>
2. Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr*. 2006;165(5):306-319. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-0055-2>
3. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage — mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2021-2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1308124>
4. Weiss J. The Crigler-Najjar syndrome. *Z Gastroenterol*. 2014;52(4):338. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1362434>
5. Yohannan MD, Terry HJ, Littlewood JM. Long term phototherapy in Crigler-Najjar syndrome. *Arch Dis Child*. 1983;58(6):460-462. <https://doi.org/10.1136/adc.58.6.460>
6. Sellier AL, Labrune P, Kwon T, Boudjemline AM, Deschenes G, Gajdos V. Successful plasmapheresis for acute and severe unconjugated hyperbilirubinemia in a child with crigler najjar type I syndrome. *JIMD Rep*. 2012;2:33-36. https://doi.org/10.1007/8904_2011_40
7. Petit F, Trioche P, Mollet-Boudjemline A, Chauveaud A, Myara A, Trivin F, Francoal J, Labrune P. Successful pregnancy in a Crigler-Najjar type I patient treated by phototherapy and semimonthly albumin infusions. *Gastroenterology*. 2006;131(3):921-924. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.005>
8. Tu ZH, Shang DS, Jiang JC, Zhang W, Zhang M, Wang WL, Lou HY, Zheng SS. Liver transplantation in Crigler-Najjarsyndrome type I disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(5):545-548. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(12\)60222-7](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(12)60222-7)
9. Mitchell E, Ranganathan S, McKiernan P, Squires RH, Strauss K, Soltys K, Mazariegos G, Squires JE. Hepatic parenchymal injury in Crigler-Najjar type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):588-594. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001843>
10. Baris Z, Ozgun G, Sezer OB, Ozcay F, Haberal M. Clinical findings and explant Liver histology in Crigler Najjar disease. *Transplantation*. 2018;102(suppl 7):840. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000543899.54695.74>
11. Baris Z, Ozcay F, Usta Y, Ozgun G. Liver cirrhosis in a patient with Crigler Najjar syndrome. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(4):301-306. <https://doi.org/10.1080/15513815.2018.1492053>
12. Fata CR, Gillis LA, Pacheco MC. Liver fibrosis associated with Crigler-Najjar syndrome in a compound heterozygote: A Case Report. *Pediatr Dev Pathol*. 2017;20(6):522-525. <https://doi.org/10.1177/1093526617697059>
13. Collaud F, Bortolussi G, Guianvarc'h L, Aronson SJ, Bordet T, Veron P, Charles S, Vidal P, Sola MS, Rundwasser S, Dufour DG, Lacoste F, Luc C, Wittenberghe LV, Martin S, Le Bec C, Bosma PJ, Muro AF, Ronzitti G, Hebben M, Mingozzi F. Preclinical development of an AAV8-hUGT1A1 vector for the treatment of Crigler-Najjar syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;12:157-174. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.12.011>
14. Bhandari J, Thada PK, Yadav D. Crigler Najjar syndrome. StatPearls [Internet]. Oct 16 2020.

Поступила 15.04.2021

Received 15.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома: обзор литературы и описание двух наблюдений

© А.С. ФЕДОРОВА¹, И.В. СИДОРОВ², Д.М. КОНОВАЛОВ^{2,3}

¹ТУНУ «Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ) является редкой опухолью мягких тканей с промежуточным потенциалом злокачественности, поражающей преимущественно детей и молодых людей. В настоящей статье представлены описание двух клинических наблюдений АФГ, а также обзор литературы с 1979 по 2021 г. Приведены данные об эпидемиологии, клинической картине, диагностике, генетических особенностях АФГ.

Ключевые слова: ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, ALK, SOX9, IL-6, клинический случай.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Федорова А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

Сидоров И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Коновалов Д.М. — <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Автор, ответственный за переписку: Федорова А.С. — e-mail: fyodorova_hannah@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Федорова А.С., Сидоров И.В., Коновалов Д.М. Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома: обзор литературы и описание двух наблюдений. *Архив патологии*. 2021;83(5):31–38. <https://doi.org/10.17116/patol20218305131>

Angiomatoid fibrous histiocytoma: a literature review and a report of two cases

© A.S. FEDOROVA¹, I.V. SIDOROV², D.M. KONOVALOV^{2,3}

¹Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov University, Moscow, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH) is a rare soft tissue tumor of intermediate malignancy potential, which predominantly affects children and young adults. This paper describes two cases of AFH, as well as a review of literature during 1979 to 2021. It gives data on the epidemiology, clinical features, diagnosis, and genetic characteristics of AFH.

Keywords: angiomatoid fibrous histiocytoma, ALK, SOX9, IL-6.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Fedorova A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

Sidorov I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Kononov D.M. — <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Corresponding author: Fedorova A.S. — e-mail: fyodorova_hannah@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Fedorova AS, Sidorov IV, Kononov DM. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a literature review and a report of two cases. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(5):31–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305131>

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ) является редкой опухолью с промежуточным потенциалом злокачественности и относительно благоприятным прогнозом (местные рецидивы встречаются в 15% случаев, а метастазы, по данным разных исследований, — не более чем в 5% случаев) [1, 2], 5-летняя и бессобытийная выжи-

ваемость составляют 98,9–100% [1]. Впервые опухоль была описана в работе F. Enzinger в 1979 г. [3]. Клинически АФГ представляет собой безболезненную опухоль мягких тканей, которая может сопровождаться системными проявлениями [1, 3]. Развитие заболевания наиболее характерно для детей и молодых людей [1]. Описаны морфологиче-

ские и иммуногистохимические признаки, используемые в диагностике АФГ, которая является опухолью, ассоциированной с транслокациями (*EWSRI-CREB1*, *EWSRI-ATF1*, *FUS-ATF1*) [4–9]. Описание наблюдений АФГ представляет значительный интерес в связи с низкой частотой встречаемости данной опухоли и частыми ошибками диагностики.

Цель работы — описание двух собственных клинических наблюдений АФГ и обзор литературы.

Клиническое наблюдение №1

Девочка, 14 лет. В 2018 г. обнаружено образование на передней поверхности правого бедра. В связи с ростом образования девочка была консультирована хирургом, госпитализирована для оперативного вмешательства в ноябре 2020 г. Стоит отметить, что системные явления (лихорадка, слабость, похудание) на момент госпитализации отсутствовали, показатели функций дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем органов находились в пределах нормы. Произведено оперативное вмешательство: удаление новообразования. Макроскопически новообразование бледно-серого цвета с капсулой, размером 1,7×1×1,5 см. При гистологическом исследовании материал представлен фрагментами опухолевой ткани, ограниченной толстой фиброзной капсулой. Неопластическая ткань состояла из клеток с овоидными ядрами со светлым хроматином и мелкими эозинофильными ядрышками и амфотропной цитоплазмой с нечеткими границами. Клетки организованы в короткие разнонаправленные пучки. Среди клеток определялись полости, заполненные кровью. На периферии располагалась густая лимфоидная инфильтрация с очаговым формированием фолликулов. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали CD99, CD68, фокально Desmin, EMA, SMA. Был поставлен диагноз АФГ (рис. 1).

Клиническое наблюдение №2

Девочка, 12 лет. В октябре 2020 г. было отмечено появление подвижного безболезненного образования в мягких тканях по задней поверхности средней трети правого бедра. По данным МРТ установлено объемное поликистозное образование с уровнями жидкости и толстыми перегородками в верхней трети правого бедра между латеральной и промежуточной широкой мышцей, размер 3,9×3,4×5,5 см, неправильной формы с преимущественно четкими контурами. Перегородки образования накапливали контраст. Системных симптомов (лихорадка, слабость, похудание) выявлено не было. В общем анализе крови отмечались повышенное содержание тромбоцитов ($589 \times 10^9/\text{л}$), пониженный уровень гемоглобина (95 г/л). Выполнено оперативное вмешательство: макроскопически радикальное удаление опухоли. При выписке в общем анализе крови уровень тромбоцитов снизился до $370 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина увеличился до 110 г/л. При гистологическом исследовании материал представлен фрагментами хорошо отграниченной опухолевой ткани, состоящей из веретеновидных клеток среднего размера с небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы и овоидными ядрами с мелкодисперсным хроматином. Клетки организованы в пучки. Также в опухолевой ткани определялись мелкие полости без эндотелиальной выстилки, заполненные кровью, диффузная инфильтрация из сидерофагов, перифокальная лимфоидная инфильтрация. При иммуногисто-

химическом исследовании клетки опухоли экспрессировали CD99, EMA, Desmin. Установлен диагноз АФГ (рис. 2).

Эпидемиология

АФГ — редкая опухоль с частотой встречаемости около 1:100 000 [10]. Она составляет 0,3% от всех опухолей мягких тканей, однако истинная частота может быть выше вследствие гиподиагностики из-за большого сходства с другими опухолями [11]. В литературе встречаются разные данные относительно распределения заболеваемости по полу: согласно одним авторам, опухоль одинаково часто встречается у представителей обоих полов [12], согласно другим, она в 3 раза чаще выявляется у лиц мужского пола [10]. АФГ может развиваться в любом возрасте от младенчества (включая случаи врожденных опухолей) до девятого 10-летия жизни [11], при этом пик заболеваемости приходится на первые 20 лет [1, 4].

Локализация

Чаще всего опухоль располагается на конечностях, а также туловище, голове и шее [12]. В последнее время появляется все больше сообщений об обнаружении АФГ вне мягких тканей: в головном мозге [5], спинном мозге [13], легких [14], яичниках, вульве, средостении, забрюшинном пространстве [15], сальнике [16], костях [17], молочной железе [18], надпочечниках [19], трахее [20].

Клиническая картина

Клинически опухоль обычно представляет собой медленно растущее поверхностное безболезненное образование, не связанное с кожей, напоминающее гематому или гемангиому [1, 3, 12]. Редко у пациентов с АФГ наблюдаются такие системные проявления, как общее недомогание, лихорадка, анемия, потеря массы тела, тромбоцитоз, повышенные уровни белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, фибриноген и др.), что позволяет предположить повышенную продукцию провоспалительных цитокинов [1, 3, 16]. В работе M. Akiyama и соавт. [21] высказали предположение, что имеет место, в частности, гиперпродукция IL-6, высокий уровень которого был обнаружен в опухолевых клетках. Причиной гиперпродукции является повышенная активность гена *CREB1*, задействованного в транскрипционной регуляции IL-6, обусловленная слиянием *CREB1* с геном *EWSRI*. Это дает возможность использовать в терапии пациентов с АФГ такие препараты, как тоцилизумаб (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору IL-6), который влияет не только на течение воспалительного паранеопластического синдрома, но и на активность опухолевого процесса по данным ПЭТ [22]. Также описаны случаи сопутствующей патологии тромбоцитарного гемостаза, связанной с дефицитом плотных гранул [23]. Системные явления более характерны для случаев нетипичной локализации опухоли [15], после резекции они исчезают.

Макроскопическое описание

Макроскопически АФГ представляет собой плотное твердое узловатое образование, иногда с кистозными полостями. Размер опухоли варьирует в широких пределах (0,7–12 см), медиана составляет, по разным данным, 2–2,5 см. По-

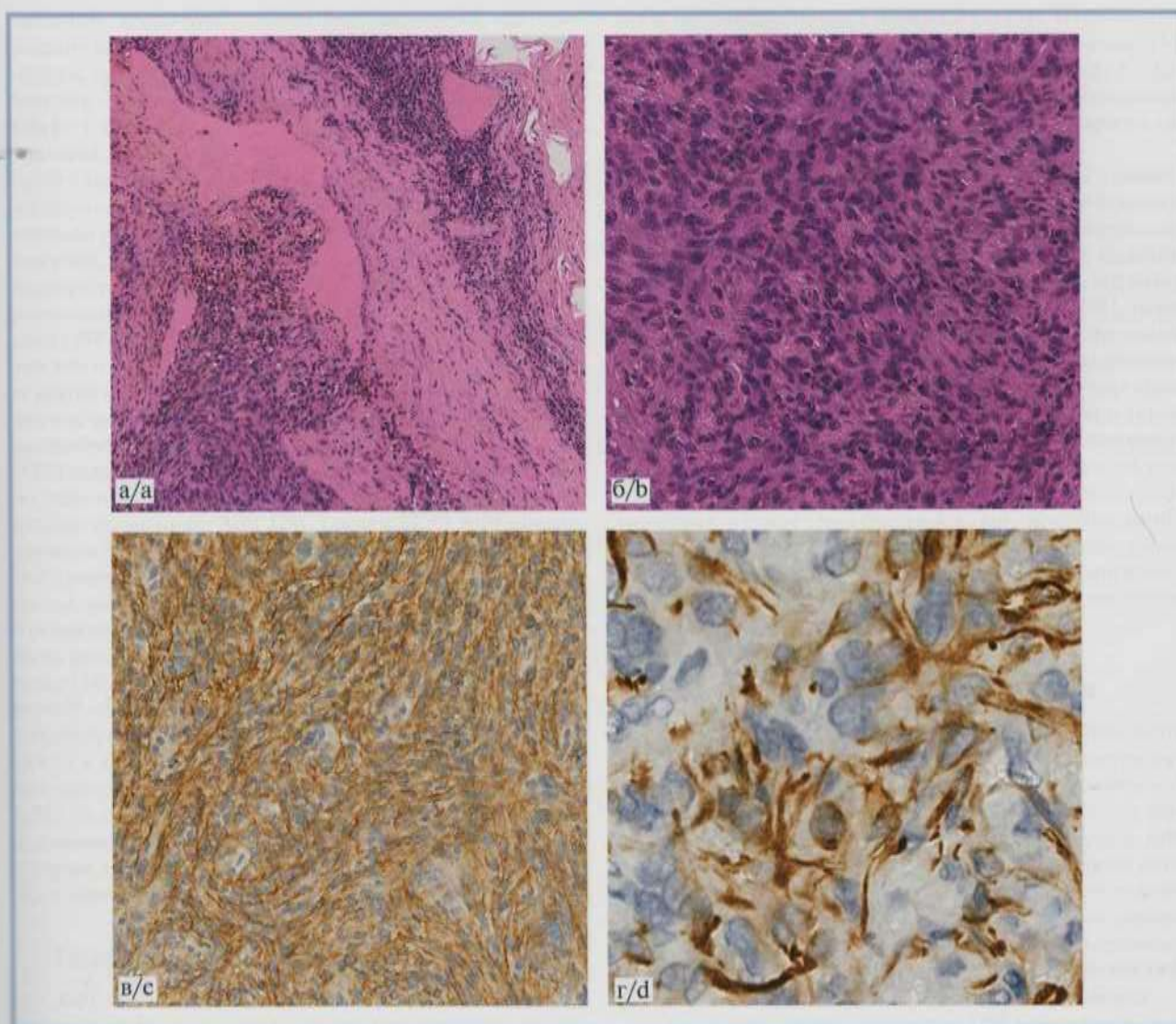


Рис. 1. Микроскопическая и иммуногистохимическая картина наблюдения №1.

а — микропрепарат: видны фиброзная псевдокапсула, перифокальный лимфоидный инфильтрат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — увеличенное изображение микропрепарата, видны веретеновидные клетки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$; в — иммуногистохимическая реакция с CD99, $\times 300$; г — иммуногистохимическая реакция с Desmin, $\times 400$.

Fig. 1. Microscopic and immunohistochemical pattern of Case One.

а — a micro specimen: a fibrous pseudocapsule, perifocal lymphoid infiltrate, H&E, $\times 200$; б — a magnified image on the micro specimen: spindle cells; H&E, $\times 300$; в — immunohistochemistry with CD99, $\times 300$; д — immunohistochemistry with desmin, $\times 400$.

верхность среза блестящая, желто-коричневого или белого цвета с множественными очагами кровоизлияний [1, 3, 12].

Гистологическое описание

Микроскопически опухоли дольчатые или мультинокулярные, отграниченные от окружающих тканей толстой фиброзной псевдокапсулой. Они характеризуются четырьмя основными морфологическими компонентами, которые могут сочетаться в различных пропорциях:

- 1) солидные узлы клеток различной морфологии (овоидные, эпителиоидные, веретеновидные) со средним количеством эозинофильной цитоплазмы и везикулярными ядрами;
- 2) полости, заполненные кровью и выстланные опухолевыми клетками;

3) депозиты гемосидерина;

4) плотный перикапсулярный лимфоплазмочитарный инфильтрат с формированием герминативных центров.

Будучи типичными, эти признаки, однако, не встречаются во всех без исключения случаях АФГ. Приблизительно в трети случаев отсутствуют кистозные полости, заполненные кровью [11, 24], а воспалительный инфильтрат отсутствует в 20% случаев [1, 3]. Таким образом, наиболее постоянным признаком являются пласты или короткие пучки клеток вышеописанной разнообразной морфологии [12]. При этом описаны случаи, когда опухоль была представлена исключительно пучками веретеновидных клеток и не имела ни одной из трех других характерных черт [25]. Иногда обнаруживаются атипичные фигуры митоза, но в целом они являются редкой находкой. При этом клеточная атипия и увеличенное число фигур

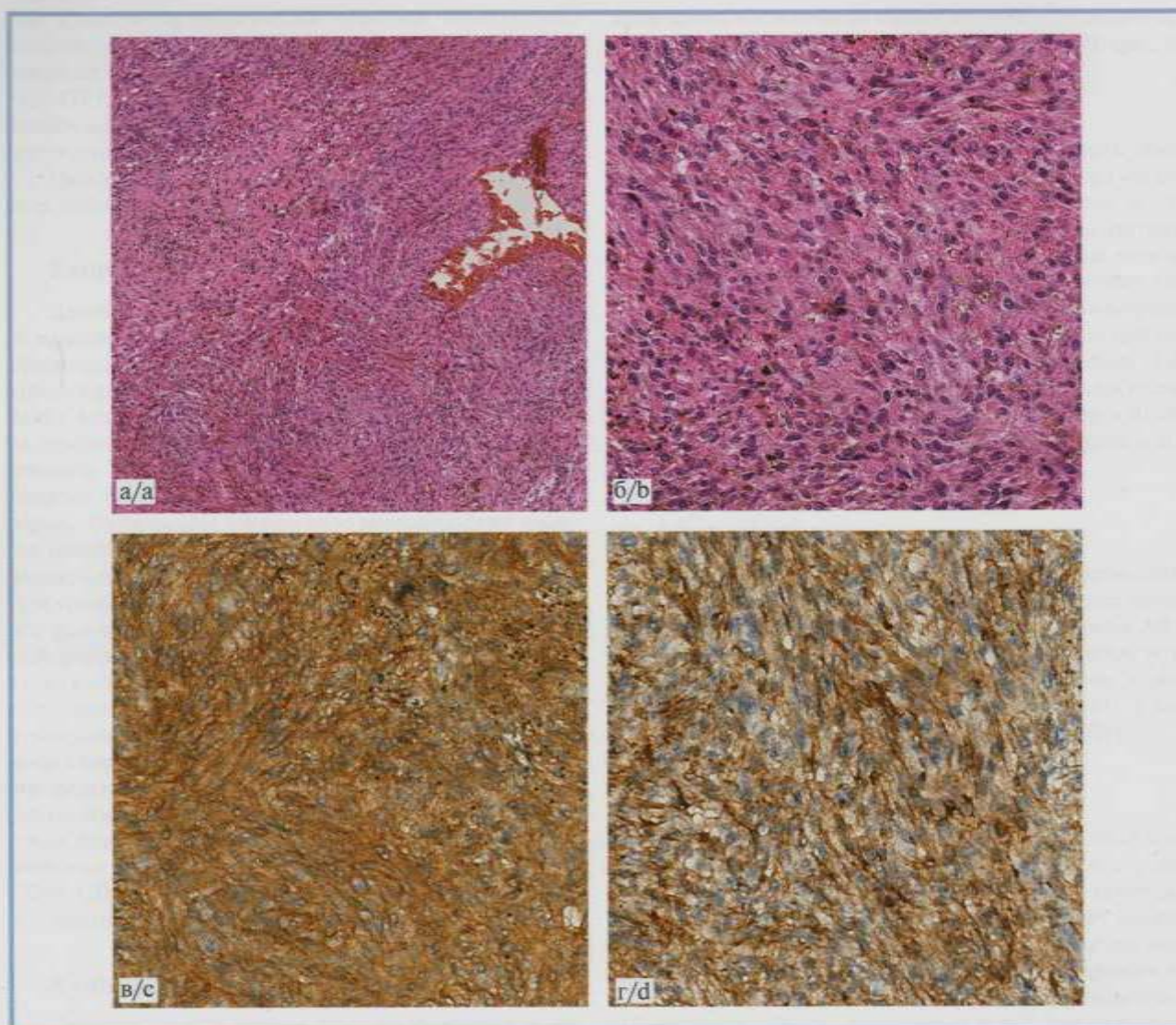


Рис. 2. Микроскопическая и иммуногистохимическая картина наблюдения №2.

а — микропрепарат: видны кистозные полости, заполненные кровью, депозиты гемосидерина, окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; б — увеличенное изображение микропрепарата, видны веретеновидные клетки, депозиты гемосидерина, окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$; в — иммуногистохимическая реакция с CD99, $\times 300$; г — иммуногистохимическая реакция с Desmin, $\times 300$.

Fig. 2. Microscopic and immunohistochemical pattern of Case Two.

а — a micro specimen: cystic cavities filled with blood, H&E; $\times 150$; б — a magnified image on the micro specimen: spindle cells, hemosiderin deposits. H&E, $\times 300$; в — immunohistochemistry with CD99, $\times 300$; г — immunohistochemistry with desmin, $\times 300$.

митоза не коррелируют с плохим прогнозом [1]. Строма может быть миксоидной, склеротической или десмопластической [15]. Иногда АФГ представляет собой мелкокруглоклеточную опухоль, клетки которой имеют гиперхромные ядра и скудную эозинофильную цитоплазму [2]. Могут встречаться гигантские многоядерные клетки [24].

Иммуногистохимические признаки

Иммуногистохимические исследования в диагностике АФГ носят вспомогательный характер, так как не существует специфического набора маркеров, свойственных для этой опухоли [11, 12, 26]. В половине случаев обнаруживается экспрессия Desmin, EMA, CD99, CD68. При этом миеогенные маркеры (Myogenin, MyoD1), а также CD21, CD35, s100, HMB-45, PanCK, CD34, CD31 нехарактерны. Экспрессия

Ki-67 низкая. Лимфоидный инфильтрат, окружающий опухоль, состоит из В- и Т-лимфоцитов, среди которых встречаются рассеянные Desmin-положительные клетки [11].

В связи с отсутствием специфических иммуногистохимических маркеров в последние годы активно ведутся исследования, направленные на обнаружение новых молекул, экспрессия которых может использоваться для подтверждения диагноза АФГ. По данным А. Cheah и соавт. [27], в большинстве (82%) опухолей этого типа обнаруживается экспрессия ALK (исследование проводилось с использованием клонов антител D5F3, 5A4, ALK1, причем D5F3 и 5A4, дававшие положительную реакцию в 82 и 66,6% случаев соответственно, оказались чувствительнее, чем ALK1, реакция с которым была положительна только в 11% случаев). По мнению P. van Zwam и соавт. [28], выявление экспрессии ALK вместе с Desmin и EMA может использоваться для подтверждения диа-

гноза АФГ, кроме того, является более доступным, чем определение характерных для АФГ генетических перестроек. Однако, ориентируясь на экспрессию ALK, АФГ можно перепутать с воспалительной миофибробластической опухолью [27]. В работе L. Berklite и соавт. [29] в 85% АФГ была выявлена экспрессия SOX9, маркера, характерного для опухолей с хондронидной дифференцировкой, а также для других опухолей костей и мягких тканей (хондросаркома, синовиальная саркома, мезенхимальная хондросаркома, хондробластома, саркома Юинга) [30–33]. Авторы предполагают, что апрегуляция экспрессии SOX9 в АФГ обусловлена свойствами для данной опухоли генетическими перестройками (*EWSR1-CREB1*, *EWSR1-ATF1*, *FUS-ATF1*). Применение этого маркера может помочь дифференцировать АФГ от других мягкотканых опухолей с промежуточным потенциалом злокачественности, в том числе от воспалительной миофибробластической опухоли, для которой экспрессия SOX9 нехарактерна. При этом в аневризмальной фиброзной гистиоцитоме экспрессия SOX9 присутствует, однако снижена по сравнению с АФГ [29]. Также в 22,2% АФГ обнаруживается MUC4, но причины этого неясны, а использование этого маркера может привести к трудностям в дифференциальной диагностике с low-grade фибромиксоидной саркомой и склерозирующей эпителиоидной фибросаркомой, поэтому не рекомендуется авторами соответствующего исследования [34]. В работе J. Byers и соавт. [35] более чем в половине АФГ обнаружили белок PD-L1. PD-L1 (B7-H1) является регулятором иммунного ответа. Известно, что связывание PD-L1 с его рецептором PD-1 позволяет опухолям избегать иммунного ответа [36]. Применение ингибиторов PD-1/PD-L1 рассматривается как перспективное направление в лечении опухолей [37], что может быть особенно важно в случае АФГ, так как применение нехирургических методов в этом случае изучено недостаточно хорошо.

Генетические особенности

АФГ относится к опухолям, ассоциированным с транслокациями. Наиболее изучены три транслокации, характерные для данной опухоли: t(2;22) (q33;q12) (*EWSR1-CREB1*) [4, 6], t(12;22) (q13;q12) (*EWSR1-ATF1*) [5, 6, 7], t(12;16) (q13;p11) (*FUS-ATF1*) [8, 9]. Слияние генов *EWSR1-CREB1* является наиболее распространенной генетической перестройкой в АФГ, встречающейся в 90% опухолей [4]. Также описано наличие в АФГ слияния генов *EWSR1-CREM* [38]. На сегодняшний день считается, что тип химерного гена не коррелирует с клинической картиной, гистологическими и иммуногистохимическими характеристиками, прогнозом и ответом на терапию [39]. Показано лишь, что наличие слияния *EWSR1-ATF* свойственно АФГ висцеральной локализации [15].

Гены *EWSR1* и *FUS* кодируют многофункциональные белки, относящиеся к семейству РНК-связывающих белков FET. Они участвуют в регуляции экспрессии генов, поддержании целостности генома, процессинге и РНК и микроРНК [40]. Рearранжировки этих генов встречаются во многих опухолях, как мягкотканых, так и гемопозитических и эпителиальных, причем в некоторых генетические перестройки идентичны характерным для АФГ. Так, в светлоклеточной саркоме и в злокачественной гастроинтестинальной нейроэндокринной опухоли выявляются химерные гены *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1*, в первичной легочной миксоидной саркоме — *EWSR1-CREB1*, а в некоторых светлоклеточных карциномах, миеоэпителиальных опухолях мо-

жет встречаться слияние *EWSR1-CREM* [41]. В гиалинизирующей светлоклеточной карциноме слюнных желез [42] и ангиосаркоме [43] указано на слияние *EWSR1-ATF1*. Химерный ген *FUS-ATF1* описан в некоторых злокачественных мезотелиомах [44]. При этом эти опухоли, как правило, гистологически и клинически отличны от АФГ.

Как уже было сказано, в АФГ обнаружена экспрессия ALK, которая является рецепторной тирозинкиназой из суперсемейства инсулинового рецептора. Кодированный ее ген *ALK* расположен на хромосоме 2p23 [27]. Слияния *ALK* с другими генами встречаются в различных опухолях: анапластической крупноклеточной лимфоме [45], некоторых легочных аденокарциномах [46], воспалительной миофибробластической опухоли [47, 48], эпителиоидной фиброзной гистиоцитоме [49]. Во всех этих случаях образуются продукты химерных генов с конститутивно активным тирозинкиназным доменом. Однако в исследовании A. Cheah и соавт. [27] в АФГ не удалось обнаружить рearранжировку с участием *ALK* или увеличение числа копий этого гена, в связи с чем было высказано предположение, что *ALK* регулируется продуктами химерных генов, характерных для этой опухоли. Предполагается, что ингибиторы ALK могут рассматриваться как перспективные препараты для терапии АФГ.

Дифференциальная диагностика

Важно понимать, что единственной постоянной чертой АФГ, как уже было сказано, являются пласты клеток различной морфологии (чаще овоидных или веретеновидных), а такие характерные признаки, как псевдокапсула и лимфоцитарный инфильтрат, могут отсутствовать. АФГ приходится дифференцировать от широкого спектра патологических процессов: от реактивных изменений (например, гранулем) до доброкачественных и злокачественных опухолей [12]. Нозологии, с которыми чаще всего приходится дифференцировать АФГ, и параметры, важные для дифференциальной диагностики, представлены в таблице.

Другое заболевание, с которым АФГ может иметь сходство, — это саркома Юинга. АФГ может состоять из мелких округлых клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, кроме того, для обеих опухолей характерны экспрессия CD99 и наличие рearранжировки гена *EWSR1*. Тем не менее саркому Юинга можно отличить от АФГ по экспрессии Nkx-2.2, FLI1, ERG [53–55], кроме того, для нее свойственны другие гены-партнеры *EWSR1*. Светлоклеточная саркома мягких тканей, как и АФГ, может поражать нижние конечности и встречается в сходной возрастной группе. Она представлена солидными гнездами униформных овоидных или веретеновидных клеток, разделенных фиброзными септами, в связи с чем может иметь морфологическое сходство с АФГ. Кроме того, она, как уже было сказано, иногда имеет характерные для АФГ генетические перестройки. Однако для светлоклеточной саркомы характерны экспрессия s100, HMB-45, Melan-A, MITF-M и активация сигнального пути MITF [7, 56, 57]. Миеоэпителиальные опухоли, как и АФГ, поражают детей и молодых людей и локализуются на конечностях, голове, шее и туловище. Ретикулярный паттерн и экспрессия EMA также придают им сходство с АФГ, однако миеоэпителиальные опухоли могут также формировать протоковые и трубчатые структуры и хондромиксоидную строму и экспрессировать PanCK, s100, SMA, CD10 и Calponin, что нехарактерно для АФГ. Генетические перестройки с участии-

Патология, наиболее часто требующая дифференциальной диагностики с АФГ

Патология	Полости, заполненные кровью, депозиты гемосидерина	Периферический лимфоплазмочитарный инфильтрат	Псевдокапсула	Глубина расположения	ИГХ	Ссылки на литературу
АФГ	+	+	+	Поверхностно без связи с кожей	Desmin+ EMA+ CD99+ CD68+ ALK+ SOX9+	[1, 3, 11, 12, 24, 26, 27, 29]
Рабдомиосаркома	—	—	— Инвазивный рост	Глубоко в мягких тканях	Desmin+ Myogenin+ MyoD1+	[12]
Аневризмальная доброкачественная фиброзная гистиоцитома (дерматофиброма)	+	—	—	В дерме	Desmin-	[12, 50, 51]
Саркома Капоши	+	—	—	В дерме	HHV8+ CD34+	[12, 52]
Воспалительная миеофибробластическая опухоль	—	— + (лимфоцитарная инфильтрация располагается диффузно в опухолевой ткани)	—	В мягких тканях брюшной полости, легких, средостении и др.	ALK+	[1, 3, 27]

ем EWSR1 в миеоэпителиальных опухолях, как правило, затрагивают несвойственные для АФГ гены-партнеры [12]. Экспрессия ALK [27], затрудняющая дифференцирование АФГ от воспалительной миеофибробластической опухоли, может также привести к трудностям в дифференциальной диагностике АФГ и эпителиоидной фиброзной гистиоцитомы, как и экспрессия EMA [58], однако последняя, как правило, располагается поверхностнее (в поверхностных слоях дермы), не имеет псевдокапсулы, периферического лимфоплазмочитарного инфильтрата и полостей, заполненных кровью. Для этой солидной опухоли характерны миеоморфные полигональные клетки с овоидными везикулярными ядрами (могут встречаться многоядерные формы клеток) и эозинофильной или амфифильной цитоплазмой.

Отдельную трудность представляет собой дифференциальная диагностика АФГ и метастатического поражения. Лимфоплазмочитарная манжета вокруг опухоли может придавать ей сходство с метастатическим поражением лимфатических узлов, однако в АФГ скопление лимфоидных клеток представлено произвольно расположенными герминативными центрами без признаков обычной для лимфатических узлов архитектоники (субкапсулярные и медуллярные синусы). Локализация АФГ в легких, головном мозге и других опухолях также может напоминать метастатическое поражение и требует тщательной диагностики для поиска первичной опухоли [12].

Заключение

В настоящей статье представлены два клинических случая АФГ у детей 12 и 14 лет, что соответствует возрастной группе, в которой наиболее часто встречается данная опухоль. В обоих случаях опухоль располагалась на конечностях, что также типично для АФГ. Важно помнить, из-за того, что АФГ может иметь сходство с широким спектром нозологий, для достоверной диагностики данной опухоли требуется применение иммуногистохимических маркеров, количество которых в последние годы увеличивается (в диагностическую панель должны быть включены Desmin, EMA, CD99, CD68, ALK, SOX9, Myogenin, MyoD1, CD34, HHV8), а в некоторых случаях также молекулярно-генетического исследования для выявления характерных для АФГ транслокаций. Интересно отметить, что в наблюдении №2 опухолевому процессу сопутствовал тромбоцитоз, при этом уровень тромбоцитов снизился после резекции опухоли. Изучение патогенеза системных явлений при АФГ, в том числе роль синтеза IL-6 клетками опухоли, помимо своей диагностической значимости при сопоставлении морфологической картины с клинической, может оказать влияние на разработку новых методов лечения в дополнение к принятому сейчас хирургическому подходу.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Costa MJ, Weiss SW. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. A follow-up study of 108 cases with evaluation of possible histologic predictors of outcome. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(12):1126-1132.
- Fanburg-Smith JC, Miettinen M. Angiomatoid «malignant» fibrous histiocytoma: a clinicopathologic study of 158 cases and further exploration of the myoid phenotype. *Hum Pathol.* 1999;30(11):1336-1343. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(99\)90065-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(99)90065-5)
- Enzinger FM. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: a distinct fibrohistiocytic tumor of children and young adults simulating a vascular neoplasm. *Cancer.* 1979;44(6):2147-2157. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197912\)44:6<2147::aid-cnrcr2820440627>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197912)44:6<2147::aid-cnrcr2820440627>3.0.co;2-8)
- Antonescu CR, Dal Cin P, Nafa K, Teot LA, Surti U, Fletcher CD, Ladanyi M. EWSR1-CREB1 is the predominant gene fusion

- in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(12):1051-1060. <https://doi.org/10.1002/gcc.20491>
5. Dunham C, Hussong J, Seiff M, Pfeifer J, Perry A. Primary intracerebral angiomatoid fibrous histiocytoma: report of a case with a t(12;22)(q13;q12) causing type 1 fusion of the EWS and ATF-1 genes. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(3):478-484. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181453451>
 6. Rossi S, Szuhai K, Ijszeng M, Tanke HJ, Zanatta L, Sciort R, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hogendoorn PC. EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 fusion genes in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(24):7322-7328. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1744>
 7. Hallor KH, Micci F, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Bacchini P, Mandahl N, Mertens F, Panagopoulos I. Fusion genes in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Cancer Lett*. 2007;251(1):158-163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.11.014>
 8. Raddaoui E, Donner LR, Panagopoulos I. Fusion of the FUS and ATF1 genes in a large, deep-seated angiomatoid fibrous histiocytoma. *Diagn Mol Pathol*. 2002;11(3):157-162. <https://doi.org/10.1097/00019606-200209000-00006>
 9. Waters BL, Panagopoulos I, Allen EF. Genetic characterization of angiomatoid fibrous histiocytoma identifies fusion of the FUS and ATF-1 genes induced by a chromosomal translocation involving bands 12q13 and 16p11. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000;121(2):109-116. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(00\)00237-5](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(00)00237-5)
 10. Bauer A, Jackson B, Marner E, Gilbertson-Dahdal D. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep*. 2012;6(11):8-15. <https://doi.org/10.3941/jrcr.v6i11.932>
 11. Fanburg-Smith JC, Cin PD. Tumors of uncertain differentiation: angiomatoid fibrous histiocytoma. In: *World Health Organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC; 2002;194-5. Lyon: IARC.
 12. Thway K, Fisher C. Angiomatoid fibrous histiocytoma: the current status of pathology and genetics. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):674-682. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0234-RA>
 13. Ding J, Zhou G, Dong Y, Li X, Wang L, Guo B, Gao C, Xu S, Wang F, Sun T. Angiomatoid fibrous histiocytoma in the spinal canal of T3-T4: a case report and literature review. *Br J Neurosurg*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1854686>
 14. Wang Z, Zhang L, Ren L, Zhang L, Ren L, Liu D, Du J, Zhang M, Lou G, Song Y, Wang Y, Wu C, Han G. Distinct clinicopathological features of pulmonary primary angiomatoid fibrous histiocytoma: A report of four new cases and review of the literature. *Thorac Cancer*. 2021;12(3):314-323. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13727>
 15. Chen G, Folpe AL, Colby TV, Chen G, Folpe AL, Colby TV, Sittampalam K, Patey M, Chen MG, Chan JK. Angiomatoid fibrous histiocytoma: unusual sites and unusual morphology. *Mod Pathol*. 2011;24(12):1560-1570. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.126>
 16. Fletcher CD. Angiomatoid «malignant fibrous histiocytoma»: an immunohistochemical study indicative of myoid differentiation. *Hum Pathol*. 1991;22(6):563-568. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(91\)90233-f](https://doi.org/10.1016/0046-8177(91)90233-f)
 17. Mangham DC, Williams A, Lalam RK, Brundler MA, Leahy MG, Cool WP. Angiomatoid fibrous histiocytoma of bone: a calcifying sclerosing variant mimicking osteosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(2):279-285. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181cb4017>
 18. Bruehl FK, Cooper KL, Kilpatrick SE, et al. Intramammary angiomatoid fibrous histiocytoma, a rare EWSR1 rearranged mesenchymal neoplasm in a previously unreported anatomic location with review of the Cleveland Clinic experience. *Case Rep Pathol*. 2019;2019:9012878. <https://doi.org/10.1155/2019/9012878>
 19. Khan IS, Quirk CH, Jain S, et al. Primary adrenal angiomatoid fibrous histiocytoma with novel EWSR1-ATF1 gene fusion exon-exon breakpoint. *Pediatr Dev Pathol*. 2019;22(5):472-474. <https://doi.org/10.1177/1093526619830287>
 20. Bouma W, Koning KJ, Suurmeijer AJH, Slebos DJ, Mariani MA, Klinkenberg TJ. Hybrid bronchoscopic and surgical resection of endotracheal angiomatoid fibrous histiocytoma. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):48. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0861-7>
 21. Akiyama M, Yamaoka M, Mikami-Terao Y, Yokoi K, Inoue T, Hiramatsu T, Ashizuka S, Yoshizawa J, Katagi H, Ikegami M, Ida H, Nakazawa A, Okita H, Matsumoto K. Paraneoplastic syndrome of angiomatoid fibrous histiocytoma May Be Caused by EWSR1-CREB1 fusion-induced excessive interleukin-6 production. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(7):554-559. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000390>
 22. Potter SL, Quintanilla NM, Johnston DK, Naik-Mathuria B, Venkatramani R. Therapeutic response of metastatic angiomatoid fibrous histiocytoma carrying EWSR1-CREB1 fusion to the interleukin-6 receptor antibody tocilizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(10):e27291. <https://doi.org/10.1002/pbc.27291>
 23. Morgan LM, Miller ER, Raj AB, Coventry SC, Elster JD. Angiomatoid fibrous histiocytoma with paraneoplastic platelet storage pool deficiency. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20162065. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2065>
 24. Kao YC, Lan J, Tai HC, Li CF, Liu KW, Tsai JW, Fang FM, Yu SC, Huang HY. Angiomatoid fibrous histiocytoma: clinicopathological and molecular characterisation with emphasis on variant histomorphology. *J Clin Pathol*. 2014;67(3):210-215. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201857>
 25. Thway K, Strauss DC, Wren D, Fisher C. 'Pure' spindle cell variant of angiomatoid fibrous histiocytoma, lacking classic histologic features. *Pathol Res Pract*. 2016;212(11):1081-1084. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.08.015>
 26. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: Chan JK, Cheuk W, Shimizu M. 2013.
 27. Cheah AL, Zou Y, Lanigan C, Billings SD, Rubin BP, Hornick JL, Goldblum JR. ALK expression in angiomatoid fibrous histiocytoma: a potential diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(1):93-101. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001103>
 28. Van Zwam P, Mentzel T, Flucke U. ALK expression in angiomatoid fibrous histiocytoma: confirmation of the findings of Cheah et al. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(8):1156. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001263>
 29. Berklite L, John I, Ranganathan S, Parafioriti A, Alaggio R. SOX9 Immunohistochemistry in the distinction of angiomatoid fibrous histiocytoma from histologic mimics: diagnostic utility and pitfalls. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020;28(8):635-640. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000809>
 30. Cajarba MM, Jianhua Luo, Goodman MA, Fuhrer KA, Rao UN. Sox9 expression is not limited to chondroid neoplasms: variable occurrence in other soft tissue and bone tumors with frequent expression by synovial sarcomas. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(5):319-323. <https://doi.org/10.1177/1066896910367650>
 31. Wehrli BM, Huang W, De Crombrughe B, Ayala AG, Czerniak B. Sox9, a master regulator of chondrogenesis, distinguishes mesenchymal chondrosarcoma from other small blue round cell tumors. *Hum Pathol*. 2003;34(3):263-269. <https://doi.org/10.1053/hupa.2003.41>
 32. Li J, Shen J, Wang K, Hornicek F, Duan Z. The roles of sox family genes in sarcoma. *Curr Drug Targets*. 2016;17(15):1761-1772. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160502145311>

33. Zhu H, Tang J, Tang M, Cai H. Upregulation of SOX9 in osteosarcoma and its association with tumor progression and patients' prognosis. *Diagn Pathol*. 2013;8:183. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-183>
34. Abrahão-Machado LF, Bacchi LM, Fernandes IL, Costa FD, Bacchi CE. MUC4 expression in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020;28(8):641-645. <https://doi.org/10.1097/PAL.0000000000000816>
35. Byers J, Yin H, Rytting H, Logan S, He M, Yu Z, Wang D, Warren M, Mangray S, Dehner LP, Zhou S. PD-L1 expression in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Sci Rep*. 2021;11(1):2183. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81746-y>
36. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793-800. Correction in *Nat Med*. 2002;8(9):1039. <https://doi.org/10.1038/nm730>
37. Büttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ, Dietel M, Longshore JW, López-Ríos F, et al. Programmed death-ligand immunohistochemistry testing: A review of analytical assays and clinical implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3867-3876. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7642>
38. Yoshida A, Wakai S, Ryo E, Miyata K, Miyazawa M, Yoshida KI, Motoi T, Ogawa C, Iwata S, Kobayashi E, Watanabe SI, Kawai A, Mori T, et al. Expanding the phenotypic spectrum of mesenchymal tumors harboring the EWSR1-CREM fusion. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(12):1622-1630. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001331>
39. Cironi L, Provero P, Riggi N, Janiszewska M, Suva D, Suva ML, Kindler V, Stamenkovic I. Epigenetic features of human mesenchymal stem cells determine their permissiveness for induction of relevant transcriptional changes by SYT-SSX1. *PLoS One*. 2009;4(11):e7904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007904>
40. Andersson MK, Ståhlberg A, Arvidsson Y, Olofsson A, Semb H, Stenman G, Nilsson O, Aman P. The multifunctional FUS, EWS and TAF15 proto-oncoproteins show cell type-specific expression patterns and involvement in cell spreading and stress response. *BMC Cell Biol*. 2008;9:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-9-37>
41. Thway K, Fisher C. Mesenchymal tumors with EWSR1 gene rearrangements. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(1):165-190. <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.10.007>
42. Antonescu CR, Katabi N, Zhang L, Sung YS, Seethala RR, Jordan RC, Perez-Ordóñez B, Have C, Asa SL, et al. EWSR1-ATF1 fusion is a novel and consistent finding in hyalinizing clear-cell carcinoma of salivary gland. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(7):559-570. <https://doi.org/10.1002/gcc.20881>
43. Gru AA, Becker N, Pfeifer JD. Angiosarcoma of the parotid gland with a t(12;22) translocation creating a EWSR1-ATF1 fusion: a diagnostic dilemma. *J Clin Pathol*. 2013;66(5):452-454. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201433>
44. Desmeules P, Joubert P, Zhang L, Al-Ahmadie HA, Fletcher CD, Vukiani E, Delair DF, Rekhman N, Ladanyi M, Travis WD, Antonescu CR. A subset of malignant mesotheliomas in young adults are associated with recurrent EWSR1/FUS-ATF1 fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):980-988. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000864>
45. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, Look AT. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281-4. Correction in *Science*. 1995;267(5196):316-317. <https://doi.org/10.1126/science.8122112>
46. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, 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>
47. Chan JK, Cheuk W, Shimizu M. Anaplastic lymphoma kinase expression in inflammatory pseudotumors. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(6):761-768. <https://doi.org/10.1097/00000478-200106000-00007>
48. Coffin CM, Patel A, Perkins S, Elenitoba-Johnson KS, Perlman E, Griffin CA. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod Pathol*. 2001;14(6):569-576. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880352>
49. Dickson BC, Swanson D, Charames GS, Fletcher CD, Hornick JL. Epithelioid fibrous histiocytoma: molecular characterization of ALK fusion partners in 23 cases. *Mod Pathol*. 2018;31(5):753-762. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.191>
50. Antony A, Kiran CM, Phansalkar M, Jothi C, Jayakar J. Aneurysmal variant of fibrous histiocytoma - a rare entity known for recurrence. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):08-9. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26524.10080>
51. Liu S, Lozeau D. Giant aneurysmal benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma). *J Cutan Pathol*. 2018;45(10):774-776. <https://doi.org/10.1111/cup.13314>
52. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PC, Mertens F, eds. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC; 2013.
53. Folpe AL, Goldblum JR, Rubin BP, Shehata BM, Liu W, Dei Tos AP, Weiss SW. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(8):1025-1033. #
54. Machado I, Yoshida A, Morales MGN, Abrahão-Machado LF, Navarro S, Cruz J, Laverna J, Parafioriti A, Picci P, Lombart-Bosch A. Review with novel markers facilitates precise categorization of 41 cases of diagnostically challenging, «undifferentiated small round cell tumors». A clinicopathologic, immunophenotypic and molecular analysis. *Ann Diagn Pathol*. 2018;34:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.11.011>
55. Wang WL, Patel NR, Caragea M, Hogendoorn PC, López-Terrada D, Hornick JL, Lazar AJ. Expression of ERG, an Ets family transcription factor, identifies ERG-rearranged Ewing sarcoma. *Mod Pathol*. 2012;25(10):1378-1383. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.97>
56. Leu HJ, Makek M. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. *Virchows Arch A*. 1982;395(1):99-107.
57. Weinreb I, Rubin BP, Goldblum JR. Pleomorphic angiomatoid fibrous histiocytoma: a case confirmed by fluorescence in situ hybridization analysis for EWSR1 rearrangement. *J Cutan Pathol*. 2008;35(9):855-860. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2007.00908.x>
58. Doyle LA, Fletcher CD. EMA positivity in epithelioid fibrous histiocytoma: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol*. 2011;38(9):697-703. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01747.x>

Поступила 19.04.2021

Received 19.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Первичная одонтогенная опухоль — новая нозологическая единица в классификации ВОЗ опухолей головы и шеи (2017)

© А.В. ЖУРАВЛЕВА¹, Е.Н. ПЛЕХАНОВА¹, А.В. МАКЕЕВ¹, С.В. ЯКОВЛЕВ¹, К.В. ОПАЛЕНОВ²,
О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ¹, О.З. ТОПОЛЬНИЦКИЙ¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлено наблюдение первичной одонтогенной опухоли нижней челюсти, редкого новообразования, недавно включенного в классификацию ВОЗ. Приведена ее клиническая, рентгенологическая, морфологическая и иммуногистохимическая характеристика.

Ключевые слова: первичная одонтогенная опухоль.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Журавлева А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9655-9383>

Плеханова Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8732-7174>

Макеев А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0987-2617>

Яковлев С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2501-8552>

Опаленов К.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9800-5947>

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

Топольницкий О.З. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-2553>

Автор, ответственный за переписку: Зайратьянц О.В. — e-mail: ovzair@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Журавлева А.В., Плеханова Е.Н., Макеев А.В., Яковлев С.В., Опаленов К.В., Зайратьянц О.В., Топольницкий О.З. Первичная одонтогенная опухоль — новая нозологическая единица в классификации ВОЗ опухолей головы и шеи (2017). *Архив патологии*. 2021;83(5):39–42. <https://doi.org/10.17116/patol20218305139>

Primordial odontogenic tumor is a new nosological entity in the 2017 WHO classification of Head and Neck Tumors

© A.V. ZHURAVLEVA¹, E.N. PLEKHANOVA¹, A.V. MAKEEV¹, S.V. YAKOVLEV¹, K.V. OPALENOV², O.V. ZAYRATYANTS¹,
O.Z. TOPOLNITSKY¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Bakhrushin Brothers City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper describes a case of primordial odontogenic tumor of the mandible, a rare neoplasm that has been recently included into the WHO classification. It presents its clinical, radiological, morphological, and immunohistochemical characteristics.

Keywords: primordial odontogenic tumor.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zhuravleva A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9655-9383>

Plekhanova E.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8732-7174>

Makeev A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0987-2617>

Yakovlev S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2501-8552>

Opalenov K.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9800-5947>

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

Topolnitsky O.Z. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-2553>

Corresponding author: Zayratyants O.V. — e-mail: ovzair@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Zhuravleva AV, Plekhanova EN, Makeev AV, Yakovlev SV, Opalenov KV, Zayratyants OV, Topolnitsky OZ. Primordial odontogenic tumor is a new nosological entity in the 2017 WHO classification of Head and Neck Tumors. *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2021;83(5):39–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305139>

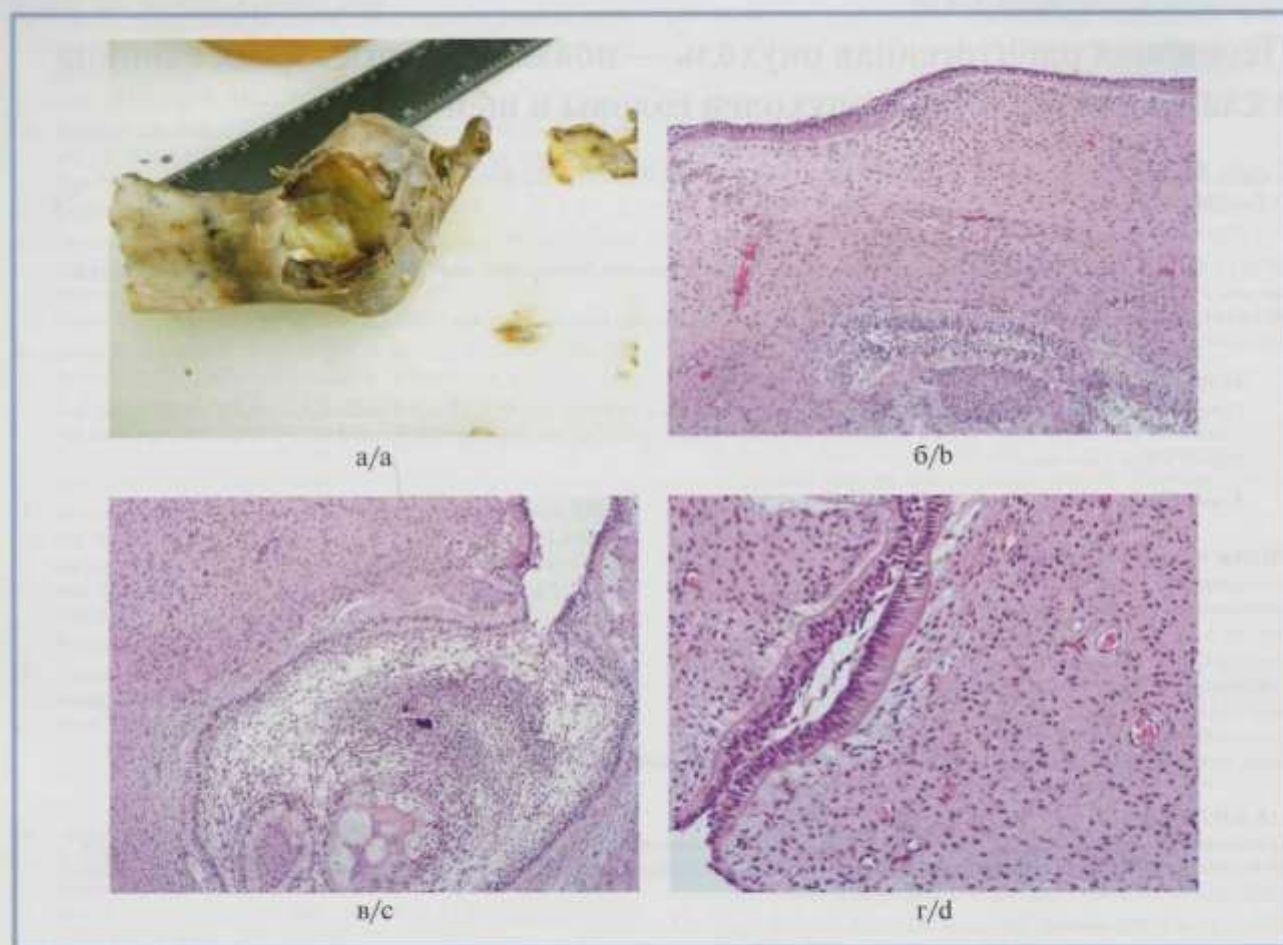


Рис. 1. Первичная одонтогенная опухоль, макро- и микроскопические особенности.

а — макропрепарат с опухолью (операционный материал); б, в — общий вид опухоли, г — характерный участок строения опухоли с покрывающим ее столбчатым или уплощенным эпителием; б—г — окраска гематоксилином и эозином, б — $\times 50$, в — $\times 100$, г — $\times 200$.

Fig. 1. Primordial odontogenic tumor: macro- and microscopic characteristics.

а — a gross specimen with a tumor (surgical material); б, в — a general view of the tumor; г — a characteristic part of the structure of a tumor with its covering columnar or flattened epithelium; а characteristic part of the structure of the tumor with a columnar or flattened epithelium; б—д — H&E; б — $\times 50$, в — $\times 100$, д — $\times 200$.

В 4-е издание Классификации ВОЗ опухолей головы и шеи 2017 г. в главу одонтогенных опухолей и опухолеподобных поражений челюстных костей было внесено много изменений, в частности введена новая нозологическая единица — первичная одонтогенная опухоль (ПОО) [1].

В связи с редкостью этого новообразования, трудностью его диагностики и отсутствием описания в отечественной литературе приводим собственное наблюдение ПОО.

Больная 14 лет обнаружила припухлость щеки области справа, и после обращения в клинику ей был установлен клинический диагноз: «новообразование нижней челюсти справа; амелобластома?» и произведена инцизионная биопсия новообразования. При исследовании биопсийного материала дано заключение: «одонтогенная миксома», в связи с чем выполнена частичная резекция нижней челюсти справа с нарушением ее непрерывности и одномоментной костной пластикой аутотрансплантатом.

При рентгенологическом исследовании в теле и ветви нижней челюсти справа определялось внутрикостное четко очерченное образование, связанное с ретинированным зубом 4.8 и вызывающее расширение кости и резорбцию корней у зуба 4.7.

Макроскопически операционный материал представлен фрагментом нижней челюсти с частью ее тела и ветви, с шаровидным утолщением размером $6 \times 4,5 \times 3,5$ см. На разрезах выявлена полость с сохраненной кортикальной пластинкой, заполненная тканью желтовато-белого цвета, эластической консистенции, легко отделяющейся от стенок и по структуре напоминающей плотный студень (рис. 1, а).

При микроскопическом исследовании опухоль состояла из рыхлой волокнистой ткани преимущественно с низкой клеточностью, содержащей переменное количество веретенообразных и звездчатых фибробластов, сходной с зубным сосочком (рис. 1, б, в). По периферии опухоль покрыта местами кубовидным, местами уплощенным эпителием с фокусами слабовыраженной лимфоидно-клеточной инфильтрации (рис. 1, г) и наличием единичных гигантских многоядерных клеток.

При иммуногистохимическом исследовании (рис. 2) в эпителиальном компоненте выявлена отчетливая экспрессия CK19, CK14, а в мезенхимальном — виментина и CD34 в эндотелии сосудов. Индекс Ki-67 низкий (менее 2%).

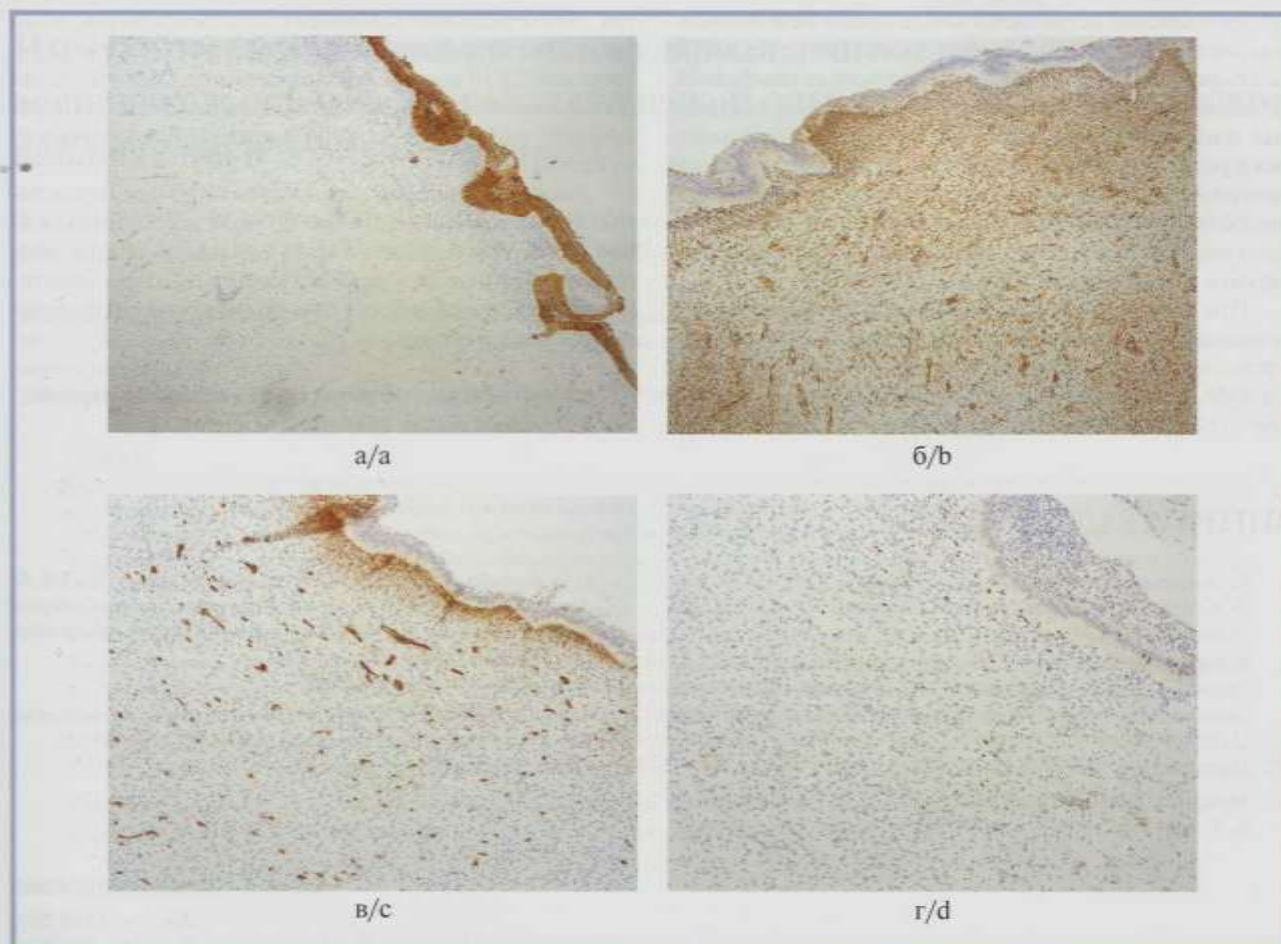


Рис. 2. Первичная одонтогенная опухоль, иммуногистохимические особенности.

а — выраженная экспрессия панцитокератинов (AE1/AE3) в эпителиальном компоненте опухоли; б — выраженная экспрессия виментина в мезенхимальном компоненте опухоли; в — экспрессия CD34 эндотелием сосудов; г — слабая экспрессия ядрами клеток опухоли Ki-67; ИГХ, а—г — $\times 100$.

Fig. 2. Primordial odontogenic tumor: immunohistochemical characteristics.

а — pronounced expression of pancytokeratins (AE1/AE3) in the epithelial component of the tumor; б — pronounced expression of vimentin in the mesenchymal component of the tumor; в — expression of CD34 by the vascular endothelium; г — weak Ki-67 expression by the tumor cell nuclei; IHC, а—д — $\times 100$.

На основании клинических данных, рентгенологического исследования, морфологических особенностей опухоли в операционном материале и иммуногистохимического профиля была диагностирована первичная одонтогенная опухоль и исключена одонтогенная миксома. Ошибка морфологической диагностики при исследовании инцизионной биопсии, как показал ее пересмотр, была связана с тем, что небольшой фрагмент опухоли был представлен только ее мезенхимальным компонентом, идентичным таковому в ПОО и одонтогенной миксоме.

ПОО состоит из мезенхимальной фибромиксоидной ткани с переменной клеточностью, окруженной по периферии столбчатым или уплощенным эпителием, напоминающим внутренний эпителий эмаливого органа. Опухоль расценивается как доброкачественная, на настоящий момент из 16 зарегистрированных случаев заболевания сообщений о рецидивах не поступало [1–4].

Впервые ПОО была описана в 2014 г. А. Mosqueda-Taylor и соавт. [3] и в 2017 г. включена ВОЗ в Классификацию опухолей головы и шеи в группу доброкачественных смешанных новообразований. Ее название свя-

зано с возможным развитием опухоли на ранних стадиях одонтогенеза.

Эпидемиологические исследования в этой области отсутствуют, так как это недавно описанная опухоль и на сегодняшний день зарегистрировано всего 16 случаев. Возраст пациентов колеблется в пределах 2–19 лет, при этом в среднем составляет 11,6 года, половая предрасположенность отсутствует. Локализация ПОО внутрикостная, преимущественно в задних отделах нижней челюсти; соотношение поражения нижней и верхней челюсти составляет 6:1. При рентгенологическом исследовании все случаи были связаны с ретинированным зубом (чаще всего нижним третьим моляром). Большинство ПОО протекают бессимптомно, но могут вызывать расширение кортикальной пластинки кости, смещение и резорбцию корней соседних зубов [1–4].

Макроскопически ПОО описывают как хорошо очерченное новообразование, состоящее из плотной ткани, иногда связанной с легко отделяющимся зубом. Гистологически для нее характерна рыхлая волокнистая ткань с минимальной продукцией коллагена. В некоторых участках

субэпителиально встречается конденсация мезенхимальных клеток. Характерной чертой опухоли является располагающийся по периферии, покрывающий ее столбчатый, кубовидный или уплощенный эпителий, местами окруженный тонкой фиброзной капсулой. Иногда в очаге поражения в результате инвагинации или тангенциального среза биоптата видны эпителиальные островки, напоминающие амелобластную фиброму. На сегодняшний день не обнаружено никаких признаков одонтобластической дифференцировки и образования дентина.

При иммуногистохимическом исследовании мезенхимальные клетки опухоли положительно окрашиваются в реакции с антителами к виментину, и отрицательно — к α -SMA, десмину, S100, а эндотелий ее сосудов экспрессирует CD34. Индекс Ki-67 не превышает нескольких процен-

тов. Эпителиальный компонент отличается выраженной экспрессией панцитокератинов (AE1/AE3), CK5 и CK14, тогда как CK19 выявляется непостоянно. С точки зрения молекулярной биологии ПОО расценивается как спорадическая опухоль без наличия характерных генетических мутаций [1–4].

Дифференциальная диагностика ПОО при патолого-анатомическом исследовании проводится с амелобластной фибромой и одонтогенной миксомой. Высокий риск ошибочного патолого-анатомического диагноза одонтогенной миксомы особенно при диагностических биопсиях небольшого объема.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. El-Naggar A, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. *WHO classification of head and neck tumours*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017;223–224.
2. Bologna-Molina R, Pereira-Prado V, Sánchez-Romero C, González-González R, Mosqueda-Taylor A. Primordial odontogenic tumor: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020; 25(3):388–394. <https://doi.org/10.4317/medoral.23432>
3. Mosqueda-Taylor A, Pires FR, Aguirre-Urizar JM, Carlos-Bregni R, de la Piedra-Garza JM, Martínez-Conde R, Martínez-Mata G, Carreño-Álvarez SJ, da Silveira HM, de Barros Dias BS, de Almeida OP. Primordial odontogenic tumour: clinicopathological analysis of six cases of a previously undescribed entity. *Histopathology*. 2014;65(5):606–612. <https://doi.org/10.1111/his.12451>
4. Slater LJ, Eftimie LF, Herford AS. Primordial odontogenic tumor: Report of a Case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(3):547–551. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.08.019>

Поступила 15.04.2021

Received 15.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Иммуногистохимическая и молекулярная диагностика воспалительной миофибробластической опухоли матки: клиническое наблюдение и обзор литературы

© С.З. САНАЯ¹, И.А. МАШНЕВА², Н.А. РЕДЬКИНА³, И.М. ТЕЛЕЖНИКОВА³, А.С. МАГНАЕВА³,
А.В. ТРЕГУБОВА³, А.В. АСАТУРОВА³, В.В. КОМЕТОВА³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМО) матки — редко встречаемые и трудно диагностируемые новообразования, поскольку морфологические признаки данной опухоли не являются специфичными и встречаются при других патологических изменениях. Кроме того, до недавнего времени не были выделены специфические маркеры ВМО и определены стандарты их диагностики. Однако в последние годы появляется все больше исследований, направленных на выявление характерных морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков для проведения дифференциальной диагностики ВМО. В последних работах, направленных на изучение ВМО, говорится об anaplastic lymphoma kinase — ALK (киназа анапластической лимфомы — ALK) как о потенциально достоверном маркере ВМО. В настоящем сообщении представлено клиническое наблюдение ВМО у 40-летней женщины, наблюдавшейся с дооперационным диагнозом «субсерозно-интерстициальный миоматозный узел больших размеров». Окончательно диагноз был поставлен с помощью анализа совокупности морфологических и иммуногистохимических признаков. Данный клинический случай с обзором литературы представлен для рассмотрения ALK как ключевого критерия в диагностике ВМО, а также зависимости последующего лечения от наличия ALK в исследуемых тканях.

Ключевые слова: киназа анапластической лимфомы, ALK, воспалительные миофибробластические опухоли, иммуногистохимическое исследование, опухоли матки, онкогинекология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Саная С.З. — <https://orcid.org/0000-0001-8289-3380>

Машнева И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5311-3362>

Редькина Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3056-6067>

Тележникова И.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1491-2882>

Магнаева А.С. — e-mail: alinamagnaeva03@gmail.com

Треугова А.В. — e-mail: a_tregubova@oparina4.ru

Асатулова А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Кометова В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

Автор, ответственный за переписку: Асатулова А.В. — e-mail: a_asaturova@oparina4.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Саная С.З., Машнева И.А., Редькина Н.А., Тележникова И.М., Магнаева А.С., Треугова А.В., Асатулова А.В., Кометова В.В. Иммуногистохимическая и молекулярная диагностика воспалительной миофибробластической опухоли матки: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Архив патологии*. 2021;83(5):43–48. <https://doi.org/10.17116/patol20218305143>

Immunohistochemical and molecular diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: a literature review and a clinical case

© S.Z. SANAYA¹, I.A. MATSNEVA², N.A. REDKINA³, I.M. TELEZHNIKOVA³, A.S. MAGNAEVA³, A.V. TREGUBOVA³,
A.V. ASATUROVA³, V.V. KOMETOVA³

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Inflammatory myofibroblastic tumors of the uterus (uIMT) are rare and difficult to diagnose neoplasms, since the morphological characteristics of this tumor are not specific and are found in other pathological changes. In addition, until recently, specific uIMT markers have not been identified and their diagnostic standards not defined. However, in recent years, there have been more and more studies aimed to identify characteristic morphological, immunohistochemical, and molecular genetic features for the differential diagnosis of uIMT. Recent papers studying uIMT indicate anaplastic lymphoma kinase (ALK) as a potentially reliable marker of uIMT. This communication describes a clinical case of uIMT in a 40-year-old woman who has been preoper-

atively diagnosed with a large subserous interstitial myomatous nodule. The final diagnosis was made, by analysing a combination of morphological and immunohistochemical signs. This clinical case with a literature review is indicated to consider ALK as a key criterion in the diagnosis of uMT, as well as the relationship between subsequent treatment and the presence of ALK in the studied tissues.

Keywords: anaplastic lymphoma kinase, ALK, inflammatory myofibroblastic tumors, immunohistochemical study, uterine tumors, gynecologic oncology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sanaya S.Z. — <https://orcid.org/0000-0001-8289-3380>

Matsneva I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5311-3362>

Magnaeva A.S. — e-mail: alinamagnaeva03@gmail.com

Redkina N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3056-6067>

Telezhnikova I.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1491-2882>

Tregubova A.V. — e-mail: a_tregubova@oparina4.ru

Asaturova A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Kometova V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

Corresponding author: Asaturova A.V. — e-mail: a_asaturova@oparina4.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sanaya SZ, Matsneva IA, Redkina NA, Telezhnikova IM, Magnaeva AS, Tregubova AV, Asaturova AV, Kometova VV. Immunohistochemical and molecular diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: clinical case and a literature review. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(5):43–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305143>

Воспалительные миофибропластические опухоли (ВМО) матки — мезенхимальные новообразования, как предполагают, миофибропластического происхождения, поражающие преимущественно женщин репродуктивного возраста [1–4]. С. Parra-Herran, С. Quick, В. Howitt и ряд других авторов показали, что ВМО является медленно растущей неоплазией с низким злокачественным потенциалом, не рецидивирующей и не дающей метастазов [2].

ВМО имеют 3 основные морфологические особенности: 1) миксоматозные изменения; 2) веретенообразное строение клеток; 3) признаки гиаиноза ткани.

Часто встречаемым морфологическим признаком ВМО является инфильтрация моноцитами и лимфоцитами, которая может быть диффузной или очаговой. Однако в отличие от злокачественных опухолей с подобной инфильтрацией ВМО не имеет других признаков злокачественности, таких как полиморфизм клеток, высокая митотическая активность, некрозы и др.

Дифференциальная диагностика ВМО проводится с гладкомышечными и эндометриальными стромальными опухолями. Гладкомышечные неоплазии встречаются намного чаще, чем ВМО, и, учитывая морфологическую схожесть, многие ВМО ошибочно диагностируются как лейомиомы, миксоидные лейомиосаркомы или гладкомышечные опухоли с неизвестным злокачественным потенциалом [5–8]. Следует учитывать, что некоторые стромальные эндометриальные саркомы также имеют миксоидный матрикс, ввиду чего необходимо также учитывать их при дифференциальной диагностике [1, 2].

Как и в других гладкомышечных мезенхимальных новообразованиях, в структуре ВМО при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании можно определить экспрессию CD10, маркеров гладкомышечных клеток (таких как desmin, h-caldesmon, SMA,) что приводит к трудностям при диагностике [1, 2]. Из этого следует, что важно найти ключевой маркер, специфичный для данной патологии, каким, по заключению Ю.Ю. Андреевой и соавт. [8], является киназа анапластической лимфомы (ALK).

Киназа анапластической лимфомы в диагностике ВМО

Экспрессия ALK при проведении ИГХ-исследования имеет высокую степень корреляции с возможным наличием транслокации в гене *ALK* по результатам FISH и РНК-секвенирования [1, 2, 4]. ALK может сливаться с трансмембранными доменами. Во 2-й хромосоме могут быть химерные гены, такие как *IGFBP5*, *THBS1*, *FN1*, *DES*, *TIMP3*, *DCTN1*, *SEC. 31*, *TPM3* и *PPP1CB*, способные к слиянию с *ALK*, при этом вызывая транслокацию [3–5, 7].

Анализ с помощью FISH-метода основывается на разрывах в отдельной модели, в которой *ALK*-перестройки приводят к расщеплению 3' (теломерного) и 5' (центромерного) сигналов. Редко можно встретить изолированные 3'- или 5' — сигналы (нефункциональные) [4]. Следует отметить следующее: сходие по своей структуре с *ALK* гены *IGFBP 5* и *FN1* расположены в той же хромосоме, что и *ALK* (2-я хромосома), и могут приводить к ложноотрицательным результатам при FISH-диагностике, хотя специфичность FISH достигает 100%, а чувствительность составляет около 75%. [7]. Тем не менее неудовлетворительное качество РНК-секвенирования может привести к отрицательным результатам. Кроме того, анализ может не включать химерные гены, которые являются новыми и еще не описаны.

Группой ученых Е. Cheek и соавт. [9] были зарегистрированы ALK-отрицательные ВМО, где морфологическая структура опухоли, совпадающая с ВМО, сопровождалась отрицательной экспрессией ALK по результатам ИГХ-исследования. РНК-секвенирование также не выявило каких-либо транслокаций (анализу подвергались гены *ETV6-NTRK3* и *TIMP3-RET*). Несмотря на результаты приведенных выше исследований, авторами был поставлен диагноз ВМО, что может служить доказательством ALK-отрицательных ВМО, а также примером ложноотрицательного результата секвенирования.

Терапия ВМО

Вопрос терапии ВМО остается дискуссионным в связи с ограниченным количеством диагностируемых опухолей. Е. Kwak и соавт. [10] брали за основу наличие ALK в тканях ВМО в качестве отправной точки для поиска возможной терапии. На примере лечения немелкоклеточного рака легкого, субстратом которого также является ALK, начали применять кризотиниб, являющийся АТФ-конкурентным ингибитором тирозинкиназы ALK первого поколения и обладающий доказанной эффективностью при лечении этого заболевания [10]. В результате такого лечения Р. Schöffski и соавт. показали, что частичный или полный ответ отмечался более чем у половины пациентов с ВМО и регистрировался уже в течение 1–2 мес [11, 12]. Ответ обычно наблюдался при сочетании кризотиниба, хирургической коррекции, лучевой и/или химиотерапии. Ингибиторы ALK второго поколения, такие как церитиниб и алектиниб, также были рекомендованы для пациентов с резистентным к терапии заболеванием [12].

J. Pickett и соавт. [13] описали клинический случай, когда первичный диагноз был «лейомиосаркома матки с метастазами в легкие», после чего в течение 5-летнего периода неоднократно диагностировали тазовые и абдоминальные рецидивы, что послужило поводом для пересмотра гистологических препаратов первичной опухоли с последующей реклассификацией опухоли на ALK-положительную ВМО.

Лечение кризотинибом в сочетании с церитинибом дало выраженный частичный ответ.

Клинический случай

В январе 2021 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им В.И. Кулакова» Минздрава России (далее — Центр) обратилась женщина 40 лет, основной жалобой которой являлись обильные менструации, приведшие к железодефицитной анемии. Из анамнеза известно, что данные жалобы впервые появились 2 года назад. Пациентке дважды выполняли раздельное диагностическое выскабливание с последующим гистологическим исследованием полученных соскобов, результаты которого не выявили патологических изменений, однако не были доступны для пересмотра авторами настоящей статьи.

По месту жительства женщина прошла полное клинико-инструментальное обследование, на основании которого был поставлен диагноз «интерстициальный миоматозный узел размером до 5 см». Для устранения симптомов, а также учитывая репродуктивный возраст, от хирургического лечения решено было отказаться в пользу консервативной терапии посредством приема препарата из группы КОК, содержащего 30 мкг эстрадиола и 3 мг дроспиренона. За 2 года приема положительной динамики не отмечалось, в связи с чем препарат был отменен в пользу препарата группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов улипристала ацетата. Замена терапии привела к незначительному снижению темпа роста опухоли, но не улучшила качество жизни пациентки, в связи с чем она обратилась за дополнительной медицинской помощью в Центр. Ультразвуковое исследование выявило интерстициальный субмукозный узел диаметром 5 см, а МРТ органов малого таза указывало на наличие миоматозного узла больших размеров 7,0×5,2×6,2 см, деформирующего полость матки.

Принимая во внимание длительность заболевания, анамнез пациентки, размеры миоматозного узла, было решено провести лапароскопическую миомэктомию с последующей гистероскопией и раздельным диагностическим выскабливанием. Операция прошла без технических трудностей, полученный материал был направлен на гистологическое исследование.

Макроскопическая картина опухоли была следующая: плотный, волокнистого строения, слоистой структуры, желтовато-серый узел размером 8×8×4 см. Микроскопически узел был представлен веретеновидными и ганглиоподобными клетками с низкой митотической активностью, с фокусами миксоматоза стромы, а также рассеянной лимфоидно-плазмочитарной инфильтрацией, без четких границ с миометрием. Визуализировались участки тесно расположенных вытянутых клеток с пучковой или муаровой архитектурой, среди этих структур отмечалось наличие очаговых воспалительных инфильтратов с преобладанием плазматических клеток и лимфоцитов (рис. 1).

С целью дополнительной верификации диагноза было проведено ИГХ-исследование: экспрессия Ki-67 (30-9, VENTANA) 5%; экспрессия p16 (CINtec p16, VENTANA): яркая диффузная позитивная реакция; экспрессия p53 (Bp53-11, VENTANA): слабая фокально-диффузная позитивная реакция (wild type pattern); экспрессия ALK

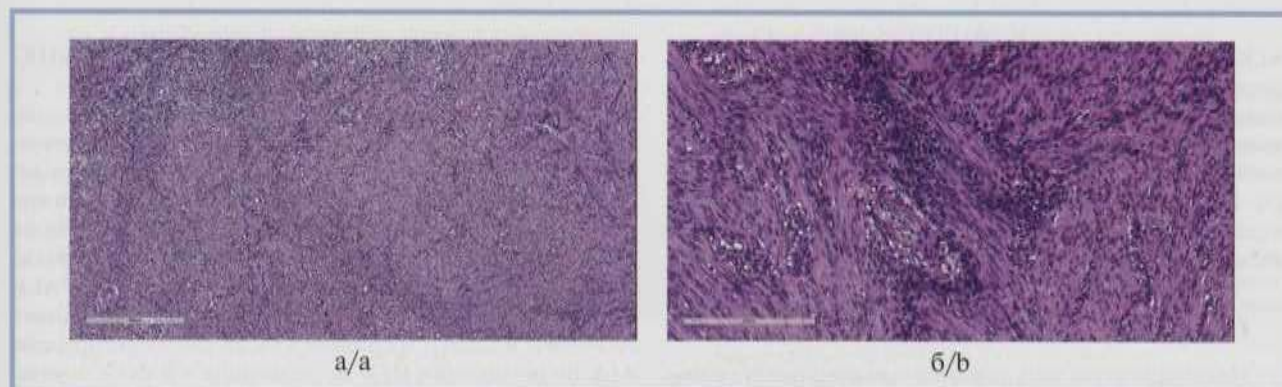


Рис. 1. Микроскопическая картина опухоли. Окраска гематоксилином и эозином.

а — разнонаправленные гладкомышечные волокна, ×100; б — очаговая лимфоидная инфильтрация, в том числе параваскулярная, ×200.

Fig. 1. The microscopic pattern of the removed tumor. H&E.

а — multidirectional smooth muscle fibers, ×100; б — focal lymphoid infiltration, including paravascular one, ×200.

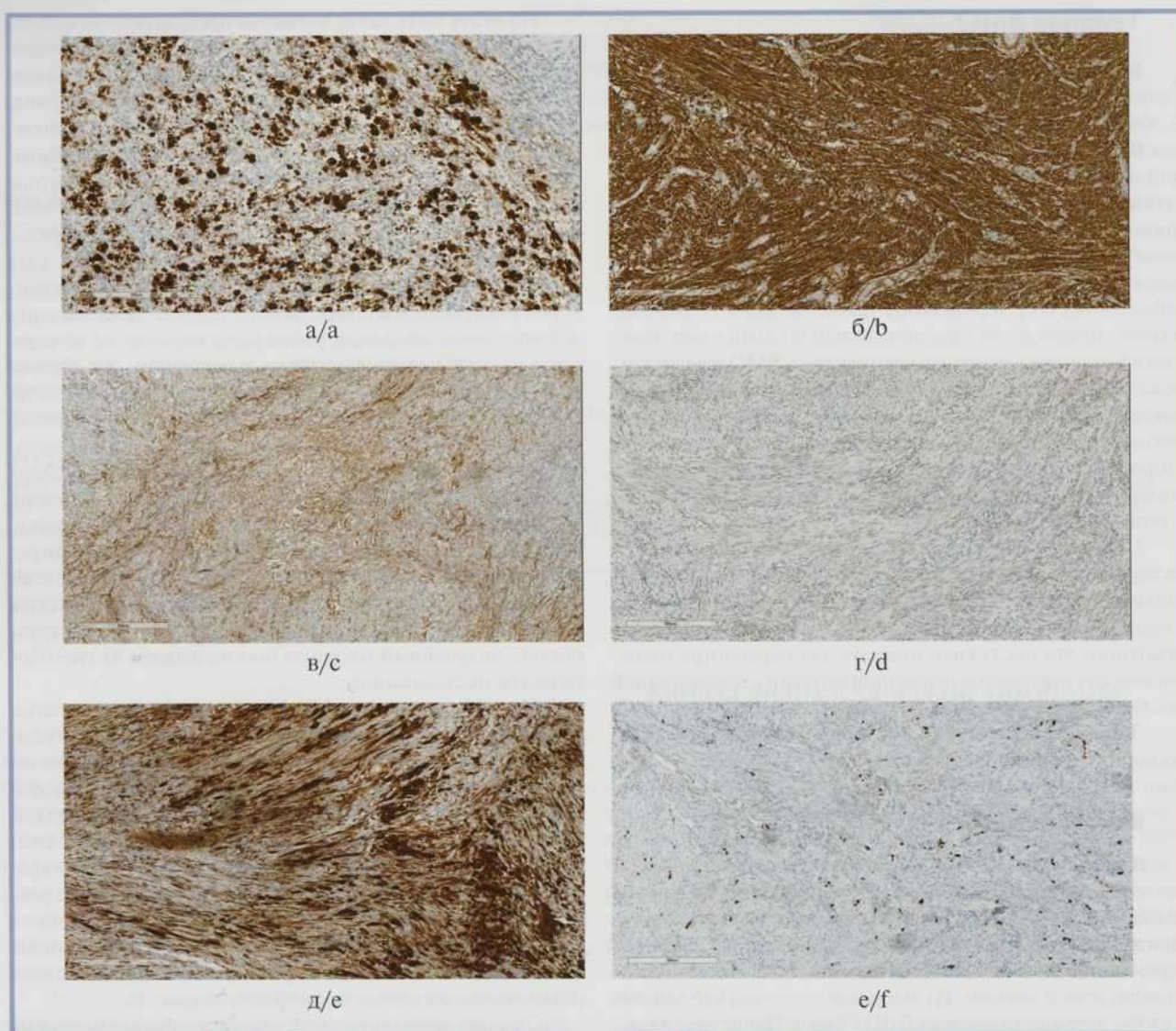


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование опухоли.

Экспрессия: а — ALK, б — desmin, в — CD10, г — p53, д — p16, е — Ki-67, ×200.

Fig. 2. Immunohistochemical examination of the tumor.

Expression: a — ALK, b — desmin, c — CD10, d — p53, e — p16, f — Ki-67, ×200.

(ALK-016 VENTANA): яркая позитивная экспрессия; экспрессия MART-1/melan A (A103, VENTANA): негативная реакция; экспрессия Melanosome (HMB45, VENTANA): негативная реакция; экспрессия CD 10 (SP676 VENTANA): слабая фокальная позитивная реакция; экспрессия Desmin (DE-R-11, VENTANA): позитивная реакция. Совокупность гистологической картины и результатов ИГХ-исследования послужила поводом для постановки диагноза ВМО (рис. 2).

Обсуждение

На сегодняшний день остаются достаточно актуальными вопросы диагностики ВМО и последующего лечения. Клинические случаи, описанные выше, показывают, насколько неспецифична клиника новообразований, а также как затруднительна диагностика не только по причине отсутствия четких критериев, но также за счет возможных

ошибок (в частности, касающихся особенностей РНК-секвенирования).

До начала определения экспрессии ALK точная диагностика ВМО была существенно затруднена из-за отсутствия патогномичных признаков. Само же обнаружение ALK как важного диагностического маркера можно считать диагностической удачей, так как ALK не является дифференциально-диагностическим маркером для других неопластических процессов в матке, помимо этого, ALK неспецифична для тканей органов малого таза. Однако N. Fuehrer и соавт. [3] привели в своей работе экспрессию ALK по результатам ИГХ-исследования в ВМО и показали, что экспрессия данного маркера является значимым диагностическим критерием.

Результаты исследования экспрессии ALK ИГХ-методом считаются положительными, если в цитоплазме или на мембранах веретенообразных клеток отмечается вы-

раженная или даже слабая экспрессия, локализованная либо диффузно, либо на определенном участке.

Ввиду того что наличие экспрессии ALK нетипично для опухолей органов малого таза, ряд авторов указывают на необходимость дообследования пациенток, в частности, для исключения легочной аденокарциномы или анапластической гигантоклеточной лимфомы, которые могут непосредственно метастазировать в органы малого таза [10, 12, 14].

Моделью для сравнения положительной или отрицательной реакции экспрессии ALK в тканях может служить окрашивание тканей аппендикса. По данным Норвежской ассоциации качества контроля ИГХ-исследования, легкое или умеренное окрашивание тканей демонстрируется в ганглиозных клетках мезентериального сплетения, в то время как отрицательная реакция наблюдается в слизистой оболочке аппендикса или в гладких мышцах, что показывает отрицательный результат экспрессии ALK в данных тканях [13, 14].

Существует множество антител, широко используемых при проведении ИГХ-исследования для выявления ALK. Q. Shen, X. Yu, B. Wang, [14] описали наиболее известные антитела для определения экспрессии ALK при мелкоклеточном раке легкого. В случае ВМО изучено всего 3 вида антител, которые могут быть использованы для диагностики и имеют высокую чувствительность. В работе D. Taheri и соавт. [15] было показано, что клон D5F3 имеет более высокую чувствительность, интенсивность окрашивания и корреляцию с транслокациями в гене *ALK* по сравнению с клоном ALK1. В это исследование входило 3 клон антител: ALK1, D5F3 и 5A4, при использовании которых отмечалась экспрессия ALK, однако наиболее широко используемым остается D5F3.

В настоящее время считается, что сочетание экспрессии ALK по данным ИГХ-исследования и транслокации ALK по результатам РНК-секвенирования и FISH четко указывают на наличие ВМО [1–9, 14–22].

Многие авторы в исследованиях показали, что благодаря наличию данных антител при проведении ИГХ-исследования удавалось реклассифицировать в ВМО

ряд опухолей, ранее классифицированных как гладкомышечные. Данные опухоли имели не только экспрессию ALK по ИГХ-исследованию, но также транслокацию *ALK*, выявляемую FISH-методом. Однако есть противоположные наблюдения, при которых опухоль, ранее предположительно расцениваемая как ВМО, была переклассифицирована в лейомисаркому, несмотря на наличие экспрессии ALK по данным ИГХ-исследования, так как транслокации FISH-методом не были выявлены [6–7, 9, 19–20]. В нашей собственной практике было два случая, когда использование экспрессии ALK позволило снять диагноз ВМО, поставленный только по оценке препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, верифицировав доброкачественные гладкомышечные опухоли (лейомиомы) с воспалительной инфильтрацией.

Заключение

Диагностика ВМО остается до сих пор несовершенной. С этой целью следует рассматривать дополнительное тестирование на ALK при обследовании любого мезенхимального новообразования матки, имеющего характерную триаду в виде веретенообразных клеток, наличия гиалина в структуре и миксоидных изменений с воспалительным компонентом, расположенным диффузно. ИГХ при исследовании опухолей матки для выявления ALK, а также FISH-метод и РНК-секвенирование являются высокоспецифичными методами, а положительный результат этих анализов практически подтверждает ВМО. Чувствительность этих исследований также высока, но отрицательный результат не может полностью исключить ВМО и, следовательно, должен интерпретироваться вместе с морфологическим исследованием. Подтверждение ALK-положительной ВМО имеет не только диагностический, но и важный терапевтический контекст, поскольку появляется все больше доказательств роли ALK-ингибиторов в лечении пациентов с рецидивирующими и/или резистентными ВМО.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rabban JT, Zaloudek CJ, Shekitka KM, Tavassoli FA. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: a clinicopathologic study of 6 cases emphasizing distinction from aggressive mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(10):1348–1355. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000172189.02424.91>
2. Parra-Herran C, Quick CM, Howitt BE, Dal Cin P, Quade BJ, Nucci MR. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: clinical and pathologic review of 10 cases including a subset with aggressive clinical course. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(2):157–168. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000330>
3. Fuehrer NE, Keeney GL, Ketterling RP, Knudson RA, Bell DA. ALK-1 protein expression and ALK gene rearrangements aid in the diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumors of the female genital tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(6):623–626. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0341-OA>
4. Bennett JA, Nardi V, Rouzbahman M, Morales-Oyarvide V, Nielsen G P, Oliva E. Inflammatory Myofibroblastic tumor of the uterus: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 13 cases highlighting their broad histologic spectrum. *Mod Pathol*. 2017;30(10):1489–1503. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.69>
5. Devereaux KA, Kunder CA, Longacre TA. ALK-rearranged tumors are highly enriched in the STUMP subcategory of uterine tumors. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(1):64–74. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001083>
6. Parra-Herran C, Schoolmeester JK, Yuan L, Dal Cin P, Fletcher CDM, Quade BJ, et al. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 30 cases and review of the literature with reappraisal of its distinction from other uterine myxoid mesenchymal neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(3):285–301. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000593>
7. Haimes JD, Stewart CJR, Kudlow BA, Culver BP, Meng B, Koay E, et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumors frequently harbor ALK fusions with IGFBP5 and THBS1. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(6):773–780. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000801>
8. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Шикеева А.А., Москвина Л.В., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Новикова Е.Г., Пронин С.М., Костин А.Ю. Внутрисосудистый лейомиоматоз. *Архив патологии*. 2015;77(3):51–56.

- Andreeva YuYu, Frank GA, Shikeeva AA, Moskvina LV, Kekeeva TV, Zavalishina LE, Novikova EG, Pronin SM, Kostin AYU. Intravascular leiomyomatosis. *Arkhiv Patologii*. 2015;77(3):51-56. <https://doi.org/10.17116/patol201577351-56>
9. Cheek EH, Fagra N, Jackson RA, Davila JJ, Sukov WR, Uckerman MT, et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumors in pregnant women with and without involvement of the placenta: a study of 6 cases with identification of a novel TIMP3-RET fusion. *Hum Pathol*. 2020;97:29-39. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.006>
 10. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693-1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>
 11. Gambacorti-Passerini C, Orlov S, Zhang L, Braithe F, Huang H, Esaki T, et al. Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): a phase 1b open-label study. *Am J Hematol*. 2018;93(5):607-614. <https://doi.org/10.1002/ajh.25043>
 12. Schöffski P, Sufliarsky J, Gelderblom H, Blay JY, Strauss SJ, Stacchiotti S, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(6):431-441. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30116-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30116-4)
 13. Pickett JL, Chou A, Andrici JA, Clarkson A, Sioson L, Sheen A, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the female genital tract are under-recognized: a low threshold for ALK immunohistochemistry is required. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1433-1442. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000909>
 14. Shen Q, Wang X, Yu B, Shi S, Liu B, Wang Y, et al. Comparing four different ALK antibodies with manual immunohistochemistry (IHC) to screen for ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2015;90(3):492-498. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.002>
 15. Shintaku M, Fukushima A. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus with prominent myxoid change. *Pathol Int*. 2006;56(10):625-628. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2006.02018.x>
 16. Kushnir CL, Gerardi M, Banet N, Shih I-M, Diaz-Montes T. Extrauterine inflammatory myofibroblastic tumor: a case report. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2013;6:39-41. <https://doi.org/10.1016/j.gynor.2013.07.007>
 17. Subbiah V, McMahon C, Patel S, Zinner R, Silva EG, Elvin JA, et al. STUMP un-«stumped»: anti-tumor response to anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor based targeted therapy in uterine inflammatory myofibroblastic tumor with myxoid features harboring DCTN1-ALK fusion. *J Hematol Oncol*. 2015;8:66. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0160-2>
 18. Takahashi A, Kurosawa M, Uemura M, Kitazawa J, Hayashi Y. Anaplastic lymphoma kinase-negative uterine inflammatory myofibroblastic tumor containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a case report. *J Int Med Res*. 2018;46(8):3498-3503. <https://doi.org/10.1177/0300060518780873>
 19. Taheri D, Zahavi DJ, Del Carmen Rodriguez M, Meliti A, Rezaee N, Yonescu R, et al. For staining of ALK protein, the novel D5F3 antibody demonstrates superior overall performance in terms of intensity and extent of staining in comparison to the currently used ALK1 antibody. *Virchows Arch*. 2016;469(3):345-350. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1969-y>
 20. Mohammad N, Haimes JD, Mishkin S, Kudlow BA, Leong MY, Chew S.H, et al. ALK is a specific diagnostic marker for inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(10):1353-1359. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001120>
 21. Zarei S, Abdul-Karim FW, Chase DM, Astbury C, Policarpio-Nicolas MLC. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor showing an atypical ALK signal pattern by FISH and DES-ALK fusion by RNA sequencing: a case report. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(2):152-156. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000588>
 22. Zhang YG, Jin ML, Li L, Zhao HY, Zeng X, Jiang L, et al. Evaluation of ALK rearrangement in Chinese non-small cell lung cancer using FISH, immunohistochemistry, and real-time quantitative RT-PCR on paraffin-embedded tissues. *PLoS One*. 2013;8(5):e64821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064821>

Поступила 20.05.2021

Received 20.05.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца

© Г.А. ХУГАЕВ¹, А.А. ШМАЛЬЦ^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Ремоделирование сосудов легких является ключевым структурным изменением при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС). Как правило, при ВПС изменения сосудов легких происходят во внутренней и средней оболочке. В настоящем обзоре рассматривается патоморфология этих изменений и освещаются некоторые вопросы стереологического подхода к морфометрии сосудов легких. Затронуты также вопросы морфологии сосудов легких при посткапиллярной и сегментарной легочной гипертензии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, легочные сосуды, ремоделирование, стереология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хугаев Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7392-4656>

Шмальц А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>

Автор, ответственный за переписку: Хугаев Г.А. — e-mail: George_kh87@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хугаев Г.А., Шмальц А.А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца. *Архив патологии*. 2021;83(5):49–57. <https://doi.org/10.17116/patol20218305149>

Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

© G.A. KHUGAEV¹, A.A. SHMALTS^{1, 2}

¹A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

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

ABSTRACT

Pulmonary vascular remodeling is the key structural alteration in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (CHD). Changes in the pulmonary vessels in CHD generally occur in the inner and middle coats. This review considers the pathology of these changes and highlights some issues of a stereological approach to the morphometry of pulmonary vasculature. It also touches upon the issues of the morphology of pulmonary vessels in post-capillary and segmental pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, pulmonary vessels, remodeling, stereology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Khugaev G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7392-4656>

Shmalts A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>

Corresponding author: Khugaev G.A. — e-mail: George_kh87@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Khugaev G.A., Shmalts A.A. Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2021;83(5):49–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305149>

Биопсия легких, согласно современным рекомендациям, ввиду травматичности не показана при всех формах легочной гипертензии (ЛГ) в качестве самостоятельного метода исследования [1–7], однако может применяться как сопутствующая процедура при паллиативной коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) [5–7].

Морфологические изменения сосудов легких при ВПС с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) многообразны и обусловлены гипертрофией гладкомышечных клеток, фиброзными и дилатационными изменениями, а также формированием межсосудистых анастомозов замыкающего и гломусного типов как компенсаторно-приспособитель-

ной реакции в ответ на обструкцию нормально сформированных сосудов [8–11]. Изменения происходят преимущественно в артериях мышечного типа диаметром 50–200 мкм.

Детальную, состоящую из 6 стадий, гистологическую классификацию изменений артериол легких при ВПС впервые предложили D. Heath и J. Edwards в 1958 г. [8] на основании исследования 67 образцов биопсии у пациентов с ВПС и 2 с идиопатической ЛАГ (рис. 1). Согласно D. Heath и J. Edwards, морфологические изменения легочных артериол развиваются последовательно и стереотипно:

1-я стадия — гипертрофия мышечной оболочки. Выраженная гипертрофия мышечной оболочки определяется в преацинарных артериях мышечного типа диаметром 100–500 мкм и возникает в результате длительной вазоконстрикции (см. рис. 1, а). В артериолах уровня альвеолярного хода диаметром 20–70 мкм (где мышечная оболочка обычно развита слабо) ее гипертрофия может наблюдаться и в норме (мускуляризация артерий) [12].

2-я стадия — гипертрофия мышечной оболочки и пролиферация внутренней оболочки. Наряду с гипертрофией мышечной оболочки во 2-ю стадию происходит концентрическое утолщение внутренней оболочки за счет пролиферации клеток фибробластического ряда, в том числе гладкомышечных клеток (см. рис. 1, б). Утолщение внутренней оболочки — обратимый процесс при условии разрешения ЛГ.

3-я стадия — фиброз внутренней оболочки. Во внутренней оболочке артерий нарастает доля внеклеточных структур и межклеточного вещества. Внеклеточные структуры представлены эластическими, коллагеновыми волокнами и основным веществом. Таким образом происходит фиброз внутренней оболочки с исходом в резкий стеноз или окклюзию сосуда (см. рис. 1, в). Фиброз внутренней оболочки практически не подвержен регрессу.

4-я стадия — истончение стенок артерий с расширением просвета, появление плексиформных структур. К перечисленным выше изменениям присоединяется истончение стенки артерий с расширением их просвета (см. рис. 1, г). Появляются плексиформные структуры (см. рис. 1, д), представляющие собой мешковидные аневризмоподобные расширения стенки артериол, состоящие из пластинки эластической ткани или из двух слоев гладкомышечных клеток со слоем эластических волокон между ними, из которых выходят тонкостенные каналы наподобие капилляров, контактирующие со стенкой альвеол или с альвеолярными капиллярами. В результате пролиферации капилляров при световой микроскопии плексусы напоминают петли капилляров почечных клубочков. Дистальные ветви плексиформных поражений обычно заметно расширены. Образование капилляров может сопровождаться пролиферацией эндотелиальных клеток, в результате они становятся аневризматически расширенными или извитыми. Такие изменения известны как ангиоматоз и могут представлять собой артериовенозные шунты. Появление плексусов — необратимый и прогностически неблагоприятный признак. Плексиформные поражения следует отличать от реканализации организованного тромба в периферических артериях, что крайне затруднительно при гистологическом исследовании.

5-я стадия — генерализованное истончение стенки артериол с гемосидерозом легких. Характеризуется плексиформными поражениями и генерализованным фиброзом как внутренней, так и мышечной оболочки и сопровождается истончением стенки и дилатацией просвета сосудов

(см. рис. 1, е). Как правило, стенка артериол представляет собой практически не содержащую клеток тонкую фиброзную ткань, в ряде случаев развивается гиалиноз. Артерии микроциркуляторного русла приобретают аневризмоподобный вид и напоминают вены. Измененные артерии дают начало тонкостенным расширенным ветвям синусоидного типа, через которые возможен диapedез крови с последующим гемосидерозом.

6-я стадия — некротизирующий артериит. В стенке сосудов наблюдается картина фибриноидного некроза с инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами и небольшим числом эозинофилов (см. рис. 1, ж). Иногда можно обнаружить сосуды с подострым или продуктивным воспалением и формированием в просвете молодой базофильной фиброзной ткани, напоминающей грануляционную.

Ряд авторов [9] считают, что выделять некротизирующий артериит в отдельную стадию не имеет смысла, поскольку артериит отражает обострение ремоделирования сосудов, тяжесть клинического состояния и даже может сопровождать легочно-гипертензионные кризы. K. Köhne и соавт. [13] утверждают, что фибриноидный некроз стенки артерий с воспалительной реакцией может сопровождать все стадии изменений сосудов начиная с 3-й.

Распределение изменений сосудов легких при ЛГ, ассоциированной с ВПС, представлено на рис. 2.

Мускуляризацию, гипертрофию средней оболочки и субинтимальный фиброз (изменения до 3-й стадии включительно) D. Heath и J. Edwards считали обратимыми, а ангиоматоз, плексиформные, дилатационные повреждения и некротизирующий артериит (4-я стадия и выше) — необратимыми [14]. Однако D. Heath и J. Edwards также отмечали, что некоторая обратимость возможна и при 4-й стадии.

В настоящее время классификация Heath—Edwards широко используется в модифицированном виде, когда стадии 4, 5 и 6-я объединены в одну, 4-ю, обозначенную как «комплексные повреждения», включающую плексиформные, дилатационные изменения и некротизирующий артериит [15, 16]. Как правило, эти изменения сопровождаются выраженным повышением давления в малом круге кровообращения (МКК) и/или синдромом Эйзенменгера. S. Yamaki и соавт. [17] обнаружили плексиформные повреждения и явления ангиоматоза при резидуальной ЛГ после коррекции ВПС.

Кроме классификации Heath—Edwards существуют и другие, более поздние. M. Rabinovitch и соавт. [18] изучали процессы мускуляризации, увеличения толщины мышечной оболочки мелких артерий и их распределение на единицу площади ткани легкого в их соответствии с числом альвеол. Они использовали морфометрический метод с определением индекса толщины средней оболочки (ИТСО), отражающим степень ее гипертрофии. ИТСО вычисляли по отношению удвоенной толщины средней оболочки к диаметру просвета сосуда, умноженному на 100:

$$\text{ИТСО} = \frac{\text{толщина мышечной оболочки} \cdot 2}{\text{диаметр просвета}} \cdot 100.$$

В норме ИТСО при биопсии легкого не превышает 10%. На основании корреляции ИТСО с гемодинамическими данными были выделены 3 стадии изменений сосудов легких.

Стадия А. Аномальная относительно возраста пациента мускуляризация стенки периферических артерий, сопровождающаяся повышением легочного кровотока при нормальном давлении в МКК; изменения обратимы.

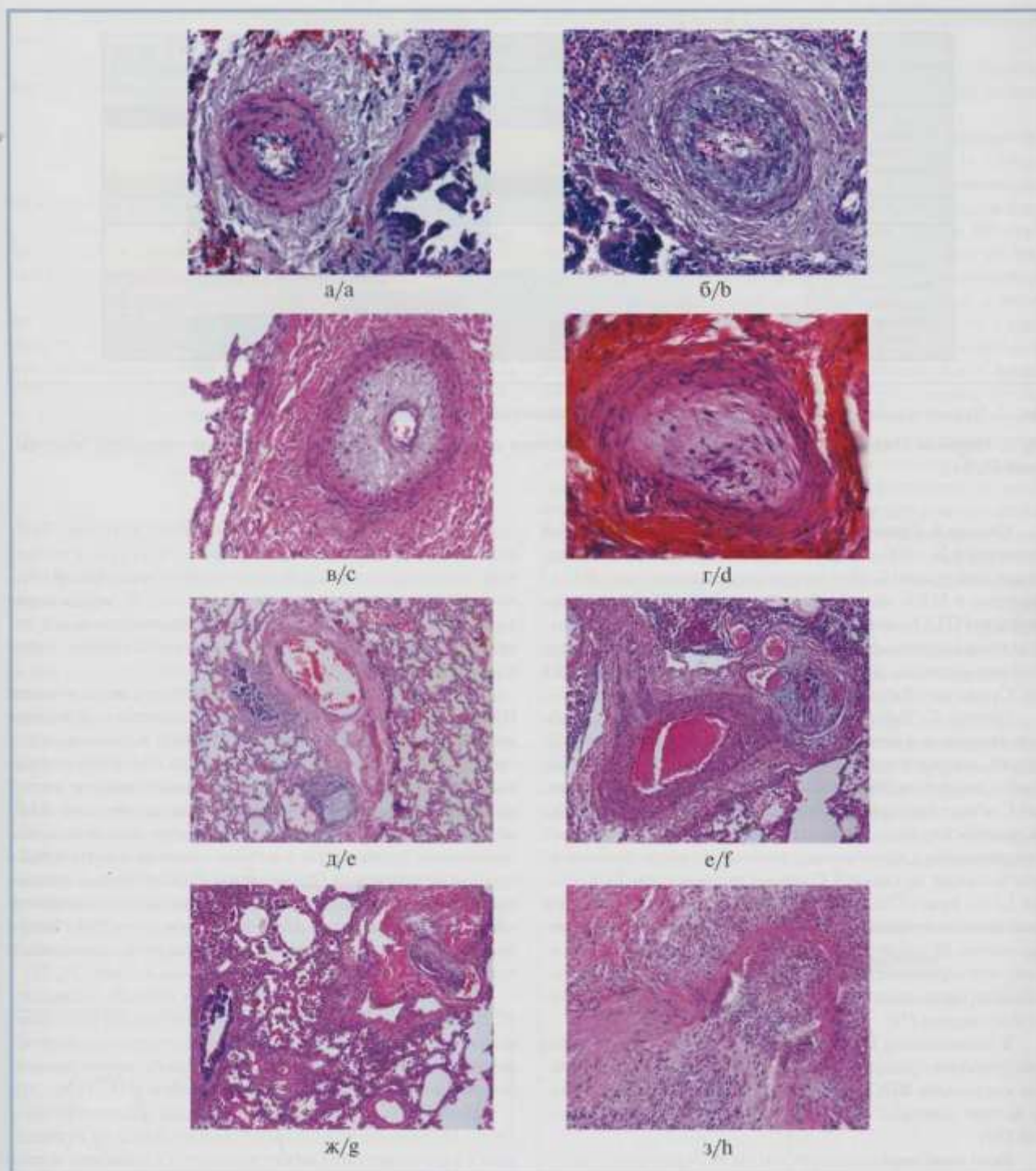


Рис. 1. Морфологические изменения сосудов легких при ВПС по классификации Heath—Edwards [5]. Окраска гематоксилином и эозином.

а — I стадия: гипертрофия мышечной оболочки, внутренняя оболочка не изменена, $\times 200$; б — II стадия: выраженная клеточная пролиферация внутренней оболочки, $\times 200$; в — III стадия: фиброз внутренней оболочки с субокклюзией просвета артерии, $\times 200$; г — III стадия: фиброз внутренней оболочки с окклюзией просвета артерии, $\times 200$; д — IV стадия: истончение стенки артерии с расширением просвета (дилатационные повреждения), $\times 100$; е — IV стадия: плексиформная структура (плексиформное повреждение), $\times 100$; ж — V стадия: генерализованное истончение стенки артерий с расширением просвета и явлениями очагового гемосидероза, $\times 100$; з — VI стадия: некротизирующий артериит, $\times 200$.

Fig. 1. Morphological changes in the pulmonary vessels in congenital heart diseases according to the Heath—Edwards classification [5]. H&E.

а — grade I: muscular coat hypertrophy; the inner coat is intact, $\times 200$; б — grade II: obvious cell proliferation of the inner coat, $\times 200$; в — grade III: inner coat fibrosis with arterial luminal subocclusion, $\times 200$; г — grade III: inner coat fibrosis with arterial luminal occlusion, $\times 200$; д — grade IV: arterial wall thinning with luminal enlargement (dilated damages), $\times 100$; е — grade IV: plexiform structure (plexiform damage), $\times 100$; ж — grade V: generalized arterial wall thinning with luminal enlargement and phenomena of focal hemosiderosis, $\times 100$; з — grade VI: necrotizing arteritis, $\times 200$.

Стадии изменений сосудов легких при ЛАГ, ассоциированной с ВПС						
	1	2	3	4	5	6
Реакция внутренней оболочки	Нет реакции			Пролиферизация	Фиброз и фиброэластоз	Плексиформные повреждения
Состояние мышечной оболочки артерий и артериол		Гипертрофия	Истончение и дилатация	Дилатационные повреждения	Очаговый гемосидероз	Некротизирующий артериит

Рис. 2. Стадии изменений сосудов легких при ЛАГ, ассоциированной с ВПС [8, 51].

Fig. 2. Stages of changes in the pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases [8, 51].

Стадия В. Увеличение ИТСО интраацинарных артерий диаметром 50–100 мкм в сочетании с их мускуляризацией как при стадии А. При выраженном увеличении ИТСО давление в МКК обычно повышено, при умеренном увеличении ИТСО возможен регресс гипертрофии. Резко выраженная гипертрофия мышечной оболочки сопровождается повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и может быть необратима.

Стадия С. Уменьшение числа периферических артерий. Изменения происходят на фоне предыдущих (А и В) стадий, соответствуют 3-й и выше стадии по Heath—Edwards и сопровождаются окклюзией артерий. Однако стадия С может наблюдаться и при менее тяжелых изменениях, возможно, из-за недостаточного роста новых артерий по сравнению с альвеолами у маленьких детей. Большинство больных со стадией С имеют повышенное ЛСС (более 3,5 ед. Вуда). Стадия С предшествует облитерирующим изменениям сосудов и позволяет прогнозировать прогрессирование ЛГ после хирургического лечения. Авторы считают, что обратимость изменений стадии С зависит от способности организма образовывать новые артериальные легочные сосуды [18].

В дальнейшем было показано, что при выраженной гипертрофии средней оболочки (ИТСО $\geq 30\%$) радикальная коррекция ВПС может привести к летальному исходу из-за тяжелого спазма мелких ветвей легочных артерий [19].

Если изменения стадий А и В по M. Rabinovitch аналогичны изменениям 1-й стадии по Heath—Edwards, то стадия С отражает неспособность к увеличению числа артерий, что является отличием от классификации Heath—Edwards. Таким образом, в классификации M. Rabinovitch [19] основное внимание уделено ранним изменениям, предшествующим фиброзу внутренней оболочки.

C. Wagenvoort [20] сообщил о точке невозврата, находящейся между ранними изменениями и тяжелым concentricким ламинарным фиброзом внутренней оболочки, и если в предоперационной биопсии обнаруживается фиброз внутренней оболочки, то возникает вопрос о возможности хирургического лечения вообще.

M. Rabinovitch и соавт. [18] впервые обратили внимание на возможность гетерогенного характера поражения

сосудов легких. На практике у больного с ЛГ при ВПС нередко широкий спектр морфологических изменений — от незначительной гипертрофии мышечной оболочки до выраженных повреждений, что, по мнению ряда авторов, может служить дополнительной причиной отказа от биопсии легких как рутинного метода определения операбельности [21].

По данным отделения патологической анатомии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, пациентам с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и другими «простыми» ВПС выполнять биопсию легких в возрасте до 1 года нецелесообразно ввиду заведомой обратимости легочно-сосудистой болезни; более старшим пациентам с ЛАГ, не превышающей IIIа гемодинамическую группу по классификации Бураковского и соавт., радикальная коррекция также возможна без биопсии. Показанием к открытой биопсии легкого служит IIIб гемодинамическая группа у больных старше 1 года. Наличие морфологических изменений 3–4-й стадии по Heath—Edwards требует дополнительной оценки морфометрических показателей [22, 23].

Противопоказаниями к операциям «обхода» правых отделов сердца у пациентов с унивентрикулярной гемодинамикой могут служить даже умеренные и потенциально обратимые изменения сосудов легких — гипертрофия мышечной оболочки с выраженным повышением ИТСО [24–30].

Использование индексов толщины мышечной оболочки (отражающих ее объемную плотность по отношению к стенке артерии) может приводить к ошибкам вследствие неидеальных поперечных срезов сосудов [31]. Диаметр артерий в гистологическом препарате часто бывает уменьшен в результате сокращения их стенки, а вен — увеличен из-за переполнения кровью. Изменять диаметр сосудов могут хирургические вмешательства и методы фиксации [31]. Поэтому следует критически относиться к размерам сосудов, определенным в гистологических препаратах.

S. Yamaki и F. Tezuka [32] для гистологической оценки изменений сосудов легких применили полуквантитативный метод, при котором каждому срезу артерии присваивали балл от 1 до 4:

- 1 — нет реакции внутренней оболочки;
- 2 — пролиферация внутренней оболочки;
- 3 — фиброз внутренней оболочки;

4 — частичный или тотальный фиброз мышечной оболочки.

Для учета изменений S. Yamaki и F. Tezuka предложили понятие индекса легочно-сосудистой болезни.

$$\text{Индекс легочно-сосудистой болезни} = \frac{(1 \cdot n_1) + (2 \cdot n_2) + (3 \cdot n_3) + (4 \cdot n_4)}{n_1 + n_2 + n_3 + n_4},$$

где n_1, n_2, n_3 и n_4 — число артерий с присвоенными баллами.

Данный индекс отражает выраженность легочно-сосудистой болезни во всем артериальном русле легких и колеблется от 1.00 до 4.00

При морфометрии поперечные срезы артерий приводят к виду правильной окружности путем выделения внутренней и наружной эластических мембран и определения площади поперечного среза мышечной оболочки (S) и длины окружности (L) внутренней эластической мембраны для расчета толщины мышечной оболочки (D) и радиуса артерии (R).

$$R = S / (\sqrt{L^2 + 4\pi S} - L),$$

$$R = S / (\sqrt{L^2 + 4\pi S} - L)$$

Принцип этого морфометрического метода иллюстрирован на рис. 3.

Было показано, что в норме в легких отсутствуют артерии мышечного типа с радиусом менее 100 мкм, тогда как при ЛАГ мышечную оболочку обнаруживают даже в терминальных артериях радиусом менее 100 мкм [32]. Авторы подтвердили, что с возрастом происходит постепенное уменьшение толщины мышечной оболочки артериол радиусом 100 мкм до диапазона 5–7 мкм в течение 5 мес. Толщина мышечной оболочки при ЛАГ, ассоциированной с транспозицией магистральных артерий или ДМЖП, не уменьшается и имеет прямую корреляцию с давлением в МКК. При 4-й стадии по Heath—Edwards индекс легочно-сосудистой болезни составлял 2,14–3,98 [32].

Используя метод S. Yamaki и F. Tezuka, N. Masaki и соавт. [33] продемонстрировали достоверное снижение толщины мышечной оболочки легочных артериол и индек-

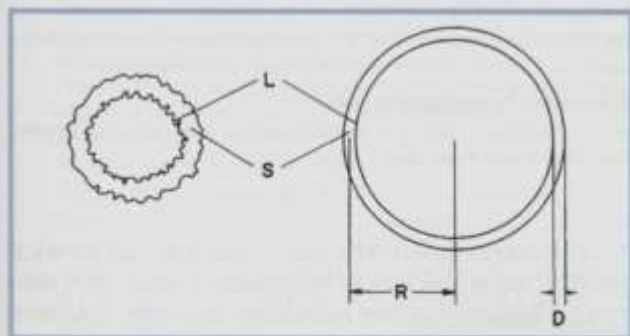


Рис. 3. Гистоморфометрическое определение толщины мышечной оболочки (D) и радиуса (R) артерии [32].

Слева — артерия в состоянии посмертного спазма; справа — проекция артерии на бумагу, приведенная к виду правильной окружности.

Fig. 3. Histomorphometric determination of the thickness of the muscular coat (D) and the radius (R) of the artery [32].

On the left — the artery in a state of postmortem spasm; on the right — the projection of an artery on paper, which is brought to a regular circle.

са легочно-сосудистой болезни в отдаленном периоде после суживания легочной артерии.

D. Hyde и соавт. [34], R. Tuder и соавт. [35], C. Mühlfeld и M. Ochs [36] предложили использовать еще более точную количественную оценку сосудов легких.

Концепция стереологического подхода к морфометрии легких была разработана еще E. Weibel и D. Gomez в 1962 г. [37]. В пяти аутопсиях нормально сформированных легких людей 8–74 лет авторы обнаружили в среднем около 300 млн альвеол, 14 млн альвеолярных ходов и 280 млрд капиллярных сегментов. Авторы разделили легкое на «респираторную зону», включающую альвеолы, альвеолярные ходы, интерстиций и мелкие кровеносные сосуды, и «проводящую зону», включающую воздухоносные пути и кровеносные сосуды (рис. 4). Число структурных элементов зависело от размера легких и предположительно от функциональных переменных — степени растяжения легких и наполнения капилляров кровью. Площадь альвеолярной и альвеолярно-капиллярной поверхности в среднем составляла 40–80 м² и зависела от размеров легкого. Дыхательные пути имели в среднем 23 порядка ветвления по дихотомическому типу, тогда как легочные артерии достигали уровня прекапилляров (артериол) примерно через 28 порядков. Средние диаметры дыхательных путей и кровеносных сосудов в каждом порядке были подчинены закону «золотого сечения».

A. Richter и соавт. [38] и E. Stacher и соавт. [39] в эксперименте предложили анализировать объем мышечной и внутренней оболочек по отношению к объему альвеолярных перегородок с помощью современных цифровых технологий. Подход позволил проводить морфологический анализ легочных артерий независимо от их ориентации в срезе и от степени растяжения ткани легкого. Однако методика имела недостаток — морфометрические данные получали из ограниченного участка легкого.

В 2014 г. R. Tuder [40] указал на важность стереологического подхода при морфометрическом исследовании

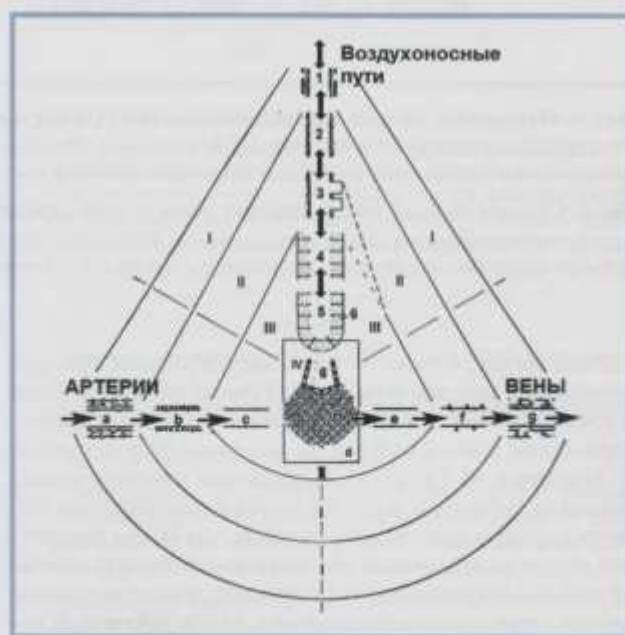


Рис. 4. Структура легких человека [37].

Fig. 4. The structure of the human lung [37].

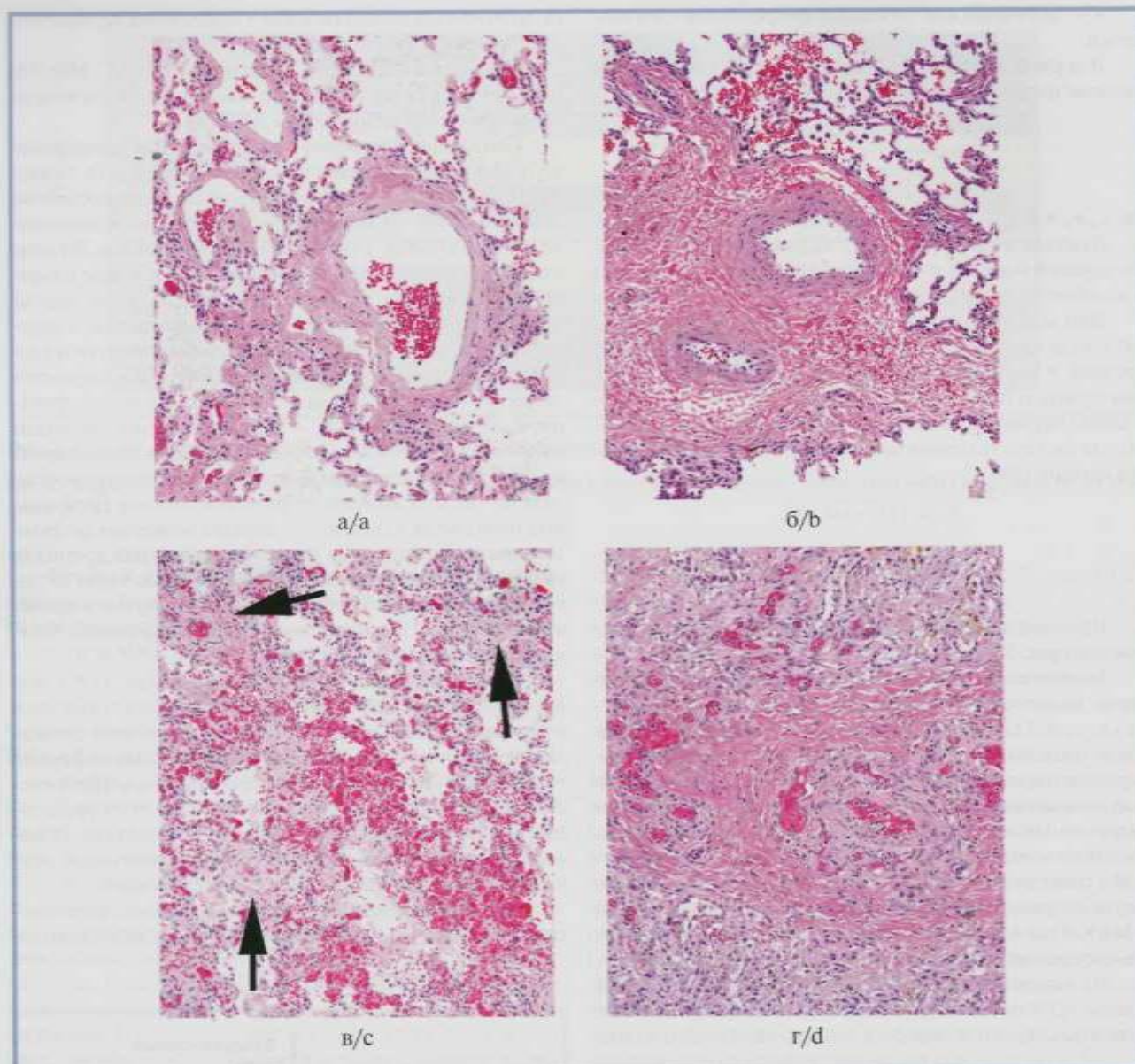


Рис. 5. Изменения мелких внутрилегочных вен при посткапиллярной ЛГ [44].

а — нормальная вена легкого; б — утолщение мышечной оболочки мелкой внутрилегочной вены; в — формирование гемангиоматозоподобных участков на фоне утолщения мышечной оболочки вен (стрелки); г — гемангиоматозоподобные участки в ткани легкого.

Fig. 5. Changes in small intrapulmonary veins in post-capillary pulmonary hypertension [44].

а — the normal pulmonary vein; б — muscular coat thickening in the small intrapulmonary vein; в — the formation of hemangioma-like areas in the presence of venous muscular coat thickening (arrows); д — hemangioma-like areas in lung tissue.

сосудов легких, а также на возможность ошибок при традиционной диагностике из-за статистических проблем и предубеждений. Автор в эксперименте проводил стереологическую оценку сосудов по методике, разработанной С. Mühlfeld и М. Ochs [36]. Применение иммуногистохимических методов и/или электронной микроскопии позволило определить такие параметры, как объем внутренней оболочки, мышечной оболочки и адвентиции, а также их отдельных компонентов (эндотелий, гладкомышечные клетки, межклеточное вещество и т.д.) (см. таблицу). К настоящему времени сделаны выводы о целесообразности применения стереологического подхода в клинической практике [41–43].

Посткапиллярная ЛГ с нарушением оттока из МКК при ВПС характеризуется гипертрофией мышечной оболочки и фиброзом стенки мелких легочных вен, сужением их просвета, а при присоединении прекапиллярного компонента ЛГ — и описанными выше изменениями легочных артериол [44] (рис. 5). Из 35 случаев стеноза легочных вен (22 аутопсии, 2 эксплантата легких и 11 биопсий) J. Pogorilec и соавт. [44] в 100% обнаружили хроническое венозное полнокровие легких, в 58% — утолщение мышечной оболочки септальных вен, в 36% — расширение и пролиферацию альвеолярных капилляров. В 6% случаев наблюдались гемангиоматозоподобные участки в междольковых перегородках, характеризующиеся скопле-

Рекомендуемые стереологические параметры при морфометрическом исследовании сосудов легких [36]

Структура	Основные параметры	Общая величина	Метод
Число альвеолярных капилляров	Объем и плотность поверхности альвеолярных капилляров на единицу площади ткани	Объем и площадь поверхности альвеолярных капилляров легкого	Подсчет точек и пересечений, световая микроскопия (или электронная микроскопия для площади поверхности)
Число прекапиллярных артерий	Объем и плотность распределения по длине прекапиллярных артерий в легком	Объем и длина прекапиллярных артерий легкого	Подсчет точек и профилей, световая микроскопия, иммуногистохимия
Ремоделирование сосудистой стенки (структуры)	Объемные плотности оболочек сосуда или их компонентов (например, отношение объемной плотности внутренней оболочки к объему всей артериальной стенки)	Объем оболочек сосуда или их компонентов в легком (например, объем внутренней оболочки)	Подсчет точек, световая или электронная микроскопия (в зависимости от изучаемой структуры)
Ремоделирование сосудистой стенки (типы клеток)	Числовая плотность определенных клеток (например, числовая плотность гладкомышечных клеток на единицу объема артериальной стенки)	Число определенных клеток в легком (например, гладкомышечных)	Метод «disector», световая микроскопия, иммуногистохимия

ниями плотно упакованных извилистых, расширенных, небольших тонкостенных сосудов, в 6% — геморрагические инфаркты венозного генеза. Сидерофаги в альвеолах были обнаружены в 58% случаев. В 18% случаев гистологических признаков венозного полнокровия легких не наблюдалось.

Посткапиллярная ЛГ может сопровождаться расширением лимфатических сосудов и лимфатических узлов с лимфостазом, периваскулярным и перибронхиальным фиброзом [9, 10, 16, 45, 46].

При сегментарной ЛГ ремоделирование сосудов происходит не в обоих легких, а в определенных их частях — в одном легком, в нескольких или одной доле и т.д., что может наблюдаться и при таких ВПС, как атрезия легочной артерии или гемитрункус [46]. G. Thiene и соавт. [47] показали, что легочные сегменты, перфузирующиеся крупными системными коллатеральными при атрезии легочной артерии, имеют признаки легочно-сосудистой болезни в виде ги-

пертрофии мышечной оболочки, пролиферации внутренней оболочки и плексиформных поражений.

S. Haworth и L. Reid [48] в легких новорожденных и детей первого года жизни с атрезией легочной артерии обнаружили нарушение развития в виде небольшого числа мелких артерий с аномально тонкой мышечной оболочкой. В 2018 г. K. Dimopoulos и соавт. [46] предположили, что легочно-сосудистая болезнь при сегментарной ЛГ может представлять собой сочетание аномального развития сосудов легких с их вторичными изменениями на фоне ЛГ.

При наличии сообщений о морфологии проксимальных легочных артерий при их врожденных периферических стенозах [49, 50] сведений о легочно-сосудистой болезни у пациентов с данной патологией обнаружить в доступной литературе не удалось.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации. 2020. Legochnaya gipertenziya, v tom chisle khronicheskaya tromboembolicheskaya legochnaya gipertenziya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. 2020. (In Russ.). https://cr.rosminzdrav.ru/recomend/159_1
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А.О., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Горбачевский С.В., Зельвея П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмалыц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1:78-122. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, Azizov VAO, Barbarash OL, Veselova TN, Galyavich AS, Gorbachevskii SV, Zelveyan PA, Lazareva IV, Mukarov MA, Nakonechnikov SN, Saidova MA, Sarybaev AS, Stukalova OV, Shalaev SV, Shmal'ts AA. Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu legochnoi gipertenzii. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020; (1):78-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
3. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
4. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации. 2017. Legochnaya gipertenziya u detei. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. 2017. https://cr.rosminzdrav.ru/recomend/31_1
5. Горбачевский С.В., Шмалыц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. М. 2018. Gorbachevskii SV, Shmal'ts AA, Plotnikova LR. *Legochnaya gipertenziya u detei s vrozhdannymi porokami serdtsa*. М. 2018. (In Russ.).
6. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN),

- endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879-901.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
7. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102(suppl 2):ii42-8.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308378>
 8. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958;18(4 Part 1):533-547.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.18.4.533>
 9. Есипова ИК, ред. *Некоторые вопросы патологии легких*. М.: Издательство сибирского отделения АН СССР; 1962. Esipova IK, ed. *Nekotorye voprosy patologii legkikh*. Moscow: Izdatel'stvo sibirskogo otdeleniya AN SSSR; 1962. (In Russ.).
 10. Крючкова Г.С., Григорьева Н.Г., Мелешко А.Е., Пьянов В.А. О первичной гипертензии малого круга кровообращения у детей. В кн.: *Актуальные вопросы лечебной и профилактической помощи детям раннего возраста*. М. 1974. Kryuchkova GS, Grigor'eva NG, Meleshko AE, P'yanov VA. O pervichnoi gipertonii malogo kruga krovoobrashcheniya u detei. In: *Aktual'nye voprosy lechebnoi i profilakticheskoi pomoshchi deyam rannego vozrasta*. M. 1974.
 11. Yamaki S, Horiuchi T, Miura M, Suzuki Y, Ishizawa E, Takahashi T. Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Chest*. 1986;89(5):694-698.
<https://doi.org/10.1378/chest.89.5.694>
 12. Todorovich-Hunter L, Johnson DJ, Ranger P, Keeley FW, Rabinovitch M. Altered elastin and collagen synthesis associated with progressive pulmonary hypertension induced by monocrotaline. A biochemical and ultrastructural study. *Lab Invest*. 1988;58(2):184-195.
 13. Köhn K., Richter M. *Die Lungenarterienbahn bei angeborenen Herzfehlern*. Zwiagl. Abhandl. a. d. Geb. d. norm. u. pathol. Anat., H. 2. Stuttgart: Georg Thieme; 1958.
 14. Heath D, Helmholz HF Jr, Burchell HB, Dushane JW, Kirklin JW, Edwards JE. Relation between structural change in the small pulmonary arteries and the immediate reversibility of pulmonary hypertension following closure of ventricular and atrial septal defects. *Circulation*. 1958;18(6):1167-1174.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.18.6.1167>
 15. Dimopoulos K, Peset A, Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pretreatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *Int J Cardiol*. 2008;129(2):163-171.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.02.004>
 16. Ishibashi-Ueda H, Ohta-Ogo K. Human pathology. In: Fukumoto Y, ed. *Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: from bench to bedside*. Springer; 2017.
<https://doi.org/10.1007/978-981-287-840-3>
 17. Yamaki S, Ishidoya T, Osuga Y, Arai S. Progressive pulmonary vascular disease after surgery in a case of patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension. *Tohoku J Exp Med*. 1983;140(3):279-288.
<https://doi.org/10.1620/tjem.140.279>
 18. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1978;58(6):1107-1122.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.58.6.1107>
 19. Rabinovitch M, Haworth SG, Vance Z, Vawter G, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Early pulmonary vascular changes in congenital heart disease studied in biopsy tissue. *Hum Pathol*. 1980;11(5 suppl):499-509.
 20. Wagenvoort CA. Morphological substrate for the reversibility and irreversibility of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 1988;9(suppl J):7-12.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/9.suppl_j.7
 21. Haworth SG, Rabinovitch M. Pulmonary circulation. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G, eds. *Paediatric cardiology*. 3rd ed. Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010;117-141.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3064-2.00007-2>
 22. Горчакова А.И., Горбачевский С.В. Биопсия легких у больных с дефектом межжелудочковой перегородки: необходимость и возможности. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2010;11(4):34-40. Gorchakova AI, Gorbachevskii SV. Biopsiya legkikh u bol'nykh s defektom mezhheludochkovoi peregorodki: neobkhodimost' i vozmozhnosti. *Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2010;11(4):34-40. (In Russ.).
 23. Горчакова А.И., Серов Р.А., Горбачевский С.В. Морфологический анализ изменений сосудов легких в биопсиях и аутопсиях у больных с дефектом межжелудочковой перегородки и легочной гипертензией. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2014;15(2):16-25. Gorchakova AI, Serov RA, Gorbachevskii SV. Morfologicheskii analiz izmenenii sosudov legkikh v biopsiyakh i autopsyakh u bol'nykh s defektom mezhheludochkovoi peregorodki i legochnoi gipertenziei. *Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2014;15(2):16-25. (In Russ.).
 24. Geggel RL, Mayer JE Jr, Fried R, Helgason H, Cook EF, Reid LM. Role of lung biopsy in patients undergoing a modified Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;99(3):451-459.
 25. Juaneda E, Haworth SG. Double inlet ventricle. Lung biopsy findings and implications for management. *Br Heart J*. 1985;53(5):515-519.
<https://doi.org/10.1136/hrt.53.5.515>
 26. Lévy M, Danel C, Tamisier D, Vohé P, Leca F. Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(2):263-270.
<https://doi.org/10.1067/mtc.2002.119697>
 27. Yamaki S, Ajiki H, Haneda K, Takanashi Y, Ban T, Takahashi T. Pulmonary arterial changes in patients dying after a modified Fontan procedure following pulmonary artery banding. *Heart Vessels*. 1994;9(5):263-268.
<https://doi.org/10.1007/BF01745107>
 28. Шмалыц А.А., Горчакова А.И., Горбачевский С.В. Причины и темпы развития легочно-сосудистой болезни при функционально единственном желудочке сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2006;4:44-50. Shmal'ts AA, Gorchakova AI, Gorbachevskii SV. Prichiny i tempy razvitiya legochno-sosudistoi bolezni pri funktsional'no edinstvennom zheludochke serdtsa. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov*. 2006;4:44-50. (In Russ.).
 29. Бокерия Л.А., Шмалыц А.А., Горчакова А.И., Горбачевский С.В. Морфология сосудов легких у больных с двунправленным кавопульмональным анастомозом. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2006;4:32-38. Bokeriya LA, Shmal'ts AA, Gorchakova AI, Gorbachevskii SV. Morfologiya sosudov legkikh u bol'nykh s dvunapravlenным kavopul'monal'nym anastomozom. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov*. 2006;4:32-38. (In Russ.).
 30. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Zaets SB. What can cause pulmonary vascular disease in functionally single ventricle? *Anat Physiol Curr Res*. 2016;6(1):13.
<https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000e137>
 31. Tudor RM. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):643-649.
<https://doi.org/10.1007/s00441-016-2539-y>

32. Yamaki S, Tezuka F. Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries. *Circulation*. 1976;54(5):805-809.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.54.5.805>
33. Masaki N, Saiki Y, Endo M, Maeda K, Adachi O, Akiyama M, Kawamoto S, Saiki Y. Evidence of pulmonary vascular reverse remodeling after pulmonary artery banding performed in early infancy in patients with congenital heart defects. *Circ J*. 2018;82(3):684-690.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0379>
34. Hyde DM, Harkema JR, Tyler NK, Plopper CG. Design-based sampling and quantitation of the respiratory airways. *Toxicol Pathol*. 2006;34(3):286-295.
<https://doi.org/10.1080/01926230600713509>
35. Tudor RM, Stacher E, Robinson J, Kumar R, Graham BB. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34(4):639-650.
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.08.009>
36. Mühlfeld C, Ochs M. Quantitative microscopy of the lung: a problem-based approach. Part 2: stereological parameters and study designs in various diseases of the respiratory tract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305(3):205-221.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00427.2012>
37. Weibel ER, Gomez DM. Architecture of the human lung. Use of quantitative methods establishes fundamental relations between size and number of lung structures. *Science*. 1962;137(3530):577-585.
<https://doi.org/10.1126/science.137.3530.577>
38. Richter A, Yeager ME, Zaiman A, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Impaired transforming growth factor-beta signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1340-1348.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1602OC>
39. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV, Jessup M, Grizzle WE, Aldred MA, Cool CD, Tudor RM. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):261-272.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0164OC>
40. Tudor RM. How do we measure pathology in PAH (lung and RV) and what does it tell us about the disease. *Drug Discov Today*. 2014;19(8):1257-1263.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.05.022>
41. Richter A, Yeager ME, Zaiman A, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Impaired transforming growth factor-beta signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1340-1348.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1602OC>
42. Abe K, Toba M, Alzoubi A, Ito M, Fagan KA, Cool CD, Voelkel NF, McMurtry IF, Oka M. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121(25):2747-2754.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927681>
43. Bueno-Beti C, Hadri L, Hajjar RJ, Sassi Y. The sugen 5416/hypoxia mouse model of pulmonary arterial hypertension. *Methods Mol Biol*. 2018;1816:243-252.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_19
44. Pogoriler JE, Kulik TJ, Casey AM, Baird CW, Mullen MP, Jenkins KJ, Vargas SO. Lung pathology in pediatric pulmonary vein stenosis. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19(3):219-229.
<https://doi.org/10.2350/15-07-1670-QA.1>
45. Endo M, Yamaki S, Ohmi M, Tabayashi K. Pulmonary vascular changes induced by congenital obstruction of pulmonary venous return. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(1):193-197.
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01079-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01079-6)
46. Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, D'Alto M, Gu H, Giannakoulas G, Budts W, Broberg CS, Veldtman G, Swan L, Beghetti M, Gatzoulis MA. Definition and management of segmental pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e008587.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008587>
47. Thiene G, Frescura C, Bini RM, Valente M, Gallucci V. Histology of pulmonary arterial supply in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Circulation*. 1979;60(5):1066-1074.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.60.5.1066>
48. Haworth SG, Reid L. Quantitative structural study of pulmonary circulation in the newborn with pulmonary atresia. *Thorax*. 1977;32(2):129-133.
<https://doi.org/10.1136/thx.32.2.129>
49. Takahashi K, Nakamura J, Sakiyama S, Nakaya T, Sato T, Watanabe T, Ohira H, Makita K, Tomaru U, Ishizu A, Tsujino I. A histopathological report of a 16-year-old male with peripheral pulmonary artery stenosis and Moyamoya disease with a homozygous RNF213 mutation. *Respir Med Case Rep*. 2019;29:100977.
<https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100977>
50. Kreutzer J, Landzberg MJ, Preminger TJ, Mandell VS, Treves ST, Reid LM, Lock JE. Isolated peripheral pulmonary artery stenoses in the adult. *Circulation*. 1996;93(7):1417-1423.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.93.7.1417>
51. Dimopoulos K, Orchard E, Angelini A. The Morphology of PAH Related to CHD: Pulmonary Vascular Disease. In: Dimopoulos K, Diller GP, eds. *Pulmonary hypertension in adult congenital heart disease*. Springer; 2017.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-46028-4>

Поступила 15.04.2021

Received 15.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Жизненный путь Рудольфа Вирхова как отражение развития медицины XIX века (к 200-летию со дня рождения)

© В.А. ЛОГИНОВ

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

РЕЗЮМЕ

В статье описан жизненный путь Рудольфа Вирхова (1821—1902) — выдающегося немецкого ученого-патолога, одного из основоположников научной медицины, создателя научной системы, известной под названием «целлюлярная патология», автора многочисленных трудов по общей биологии, антропологии, этнографии и археологии. Дается оценка вклада ученого в развитие науки и культуры XIX века. Показана связь между формированием современного научного подхода в медицинских науках и многогранной деятельностью Рудольфа Вирхова.

Ключевые слова: Р. Вирхов, история медицины, история патологической анатомии, целлюлярная патология, антропология, археология, культурология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Логинов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9077-5699>

Автор, ответственный за переписку: Логинов В.А. — e-mail: valoginov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Логинов В.А. Жизненный путь Рудольфа Вирхова как отражение развития медицины XIX века (к 200-летию со дня рождения). *Архив патологии*. 2021;83(5):58–66. <https://doi.org/10.17116/patol20218305158>

Rudolf Virchow's life path of as a reflection of the development of medicine in the 19th century (on the occasion of 200th birth anniversary)

© V.A. LOGINOV

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes the life path of Rudolf Virchow (1821—1902), an outstanding German pathologist, one of the founders of scientific medicine, the creator of the scientific system known as cellular pathology, the author of numerous works on general biology, anthropology, ethnography, and archaeology. It assesses the contribution of the scientist to the development of science and culture in the nineteenth century. A relationship is shown between the formation of a modern scientific approach in medical sciences and the multifaceted activities of Rudolf Virchow.

Keywords: R. Virchow, history of medicine, history of pathological anatomy, cellular pathology, anthropology, archaeology, culture.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Loginov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9077-5699>

Corresponding author: Loginov V.A. — e-mail: valoginov@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Loginov V.A. Rudolf Virchow's life path of as a reflection of the development of medicine in the 19th century (on the occasion of 200th birth anniversary). *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2021;83(5):58–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305158>

В начале XX века в Киеве проходило торжественное собрание, посвященное юбилею Рудольфа Вирхова. Организаторами собрания выступали научные общества, включавшие лучших представителей всех медицинских специальностей [1].

На заседании выступали многие светила врачебного сообщества. Так, известный патологоанатом, бактериолог и эпидемиолог проф. В.К. Высокович (1854—1912) говорил об исключительных заслугах Вирхова в своей области, а Иван Алексеевич Сикорский (1842—1919), профес-

сор психиатрии, публицист, основатель журнала «Вопросы нервно-психической медицины и психологии», упомянул в своей речи антропологические исследования юбиляра, имеющие непосредственное отношение к психиатрии [1].

Инфекционист, основатель и первый директор медицинского отделения при Высших женских курсах в Киеве проф. С.П. Томашевский (1854—1916) в своем поздравлении, в частности, сказал: «Он первый определил истинный патологический характер сифилитических поражений; ему первому принадлежит заслуга подробного описания

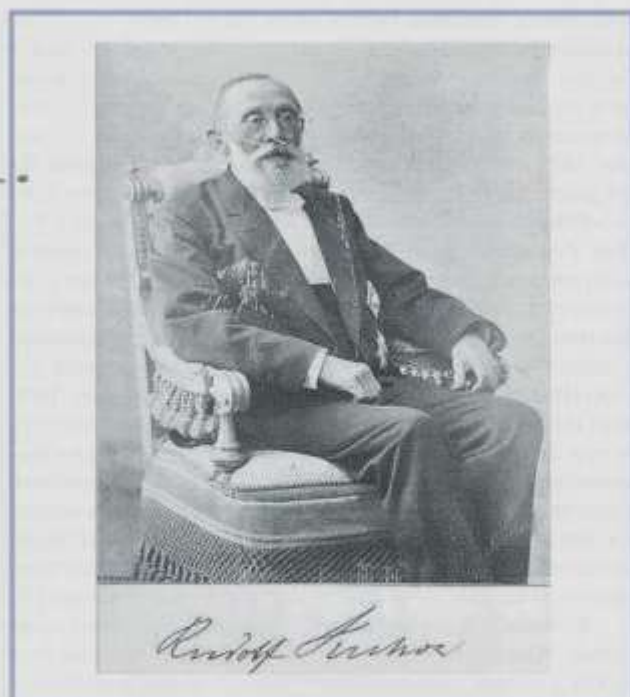


Рис. 1. Рудольф Людвиг Карл Вирхов на XII Международном съезде врачей (1897 г., Москва) [28].

Fig. 1. Rudolf Ludwig Karl Virchow at the XII International Congress of Physicians (Moscow, 1897) [28].

тонкого микроскопического строения сифилитических поражений... До него не существовало патологической анатомии сифилиса — он ее создал» (цит. по [1]).

И все выступавшие без исключения крайне высоко оценивали научный вклад Рудольфа Вирхова в своих областях. Действительно, даже сейчас, в начале XXI столетия, трудно назвать область медицины, не испытавшую на себе в ходе исторического развития влияния идей этого замечательного ученого.

Без преувеличения можно утверждать, что и современные теоретики медицины и врачи-практики в той или иной форме обязательно сталкиваются в своей деятельности или упоминают в работах результаты творческого наследия Рудольфа Вирхова. Слово знаменитый Александрийский маяк, указывающий безопасный путь в тихую гавань, возвышается фигура этого великого человека над бушующими волнами медицинского океана страстей и споров, направляя человечество к истинному знанию.

Рудольф Людвиг Карл Вирхов (рис. 1, [28]) родился 13 октября 1821 г. в Шифельбеине (нем. Schivelbein, ныне город Швидвин на северо-западе Польши) и тем самым прославил этот маленький померанский городок на весь мир [2, 3].

Отец и дед будущего ученого занимались ремеслом и торговлей, а бабушка и мать вели домашнее хозяйство. Наиболее известным в широких кругах родственником Вирховых был майор Иоганн (дядя естествоиспытателя), который предложил и внедрил в действующую армию оригинальные фасоны шлемов, портянок и ботинок для солдат [1, 4].

Окончив начальную школу в родном городке, Рудольф поступил в классическую гимназию Кеслина (нем. Köslin, ныне Кошалин в Польше). В годы начальной учебы Вирхов

был первым по успеваемости, однако последним по поведению — импульсивный и бескомпромиссный, он снискал себе славу юного спорщика-правдолюбца [4–6].

В гимназии юноша продемонстрировал склонность к изучению языков — прекрасно знал греческий и латинский, самостоятельно освоил итальянский. Однако, несмотря на явные лингвистические способности, что предполагало богословское будущее, уже в гимназии Рудольф Вирхов активно готовил себя к занятию медицинскими науками [4].

В 18 лет Рудольф Вирхов поступил на медицинский факультет берлинского Университета Фридриха-Вильгельма (Friedrich-Wilhelms-Universität, с 1949 г. Humboldt-Universität zu Berlin). В университете были богатейшие музеи, отлично оборудованные лаборатории, прекрасная библиотека с почти 50 тыс. наименований в каталоге. Громадным плюсом для стесненного в средствах молодого Вирхова было то, что студенты Университета Фридриха-Вильгельма полностью обеспечивались государством [5].

Одним из университетских учителей Рудольфа Вирхова был Иоганн Петер Мюллер (1801–1858), в то время заведующий кафедрой анатомии.

Мюллер родился в Кобленце в семье бедного сапожника и собирался стать учеником шорника, т.е. также посвятить себя ремесленному делу, но жизнь распорядилась иначе. В процессе учебы юный Иоганн Мюллер сумел великолепно перевести несколько трудов Аристотеля. Успехи талантливого мальчика привлекли внимание учителя начальной школы, который поспособствовал продолжению образования [7, 8]. В 1822 г. после завершения учебы в Боннском университете молодой Иоганн Мюллер получил степень доктора медицины.

Иоганн Мюллер был инициативный, оригинальный и очень самобытный человек — по современным понятиям настоящий «self made man». Так, узнав, что в 1833 г. освободилась должность заведующего кафедрой анатомии в Университете Фридриха-Вильгельма, Мюллер написал министру народного просвещения письмо, в котором буквально требовал своего назначения заведующим, поскольку считал себя единственным достойным претендентом на этот пост [8]. Прочитав письмо, чиновник удивился, однако требование Мюллера было удовлетворено.

В течение своей 25-летней научной деятельности Мюллер написал более 250 оригинальных работ. В физиологии ему принадлежат уникальные исследования органов чувств и голосового аппарата человека с объяснением принципов функционирования, подробное описание ранних этапов развития эмбриона, одно из первых изложений учения о рефлекторной деятельности спинного мозга, фундаментальные исследования химического состава крови и др. Среди достижений Мюллера в патологической анатомии стоит отметить классификацию опухолей (1838), в общих чертах близкую современным представлениям [7].

Необходимо отметить, что немецкая медицина XIX века находилась под значительным влиянием философского учения Фридриха Вильгельма Йозефа Шеллинга (1775–1854), в свете которого все природные явления рассматривались с точки зрения адаптированной объективно-идеалистической диалектики (всем природным явлениям приписывались качества живых организмов). Огромная роль при этом отводилась бессознательно-духовному творческому началу и системе так называемых потенций, характеризующейся полярностью и динамическим единством противоположностей.

При очевидной слабости методической базы естествоиспытателей в начале XIX века такой теоретический подход часто приводил к произвольности и очевидным натяжкам выводов и зачастую к появлению малообоснованных заключений ради сохранения выбранной большинством философской концепции в медицине.

Однако с годами арсенал естественно-научных методов, способных расширить возможности врача-практика, значительно увеличился. В немецких клиниках стали широко внедряться точные измерительные методы. К середине XIX века уже были известны азы клинической термометрии, внедрялись акустические методы, появились плессиметры и фонендоскопы, с помощью кимографа удалось в декартовых координатах зафиксировать функции живого организма. В свои законные права вступила микроскопия как неотъемлемая часть клинического исследования.

И многие немецкие врачи того времени поняли, что союз с философией Шеллинга для объяснения причин болезней скорее бесплоден, чем продуктивен, что болезни нельзя изучать только по книгам и таблицам, а теории и умозаключения, созданные в тиши кабинета, должны уступить место действительности и фактам, обновление медицины должно быть сопряжено с достижениями естественных наук.

Считается [7, 8], что учитель Вирхова И. Мюллер, внесший огромный вклад в естествознание XIX века, был убежденным виталистом. Мюллер признавал необходимость галеновского понятия «*vis vitalis*» для объяснения природных явлений. В 1835 г. он предложил закон специфической энергии органов чувств, который гласил, что различия в восприятии зрения, слуха и осязания вызваны не самими раздражителями, а различными нервными структурами, отвечающими на действие раздражителей. Мюллер объяснял различия в сигналах (свет, звук) возникновением разной по качеству энергии в самих нервах.

В дальнейшем оказалось [8], что закон Мюллера ошибочный, поскольку энергетической основой сигнала в нейронах всегда является однопольный электрический потенциал действия. Однако при развитии и проверке идей Мюллера была проведена огромная исследовательская работа, которая в 1932 г. (Эдгар Дуглас Эдриан, 1889—1977) и в 1981 г. (Роджер Уолкотт Сперри, 1913—1994) была отмечена Нобелевскими премиями [9, 10].

Закон Мюллера дал основание атеисту Людвигу Фейербаху (1804—1872) яростно критиковать ученого и, по выражению В.И. Ленина (1870—1924), причислить естествоиспытателя-революционера И. Мюллера к «физиологическим идеалистам» [11]. Другими словами, работы естествоиспытателя были настолько значимы для развития миропонимания в XIX веке, что привлекли внимание даже политических деятелей, пытавшихся найти философское оправдание своей деятельности.

Историки науки [7, 8] оценивают школу «виталиста» и «физиологического идеалиста» И. Мюллера как уникальное явление в естествознании новейшего времени. Действительно, в разные годы у Мюллера занимались и оставили восторженные отзывы о годах учебы следующие выдающиеся ученые-естествоиспытатели [7, 8]: Эрнст Вильгельм фон Брюкке (1819—1892) — врач, физиолог и педагог, оказавший значительное влияние на Зигмунда Фрейда; Эрнст Генрих Филипп Август Геккель (1834—1919) — естествоиспытатель и философ, автор терминов «питекантроп», «филогенез», «онтогенез» и «экология»; Герман Людвиг Фердинанд фон Гельмгольц (1821—1894) — знаменитый физик-акустик, врач, физиолог, психолог; патологоанатом

и физиолог Фридрих Густав Якоб Генле (1809—1885), открывший названную его именем петлю в нефроне; Эмиль Генрих Дюбуа-Реймон (1818—1896) — основоположник электрофизиологии, автор молекулярной теории биопотенциалов; физиолог Эдуард Фридрих Вильгельм Пфлюгер (1829—1910), основавший в 1868 г. журнал «Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere» (ныне «Pflügers Archiv — European Journal of Physiology»); Роберт Ремак (1815—1865) — эмбриолог, физиолог, одним из первых показавший, что новые клетки образуются в результате деления, а также доказавший, что зародышевых листков всего три, и предложивший термины «эктодерма», «мезодерма», «энтодерма»; соавтор клеточной теории Теодор Шванн (1810—1882); Карл Фридрих Вильгельм Людвиг (1816—1895) — основатель Физиологического института при Лейпцигском университете, автор учебника по физиологии человека и классических трудов по иннервации кровеносных сосудов и сердца, первооткрыватель секреторных нервов слюнных желез. Кстати, последний из перечисленных в отличие от своего учителя Мюллера был противником виталистических идей в естественных науках [8].

В общем, молодой Вирхов оказался в достойной компании. Мюллер сразу же отметил его среди остальных учеников и уделял талантливому студенту особое внимание.

Вот что позже писал сам Вирхов о годах учебы: «Немногим, как мне, выпало на долю в каждой важной стадии своего научного развития видеть себя подле нашего учителя <Мюллера>. Его рука направляла первые шаги новичка, его устами как декана мне присуждена была докторская степень, его теплый взгляд встречал я, когда в его деканство читал мою первую пробную лекцию как приват-доцент. Из большого числа учеников я единственный был призван, по его собственному предложению, занять место рядом с ним в тесном кругу факультета, и мне он добровольно предоставил важную область своих исконных владений» (цит. по [4]).

Другой университетский преподаватель, оказавший на студента Вирхова сильное влияние, был профессор Иоганн Лукас Шенлейн (1793—1864), противник натурфилософского направления и основатель так называемой «естественно-исторической» медицинской школы, в основе которой было применение точных методов исследования в клинике с учетом проверенной временем эффективности. Его лекции по частной патологии и внутренним болезням Вирхов слушал в 1841/42 учебном году, а в зимнем семестре следующего учебного года проходил практику в клинике профессора [4].

В этой клинике впервые в Германии были апробированы перкуссия по Ауэнбруггеру, методы обследования Корвизара, плессиметр Пиори, внедрен в повседневную практику врачей стетоскоп Лазиннека. Руководитель клиники профессор Шенлейн часто сам использовал микроскопию для анализа мокроты, крови и образцов живых тканей. Он всегда тщательно изучал посмертные образцы тканей, чтобы повысить точность диагностики и корректировать лечение пациентов [12]. Возможно, именно здесь, в пердовой берлинской клинике Шарите под влиянием Шенлейна молодой Вирхов впервые познакомился и беззаветно полюбил микроскопию (рис. 2, [24]).

Позже Вирхов любил повторять, что в научных работах он пользовался исключительно «естественно-научным» методом. Такой подход, по его мнению, был в высшей степени материалистичен: патологические процессы объяснялись изменениями материальных (т.е. в понима-



Рис. 2. Микроскоп Вирхова. Музей истории медицины клиники Шарите (Берлин) [24].

Fig. 2. Virchow's microscope. The Berlin Museum of Medical History, Charité Clinic [24].

нии Вирхова «наблюдаемых») элементов человеческого тела. И на этом пути исследователь быстро достиг значимых результатов, позволивших большинству медицинского сообщества с легкостью отбросить метафизические и умоэрические объяснения болезненных явлений.

«Патологическая анатомия, — написал Рудольф Вирхов о профессоре Шенлейне, — стала основой его диагностики, а последняя — основой его славы» [13]. Значительно позже уже пенсионер Шенлейн передал одну из книг Вирхова в провинциальную библиотеку своего родного городка и при этом с гордостью произнес: «Он работал у меня прозектором» [12].

Студент Вирхов аккуратно записывал слова авторитетного клинициста и почти 20 лет бережно хранил эти пожелтевшие листы в своем архиве (рис. 3, [24]). Впрочем это было неудивительно, поскольку сам Шенлейн за 40 лет своей профессорской деятельности напечатал лишь 2 статьи объемом около трех печатных страниц. Часто труды талантливого лектора и клинициста находили своего читателя через учеников. Так, профессор Московского университета Г.И. Соколовский (1807—1886) на свои средства издал на русском языке прослушанные в Цюрихе лекции Шенлейна [4].

В последний год своего студенчества, летом 1843 г., Вирхов исполнял обязанности младшего ординатора в офтальмологическом отделении, где собирал материал для итоговой квалификационной работы.

21 октября 1843 г. под председательством декана медицинского факультета Иоганна Мюллера состоялась публичная защита Вирховым диссертации (лат. название «De rheumate praesertim cornea») [5]. Очевидно, что выбор узкой



Рис. 3. Страницы рукописи Вирхова. Музей истории медицины клиники Шарите (Берлин) [24].

Fig. 3. The pages of Virchow's manuscript. The Berlin Museum of Medical History, Charité Clinic [24].

темы, связанной с заболеванием одного из органов чувств, для будущего универсального патологоанатома был обусловлен творческой данью, отданной учителю И. Мюллеру и его закону о специфической энергии.

Во введении молодой ученый высказал глубокое сожаление, что при изучении глазных болезней, когда, по его мнению, исследователи сталкиваются вплотную с физическими явлениями (законы отражения и преломления света, изменение хрусталика и т.д.), медики практически не применяют уже хорошо зарекомендовавших в естественных науках методы [6].

После успешного завершения учебы в университете Вирхов занял место помощника прозектора в клинике Шарите. В первые же годы своей работы он публикует результаты замечательных исследований о флебите, свертывании крови, лейкемии, воспалении артерий и патологических пигментах. Во всех публикациях содержатся новые факты и оригинальные выводы, подтверждающие особое видение автором проблем патологии [14]. Помимо особенной значимости и практической ценности, ранние работы Вирхова имели огромное значение и для формирования нового научного подхода.

В августе 1845 г. на торжественном заседании по случаю 50-летия Берлинского университета Р. Вирхов прочитал лекцию «О востребованности истинной сути медицины с механистических позиций» [4]. Он жестко критиковал учение о кразах и дискразии, приводя множество фактов, подтверждавших другое представление о крови, а именно как о жидкой ткани.

С помощью морфологической конкретики объясняя как нормальные жизненные проявления, так и патологические процессы, Р. Вирхов оперировал так называемыми механистическими критериями [14]. Необходимо учесть, что эти критерии по своей сути лишь определенные образы, отражающие фиксированную наблюдаемость изменений и позволяющие автору успешно критиковать устаревшую схоластику гуморальной патологии. Усилиями Вирхова медицинская схоластика уходила в прошлое, теряла актуальность и становилась лишь историческим этапом становления медицины. В медицине предлагалось создать доказательную базу.

Сохранились свидетельства [14] об ожесточенной полемике молодого Вирхова со знаменитым венским патоло-

гом Карлом фон Рокитанским (1804 — 1878), возглавлявшим гуморальное направление, построенное в основном именно на схоластических принципах.

Критичные научные выступления 25-летнего Вирхова спровоцировали подозрительное отношение к нему со стороны некоторых профессоров и администрации Берлинского университета, ведь молодой талант пока еще не предложил альтернативный подход, а гуморальная теория существовала достаточно давно. Такое отношение несколько осложнило дальнейший служебный рост Вирхова, однако в 1846 г. его все-таки назначают прозектором клиники Шарите.

В 1847 г. Вирхов занимает должность университетского приват-доцента и сразу же сталкивается с проблемой публикации результатов исследований.

В то время многие медицинские журналы отказывались публиковать научные статьи, в основе которых лежали пограничные исследования, т.е. на стыке разных наук, да еще и с применением незнакомых большинству редакторов новейших физико-химических методов. Кроме того, негласное правило для медицинских журналов того времени было следующим: в первую очередь публиковать описания конкретных случаев, а не теоретических обобщений. Медицинская периодика XIX века еще находилась на стадии собирательства и накопления данных. Системный подход к теоретическим проблемам медицины отсутствовал.

Вирхову стало ясно, что для развития медицины необходимо дать возможность научному сообществу комплексного подхода к оценке всех достижений наук о здоровье. Для прогресса обязательно надо было иметь периодическое издание, позволяющее знакомить врачебное сообщество с объединенными клиническими исследованиями и результатами патолого-анатомической работы, а также одновременно сопоставлять и сравнивать все возможные данные о конкретной болезни. Эта идея оказалась весьма плодотворной.

Реализуя ее, Рудольф Вирхов вместе с другим прозектором клиники Шарите Бенно Рейнхардтом (1819—1852) начал издавать журнал — нем. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* (после смерти Вирхова с 1903 г. — *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*; с 2009 г. — *Virchows Archiv: European Journal of Pathology*, ныне один из самых авторитетных европейских медицинских журналов) [15].

Первый номер вышел в феврале 1847 г. и содержал всего 4 статьи — две самого Вирхова, одну Рейнхардта и одну психиатра Рудольфа Лейбушера (1822—1861) [16]. Несмотря на небольшое число статей, этот номер полностью отражал заявленные задачи нового издания. Долгое время журнал издавался только на немецком языке, первые английские тексты появились лишь в 1960 г.

Однако подозрительное отношение к Вирхову со стороны берлинской профессуры усиливалось. Этому способствовали и поиски молодого ученого правды жизни в политике.

В марте 1848 г. в Берлине произошли кровавые столкновения народа и регулярных войск. В них приняли участие фабричные рабочие, студенты, женщины и дети. На баррикадах был замечен и Рудольф Вирхов. Погибли 270 человек. Убитые вошли в историю Германии как «мартовские павшие» и были торжественно захоронены на специально заложенном кладбище мартовских павших в Кройцберге.

«Как естествоиспытатель я не могу быть никем, кроме республиканца. Республика — единственный строй, где могут быть реализованы законы природы и природы человека», — так Вирхов обосновывал свой политический выбор [17]. Напомним, что в раздробленной Германии того времени остро стоял вопрос о будущем государственном устройстве.

Кроме того, еще в начале 1848 г., вернувшись из Силезии, Вирхов опубликовал весьма странный (по оценке властей) отчет о причинах эпидемии тифа, среди которых первыми указаны нищета и безграмотность населения. И сделал не очень «удобный» для властей вывод: чтобы сохранить здоровье, народ нуждается в свободе и переносе тягот налогообложения с бедных на богатых [14]. И даже открыто поддержал автономию силезских поляков!

В 1849 г. Вирхов переехал в Юрибург, получив приглашение местного университета занять место заведующего кафедрой патологической анатомии. В Юрибурге Р. Вирхов издает целый ряд важнейших работ по туберкулезу, скрофулезу, амилоидному перерождению, строению соединительной ткани, паренхиматозному воспалению, патологической анатомии тифа, холеры, рака, эхинококкоза, рахита [14].

На основании своих точных фактических наблюдений он давал настолько ясное описание морфологических изменений и верное объяснение сущности процесса, что в основных чертах они сохраняют актуальность и по настоящее время. В современной медицине до сих пор используют введенные Вирховым термины «тромбоз», «эмболия», «лейкемия», «амилоидное перерождение» и др. [6]

Постепенное накопление, систематика и осмысление данных о различных патологических процессах и болезнях привели Вирхова к формулированию основных положений теории клеточной (целлюлярной) патологии, которые были опубликованы в 1855 г.

В качестве доказательств постулатов целлюлярной патологии Р. Вирхов использовал только конкретные зафиксированные наблюдения. Подробный анализ значения теории целлюлярной патологии для развития медицины дан в работах [18, 19], упомянем лишь, что честь первой публикации на русском языке этого концептуального труда принадлежит профессору Московского университета А.И. Полунину [20].

Целлюлярная патология очень быстро получила всеобщее признание. Даже титан конкурентной гуморальной патологии К. фон Рокитанский публично отказался от своих взглядов и признал целлюлярную патологию [4—6, 14].

Необходимо отметить, что, несмотря на споры с Вирховым, вклад Рокитанского в развитие патологической анатомии был также весомым: энтузиаст микроскопического дела, помимо издания знаменитого учебника, он первым сумел изгнать мистику XVIII века из медицины и в первую очередь рассматривал авторитет фактов при изучении болезней.

К концу XIX века целлюлярная патология Вирхова получила всеобщее признание, однако в советской медицине даже в середине XX века эта теория считалась ошибочной. Так, в 1961 г. в учебнике по истории медицины о теории Вирхова можно было прочитать следующее.

«Советские ученые показали, что идейно-методологические основы учения Вирхова метафизичны, что они находятся в резком противоречии с передовой биологической наукой и медициной, с материалистическими представлениями о развитии органического мира, о взаимоотноше-

ниях между организмом и окружающей его средой. Огромное количество фактов и данных, накопленных в медицине, особенно в отечественной, с полной очевидностью показало научную несостоятельность доктрины вирховской клеточной патологии, невозможность с помощью ее объяснить сущность патологических явлений» [21].

Очевидно, что в приведенном отрывке основным является политический подтекст, ведь Вирхов не поддерживал доминировавшую в СССР теорию Дарвина, поэтому был идеологическим противником.

В 1856 г. Вирхов при посредничестве хирурга клиники Шарите Теодора Бильбота (1829—1894) получает приглашение занять пост профессора Берлинского университета [4—6]. Любопытно, что возвращение Вирхова в Берлин поддержали и многие политические деятели, которые обратились к руководству Берлинского университета не принимать во внимание политические убеждения талантливого ученого [14].

Вместе с тем еще с событий 1848 г. на политической арене Берлина у Вирхова оставалось много противников. Например, будущий первый канцлер Германской империи, убежденный противник либералов Отто фон Бисмарк (1815—1898) даже вызвал профессора Берлинского университета на дуэль [14].

По одной из версий [22], воспользовавшись правом выбора дуэльного оружия, Рудольф Вирхов пригласил оппонента в ресторан, где повар должен был приготовить две абсолютно одинаковые сочные свиные сосиски, одна из которых содержала бы трихинеллы, а другая нет. Один из дуэлянтов должен был выбрать и съесть сосиску. По задумке Вирхова второй противник съел бы оставшуюся. Тем самым шансы уравнивались, но Отто фон Бисмарк от такого экзотического ужина отказался. Дуэль не состоялась.

Однако этот инцидент не помешал впоследствии (1871 г.) бывшим врагам объединиться под знаменем борьбы с диктатом Римско-католической церкви. Это немецкое политическое движение 70-х годов XIX века было метко названо Р. Вирховым «Kulturkampf» — борьба за культуру — и заставило переосмыслить роль культуры в формировании общечеловеческих ценностей [5, 14].

Своими разработками в области значения культуры для всех людей Рудольф Вирхов задает вектор развития учения о культуре вплоть до выхода в середине XX века классических работ американца Лесли Алвина Уайта (1900—1975), автора термина «культурология» (culturology) и создателя современной культурной антропологии [23].

После возвращения Вирхова в Шарите организуется институт патологии по образцу одноименного учреждения в университете Вюрцбурга. В 1857 г. он читает в Берлинском университете первый курс лекций по целлюлярной патологии, а в 1858 г. становится руководителем клиники Шарите. Интересно, что в этот период революционная активность 37-летнего Вирхова значительно тускнеет, риторика становится уже вполне взвешенной — «мы стремимся к реформам, а не к революции», «необходимо сохранить старое и лишь надстроить новое» [17].

Он активно включается в легальную политическую жизнь, в 1859 г. избирается в городской совет Берлина. Как член горсовета он выступал за строительство больниц, торговых залов, отвечающей санитарным требованиям скотобойни, формирует концепцию общественного здравоохранения [5]. Его заботами в Берлине была создана современная канализационная система [14]. С 1880 по 1893 г. Вирхов был депутатом Рейхстага от ос-

нованной им же партии прогрессистов (радикальных либералов).

Работая в Шарите, Р. Вирхов выпускает ряд замечательных работ, посвященных патологической анатомии и патогенезу туберкулеза, сифилиса, проказы, многокамерного эхинококкоза, эндокардита, хлороза, трихинеллеза, опухолей. Даже это краткое перечисление свидетельствует о том, что Вирхов был разносторонним исследователем. В изучении органов кровообращения и пищеварения, инфекционных и онкологических болезней — всюду он сумел оставить свой новаторский след.

За свою жизнь Рудольф Вирхов опубликовал около 1 тыс. научных работ [4, 14]. Кроме того, Вирхов создал уникальную коллекцию патолого-анатомических макро- и микропрепаратов. Многие экспонаты иллюстрируют интерес автора к антропологии. Он активно содействовал организации в 1899 г. патологического музея на территории Шарите, куда передал большую часть своей коллекции. В 1998 г. этот музей стал базой для Берлинского музея истории медицины [24].

Всю свою творческую жизнь Рудольф Вирхов никогда не замыкался в пределах своей основной специальности — патологической анатомии. Стремясь понять человека в целом, он долгие годы уделял пристальное внимание не только биологическим, но и гуманитарным аспектам существования человека, тому свидетельство вовлеченность ученого в общественно-политическую жизнь Германии.

Еще одна область гуманитарных интересов Р. Вирхова была связана с археологией. В 1873 г. он участвовал в создании Немецкого антропологического общества и Берлинского общества антропологии, этнологии и древней истории. В течение 33 лет он также издавал и редактировал научно-популярные сборники по этнологии, антропологии и археологии [25]. Вместе с известным немецким археологом Г. Шлиманом (1822—1890) Вирхов принимал участие в раскопках Трои и провел систематизацию найденных там костей и черепов. Ученый организовал сбор средств для создания этнографического музея в Берлине.

Необходимо отметить, что Вирхов был убежденным противником дарвинизма, считая это направление лишённым реальных доказательств, активно возражал против преподавания теории эволюции в школе, и во многом его интерес к гуманитарным аспектам человеческой жизни был продиктован поисками реальных опровержений учения Дарвина [14]. Причем антидарвинизм Вирхова не был связан с религией, поскольку он не верил в Бога и был агностиком.

Во второй половине XIX века исследователи наконец-то уделили внимание костным материалам, принадлежащим предкам человека. Часто обнаруженные различия древних и современных костей относили к проявлениям патологии развития или болезней. Рудольф Вирхов поддерживал именно эту точку зрения.

Он решил, что человек, череп которого был найден в 1856 г. в Неандертале (около Дюссельдорфа), в детстве страдал рахитическим размягчением костей, а в пожилом возрасте — ревматизмом или подагрой, в промежутке же, возможно, получил удар по голове [26]. Согласно заключению Вирхова, сочетание заболеваний якобы обусловило возникновение следующих деформаций: уплощенный свод черепа, убегающий назад лоб, мощный надглазничный вал и отсутствие подбородочного выступа.

Вирхов не отказался от своего толкования и в дальнейшем, когда в Бельгии и Югославии были найдены челове-

ские останки с аналогичными изменениями черепов. При этом скелеты принадлежали людям разного возраста и даже детям. В общем эти находки были весомыми аргументами для сторонников эволюционной теории, поскольку были обнаружены в разных местах.

Как уже упоминалось выше, Рудольф Вирхов был убежденным антидарвинистом и вместо того, чтобы признать, что современному человеку предшествовал или одновременно существовал другой первобытный человек с рядом характерных костных особенностей, ученый упорно защищал нелепую версию, т.е. оказывается, давным-давно в разных местах люди различных возрастов страдали одинаковыми заболеваниями и все (!) перенесли однотипную травму [27].

Вирхову принадлежат значимые работы по изучению патологических изменений на ископаемом костном материале. Он дал описание отличительных черт суставов пещерных медведей, изучил ряд патологических проявлений на костях древних перуанцев, указал наличие деформирующего артрита (артроза) на костях неолитического человека [27]. Эти результаты привнесли весомую естественно-научную составляющую в антропологию и этнографию, долгое время считавшихся чисто гуманитарными науками. Благодаря Вирхову зародился интерес научного сообщества к болезням древних людей [27]. Он стоял у истоков современной палеопатологии.

На рубеже XIX и XX веков Вирхова часто приглашали на различные международные собрания медиков. Он всегда с радостью откликался на такие просьбы. Авторитет его был крайне высок, речи были весомы, значимы и информационно насыщены, сила убеждения беспримерна, а эрудиция впечатляла. К каждому слову знаменитого профессора Берлинского университета прислушивались и молодые медики, и убежденные седины опытные врачи-профессионалы.

В августе 1897 г. в Москве на базе клиник на Девичьем поле под председательством Н.В. Склифосовского и Р. Вирхова прошел XII Всемирный съезд врачей [28]. Собралось более 7 тыс. участников из европейских стран, а также из Северной и Южной Америки и нескольких азиатских стран. Из Германии и Австрии приехали почти 800 врачей, из Франции — больше 400 человек.

Участник конгресса, профессор Харьковского университета Н.Ф. Мельников-Разведенков так описывал встречу Вирхова в Москве.

«Особенно притягательным Р. Вирхов показал себя в Патолого-анатомическом институте на Девичьем поле в международном семействе патологов. На заседании патологической секции в институте Р. Вирхов был доступным, простым, ласковым, обаятельным. В аудитории он предпочитал теряться в толпе, избегая первых мест, и приводил в немалое смущение молодых врачей, подсаживаясь к ним на стул и запросто задерживая их на месте рукой. Он принимал живое участие в прениях. Особенно охотно он беседовал во время перерывов в кругу патологов. Какой лучезарной улыбкой светилось его одухотворенное лицо, когда он вспоминал былые годы работы со своими, посевшими ко времени конгресса учениками, бывшими нашими учителями! В Москве Р. Вирхов соединял научными узами русских и немецких патологов» (цит. по [1]).

Восхищенный великолепием университетских клиник в речи на съезде Рудольф Вирхов произнес свою знаменитую фразу: «Учитесь у русских!». Университетские клини-

ки на Девичьем поле того времени были единогласно признаны лучшими в Европе, а фраза Вирхова до сих пор украшает одну из обновленных аудиторий отремонтированного в 2020 г. здания Патолого-анатомического института (Москва, Абрикосовский пер., д. 1).

Рудольф Вирхов прожил долгую и плодотворную жизнь и сохранял работоспособность до последних лет. Однако досадный несчастный случай прервал творческий путь ученого: летом 1902 г., выходя из трамвая, он сломал шейку бедра. Травма сопровождалась осложнениями. Ни внимание врачей, ни старательный уход родственников, ни лечение на курорте в Теплице не смогли помочь пожилому пациенту. Последние месяцы ученый был прикован к постели.

5 сентября 1902 г. выдающийся мультидисциплинарный ученый Рудольф Людвиг Карл Вирхов умер. Он ушел вместе с медициной XIX века, оставив после себя семена идей и методов, проросшие и давшие плоды в XX и XXI веках.

«Профессор Вирхов мертв» — такими короткими, но наполненными глубоким смыслом заголовками, откликнулась на смерть ученого даже далекая от европейских проблем общедоступная периодика американского континента [29].

Заключение

Вклад Рудольфа Людвиг Карла Вирхова в науки о человеке невозможно рассматривать вне контекста исторического развития всей медицины XIX века. Начав творческий путь с патолого-анатомических исследований и достигнув совершенства в этой области, Вирхов обратил свое внимание на гуманитарную составляющую деятельности человека.

Таким образом, его интерес к политике, культуре, археологии, этнографии, общественному здравоохранению можно без преувеличения связать с целью всей жизни этого уникального ученого, а именно интегрального познания жизни человека. Подтверждением этому служит знаменитое высказывание Вирхова о том, что «болезнь — эта та же жизнь, но в измененных условиях» [17].

Безусловно, наследие Шеллинга и «прах натурфилософии», т.е. стремление к поспешным обобщениям и увлечение сомнительной систематизацией, не могли быть одномоментно выметены из всего здания немецкой теоретической медицины, на то требовалось время. Ускорение процесса было возможно лишь с появлением авторитетного лидера, способного, подобно Мартину Лютеру в богословии, осуществить реформацию сначала немецкой, а потом и мировой медицины.

Таковым лидером и стал Рудольф Вирхов, взявший на себя тяжелую ношу замены разрозненных медицинских систем, основанных на умозрительных гипотезах и аналогиях, на то, что сейчас принято называть «научная медицина». На этом далеко не гладком жизненном пути Рудольфа Вирхова можно выделить три узловых момента.

Во-первых, Вирхов придал медицине черты точной науки. Истину стали доказывать с помощью естественно-научных методов. Под влиянием Вирхова медицинские науки окончательно избавились от наследия средневековой схоластики. Описательное построение итогов медицинских исследований существенно обогатилось доказательной базой. Следствием стало повсеместное утверждение аутопсии в клинических учреждениях для верификации диагноза. Благодаря Вирхову в медицине появился про-

верочный эталон диагноза, им стало патолого-анатомическое исследование.

Во-вторых, обладая удивительной способностью обобщения клинических и экспериментальных данных, Вирхов сумел не только создать новое теоретическое учение (целлюлярная патология), но и представить многочисленные данные в его пользу.

Любопытно, что тезис о «виталистичности» целлюлярной патологии (принятый, например, в советской медицине) на самом деле лишь по праву приравнивает Рудольфа Вирхова к другому гению медицины, древнеримскому врачу Галену, широко использовавшему «vis vitalis» в своих трудах.

Так же, как и Гален, ставший непререкаемым авторитетом для врачей и анатомов нескольких десятков поколений, Рудольф Вирхов, доказавший значение клеточных образований в развитии болезни, своими трудами наметил путь, через 200 лет приведший к доминированию в медицине методов, основанных на внутриклеточном молекулярном взаимодействии. Ошибки Галена были долгое время канонизированы, а опровержение их дало новый

импульс развитию медицины, также и некоторые заблуждения Вирхова привели в итоге к реновации медицинских знаний человечества.

В-третьих, комплексный подход к интегральному изучению человека позволил Рудольфу Вирхову показать, что гуманитарная составляющая деятельности людей играет не меньшую роль в формировании ряда болезней, чем компонента естественно-научная. Основоположник общественного здравоохранения, сторонник борьбы за культуру, антрополог и этнограф Рудольф Вирхов во многом предвосхитил исследования так называемого «феномена человека» в XX веке.

Таким образом, 200-летний юбилей Рудольфа Людвиг Карла Вирхова можно считать и юбилеем современной научной медицины, с полным основанием присоединяясь к мнению историков естественных наук [30], разделяющих не только патологическую анатомию, но и всю новейшую медицину на «довирховский» и «вирховский» периоды.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Семашко Н.А. Кокх. Вирхов. Жизнь замечательных людей. Горький М., Тихонов А., ред. вып. 17—18. М.: Издательство журнально-газетного объединения; 1934.
- Semashko NA. Kokh. Virkhov. Zhizn' zamechatel'nykh lyudei. Gor'kii M., Tikhonov A., eds. vol. 17—18. M.: Izdatel'stvo zhurnal'no-gazetnogo ob'edineniya; 1934. (In Russ.).
- Рапопорт Я.Л. Вирхов. Большая медицинская энциклопедия 3-е изд. Петровский Б.В., ред. т. 16. М.: Советская энциклопедия; 1974—1989.
- Rapoport YaL. Virkhov. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. 3rd ed. Petrovskii BV, ed. vol.16. M.: Sovetskaya entsiklopediya; 1974—1989. (In Russ.).
- Talbot JH. A biographical history of medicine. New York: Grune & Stratton; 1970:503.
- Малис Ю.Г. Рудольф Вирхов. Его жизнь, научная и общественная деятельность. Жизнь замечательных людей. СПб.: Биографическая библиотека Флорентия Павленкова; 1899.
- Malis YuG. Rudolf Virkhov. Ego zhizn', nauchnaya i obshchestvennaya deyatel'nost'. Zhizn' zamechatel'nykh lyudei. SPb.: Biograficheskaya biblioteka Florentiya Pavlenkova; 1899. (In Russ.).
- Ackerknecht EH. Rudolf Virchow: Doctor, statesman, anthropologist. Madison: University of Wisconsin Press; 1953.
- Абрикосов А. Рудольф Вирхов (к 100-летию со дня рождения). Медицинский журнал. 1921;1(10-12):631.
- Abrikosov A. Rudolf Virchow (k 100-letiyu so dnya rozhdeniya). Meditsinskii zhurnal. 1921;1(10-12):631. (In Russ.).
- Кирше В. К столетию со дня смерти Иоганна Мюллера. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1959;36(1):103.
- Kirshe V. K stoletiyu so dnya smerti Ioganna Myullera. Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1959;36(1):103. (In Russ.).
- Чеснокова С.А. Карл Людвиг. 1816—1895. М.: Наука; 1973.
- Chesnokova SA. Karl Lyudvig. 1816—1895. M.: Nauka; 1973. (In Russ.).
- Sperry RW. The great cerebral commissure. Sci Am. 1964;210(1):42-52.
- Hodgkin A. Edgar Douglas Adrian, Baron Adrian of Cambridge. 30 November 1889 — 4 August 1977. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society. 1979;25:1-73.
- Карагулян Л.В. Фейербах о взаимоотношении чувственного и рационального в познании. Известия Академии наук Армянской ССР. Общественные науки. 1959;9:43-52.
- Karagulyan LV. Feibakh o vzaimootnoshenii chuvstvennogo i rational'nogo v poznanii. Izvestiya Akademii nauk Armyanskoi SSR. Obshchestvennye nauki. 1959;9:43-52. (In Russ.).
- Aschoff L. Rudolf Virchow. Berlin: Salzwasser-Verlag GmbH; 2014.
- Coghlan BLD, Bignold LP. Virchow's Eulogies: Rudolf Virchow in Tribute to his Fellow Scientists. Berlin: Birkhäuser; 2008.
- Hiltner G. Rudolf Virchow. Stuttgart: Verl. Freies Geistesleben; 1970.
- Newerla GJ, Benno Reinhardt, 1819—1852. A Biographical Study and a Contribution to the Early History of Virchow's Archiv. N Engl J Med. 1939;221(11):419-423.
- Virchow's Archiv: Volume 1, Issue 1, 1847. Springer Link. Accessed 14 April 2021. <https://link.springer.com/journal/428/volumes-and-issues/1-1>
- Сухомлинов К. Медики, изменившие мир. М.: ЭКСМО; 2014; 116-73.
- Sukhomlinov K. Mediki, izmenivshie mir. M.: EKSMO; 2014;116-73. (In Russ.).
- Давыдовский И.В. К столетию «целлюлярной патологии» Рудольфа Вирхова. Архив патологии. 1956;18(5):3-5.
- Davydovskii IV. K stoletiyu «tsellyulyarnoi patologii» Rudolf'a Virkhova. Arkhiv patologii. 1956;18(5):3-5. (In Russ.).
- Повзун С.А., Мальков П.Г., Франк Г.А. Целлюлярная патология и революция научной медицины (к 190-летию Rudolf Virchow). Архив патологии. 2011;73(3):6-11.
- Povzun SA, Malkov PG, Frank GA. Cellular pathology and revolution of scientific medicine (on the occasion of the 190th anniversary of Rudolf Virchow's birth). Arkhiv Patologii. 2011;73(3):6-11. (In Russ.).
- Логинов В.А. Алексей Иванович Полунин (1820-1888). К 200-летию со дня рождения. Архив патологии. 2020;82(5):79-83.
- Loginov VA. Aleksei Ivanovich Polunin (1820-1888). K 200-letiyu so dnya rozhdeniya. Arkhiv Patologii. 2020;82(5):79-83. (In Russ.).
- Мультановский М.П. История медицины. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1961;239.
- Mul'tanovskii MP. Istoriya meditsiny. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoi literatury; 1961;239. (In Russ.).

22. Asimov I. *Treasury of Humor. A Lifetime Collection of Favorite Jokes, Anecdotes, and Limericks with Copious Notes on How to Tell Them and Why*. Boston: Mariner Books; 1971;202.
23. White L. *The Evolution of Culture: The Development of Civilization to the Fall of Rome*. New York: McGraw-Hill; 1959.
24. Schnalke Th. *Dem Leben auf der Spur: im Berliner Medizinhistorischen Museum der Charité*. München: Prestel Berliner Medizinhistorisches Museum der Charité; 2010;76–79.
25. Virchow R. *Eroffnungsrede. Korrespondenzblatt der Deutschen Anthropologischen Gesellschaft*. 1886;1(9);72.
26. Virchow R. *Untersuchung des Neanderthal-Schädels. Zeitschrift für Ethnologie*. 1870;2.
27. Рохлин Д.Г. *Болезни древних людей*. М.—Л.: Наука; 1964;13. Rokhlin DG. *Bolezni drevnikh lyudei*. М.—Л.: Nauka; 1964;13. (In Russ.).
28. XII Международный съезд врачей. Москва-1897. Портреты и виды исполнены на меди в собственной мастерской. М.: Изд. В. Чеховского, типо-литография товарищества И.Н. Кушнерев и К; 1899;87. XII Mezhdunarodnyi S'ezd Vrachei. Moskva-1897. Portrety i vidy ispolneny na medi v sobstvennoi masterskoi. М.: Izd. V. Chekhovskogo, tipo-litografiya tovarishchestva I.N. Kushnerev i K; 1899;87. (In Russ.).
29. Prof. Virchow is Dead. Famous scientist's long illness ended yesterday. *New York Times*; 5 September 1902.
30. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин С.Н. *Патологическая анатомия и ее становление в Московском университете*. М.: ЭКСМО; 2009. Stochik AM, Pal'tsev MA, Zatravkin SN. *Patologicheskaya anatomiya i ee stanovlenie v Moskovskom universitete*. М.: EKSMO; 2009. (In Russ.).

Поступила 21.04.2021

Received 21.04.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Главный патологоанатом Красной Армии профессор А.А. Васильев (к 120-летию со дня рождения)

© Г.А. ФРАНК, М.Ш. КНОПОВ

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен жизненный и творческий путь видного отечественного патологоанатома, одного из организаторов патологоанатомической службы Красной Армии, доктора медицинских наук, профессора, бригаврача Александра Александровича Васильева.

Ключевые слова: А.А. Васильев, патологическая анатомия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Кнопов М.Ш. — e-mail: knopov29@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Кнопов М.Ш. — e-mail: knopov29@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Франк Г.А., Кнопов М.Ш. Главный патологоанатом Красной Армии профессор А.А. Васильев (к 120-летию со дня рождения). *Архив патологии*. 2021;83(5):67–70. <https://doi.org/10.17116/patol20218305167>

Professor A.A. Vasiliev, Principal Pathologist of the Red Army (on the occasion of 120th birth anniversary)

© G.A. FRANK, M.Sh. KNOPOV

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper presents the life and creative career of Professor Alexander Alexandrovich Vasiliev, MD, a prominent Russian pathologist, one of the organizers of Red Army postmortem service, team physician.

Keywords: A.A. Vasiliev, pathological anatomy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

Knopov M.Sh. — e-mail: knopov29@mail.ru

Corresponding author: Knopov M.Sh. — e-mail: knopov29@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Frank G.A., Knopov M.Sh. Professor A.A. Vasiliev, Principal Pathologist of the Red Army (on the occasion of 120th birth anniversary). *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2021;83(5):67–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305167>

Среди видных ученых-медиков нашей страны достойное место по праву принадлежит выдающемуся отечественному патологоанатому, талантливому организатору патолого-анатомической службы, замечательному педагогу, доктору медицинских наук, профессору, бригаврачу Александру Александровичу Васильеву. Он был человеком большого организаторского таланта и неиссякаемой энергии, неутомимая деятельность которого и исключительные личные качества снискали ему всеобщее уважение и признание. В медицине он прошел большой и сложный путь от рядового врача до главного патологоанатома Красной Армии. Работа А.А. Васильева в области патологической анатомии оказалась весьма плодотворной прежде всего благодаря то-

му, что он удачно соединял в себе прогрессивную мысль ученого с энергией и талантом организатора.

А.А. Васильев родился 22 ноября 1901 г. в Петербурге в семье профессора-уролога Военно-медицинской академии, заслуженного деятеля науки РСФСР, генерал-майора медицинской службы Александра Ильича Васильева. По окончании 2-й Петербургской гимназии Александр Александрович поступил в Военно-медицинскую академию РККА, которую окончил в 1925 г. Еще в академии он проявил интерес к научным исследованиям и начал работать в области экспериментальной патологии под руководством Н.Н. Аничкова и А.И. Моисеева. В течение года (1925–1926) находился на стажировке в патолого-анатомическом



отделении 1-го Московского коммунистического красноармейского госпиталя (ныне Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко), где активно участвовал в повседневной прозекторской работе и разработал модификацию изготовления пластинчатых музейных препаратов; этот метод им был опубликован в 1927 г. В том же году появилась его статья о витальной окраске миндалов.

Командование госпиталя положительно оценило работу врача-стажера А.А. Васильева: «Врач с крепкой волей, энергичный, хорошо разбирается в окружающей обстановке. Дисциплинирован, требует того же от подчиненных, отношения с ними у него товарищеские. С больными вежлив, внимателен к их жалобам. Как врач имеет склонность к научно-исследовательской работе в области экспериментальной патологии и патологической анатомии. Аккуратный, точный в выполнении стоящих перед ним задач. Обладает организаторскими способностями»¹.

Вернувшись в 1926 г. в академию, Александр Александрович начал работать на кафедре патологической анатомии: с 1926 по 1931 г. он помощник прозектора и младший преподаватель упомянутой кафедры, с 1931 г. старший преподаватель, а с 1938 г. доцент кафедры. В 1935 г. ему была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук без защиты диссертации, в том же году он защитил докторскую диссертацию. В 1936 г. А.А. Васильев был утвержден в ученом звании доцента, а в 1939 г. — профессора. Приказом Наркома обороны СССР №0120 от 23 февраля 1942 г. ему было присвоено воинское звание «бригадир», что соответствует современному званию «генерал-майор медицинской службы».

В аттестации А.А. Васильева за 1934 г. руководство кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии отмечало: «Как преподаватель тов. Васильев хорошо знает свой предмет, ясно и живо излагает его содержание. Выдержан в обращении со слушателями, умеет заинтересовать их. В качестве научного работника отли-

чается большой энергией. Темы его работы взяты из новейших достижений науки, они касаются вопросов заживления травматических повреждений. С сослуживцами и подчиненными корректен. Особо интересуется организацией патолого-анатомической службы в Красной Армии, о чем им представлен проект такой организации на мирное и военное время. Этот проект получил высокую оценку начальника санитарного управления Красной Армии»².

А.А. Васильев являлся инициатором разработки новой организационно-штатной структуры военных патолого-анатомических учреждений. Первые мероприятия по организации патолого-анатомической службы были проведены им в районе боев у реки Халхин-Гол (11.05—16.09.1939). В 1939 г. Александр Александрович вместе с известным военно-полевым хирургом, руководителем хирургической работы в этой боевой операции проф. М.Н. Ахутиным был командирован в Монголию, где начал исследования патологической анатомии боевых травм.

Во время советско-финляндской войны (30.11.39—13.03.40) А.А. Васильев был консультантом-патологоанатомом Северо-Западного фронта; он выезжал на различные участки фронта, где руководил патолого-анатомической работой. В период этой войны им была разработана специальная карта секции, заполнявшаяся на каждое вскрытие. В результате обработки этих материалов он сумел обобщить опыт работы военных патологоанатомов и собрать большой статистический материал по военной патологии. Итоги деятельности патологоанатомов во время этой войны были опубликованы им в Трудах Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

В представлении к награждению Александра Александровича орденом Красной Звезды за работу в во время советско-финляндской войны подчеркивалось: «Профессор А.А. Васильев за время пребывания в 7-й армии проделал огромную работу по патолого-анатомическому обслуживанию санитарных учреждений. Работа, проведенная А.А. Васильевым, является исключительно ценной для армии. Своевременная сигнализация санитарному отделу армии о причинах смертельных исходов на основании патолого-анатомических вскрытий способствовала правильной постановке дела эвакуации, сортировке и оказанию надлежащей хирургической помощи на всех этапах санитарной эвакуации. Эта работа спасла сотни жизней раненым бойцам и командирам. Коллектив патологоанатомов, работавших под руководством проф. А.А. Васильева, показал исключительную самоотверженность. Не считаясь со временем, часто без сна и отдыха в тяжелых условиях он и состав патолого-анатомической группы проделали работу огромной важности. Проведенная им работа, помимо практической, имеет и большую научную ценность. Вывод: достоин награждения орденом Красной Звезды»³.

Яркий талант А.А. Васильева — организатора военного здравоохранения и прекрасного патологоанатома особенно проявился в годы Великой Отечественной войны. Приказом начальника Главного военно-санитарного управления Красной Армии №01 от 16 августа 1941 г. он был назначен на должность главного патологоанатома Красной Армии, на которой находился с августа 1941 по январь 1942 г.

В одной из аттестаций А.А. Васильева, имеющихся в архивных документах, командование Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова высоко оценивало его деятельность на педагогическом поприще: «Постоянно ра-

¹Центральный архив Министерства обороны Российской Федерации (ЦАМО РФ), личное дело А.А. Васильева, инвентарный номер 1916557, л. 12.

²Там же, л. 18.

ботает над повышением своих знаний. Лично много сделал для повышения подготовки военных врачей в области патологической анатомии. По своим знаниям и опыту может занимать должность профессора. В отношении воинского звания подлежит продвижению во внеочередном порядке. Вывод: в военное время подлежит оставлению для подготовки кадров патологоанатомов⁴. И в январе 1942 г. он был отозван в упомянутую академию.

С первых дней войны, являясь главным патологоанатомом Красной Армии, Александр Александрович активно включился в работу патолого-анатомической службы. Ему принадлежит идея создания армейских и фронтовых патолого-анатомических лабораторий (ПАЛ), а также Центральной патолого-анатомической лаборатории (ЦПАЛ).

Следует особо отметить, что организация ЦПАЛ при Главном военно-санитарном управлении Красной Армии, армейских и фронтовых ПАЛ, а также патолого-анатомических отделений в крупных госпиталях госпитальных баз фронтов и эвакуогоспиталей Наркомздрава СССР обеспечила единую трактовку патологических процессов, вызванных боевой травмой. Осуществлялась помощь руководству медицинской службы в улучшении организации и повышении качества медицинской помощи. Научная разработка материалов, полученных патологоанатомами в годы войны, позволила изучить кардинальные вопросы боевой травмы и «болезней военного времени», которые были обобщены в многотомном труде «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.» и в ряде монографий С.С. Вайля (1943), А.П. Авцына (1946), И.В. Давыдовского (1950—1954), А.В. Смольяникова (1960) и др. Уникальный материал, собранный военными патологоанатомами, хранится в Военно-медицинском музее Министерства обороны Российской Федерации в Санкт-Петербурге.

Опыт работы патолого-анатомической службы во время Великой Отечественной войны способствовал более стройной ее организации в мирное время. Был создан институт главных патологоанатомов республик, краев, областей и крупных городов. В состав Института морфологии человека была включена ЦПАЛ, на которую была возложена обязанность методического центра патолого-анатомической службы; одно из мероприятий по ее усовершенствованию — создание объединенных патолого-анатомических отделений, что облегчило систематизацию и научную обработку секционного и биопсийного материалов, расширило возможности применения современных методов исследования.

Учитывая недостаток патолого-анатомических кадров, А.А. Васильев предложил организовать в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования) курсы специализации военных врачей по патологической анатомии. Такие курсы были созданы и успешно работали в период Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы.

В феврале 1942 г. Александр Александрович выступил на заседании пленума Ученого медицинского совета при начальнике Главного военно-санитарного управления Красной Армии с докладом, содержащим результаты анализа патолого-анатомических материалов по данным главных патологоанатомов фронтов. Это были первые

обобщенные материалы, собранные военными патологоанатомами в тяжелейших условиях начального периода войны.

Характеризуя плодотворную практическую деятельность А.А. Васильева в годы Великой Отечественной войны, нельзя не отметить, что на руководящих военно-врачебных должностях в период войны находились известные патологоанатомы. Вот имена некоторых из них:

Глазунов Михаил Федорович (1896—1967) — академик АМН СССР, полковник медицинской службы; в 1942—1944 гг. главный патологоанатом Красной Армии.

Николай Александрович Краевский (1905—1985) — академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Ленинской премии, полковник медицинской службы; с 1944 г. до конца войны главный патологоанатом Красной Армии.

Соломон Самуилович Вайль (1898—1979) — доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы; в годы войны главный патологоанатом Военно-Морского Флота СССР.

Ипполит Васильевич Давыдовский (1887—1968) — академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Ленинской премии; в годы войны главный патологоанатом Управления эвакуогоспиталей Наркомздрава СССР.

Анатолий Владимирович Смольяников (1913—2000) — академик АМН СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, полковник медицинской службы; при организации в 1942 г. ЦПАЛ при Главном военно-санитарном управлении Красной Армии был зачислен в ее состав на должность инспектора, в дальнейшем с 1950 по 1962 г. он возглавлял эту лабораторию.

Владимир Герасимович Молотков (1903—1976) — подполковник медицинской службы; служил на Западном (1941—1944) и 3-м Белорусском (1944—1945) фронтах в качестве главного патологоанатома этих фронтов и начальника ПАЛ №3776.

Всеволод Дмитриевич Цинзерлинг (1891—1960) — член-корреспондент АМН СССР, полковник медицинской службы; в 1941—1945 гг. главный патологоанатом Ленинградского фронта и начальник ПАЛ №48.

Рудольф Давидович Штерн (1910—1990) — полковник медицинской службы; служил на Южном (1941—1942), Закавказском (1942—1943), Северо-Кавказском (1943—1944) и 4-м Украинском (1944—1945) фронтах в должности главного патологоанатома этих фронтов и начальника ПАЛ.

Эти и многие другие патологоанатомы фронтов и флотов внесли весомый вклад в становление и развитие патолого-анатомической службы в годы Великой Отечественной войны.

А.А. Васильев — автор более 60 научных работ по различным вопросам патологии. Вот некоторые из них: «О чистоте и формах изменений семенных пузырьков на секционном материале» (1928), «К вопросу о методике изучения процессов роста животных тканей» (1935), «О значении продуктов умирания тканей в компенсаторных процессах» (1935), «О влиянии продуктов распада внутренних органов на заживление ран» (1936), «О влиянии продуктов распада желез внутренней секреции на заживление ран» (1936) и др.

Работая на кафедре патологической анатомии Военно-медицинской академии, Александр Александрович сочетал активную прозекторскую работу с целенаправленными научными исследованиями. В отечественных

⁴Там же, л.31.

⁵Там же, л.23.

медицинских журналах он опубликовал ряд оригинальных исследований: сифилис легочной артерии, первичная саркома легкого, системное поражение костного мозга с остеосклерозом, изменения яичек при проказе и др. Он продолжил также исследования по выделению витальных красителей и начал серию работ по проблемам травматологии. Эти годы ознаменовались его многочисленными исследованиями по динамике раневого процесса и по изучению влияния чистых металлов на ткани. К этому же направлению научных изысканий относятся его работы о влиянии нервной системы и биологических факторов на заживление ран, о влиянии симпатического нерва на ауто- и гомопластику, о значении продуктов деструкции тканей в компенсаторных процессах, о действии продуктов распада тканей на заживление ран и на регенерацию вообще. А.А. Васильев уделял много внимания изобретательской работе, им был предложен микроскоп-игла для исследования процессов, происходящих в тканях и органах.

Жизнь Александра Александровича Васильева трагически оборвалась. При выезде на фронт он погиб при исполнении служебных обязанностей 27 января 1943 г.

Он был награжден орденами: Красной Звезды, Отечественной войны II степени и значком «Отличнику здравоохранения».

Подытоживая краткую характеристику практической и научной деятельности проф. А.А. Васильева, следует подчеркнуть, что его по праву считают одним из основоположников патолого-анатомической службы Красной Армии. При его непосредственном участии были разработаны основные положения и инструкции по работе военных патологоанатомов. Он собрал и систематизировал большой статистический материал по военной патологии. Им был организован музей военных поражений при кафедре патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

А.А. Васильев погиб в возрасте 42 лет. Замечательный патологоанатом, талантливый организатор и педагог, человек большого личного обаяния, Александр Александрович прожил короткую, но яркую жизнь, которая была полностью подчинена отечественной медицине.

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

Поступила 25.02.2021

Received 25.02.2021

Принята в печать 28.06.2021

Accepted 28.06.2021

Резолюция по итогам Консультационного совета «Оптимизация алгоритма NTRK-диагностики», 30 января 2021 г., Москва

Resolution based on the results of the Advisory Board on Optimizing the NTRK diagnostic algorithm, Moscow, January 30, 2021

Список членов консультационного совета:

1. Андреева Юлия Юрьевна (ФГБОУ ДПО РМАНПО кафедра патологической анатомии).
2. Савелов Никита Александрович (ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»).
3. Делекторская Вера Владимировна (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).
4. Коновалов Дмитрий Михайлович (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).
5. Ефремов Геннадий Дмитриевич (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России).
6. Тертычный Александр Семенович (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России).
7. Демидова Ирина Анатольевна (ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»).
8. Строганова Анна Михайловна (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).
9. Жуков Николай Владимирович (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).
10. Румянцев Павел Олегович (ММЦ «СОГАЗ»).
11. Поляков Андрей Павлович (МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России).
12. Ледин Евгений Витальевич (Клиническая больница «Медси»).
13. Федянин Михаил Юрьевич (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).
14. Литвинов Дмитрий Витальевич (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).
15. Жукова Людмила Григорьевна (ГБУЗ МНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ).

Вопросы повестки дня:

1. Обсудить результаты обновленного анализа эффективности и безопасности энтректиниба у пациентов с солидными опухолями с транслокациями генов *NTRK1/2/3*, данные программы расширенного доступа к препарату энтректиниб в Российской Федерации.
2. Обсудить особенности работы с рап-TRK-иммуногистохимическим исследованием, определить преимущества и ограничения метода, профиль пациентов для направления на тестирование, выбор подтверждающего теста, определить перечень клинических рекомендаций, в которые целесообразно включить данный вид тестирования после регистрации.

Рекомендации по обсуждаемым вопросам

Тропомиозинрецепторные киназы (TRK) — семейство белков, которые экспрессируются в нормальных клетках преимущественно нервной ткани и регулируют пролиферацию, дифференцировку и выживание нейронов. Существуют

три белка: TrkA/B/C, которые кодируются тремя генами *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* соответственно. Транслокации генов *NTRK* являются значимым онкогенным драйвером при различных солидных опухолях у детей и взрослых [1]. Онкогенные перестройки генов *NTRK* сопровождаются экспрессией химерного белка TRK со спонтанной киназной активностью, который является мишенью для таргетной терапии [2].

Клиническое применение препарата энтректиниб

Энтректиниб — высокоактивный ингибитор тирозинкиназ ROS1 и TRKA/B/C, разработанный для повышения эффективности в ЦНС [3]. В отличие от кризотиниба и ларотектиниба энтректиниб является слабым субстратом для Р-гликопротеина, поэтому демонстрирует высокую и стабильную концентрацию в ЦНС *in vitro* и *in vivo* [4]. Это согласуется с данными клинической эффективности энтректиниба в отношении опухолей ЦНС и интракраниальных метастазов опухолей с перестройками генов *ROS1* и *NTRK* у взрослых и педиатрических пациентов [5–7].

В обновленном анализе на большей выборке взрослых пациентов с солидными опухолями с перестройками *NTRK* ($n=64$) энтректиниб продемонстрировал клинически значимые и стойкие ответы: высокую частоту непосредственных ответов — 63,5%, медиана общей выживаемости составила 23,9 мес, частота интракраниальных ответов 50%, благоприятный и управляемый профиль безопасности [2].

Обновленные данные когорты педиатрических пациентов демонстрируют быстрые и стойкие ответы на лечение энтректинибом детей с рецидивирующими или рефрактерными первичными опухолями ЦНС и экстракраниальными солидными опухолями с перестройками таргетных генов: частота объективных ответов составила 64% для первичных опухолей ЦНС и 100% для экстракраниальных солидных опухолей, наблюдение профиля безопасности соответствует предыдущим сообщениям [7].

В Российской Федерации открыта программа расширенного доступа к препарату энтректиниб для взрослых и детей с солидными опухолями с транслокациями *NTRK* и ROS1-положительным немелкоклеточным раком легкого с метастазами в ЦНС. На момент проведения экспертного совета 4 пациента в Российской Федерации получали лечение препаратом энтректиниб. Включение в программу может быть рекомендовано для пациентов с опухолями с перестройками генов *NTRK*, для которых исчерпаны возможности стандартной терапии при необходимости лечения по жизненным показаниям.

Иммуногистохимическое исследование рап-TRK

Иммуногистохимическое исследование экспрессии рап-TRK (ИГХ) на платформе VENTANA с антителами

клона EPR17341 (PY) может использоваться в качестве скринингового метода по выявлению перестроек генов *NTRK*. Рап-TRK-ИГХ имеет высокую чувствительность, доступность, короткое время выполнения и требует небольшого объема опухолевого материала. Согласно рекомендациям ESMO, для опухолей с низкой частотой транслокаций *NTRK* при недоступности секвенирования нового поколения (NGS) рекомендуется проводить первичное тестирование иммуногистохимическим методом с последующим подтверждением NGS [8].

Существуют различные антитела, которые способны выявить иммуногистохимическую экспрессию TRK в тканях, сейчас в большинстве случаев используется хорошо изученный клон EPR17341, так называемые рап-TRK-антитела, которые связываются с С-концевой областью всех трех белков TRK (A, B и C) и, как следствие, подходят для выявления любых химерных белков TRK, образовавшихся в результате слияния *NTRK*. Данный клон демонстрирует высокую чувствительность (95,2%), что представляет оптимальный результат для биологических исследований и позволяет использовать иммуногистохимическое исследование для тестирования экспрессии генов *NTRK* [9].

Интенсивность и локализация окрашивания (цитоплазматическое, мембранное, перинуклеарное, ядерное) могут варьировать. Локализацию экспрессии TRK в клетке, отличную от нативной цитоплазматической, обеспечивает партнер слияния, поэтому есть корреляция между локализацией окрашивания и геном-партнером [9].

В качестве внешнего контроля может быть использована ткань коры головного мозга или мозжечка, также оптимальным контролем является аппендикс, в котором достаточно хорошо окрашиваются нервы и ганглиозные клетки как подслизистого сплетения, так и межмышечного. В качестве внутреннего позитивного контроля могут быть оценены периферические нервы, а в качестве отрицательного — нормальные ткани, кровеносные сосуды и кожа [10].

Ограничением иммуногистохимического метода являются низкая специфичность и отсутствие стандартизованных алгоритмов оценки. Может быть получен ложноположительный результат при наличии в тканях физиологической экспрессии белков TRK [11]. Интенсивность окраски варьирует, тест чувствителен к погрешностям на преаналитическом этапе, фиксации, декальцинации, что может снижать интенсивность окраски и привести к ложноотрицательной интерпретации результата. При нарушении правил фиксации опухоли может иметь место аутолиз в центральной зоне опухолевого фрагмента, который приводит к разрушению эпитопов и отсутствию окраски, в то время как на периферии эпитопы сохраняются и можно видеть градиент окрашивания.

Физиологическая экспрессия рап-TRK

Тропомиозинрецепторные киназы экспрессируются в нормальных тканях преимущественно нейрогенной дифференцировки. В таких случаях при выполнении ИГХ рап-TRK выявляется физиологическая экспрессия, т.е. экспрессия без реаранжировки генов *NTRK*, обуславливающей чувствительность к энтректинибу и другим ингибиторам TRK. Тем не менее в части этих опухолей может наблюдаться и онкогенная транслокация *NTRK*, например в опухолях ЦНС, но иммуногистохимический метод не позволяет разделить химерные и нативные белки TRK [1]. Также часто демонстрируют экспрессию рап-TRK, не ассоциированную с наличием перестройки генов *NTRK* нейробластомы, гастроин-

тестинальные стромальные опухоли, лейомиосаркомы, аденокистозный рак [11]. В связи с этим данные опухоли лучше исходно не скринировать иммуногистохимическим методом, а делать сразу любой доступный молекулярно-генетический тест, например ПЦР, FISH, при доступности NGS.

При выявлении экспрессии рап-TRK подтверждение перестройки гена *NTRK* должно быть выполнено доступным молекулярным методом.

Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, однако при их использовании необходимо помнить об особенностях перестроек генов *NTRK*, заключающихся в многочисленности (по сравнению с другими онкогенными реаранжировками) типов перестроек (транслокации, парацентрические инверсии, небольшие делеции) и генов-партнеров, что может сказаться на эффективности выявления перестроек с «неканоническими» генами-партнерами или точками разрыва при использовании некоторых молекулярных методов диагностики.

FISH в качестве подтверждающего метода может быть применен на гистологических и цитологических стеклах, однако ограничением является невозможность определения точек разрыва и подтверждения перестройки без сдвига рамки считывания, другими словами — будет ли эта перестройка транслироваться в активный онкогенный белок или нет. Также FISH может быть неинформативным в случае небольших делеций, когда визуально не получается наблюдать расхождение зондов, а ограничением может являться субъективность интерпретации результатов и необходимость выполнения трех гибридизационных проб для генов *NTRK1/2/3* соответственно [8].

Для выявления транслокаций генов *NTRK1/2/3* можно применять различные модификации метода ПЦР. Сравнительная экзонная экспрессия позволяет выявить любую транслокацию, но без идентификации партнера, а вариант-специфическая ПЦР позволяет определить конкретный вариант перестройки [12].

Методы на основе высокопроизводительного секвенирования имеют высокую чувствительность и специфичность, при этом анализируется несколько маркеров одновременно [8]. Мультиплексность является важным преимуществом NGS в опухолях с известной или предполагаемой высокой частотой обнаружения различных мишеней для таргетной терапии, например при раке легкого, кроме *NTRK*, могут быть обнаружены и другие транслокации — *RET* и *ALK*, и *ROS1*, в то время как при использовании альтернативных методов детекции для каждого из них понадобился бы дополнительный тест [13]. Это особенно актуально в связи с проблемой нехватки материала при выполнении множества отдельных молекулярно-генетических исследований, особенно когда речь идет о нозологиях, где очень часто бывает малая биопсия — это рак легкого, рак поджелудочной железы, холангиокарцинома. В опубликованных в 2020 г. рекомендациях Рабочей группы прецизионной медицины Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) для пациентов с метастатическими опухолями предлагается использовать мультигенные панели NGS при немелкоклеточном раке легкого, холангиокарциноме, раке предстательной железы и раке яичников [13]. В последних двух нозологиях для поиска клинически значимых мутаций в генах гомологичной рекомбинации [13].

Когда выполнять тестирование *NTRK*?

Если в опухоли предполагается возможная перестройка генов семейства *NTRK*, тестирование можно выполнять

на том же этапе, когда проводится стандартное исследование уже известных биомаркеров, которые применяются для принятия клинических решений в рутинной практике. В том случае, если мы будем откладывать тестирование *NTRK* на момент, когда исчерпаны все опции стандартной терапии, пациент может не успеть получить таргетную терапию.

Редкие опухоли с высокой частотой транслокаций *NTRK*

Для некоторых редких опухолей наличие перестроек *NTRK* является практически патогномоничным: это секреторные карциномы молочной железы и их аналоги, а также инфантильная фибросаркома, клеточный тип мезобластной нефромы. Для данной группы опухолей целесообразно проведение тестирования *NTRK* на ранних стадиях, уже на стадии IIa, и при рассмотрении вопроса о неoadъювантной терапии до резекции опухоли. Это обеспечит лечащего врача максимальным объемом информации к началу лечения, даст дополнительные терапевтические инструменты и позволит провести менее калечащие хирургические вмешательства [14].

Важно в целом выявлять пациентов с данными типами опухолей и фиксировать все эти случаи для обучения патологов диагностике редких опухолей. Уже опубликованы отечественные работы по диагностике секреторных карцином слюнных желез у детей [15] и взрослых [16], касающиеся выявления экспрессии белков TRK и перестроек в гене *NTRK3* в секреторной карциноме молочной железы [17].

При каких еще нозологиях рекомендуется выполнять тестирование *NTRK*?

В ряде опухолей транслокация *NTRK* отмечается хотя и значимо реже, чем в новообразованиях, перечисленных выше, однако частота встречаемости достаточно велика и сопоставима с таковой других редких онкогенных драйверов (например, *ROS1* или *BRAF* при немелкоклеточном раке легкого). Следующие подобные новообразования также должны подлежать обязательному тестированию на наличие транслокации *NTRK*.

— **Папиллярный и низкодифференцированный рак щитовидной железы** (~3% у взрослых и ~20% у детей) — при рефрактерности к терапии радиоактивным йодом отдаленных метастазов или других жизнеугрожающих очагов опухоли. Возможно как выполнение рап-TRK-ИГХ-скрининга, так и изначальное тестирование доступным молекулярно-генетическим методом.

— **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** — местнораспространенный и метастатический в составе панели тестов перед или во время первой линии терапии. При выполнении скрининга методом рап-TRK имеет смысл проводить предварительную селекцию пациентов, иначе стратегия поиска может быть очень экстенсивной [18]. Стоит обратить более пристальное внимание на никогда не куривших пациентов, чаще женщин, имеющих характерный для драйверной мутации КТ-профиль, особенно при исключении других более частых онкогенных мутаций *ALK*, *ROS1*, *EGFR*, *BRAF*. Как правило, транслокации *NTRK* являются взаимоисключающими с драйверными мутациями *ALK*, *ROS1*, *EGFR*, *BRAF*.

— **Холангиокарцинома** — пациенты, подлежащие паллиативному химиотерапевтическому лечению, в составе панели тестов, включающей *NTRK*, стратегия первичного тестирования методом высокопроизводительного секвени-

рования представляется наиболее перспективной при данной нозологии.

— **Веретеноклеточные саркомы** — рекомендуется тестирование рап-TRK с последующим подтверждением доступным молекулярным методом или тестирование методами на основе РНК-секвенирования. Веретеноклеточные саркомы со слиянием генов *NTRK* выделены в отдельный гистопатологический тип в классификации ВОЗ в 2020 г., и дальнейшее изучение данной группы опухолей у взрослых и детей представляется очень интересным.

— **Колоректальный рак** — тестирование *NTRK* может быть рекомендовано для пациентов с диким типом *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и микросателлитной нестабильностью *dMMR/MSI-H*. Применение TRK-ингибиторов в случае колоректального рака может быть рассмотрено после того, как будут исчерпаны возможности стандартной терапии.

— **Рак поджелудочной железы** — стратегия скрининга рап-TRK в данном типе опухолей возможна, однако представляется очень экстенсивной, и, возможно, имеет смысл отбор пациентов с нехарактерным течением заболевания и/или другими особенностями, позволяющими выделить их среди общей популяции больных.

— **Тройной негативный рак молочной железы** — перестройки *NTRK* встречаются редко и составляют ~0,5%, чаще встречаются транслокации *NTRK1*, в данном типе опухолей возможно проведение рап-TRK-ИГХ-скрининга параллельно с тестированием PD-L1 (клон SP142).

— **Опухоли невыявленной первичной локализации** — данная группа пациентов получает наибольшие преимущества от использования методов комплексного геномного профилирования (КГП), при невозможности проведения КГП имеет смысл рассмотреть выполнение рап-TRK-ИГХ.

— **Другие типы опухолей по усмотрению лечащего врача**, например, все типы рака щитовидной железы, рак пищевода, рак желудка, гепатоцеллюлярная карцинома, рак шейки матки, рак вульвы, рак яичников, меланома могут быть направлены на рап-TRK-ИГХ-скрининг. Согласно консенсусу JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS, все пациенты с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями без значимых драйверных мутаций, перестроек должны быть тестированы на *NTRK* [14].

С точки зрения онкологов, не стоит ограничиваться нозологиями, которые перечислены выше, и принимать решение всегда следует индивидуально, исходя комплекса факторов, представленных типом опухоли и вероятностью обнаружения в ней транслокации *NTRK*, доступности и предполагаемой эффективности альтернативной терапии, общего состояния пациента, клинических особенностей течения заболевания, технической возможности получения таргетной терапии, желания пациента и т.д. Несмотря на то что *NTRK* — редкий маркер, необходимо более широкое тестирование в популяции онкологических пациентов. Тем не менее, чтобы шире использовать рап-TRK-ИГХ-исследование после регистрации препаратов, ингибирующих TRK, имеет смысл рассмотреть возможность включения данного тестирования в клинические рекомендации по вышеперечисленным нозологиям.

Мультидисциплинарная команда

Еще раз подчеркнем, что только *NTRK*-тестирование позволяет выявить пациентов, которые получают преимущество от таргетной терапии ингибиторами TRK, эффективность которой оправдывает усилия, вложенные на этапе диагностики.

В заключение отметим, что участие патоморфолога и молекулярного генетика, несомненно, имеет большую ценность в мультидисциплинарном консилиуме при обсуждении диагностической и лечебной тактики. При необыкновенной сложности молекулярно-генетических методов,

появлении новых гистологически зависимых и гистологически независимых маркеров, тенденции к орфанизации онкологических заболеваний компетенции клинического онколога может быть недостаточно для принятия наиболее информированного клинического решения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, Jungbluth AA, Zehir A, Benayed R, Drilon A, Hyman DM, Ladanyi M, Sireci AN, Hechtman JF. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. 2020;33(1):38-46. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0324-7>
- Rolfo CD, De Braud FG, Doebele RC, Drilon AE, Siena S, Patel M, Cho BC, Liu SV, Ahn MJ, Chiu CH, Farago AF, Goto K, Lee J, Bazhenova L, John T, Fakih M, Simmons BP, Pitcher B, Huang X, Demetri GD. Efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with NTRK-fusion positive (NTRK-fp) solid tumors: An updated integrated analysis. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 suppl):3605. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605
- Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R, Buffa L, Canevari G, Ceriani L, Colombo M, Corti L, Donati D, Fasolini M, Felder E, Fiorelli C, Fiorentini F, Galvani A, Isacchi A, Borgia AL, Marchionni C, Nesi M, Orrenius C, Panzeri A, Pesenti E, Rusconi L, Saccardo MB, Vanotti E, Perrone E, Orsini P. Discovery of entrectinib: a new 3-aminoindazole as a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem*. 2016;59(7):3392-408. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00064>
- Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC, Hunsaker T, Senn C, Wirz T, Wagner B, Draganov D, Vazvaci F, Donzelli M, Paehler A, Merchant M, Yu L. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol*. 2020;22(6):819-829. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa052>
- John T, Chiu CH, Cho BC, Fakih M, Farago AF, Demati GD, Goto K, Deebele RC, Siena S, Drilon A, Patel MR, Liu SV, Ahn MJ, Bazhenova L, Overbeck TR, Nieva J, Kim SW, Veronese L, Day BM, De Brand F. 3640 Intracranial efficacy of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumours and baseline CNS metastases. *Ann Oncol*. 2020;31(4 suppl):397-398. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.473>
- Dziadziuszko R, Siena S, Tan DSW, Cho BC, Ahn MJ, Goto K, Carrido-Lopez P, Farago AF, Loong HHF, Tosi D, John T, Wolf J, Chiu CH, Liu SV, Patel MR, Drilon A, Pitcher S, Simmons S, Deebele RC. 1288P Efficacy of entrectinib in patients with NTRK or ROS1 fusion-positive NSCLC with CNS metastases at baseline. *Ann Oncol*. 2020;31(4 suppl):833-834. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1602>
- Robinson G, Desai A, Basu E, Foster J, Gauthier K, Sabnis A, Shusterman S, Macy M, Mease L, Yoon JM, Cash T, Abdelbaki MS, Nazemi KJ, Pratilas C, Weiss B, Chohan S, Cardenas A, Hutchinson K, Berghold G, Gajjar A. HGG-01. Entrectinib in recurrent or refractory solid tumors including primary CNS tumors: updated data in children and adolescents. *Neuro Oncol*. 2020;22(3 suppl):iii344. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa222.293>
- Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, Hechtman JF, Troiani T, López-Rios F, Douillard JY, André F, Reis-Filho JS. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1417-1427. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz204>
- Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, Arcila ME, Dogan S, Klimstra DS, Ladanyi M, Jungbluth AA. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1547-1551. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000911>
- VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay Package Insert, 2018.
- Conde E, Hernandez S, Sanchez E, Regajo RM, Camacho C, Alonso M, Martinez R, Lopez-Rios F. Pan-TRK immunohistochemistry an example-based practical approach to efficiently identify patients with NTRK fusion cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;45(8):1031-1040. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0400-RA>
- Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Suleymanova AM, Tiurin VI, Mitushkina NV, Bizin IV, Ivanstov AO, Gorustovich OA, Shelekhova KV, Kachanov DY, Varfolomeeva SR, Roschin VY, Kazakova AN, Litvinov DV, Shamanskaya TV, Savelov NA, Suspitsin EN, Imanyitov EN. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(5):e28220. <https://doi.org/10.1002/pbc.28220>
- Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolke MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, Naito Y, Calvo F, Saxena A, Chen LT, Takeda M, Cervantes A, Taniguchi H, Yoshida K, Kodera Y, Kitagawa Y, Tabernero J, Burris H, Douillard JY. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol*. 2020;31(7):861-872. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.299>
- Сидоров И.В., Клецкая И.С., Коновалов Д.М. Секреторная карцинома слюнных желез (аналог секреторной карциномы молочной железы) у детей. *Архив патологии*. 2020;82(2):43-51. Sidorov IV, Kleckaya IS, Konovalov DM. Secretory carcinoma of the salivary gland (mammary analogue secretory carcinoma) in children. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(2):43-51. <https://doi.org/10.17116/patol20208202143>
- Швед Н.В., Плакса И.Л., Бучака А.С., Савелов Н.А., Деев Р.В. Клинико-морфологический анализ трех случаев секреторной карциномы слюнной железы, ассоциированной со слиянием генов ETV6-NTRK3. *Архив патологии*. 2020;82(4):47-52. <https://doi.org/10.17116/patol20208204147> Shved NV, Plaksa IL, Buchaka AS, Savelov NA, Deyev RV. Clinical and morphological analysis of three cases of secretory salivary carcinoma associated with ETV6-NTRK3 gene fusion. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(4):47-52. <https://doi.org/10.17116/patol20208204147>
- Кузнецова О.А., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Демидова И.А., Гикало М.Б., Франк Г.А. Значение выявления

экспрессии белков TRK и перестроек в гене NTRK3 в секреторной карциноме молочной железы. *Архив патологии*. 2020;82(4):53-57.

<https://doi.org/10.17116/patol20208204153>

Kuznetsova OA, Andreeva YuYu, Zavalishina LE, Demidova IA, Gikalo MB, Frank GA. Importance of detecting TRK protein expression and rearrangements in NTRK3 gene in secretory carcinoma of the breast. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(4):53-57.

<https://doi.org/10.17116/patol20208204153>

18. Elfving H, Broström E, Moens LN, Almlöf J, Cerjan D, Lauter G, Nord H, Mattsson JSM, Ullenhag GJ, Strell C, Backman M, La Fleur L, Brunnström H, Botling J, Micke P. Evaluation of NTRK immunohistochemistry as a screening method for NTRK gene fusion detection in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2021;153:53-59.

<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.023>

Поступила 02.09.2021

Received 02.09.2021

Принята в печать 06.09.2021

Accepted 06.09.2021

Памяти Ирины Сергеевны Дерижановой (8 августа 1937 — 25 июля 2021)

In memory of Irina Sergeevna Derizhanova (August 8, 1937 — July 25, 2021)

25 июля 2021 г. ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор Ирина Сергеевна Дерижанова, заведующая кафедрой патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета.

Ирина Сергеевна Дерижанова родилась 8 августа 1937 г. в Смоленске в многодетной семье патологоанатома проф. С.М. Дерижанова. Ее мать умерла, когда девочке было 2 года, а в 6 лет Ирина лишилась отца. Ее приемной матерью стала Елена Александровна Кишкина, ассистент кафедры патологической анатомии Ростовского медицинского института. В годы войны семья была эвакуирована в Саратов, потом в Иваново.

В 1954 г. Ирина Сергеевна окончила среднюю школу с золотой медалью, а затем Ростовский государственный медицинский институт (РГМИ) с отличием. В 1960 г. под руководством проф. И.И. Дорохова защитила кандидатскую диссертацию «Изменения эпителия желчного пузыря при холестиците в связи с возникновением рака».

После окончания медицинского института два года работала в Каменске Ростовской области. В дальнейшем стала прозектором клиники РГМИ, преподавателем, ассистентом и доцентом кафедры патологической анатомии.

Ирина Сергеевна Дерижанова одна из первых в нашей стране стала заниматься вопросами патологии диффузной эндокринной системы и изучать ее роль при заболеваниях желудочно-кишечного и дыхательного трактов. В 1979 г. И.С. Дерижанова защитила докторскую диссертацию «Материалы к изучению патологической анатомии энтерохромаффинного аппарата желудочно-кишечного тракта и карциноидных опухолей различной локализации». В дальнейшем тема нейроэндокринных опухолей стала приоритетным направлением ее научных интересов.

В 1990 г. Ирина Сергеевна Дерижанова прошла по конкурсу на заведование кафедрой патологической анатомии Ростовского государственного института. В этой должности она оставалась до последнего дня своей жизни.

В 1991 г. ей было присвоено звание профессора.

За монографию «Опухоли диффузной эндокринной системы — карциноиды» (1990 г.) в 1993 г. И.С. Дерижанова была удостоена премии им. А.И. Абрикосова, поскольку она была признана лучшей научной работой по патологической анатомии. Кроме того, награждена знаком МВОО СССР «За успехи в научно-исследовательской работе студентов», значком «Отличнику здравоохранения». Также была награждена Почетной медалью Рудольфа Вирхова за заслуги в фундаментальной медицине и патологической анатомии Европейской академией естественных наук и Европейской академической комиссией (Германия).

Под руководством И.С. Дерижановой защищены 4 докторские и 25 кандидатских диссертаций. Учениками Ирины Сергеевны стали граждане России, Сирии, Никарагуа.

Научные интересы Ирины Сергеевны распространялись на многостороннее изучение канцерогенеза ранних



опухолей и предопухолевых процессов, роли клеток диффузной эндокринной системы в развитии опухолевых состояний, их диагностику. Изучали опухоли на материале пункционных, аспирационных и эндоскопических биопсий с использованием иммуноморфологических, цитогенетических методов. И.С. Дерижанова уделяла внимание вопросам гастроэнтерологии, сердечно-сосудистой патологии; патологии органов и систем у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии. Были также статьи, посвященные истории медицины.

Ирина Сергеевна Дерижанова является автором более 300 научных работ, среди них 3 монографии, 17 учебно-методических пособий, 4 методические рекомендации, 1 патент на изобретение Российской Федерации.

И.С. Дерижанова была председателем Ростовского общества патологоанатомов, действительным членом Международной академии патологии, членом редакционного совета журнала «Архив патологии», членом Всероссийской учебно-методической комиссии по преподаванию патологической анатомии, главным патологоанатомом Южного Федерального округа, членом Совета старейшин Российского общества патологоанатомов.

Ирину Сергеевну отличали энциклопедичность знаний, любовь к преподаванию, знание литературы, театра, музыки.

Мы потеряли представителя классической Ростовской школы патологоанатомов. Эту высокую планку знаний Ирина Сергеевна передавала своим ученикам.

Коллектив кафедры патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета, коллеги, ученики, редколлегия журнала «Архив патологии» глубоко сожалеют об этой невосполнимой утрате и выражают искреннее соболезнование родным и близким. Память о прекрасном человеке, замечательном преподавателе, ученом сохранится в наших сердцах.

Памяти Людмилы Васильевны Леоновой (22 января 1947 г. — 19 июля 2021 г.)

In memory of Lyudmila Vasilyevna Leonova (January 22, 1947 — July 19, 2021)

19 июля 2021 г. на 75-м году жизни в результате коронавирусной инфекции ушла из жизни Людмила Васильевна Леонова, наш товарищ по редакционной коллегии журнала «Архив патологии», доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Людмила Васильевна родилась 22 января 1947 г. в Орехово-Зуеве Московской области. В 1970 г. окончила педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова). Вся врачебная и научно-педагогическая деятельность Людмилы Васильевны была связана с патологической анатомией и с РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В 1974 г. она окончила аспирантуру на кафедре патологической анатомии педиатрического факультета, под руководством проф. Т.Е. Ивановской защитила кандидатскую диссертацию на тему «Морфологические изменения почек при остром лечении лейкозе у детей». С 1974 по 1989 г. работала ассистентом этой кафедры, а с 1989 г. — доцентом кафедры патологической анатомии лечебного факультета. В 2009 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей» и была избрана на должность профессора кафедры лечебного факультета.

Людмила Васильевна была замечательным человеком, добрым, душевным, справедливым, исключительно порядочным, ее авторитет был непререкаем. Сотрудники кафедры и прозектур, студенты, ординаторы, аспиранты всегда относились к ней с искренним и глубоким уважением.

Людмила Васильевна была крупным специалистом не только в области детской патологической анатомии, до последних дней жизни она работала в прозектуре Морозовской больницы, а также оказывала консультационную помощь в ПАО 1-й Градской больницы, проводила научные исследования по врожденной патологии органов мочевой системы и гломерулярным болезням у детей с использованием иммуногистохимического и ультраструктурного методов исследования. Блестящий педагог, методист, автор большого числа учебных и научно-методических разработок и программ по патологической анатомии для студентов, преподавателей и врачей. В течение многих лет вы-



полняла обязанности заведующей учебной частью кафедры, а также ученого секретаря Совета по защите диссертаций по патологической анатомии, клеточной биологии, цитологии, гистологии в РНИМУ им. Н.И. Пирогова, была членом редакционных коллегий ряда медицинских журналов, в том числе «Архива патологии».

Людмила Васильевна — автор более 120 научных публикаций, в том числе глав в руководствах и монографиях. Является соавтором и титульным соредктором (совместно с Т.Е. Ивановской) двухтомного руководства для врачей «Патологическая анатомия болезней плода и ребенка», за которое награждена премией 2-го МОЛГМИ. Является автором главы «Тезауризмозы» в руководстве для врачей «Общая патология человека», за которую в 1985 г. награждена дипломом премии АМН СССР им. И.В. Давыдовского; монографии «Патология тимуса у детей» (соавт.: Т.Е. Ивановская, О.В. Зайратьянц, И.Н. Волощук); соавтором публикаций кафедры по проблеме сепсиса.

Редакционная коллегия журнала «Архив патологии», руководство, сотрудники, учащиеся РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врачи ПАО 1-й Градской и Морозовской больниц глубоко скорбят и низко склоняют головы в память о Людмиле Васильевне Леоновой, которая надолго сохранится в наших сердцах.

Договор (публичная оферта)

г. Москва

14 декабря 2020 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 из 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 отдельные 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

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Список журналов:

1. Архив патологии
2. Вестник оториноларингологии
3. Вестник офтальмологии
4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
5. Доказательная гастроэнтерология
6. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
7. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
8. Клиническая дерматология и венерология
9. Лабораторная служба
10. Медицинские технологии. Оценка и выбор
11. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология
12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
13. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)
14. Пластическая хирургия и эстетическая медицина
15. Проблемы репродукции
16. Профилактическая медицина
17. Российский вестник акушера-гинеколога
18. Российский журнал боли
19. Судебно-медицинская экспертиза
20. Флебология



МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: akc.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ – СОВРЕМЕННЫЙ
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

60 МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

100 000 ЗРИТЕЛЕЙ

8 ЛЕТ В ЭФИРЕ

1MEDTV

Реклама

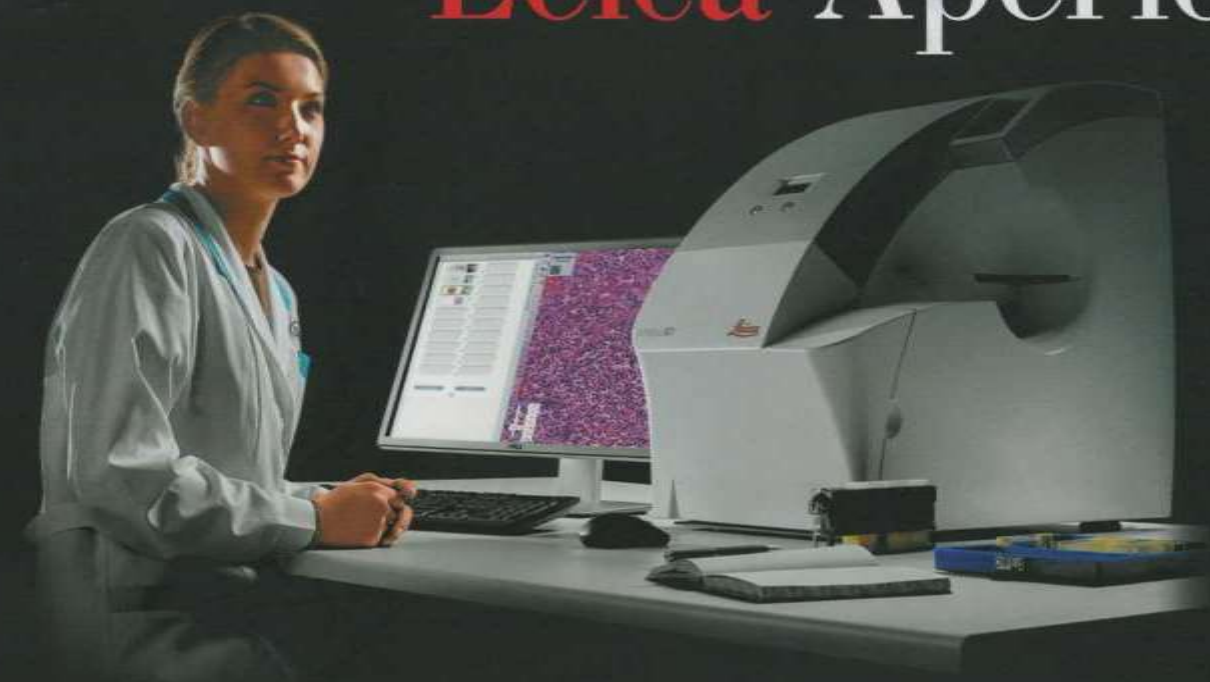
 @1MEDTV    ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

 8 800 100 17 86  INFO@1MED.TV

© Первый медицинский. Свидетельство о регистрации ЭЛ № ФС 77-50463 от 04.07.2012 г



Сканирующие системы **Leica** Aperio



Программное обеспечение **eSlide Manager**

- Удаленный доступ к отсканированным изображениям
- Получение второго мнения без загрузки изображения на сторонние ресурсы
- Просмотр изображений препаратов через Веб-интерфейс

Морфометрический анализ

мембранный



ИГХ окрашивание
мембранных антигенов
HER2, CD3, CD20, E-Cadherin

ядерный



ИГХ окрашивание
ядерных антигенов

цитоплазматический



ИГХ окрашивание
цитоплазматических антигенов
Bcl-2, CD45

Компания «БиоЛайн» – официальный дистрибьютор Leica Biosystems в России



ООО «БиоЛайн»
Россия, 197022, Санкт-Петербург
ул. Профессора Попова, д. 23, лит. Е
тел.: +7 (812) 320 49 49
факс: +7 (812) 320 49 40
microscopy@bioline.ru
www.bioline.ru, www.aperio.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
Самара, тел.: +7 (846) 201 07 55
Казань, тел.: +7 (843) 570 66 88
Хабаровск, тел.: +7 (4212) 474 767