

Уральский Медицинский Журнал

www.urmj.ru

Специализированный научно-практический журнал

Неврология

ISSN 2071-5943

Гигиена и эпидемиология

Психиатрия

Интенсивная терапия

Гастроэнтерология

Педиатрия

Кардиология

Хирургия

Стоматология

Перинатология

Пульмонология

Урология. Нефрология

Акушерство. Гинекология

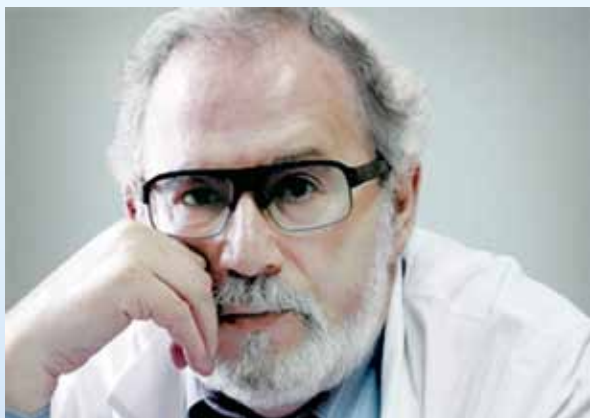
ПАТОМОРФОЛОГИЯ

- Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии
- Сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей вегетативного нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при предраке и раке молочной железы и шейки матки
- Эволюция представлений о бронхиолоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого
- Структурные особенности воспалительно-клеточного инфильтрата в параканкрозной и дистантной зонах инвазивных карцином неспецифического типа молочной железы различных степеней злокачественности
- Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства

№08 (122)'14

www.urmj.ru





Уважаемые читатели, коллеги, друзья!

Основная тема очередного номера «Уральского медицинского журнала» - онкоморфология. Этот выпуск приурочен к проведению Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека», посвященной 70-летию Челябинского областного клинического онкологического диспансера. Мы полагаем, что сегодня уже никого не надо убеждать в том огромном значении, которое имеют морфологические методы исследования в прижизненной клинической диагностике. Следует подчеркнуть, что морфологические методы диагностики именно в онкологии имеют абсолютно определяющее значение. При этом цена диагностической ошибки в онкоморфологии зачастую равнозначна жизни и смерти больного. В современных условиях отмечается бурное прогрессирование и усложнение методов прижизненной диагностики опухолей, что обусловлено широким внедрением иммуногистохимии и других молекулярно-генетических методов исследования, индивидуализированных (таргетных) подходов

*Зав. кафедрой патологической анатомии УГМУ,
доктор мед.наук, профессор Л.М. Гринберг*



к лечению больных, участием морфолога в прогнозировании и контроле эффективности терапии и пр.

В номере вы найдете публикации патоморфологов Екатеринбурга и Челябинска, а также наших коллег из Москвы, Казани, Смоленска, Санкт-Петербурга, Перми, Томска и других городов. Представлена лекция проф. С.В.Петрова, в которой обсуждаются возможности и ограничения иммуногистохимического метода в современной онкологии, что на наш взгляд является чрезвычайно актуальной проблемой. Большинство статей посвящено онкологической патологии молочной железы и органов дыхания. Следует отметить серию статей по микроокружению опухолей, выполненных патологами Челябинска. Патологии нервных окончаний в опухолях посвящено фундаментальное исследование проф. А.Е. Доросевича и соавт.

Мы желаем успеха предстоящей 6-7 февраля Конференции в Челябинске и надеемся, что предлагаемый вашему вниманию номер журнала будет полезен патологам и клиницистам, практическим врачам, научным работникам и преподавателям, которых интересуют проблемы современной онкоморфологии. ■

*Зав. кафедрой патологической анатомии ЮУГМУ,
доктор мед.наук, профессор Е.Л. Казачков*

Специализация:

Медицина, медицинская информация
для специалистов

Свидетельство о регистрации

ПИ №77-16740 от 10 ноября 2003 г.
Выдано Министерством РФ по делам
печати, телерадиовещания и средств
массовой информации

«Решением Президиума Высшей
аттестационной комиссии
Минобрнауки России от 19 февраля
2010 года №6/6 «Уральский
медицинский журнал» вошёл в
Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий, в
которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертации на соискание ученой
степени доктора и кандидата
наук Высшей аттестационной
комиссии» <http://vak.ed.gov.ru>.

Издатель

ООО «Уральский Центр Медицинской
и Фармацевтической Информации»

ГОУ ВПО «Уральская государственная
медицинская академия» Росздрава

Редакция

Главный редактор: Лещенко И.В.

Редакторы номера:

Гринберг Л.М., Казачков Е.Л.

Технический директор: Возжаев А.В.

Моб.: 8 (343) 242 25 30

E-mail: urmj@newhospital.ru

Дизайн и верстка

Компания "PageUp"

Адрес редакции:

620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29.

www.urmj.ru Воспроизведение любой
части настоящего издания в любой
форме без разрешения издательства
запрещено. Мнение редакции
может не совпадать с точкой зрения
авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы
несут рекламодатели.

Чтобы связаться с авторами
материалов, опубликованных в
журнале, напишите по адресу:
autor-urmj@newhospital.ru

Подписано в печать 20.12.2014 года

Тираж 2000 экз. Заказ №90648

Типография

Филиал «Березовская типография»
ГУП СО «МЦЗ», г. Березовский,
ул. Красных Героев, 10.
Тел.: (34369) 4-89-11

Подписку на «Уральский медицинский
журнал» можно оформить почтовым
отделением по каталогу «Газеты и
журналы» агентства «Роспечать».
Подписной индекс: 18014

Цена свободная

Уважаемые коллеги, заметили
в журнале типографский брак?
обязательно сообщите нам:
urmj@newhospital.ru!

ЛЕКЦИЯ

Петров С.В.

Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в
клинической онкологии5

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Доросевич А.Е., Абросимов С.Ю., Бехтерева И.А., Судилова В.В.

Сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей вегетативного
нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при
предраке и раке молочной железы и шейки матки10

Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Сорокина Н.Д., Костерина Н.Е.

Эволюция представлений о бронхоалоальвеолярном раке и новая
классификация аденокарциномы легкого17

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Семенова А.Б., Шаманова А.Ю.

Микроокружение инвазивных карцином молочной железы
«неспецифического» и «специфических» типов с учетом
злокачественности новообразований (обзор литературы)23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

**Семенова А.Б., Шаманова А.Ю., Шишкова Ю.С., Долгушин И.И.,
Казачков Е.Л., Важенин А.В.**

Процессы формирования аутологичными нейтрофилами внеклеточных
сетей днк при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной
железы в зависимости от степени злокачественности и рецепторного
статуса опухоли29

Казачков Е.Л., Семенова А.Б., Шаманова А.Ю.

Структурные особенности воспалительно-клеточного инфильтрата в
параанкротной и дистантной зонах инвазивных карцином неспецифического
типа молочной железы различных степеней злокачественности33

**Кайгородова Е.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Богатюк М.В.,
Слонимская Е.М., Чойнзонов Е.Л.**

Функциональное состояние шаперона Hsp27 как молекулярный маркер
лимфогенного метастазирования рака молочной железы37

**Крахмаль Н.В., Фесик Е.А., Телегина Н.С., Завьялова М.В., Вторушин С.В.,
Перельмутер В.М., Слонимская Е.М.**

Особенности рецепторного статуса опухоли при синхронном и
метакронном билатеральном раке молочных желез40

Засадкевич Ю.М., Бриллиант А. А., Сазонов С. В.

Экспрессия эпителиальных кадгеринов и ассоциированных молекул при
люминальном А подтипе рака молочной железы43

**Зубкова О.В., Румянцева А.В., Азизова Т.В.,
Казачков Е.Л., Пикулина М.В., Фомин Е.П.**

Клинико-морфологическая характеристика рака молочной железы у
женщин, подвергшихся профессиональному облучению46

ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Гринберг Л.М., Валамина И.Е., Мещерякова Е.Ю.

Патоморфология пылевых поражений органов дыхания при раке легкого
по данным резекций52

Костерина Н.Е., Гринберг Л.М.

Алгоритм морфологической диагностики мелкоклеточного рака легкого
по данным биопсий бронхов57

Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Семенова А.Б.

Сосуды и лимфоцитарный инфильтрат как компоненты микроокружения
опухоли при местнораспространенном раке гортани62

Спирин А.В., Гринберг Л.М., Игнатова К.Ю.

Феномен мегакариоцитоза легких в практике морфолога: факты и
концепции65

Сычугов Г.В., Казачков Е.Л., Азизова Т.В., Теплякова О.В., Ревина В.С.

Иммунморфологические особенности пневмофиброза у работников
плутониевого производства71

Редакционная коллегия журнала

**Лещенко Игорь
Викторович**

(Екатеринбург)

Бурлева Елена Павловна
(Екатеринбург)Гринберг Лев Моисеевич
(Екатеринбург)Журавлев Владимир Николаевич
(Екатеринбург)Ковалев Владислав Викторович
(Екатеринбург)Лесняк Ольга Михайловна
(Екатеринбург)Обоскалова Татьяна Анатольевна
(Екатеринбург)Руднов Владимир Александрович
(Екатеринбург)Царькова Софья Анатольевна
(Екатеринбург)Шалаев Сергей Васильевич
(Тюмень)Долгушин Илья Ильич
(Челябинск)Жолудев Сергей Егорович
(Екатеринбург)Назаров Андрей Владимирович
(Екатеринбург)**Редакционный совет**

Голубев Д. Н. (Екатеринбург)

Журавлев В. П. (Екатеринбург)

Игнатова Г. Л. (Челябинск)

Ковтун О. П. (Екатеринбург)

Кутепов С.М. (Екатеринбург)

Липченко А. А. (Екатеринбург)

Медведева И. В. (Тюмень)

Мотус И. Я. (Екатеринбург)

Ортенберг Э. А. (Тюмень)

Прохорова Л. В. (Екатеринбург)

Прудков М. И. (Екатеринбург)

Романенко В. А. (Челябинск)

Ронь Г. И. (Екатеринбург)

Шилко В. И. (Екатеринбург)

Юшков В. В. (Пермь)

ПРОЧИЕ ОПУХОЛИ**Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д.**

Опухоли в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции по данным аутопсий специализированного фтизиопульмонологического отделения77

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

Сравнительная характеристика васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени83

Фрейнд Г.Г., Крючков А.Н., Губанова А.Б.

Дифференциальная диагностика узлового зоба и фолликулярной аденомы щитовидной железы87

Казмирова А. А., Юсупова И. Р.

Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы: структурно-биохимические сопоставления91

Медведева Ю.А., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.

Морфометрическая характеристика эндометриальной интраэпителиальной неоплазии в гиперпластическом эндометрии97

Надеев А.П., Жукова В.А.

Редкий случай аденомы гортани у новорожденного102

ПРОЧИЕ СТАТЬИ**Галеев Р.В.**

Комплексный анализ деятельности медицинских учреждений стоматологического профиля негосударственной формы собственности Республики Башкортостан. Методика исследования104

Гафуров Ш.Б.

Особенности эпилептических припадков у пациентов с новообразованиями височной доли головного мозга107

Гафурова М.Р.

Прогностическая значимость определения уровня фетальных маркеров у беременных с эпилепсией111

Виноградова Н.Г., Чертков А.К., Львов К.В.

Динамика церебральных и фациальных дисгемических расстройств при цереброфациальной травме116

Шестакова М.В., Кочетков И.В.

МРТ картина поражения головного мозга при хронической сердечной недостаточности120

Ибрагимов М.С., Козлов П.А., Милащенко А.И., Ходыкина Л.П.

Сравнительный анализ показателей фактора виллебранда и мозгового натрийуретического пептида у больных с острым коронарным синдромом125

Козлов П.А., Ибрагимов М.С., Милащенко А.И., Андреев А.Н.

Сочетанное течение ишемической болезни и хронической обструктивной болезни легких, патогенетическая взаимосвязь, индивидуализация терапии в условиях сочетания ИБС ОКС и ХОБЛ131

Левкина Е.Г., Чистилина А.Н., Петров И.М., Дороднева Е.Ф., Петрова Ю.А.

Высоконормальное содержание тиреотропного гормона и маркеры атерогенеза у больных с ожирением и метаболическим синдромом137

Мостовой А.В., Романенко К.В., Аверин А.В., Карпова А.Л., Гараев В.Р., Шашилев В.А., Гаева А.А., Романенко В.А.

Применение двухуровневого назального СРАР с переменным потоком у недоношенных новорожденных после экстубации: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование143

Петров И.М.

Эффективность неинвазивных интервенционных программ у жителей Крайнего Севера с метаболическим синдромом: результаты 5-и летнего проспективного наблюдения151

LECTURE

- Petrov S.V.**
The capabilities and limitations of immunohistochemical analysis in clinical oncology5

EDITORIAL

- Dorosevich A.E., Abrosimov S.U., Bekhtereva I.A., Sudilovskaya V.V.**
The comparative analysis of correlative interrelations of vegetative nervous and vascular components of communicative systems in case of precancer and cancer of mammary gland and cervical carcinoma10
- Grinberg L.M., Berdnikov R.B., Sorokina N.D., Kosterina N.E.**
Evolution of the ideas about bronchioloalveolar carcinoma and a new classification of lung adenocarcinoma17

REVIEW

- Semenova A.B., Kazachkov E.L., Shamanova A.Y.**
Microenvironment invasive breast carcinoma "nonspecific" and "specific" types in association with tumor grade23

ORIGINAL STUDIES.BREAST

- Semenova A.B., Shamanova A.Y., Shishkova Y.S., Dolgushin I.I., Kazachkov E.L., Vagenin A.V.**
The process of forming autological neutrophil extracellular networks dna at a meeting with the tumor cells of breast carcinoma association with tumor grade and receptor status of a tumor29
- Kazachkov E.L., Semenova A.B., Shamanova A.Y.**
Structural features of inflammatory cell infiltrates in around cancer area and distant zone invasive cancers nonspecific type breast in association with tumor grade33
- Kaigorodova E.V., Perelmuter V.M., Zavyalova M.V., Bogatyuk M.V., Slonimskaya E.M., Choyznzonov E.L.**
The functional state of the chaperone Hsp27 as a molecular marker of lymph node metastases of breast cancer37
- Krakhmal N.V., Fesik E.A., Telegina N.S., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M.**
Features receptor status of tumor in synchronous and metachronous bilateral breast cancer40
- Zasadkevich Y.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V.**
Role of e- and p-cadherins in basal-like type of invasive lobular breast cancer43
- Zubkova O.V., Rumyantseva A.V., Azizova T.V., Kazachkov E.L., Pikulina M.V., Fomin E.P.**
Clinico-morphological characteristics of breast cancer in females occupationally exposed to ionizing radiation46

RESPIRATORY DISEASES

- Grinberg L.M., Valamina I.Y., Meshcheryakova E.U.**
Pathology dust lung lesions in lung cancer according to resections52
- Kosterina N.E., Grinberg L.M.**
Algorithm of morphological diagnostics of small cell lung cancer on bronchial biopsy57
- Shamanova A.Y., Kazachkov E.L., Semenova A.B.**
Vessels and lymphocytic infiltrate as components of the microenvironment of tumor with locally advanced laryngeal cancer62
- Spirin A.V., Grinberg L.M., Ignatova K.Y.**
The phenomenon of the pulmonary megakaryocytosis in the practice of the morphologist: facts and concepts65
- Sychugov G.V., Kazachkov E.L., Azizova T.V., Teplyakova O.V., Revina V.S.**
Immunomorphological characteristics of pneumofibrosis at workers of plutonium manufacture71

OTHER TUMORS

- Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Sorokina N.D.**
Tumors in the structure of secondary diseases in HIV infection, according to an autopsy of the specialized phthiziopulmonology Department77

Tumanova U.N., Shchegolev A.I.
Comparative characteristics of vascularization hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver83

Freynd G.G., Kruchkov A.N., Gybanova A.B.
Differetial diagnostic of thyroid nodule and follicular adenoma of thyroid gland87

Kazimirova A. A., Usupova I. R.
Atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate: structural and biochemical mapping91

Medvedeva Yu.A., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A.
Morphometric characteristics endometrial intraepithelial neoplasia in hyperplastic endometrium97

Nadeev A.P., Zhukova V.A.
A rare case adenoma larynx in newborn*102

OTHER ARTICLES

Galeev R.V.
Comprehensive analysis of the medical institutions of the dental profile of the private ownership of the Republic of Bashkortostan. Technique of research104

Gafurov Sh.B
Features of seizures in patients with tumors of the temporal lobe of the brain107

Gafurova M.R.
Prognostic importance of determining the level of fetal markers in pregnant women with epilepsy111

Vinogradova N.G., Chertkov A.K., Lviv K.B.
Dynamics of cerebral and facial disgemichesky frustration at the tserebrofatsialny trauma116

Shestakova M.V., Kochetkov I.V.
MRI picture defeat of brain in patients with chronic heart failure120

Ibragimov M.S., Kozlov P.A., Mylashenko A.I., Khodykina L.P.
Comparative analysis of von willebrand factor and brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome125

Kozlov P.A., PhD Ibragimov M.S., Mylashenko A.I., MD Andreev A.N.
A combination of ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease, pathogenetic relationship, individualization of therapy in ischemic heart disease with ACS and COPD131

Levkina E.G., Chistilina A.N., Petrov I.M., Dorodneva E.F., Petrova Ju.A.
High normal serum thyrotropin and atherogenesis markers in patients with obesity and metabolic syndrome137

Mostovoy A.V., Romanenko K.V., Averin A.V., Karpova A.L., Garaev V.R., Shashilev V.A., Gaeva A.A., Romanenko V.A.
Use be-level nasal cpap with variable flow in preterm infants after extubation: a multicentred randomized clinical trial143

Petrov I.M.
Non-invasive interventional programs efficacy in Far North settlers with metabolic syndrome.5-year survey results151

Петров С.В.

Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии

Казанский государственный медицинский университет, Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань

Petrov S.V.

The capabilities and limitations of immunohistochemical analysis in clinical oncology

Резюме

В лекции проф. С. В. Петрова – одного из ведущих онкоморфологов нашей страны, специалиста в области молекулярно-генетических методов исследования опухолей – представлены обобщенные материалы автора и его сотрудников, накопленные почти за 20 лет работы в области ИГХ-диагностики опухолей. Лекция посвящена одному из наиболее актуальных вопросов современной онкоморфологии – возможностям и ограничениям иммуногистохимического метода в клинической онкологии.

Ключевые слова: иммуногистохимический анализ, клиническая онкология, лекция

Summary

In the lecture Professor S. V. Petrov – is one of the leading oncomorphological in our country, a specialist in the area of molecular-genetic methods – generalized materials of the author and his collaborators, accumulated almost 20 years of experience in the area of immunohistochemical diagnostics of tumors. The lecture is devoted to one of the most pressing issues of modern oncomorphology – opportunities and limitations immunohistochemical method in clinical Oncology.

Keywords: immunohistochemically analysis, clinical Oncology, lecture

В настоящее время диагноз злокачественной опухоли основывается на комплексном клинико-морфологическом анализе с привлечением, при необходимости, результатов дополнительных цитогенетических и молекулярно-биологических методов исследования, в том числе иммуногисто-цитохимии (ИГХ).

Считается, что применения иммуногисто(cito)химии требует диагностика 25%-35% злокачественных опухолей. Следует особо подчеркнуть, что может не быть соответствия между степенью дифференцировки на гистологическом и иммуногистохимическом уровне. В иммуногистохимической верификации как раз чаще нуждаются опухоли гистологически низкодифференцированные, вызывающие наибольшие трудности при световой микроскопии. Обязательным является ИГХ анализ лимфом, мягкотканых сарком, рака молочной железы и ряда других опухолей.

Для ИГХ-анализа опухолей и их метастазов используется широкий спектр маркеров, к которым можно отнести: тканеспецифичные (белки промежуточных филаментов - ПФ, компоненты базальной мембраны - БМ, рецепторы и др.), цитоспецифичные (CD-антигены лейкоцитов, факторы транскрипции, миоглобин, гладкомышечный актин, тиреоглобулин и др.), маркеры пролиферации (Ki-67 и др.), опухоль-ассоциированные антигены (CA 15-3, CA-125, CA

19-9 и др.), опухолевые маркеры: онкофетальные антигены (альфа-фетопротеин, РЭА и др.), гормоны, ферменты, а также белковые продукты клеточных онкогенов и генов-супрессоров (p53, p16, PTEN, Rb), вирусных онкогенов и др.

Наиболее часто для иммуногистохимического анализа анапластических опухолей человека применяют антитела к белкам ПФ. Как сейчас считается, промежуточные филаменты взаимодействуют с плазматической мембраной и оболочкой ядра и играют в клетке больше механическую, чем динамическую роль. Винентин экспрессируется в фибробластах, остеоцитах и остеобластах, хондроцитах, шванновских клетках, меланоцитах кожи, некоторых типах лимфоцитов, плазматических клетках. Десмин найден в клетках скелетных мышц, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках висцеральных органов и кровеносных сосудов. Глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) является маркером астроцитов. Белок периферин найден в нейронах периферической нервной системы, а также в эндокринных раках кожи. Ламины типа А и типа В формируют оболочку ядра и их экспрессия связана со степенью дифференцировки клетки. Нестин экспрессируется в стволовых клетках нейроэпителия.

Наиболее многочисленной группой белков промежуточных филаментов являются цитокератины (син: прекера-

тины, кератины, ЦКР). Различные варианты эпителия имеют специфические наборы ЦКР и спектр экспрессируемых ЦКР в эпителиальных клетках зависит от типа дифференцировки, положения клетки в эпителиальном пласте.

В новообразованиях человека установлены определенные закономерности экспрессии белков ПФ, широко используемые в практической работе:

1. В опухолях и их метастазах, в основном, сохраняется тканеспецифическая экспрессия генов белков ПФ (цитокератины - в раках, десмин - в мышечных саркомах, ГФКБ - в глиомах и т.д.).

2. Гистологическая дифференцировка раковой опухоли коррелирует с синтезом специфических цитокератинов.

3. Различные наборы цитокератинов позволяют разделять раковые опухоли по их происхождению и уровню дифференцировки.

4. Информация, полученная при ИГХ анализе белков ПФ, независима от морфологических данных, поэтому эти маркеры используют для исследования низкодифференцированных новообразований, метастазов с одинаковыми морфологическими характеристиками.

В своей практической работе мы разбиваем диагностику анапластических опухолей на этапы. На первом этапе используем 4 антитела, которые дают наиболее важную информацию о тканевом происхождении опухоли, т.е. определяем тканеспецифические иммуногистохимические признаки, характерные для данной опухоли. Для этого применяем МКАТ к виментину, цитокератинам, белку S100, общему лейкоцитарному антигену (ОЛА). ИГХ анализ большого числа первичных низкодифференцированных опухолей, проведенный нами, позволил во всех случаях установить тканевое происхождение новообразований.

Если ИГХ реакция оказалась везде положительной или везде отрицательной, то это оценивалось как артефакт и ИГХ исследование повторялось. Если имелась положительная реакция только на виментин, то такими опухолями могли быть: лимфомы, различные саркомы. В тех наблюдениях, когда выявлялась яркая позитивная реакция на виментин и белок S100, то эта опухоль могла оцениваться в дальнейшем как меланома, или липосаркома. Если положительная окраска на виментин сочеталась с реакцией на ОЛА и, в редких случаях, низкомолекулярные цитокератины, то предполагалась лимфома. При положительной реакции на цитокератины, и, в виде исключения, на белок S100, виментин, можно было думать о низкодифференцированном раке, герминоме, а также (значительно реже) о других опухолях.

На 2-м этапе удается разделить цитокератин-позитивные низкодифференцированные опухоли на переходноклеточные, плоскоклеточные, нейроэндокринные раки, аденокарциномы и мезотелиому, т.е. определить цити/или органоспецифические иммуногистохимические признаки.

• Если положительная реакция на цитокератины, характерные для плоского эпителия (ЦКР плоск. или №№ 5, 6, 10), сочеталась с положительной реакцией на цитокератины, присущие однослойным (простым) эпителиям (ЦКР прост. или №№ 7, 8, 18, 19), то это был переходноклеточный рак, либо некоторые протоковые аденокарциномы.

• Если иммунофенотип опухоли был ЦКР-плоск. (+), а ЦКР-прост. (-), то это плоскоклеточный рак кожи, либо ротоглотки, пищевода, гортани.

• Если положительная реакция на широкий спектр цитокератинов сочеталась с окрашиванием на виментин, то это была мезотелиома, либо синовиальная или эпителиоидная саркома, либо некоторые раки щитовидной железы, почки, яичника и другие, более редкие, раки.

• В случаях коэкспрессии ЦКР-прост. с ОЛА предполагалась анапластическая крупноклеточная лимфома; диагноз последней уточнялся с помощью антител к CD30, ЭМА, гранзиму - В, антигену CD246 (ALK).

• Если положительная реакция на ЦКР-прост. сочеталась с негативной окраской на ЦКР-плоск., то эта опухоль являлась аденокарциномой, которая в дальнейшем тестировалась на РЭА, виллин.

• В случаях ярко положительной реакции на РЭА необходимо думать о раке толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, желчных протоков.

• Слабая реакция на РЭА встречается при раке мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, легкого (плоскоклеточном крупноклеточном варианте).

• Отрицательная реакция на РЭА наблюдалась в клетках аденокарцином простаты, почки, печени, опухолях желточного мешка, яичников (серозный рак), щитовидной железы, а также в эндокринноклеточных раковых опухолях, в том числе в мелкоклеточном раке легкого с эндокринноклеточной дифференцировкой.

3-й этап. Дальнейшая диагностика, имеющая целью определить органную локализацию анапластической опухоли с иммунофенотипом РЭА +, ЦКР-прост. +, проводится с помощью органоспецифических маркеров.

При раке простаты выявляется специфический антиген простаты (PSA) и щелочная фосфатаза, специфичная для простаты (PAP), AMACR-рацемазы, белок гена ERG, при раке щитовидной железы – тиреоглобулин, хромогранин, кальцитонин, TTF-1, в клетках печеночноклеточного рака - альфа-фетопротеин и антиген гепатоцитов, рака яичника – WT-1, ОС 125, хорионэпителиомы- хорионический гонадотропин. Клетки эндокринноклеточных раков легкого, щитовидной железы (медуллярный рак), островковой части поджелудочной железы, передней доли гипофиза, парашитовидной железы экспрессируют нейрон-специфическую энolahу (NSE), N-CAM (CD56), синаптофизин, хромогранин, бомбезин и соответствующие специфические пептидные гормоны. Последующая идентификация опухолей с фенотипом ЦКР - (прост.+), РЭА (+), таких, как рак молочной железы, проводится с помощью набора антител к белку HER2, рецепторам эстрогенов/прогестерона, антигену BSA-225, антигену GCDFP-15 и др.

Органоспецифических маркеров рака шейки матки, желудка, поджелудочной железы, билиарного тракта не существует. 70% аденокарцином легкого и 90% мелкоклеточных раков легкого дают ядерную реакцию на тиреоидный фактор транскрипции (TTF-1). Уротелиальными маркерами могут служить тромбомодулин, антиген CD10, уроплакины.

Анапластические опухоли, дающие окраску на виментин, были подразделены на лимфомы (Т и В-клеточные),

меланому (реагирует с антителами к S100 протеину, Melan A, HMB-45, тирозиназа, MITF), миогенные саркомы (позитивная реакция на гладкомышечный актин, десмин, миогенин, миоглобин), ангиосаркомы (реагирующие с антителами к фактору VIII свертывания крови, CD 31, CD 34, фасцин), злокачественную фиброзную гистиоцитому - ЗФГ (экспрессирует альфа-1-антитрипсин, фактор XIIIa, CD68, лизоцим, альфа-1-антихимотрипсин, иногда белок S100), фибросаркому (реагирует с виментином, CD34 при отсутствии белка коллагена IV в каркасе вокруг клеток). Плеоморфная липосаркома, некоторые шванномы, хондросаркома в ряде случаев, кроме виментина, экспрессировали белок S100. Лейо- и рабдомиосаркомы можно выявлять отдельно: антитела к гладкомышечному актину, калдесмону, кальпонину окрашивают клетки лейомиосаркомы, а антитела к миоглобину, миогенину выявляют клетки рабдомиосаркомы. Альвеолярная саркома мягких тканей окрашивается на виментин и (в ряде случаев) на десмин.

Необходимо помнить, что в новообразованиях мягких тканей опухолевые клетки не всегда сохраняют фенотип, присущий нормальному клеточному аналогу и иногда экспрессируют маркерные молекулы, не связанные с предполагаемым направлением дифференцировки новообразования (например, мышечные маркеры в злокачественной фиброзной гистиоцитоме; цитокератины в неэпителиальных опухолях и др.). Поэтому диагноз мягкотканной опухоли всегда должен основываться на: а) клинико-анатомических данных (возраст, пол, локализация и характер роста новообразования, данных МРТ); б) специфических морфологических признаках (размер, форма клеток, характеристики ядра); в) иммуногистохимическом фенотипе; г) данных цитогенетики.

В дифференциальную диагностику анапластических опухолей лимфомы включаются очень часто. По морфологическим признакам крупноклеточная лимфома может походить на меланому или рак. Анапластические крупноклеточные (Ki-1+ или CD30, а также ALK-позитивные) лимфомы трудны для диагностики еще и потому, что часть из них может окрашиваться на ЭМА и цитокератины. Лимфомы, состоящие из небольших по размерам клеток, могут напоминать ряд мелкоклеточных опухолей (например, нейроэндокринный рак в легком и т.д.). Иммуногистохимия играет решающую роль не только в установлении лимфоидной природы опухолей, но и в их классификации по критериям ВОЗ (2008).

Диагностика лимфом - это тот редкий раздел онкоморфологии, где иммуногистохимия может помочь в разграничении злокачественного роста и реактивных изменений в лимфатическом узле. Равномерное окрашивание на bcl-2 герминативных центров лимфоидных фолликулов указывает на фолликулярную лимфосаркому, в то время как негативная реакция таких центров свидетельствует о доброкачественном гиперпластическом процессе. Другим примером служит иммуногистохимическое доказательство моноклональной пролиферации лимфоидных элементов в лимфомах (на основании преобладания лямбда- или каппа- цепей иммуноглобулинов). Общим маркером для лимфом является общий лейкоцитарный антиген (ОЛА).

Необходимо учитывать тот факт, что некоторые лимфомы могут быть негативны на ОЛА, а ряд опухолей, не относящихся к лимфомам, может давать положительную окраску на этот маркер (ЗФГ). Поэтому, при позитивной реакции на ОЛА необходимо дополнительно окрасить опухоль на Т- и В-маркеры. Опухолевые клетки при болезни Ходжкина характеризуются специфической экспрессией CD15, CD30, BLA 36, фасцина, PAX-5, MuM-1 и, как правило, отрицательной реакцией на ОЛА.

Маркерами клеток меланомы являются антигены HMB-45, Melan-A, тирозиназа, белок S100 и др. Последний для меланомы менее специфичен и может выявляться в клетках ряда других опухолей (липосарком, хондросарком, шванном, нейрофибром, а также в новообразованиях слонных, молочных желез). Необходимо отметить, что по отношению к клеткам меланомы антитела к HMB-45 (по сравнению с S100) являются более специфичными, но менее чувствительными. Поэтому в практической работе рекомендуется использовать сочетание ряда (лучше 2-3) меланоцитарных маркеров. Окрашивание на S100 беспигментной меланомы более яркое, чем пигментированных опухолей. Следует помнить, что эти антитела не позволяют отличить меланоцитарную дисплазию от меланомы.

Иммуногистохимия позволяет достаточно надежно идентифицировать мелкие очаги микроинвазии и микрометастазы. Так, например, антитела к цитокератинам широкого спектра легко выявляют небольшие группы или единичные раковые клетки в лимфатических узлах. Что касается диагностики метастазов без первичного очага, то, по мнению большинства авторов, органную/клеточную принадлежность опухолевых клеток удастся определить не более, чем в 30% случаев.

Рекомендованная система последовательных этапов иммуногистохимического исследования экономит время, труд, реактивы. Она вносит определенную последовательность в иммуногистохимическое исследование, рациональна и научно обоснована.

Тот факт, что для иммуногистохимического исследования в настоящее время подходит множество антител, порождает определенные проблемы, связанные с выбором необходимых реагентов из имеющихся 100-150. Как правило, полезную для диагностики информацию, в конечном счете, дает выявление 2-3 антигенов, причем, более ценной является позитивная, нежели негативная реакция. На выбор исследуемых антигенов оказывает влияние множество факторов (клинические данные, пол, возраст, морфологическая характеристика опухоли, результаты рентгенологического, биохимического исследования), а также частота встречаемости новообразования данной локализации. Например, у молодых лиц с недифференцированной опухолью средостения необходимо исключить герминогенное новообразование и лимфому. С другой стороны, в случаях костных метастазов рака у пожилых мужчин наиболее вероятной первичной локализацией опухоли является простата.

Необходимо помнить, что аккуратно выполненное иммуногистохимическое исследование с последующим точным диагнозом в ряде случаев делает нецелесообразным проведение дополнительных более дорогостоящих диагно-

стических процедур (КТ, МРТ, сцинтиграфию и пр.), помогает существенно сократить число койко-дней.

Несмотря на широкие возможности, для иммуногистохимии существуют определенные ограничения. К трудностям, специфическим для опухолевого роста, можно отнести: 1) коэкспрессию маркерных белков, что дает "смешанный" иммунофенотип опухоли (например, ЦКР+, виментин+, нейрофиламенты+, ЭМА+, синаптофизин+ в группе PNET, primitive neuroectodermal tumors); 2) низкий уровень экспрессии (или его снижение) маркерных белков при прогрессии новообразования (в метастазах и рецидивных опухолях); 3) посттрансляционную модификацию и/или блокирование синтеза маркерных белков на разных этапах роста опухоли; 4) отсутствие для многих мягкотканых опухолей специфических маркеров (фибро-липо-хондро-саркомы, альвеолярная саркома и др.); 5) смешанный клеточный состав (В-лимфосаркомы с выраженной инфильтрацией Т-лимфоцитами и/или гистиоцитами; некоторые лимфомы Ходжкина и др.); 6) изменение спектра выявляемых маркеров при лечебном патоморфозе (например, повреждение цитоскелета раковых клеток после облучения может вызвать негативную реакцию на цитокератины при сохранении окраски на ЭМА); отмечены постлучевые изменения фенотипа клеток Ходжкина и Рид-Штернберга).

Нужно особо подчеркнуть, что во многих случаях ИГХ не позволяет подтвердить или отвергнуть злокачественный, либо доброкачественный характер опухоли.

Ограничения возможностей ИГХ методического характера включают в себя:

- 1) маскировку антигенных детерминант из-за длительной фиксации, нарушений процедуры заливки в парафин, длительного хранения архивных блоков;
- 2) перекрестное реагирование некоторых моноклональных антител с клеточными типами, не связанными с иммуногеном;
- 3) неспецифическую диффузию антигенов в срезе (например, тиреоглобулина),
- 4) реагирование ряда моноклональных антител с соответствующими эпитопами только на криостатных или только на парафиновых срезах;
- 5) неспецифическую абсорбцию антител на срезе.

Необходимо помнить, что многие МКАТ могут эффективно окрашивать опухолевые клетки только после проведения адекватных процедур демаскировки антигенов, указанных фирмой-производителем антител (нагревание в микроволновой печи, кипячение в цитратном буфере или обработка протеолитическим ферментом).

Среди технических трудностей, связанных с процедурой демаскировки антигенов, следует отметить: 1) денатурацию ткани, приводящую к повреждению среза, нарушению морфологии клеток; эффект возникает при слишком долгой обработке стеклом или фиксации опухоли не в растворе формалина; 2) потерю срезов со стеклом, покрытых белком, что предотвращается предварительной обработкой поверхности стекла поли-лизинном или другими адгезивными веществами; 3) избыточную реактивность (артефакт) некоторых антител с клеточными элементами, которые не должны были окрашиваться. Необходимо отметить, что методы демаскировки антиген-

ных детерминант подходят не для всех антител. Например, интенсивность окраски на антиген НМВ-45 (маркер меланомы) после процедур демаскировки не меняется.

Другим разделом клинической онкологии, где ИГХ нашла широкое применение, оказался анализ маркеров, способных определить не только чувствительность опухоли к терапии, но и степень их клинической агрессивности. Эти маркеры включают в себя рецепторы стероидных гормонов, белки онкогенов и генов-супрессоров (p53, Her2 (рис. 1, рис.2), c-kit, pRb, bcl-2 и др.), белки, связанные с клеточным циклом (Ki-67, циклины, p16, топоизомераза-2a и др.), каспазы, молекулы адгезии (CD44, кадхерины и др.), инвазивности и метастазирования (металлопротеиназы и др.), а также ангиогенеза (факторы роста сосудов, их рецепторы и др.). Если для ряда маркеров существуют полуколичественные критерии оценки, позволяющие стандартизировать методику (гормонорецепторы-система счёта по С. Allred, белок HER2 – HercepTest и др.), то для других маркерных молекул подобные подходы находятся в стадии разработки. Поэтому иммуногистохимия для целей «таргетной» терапии должна использоваться только в хорошо оборудованных лабораториях с грамотным, обученным персоналом врачей и лаборантов.

В референсной лаборатории иммуногистохимической диагностики опухолей (ИДО) нашего диспансера за 19 лет выполнена ИГХ верификация новообразований у 32 тыс. пациентов. Из них 57% случаев составили опухоли молочной железы, которые исследовались на прогностические маркеры. Из оставшихся наблюдений 15% были лимфопролиферативными процессами, 15% - анапластическими раками и метастазами без выявленного очага и 10% составляли мягкотканые опухоли. Процент ошибочных иммуногистохимических заключений был 2,6, и они касались чаще опухолей центральной нервной системы, лимфом и метастазов без первичного очага. Среди главных причин неточных диагнозов следует назвать отсутствие у патолога результатов клинического исследования, узкую панель примененных антител, неправильную трактовку данных ИГХ и гистологической структуры, технические проблемы.

В заключение следует подчеркнуть целесообразность и перспективность в ряде диагностических случаев сочетания иммуногистохимии с FISH, SISH, RT-PCR и другими методами молекулярной биологии и цитогенетики.

Мы считаем, что внедрение в последнее десятилетие иммуногисто(cito-)химии в повседневную практику врачей-онкологов в регионах России позволило поднять качество диагностики и лечения опухолей на высокий уровень, характерный для современной онкологической клиники. ■

Семен Венедиктович Петров, Доктор медицинских наук, профессор, Казанский государственный медицинский университет, Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань

Литература:

1. Атлас опухолей лимфатической системы. Под ред. А.И.Воробьева и А.М.Кременецкой.-М.: Ньюдиамед, 2007.-294 стр.
2. Биопсии костного мозга / Ю. А. Криволапов.- М.: Практическая медицина, 2014.-528 стр.
3. Диагностическая иммуоцитохимия опухолей/Под ред. Д.Ф. Глузмана.- К.: Морион, 2003.-156 стр.
4. Иммуногистохимические методы: Руоводство /Ed. by G. Kumar et al.:ДАКО/ Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова.- М., 2011.-224 стр.,
5. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА. 2007.-214 стр.
6. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом.- СПб: «КОСТА», 2006.-208 стр.
7. Райхлин Н.Т., Петров С.В. Способность опухолевых клеток к специфической дифференцировке как основа для иммуногистохимической диагностики опухолей человека. Вестник ОНЦ им. Н.Н.Блохина, 1998, т 3, с. 3-10.
8. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд., под ред. С.В.Петрова и Н.Т.Райхлина.- Казань, 2012.-624 стр.
9. Руководство по дерматоонкологии. Под ред. Г.А. Галил-Оглы и др., М., 2005.-872 стр.
10. Франк Г.А. Руководство по HER2 тестированию при раке желудка, пищевожно-желудочного перехода.-М.: Борец, 2012.- 54 стр.
11. Dabbs D. J. (Ed.) Diagnostic immunohistochemistry.- Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002-1st Ed, 2004-2nd Ed., 2010 - 3d Ed.
12. Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors //Subcellular Biochemistry, vol. 31: Intermediate Filaments, eds. By Herrmann and Harris. Plenum Press, New York, 1998. - P.205-262.
13. Taylor C.R. and Cote R.J. (Eds.) //Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologists 2nd edition. W.B. Saunders, 1994, 3d edition. W.B. Saunders, 2006.

Доросевич А.Е.^{1,2}, Абросимов С.Ю.¹, Бехтерева И.А.³, Судилова В.В.⁴

Сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей вегетативного нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при предраке и раке молочной железы и шейки матки

1 - кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ; 2 - Смоленский областной институт патологии; 3 - патологоанатомическое отделение клинической молекулярной морфологии ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова г. Санкт-Петербург; 4 - ФБГУ «Национальный медико-хирургический центр (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Dorosevich A.E., Abrosimov S.U., Bekhtereva I.A., Sudilovskaya V.V.

The comparative analysis of correlative interrelations of vegetative nervous and vascular components of communicative systems in case of precancer and cancer of mammary gland and cervical carcinoma

Резюме

Представлены результаты сравнительного анализа корреляционных взаимосвязей вегетативного нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при предраке и раке молочной железы и шейки матки. Показано, что прослеживается наличие явных закономерностей в количественных показателях корреляционных взаимодействий клеточного микроокружения - одной из частей коммуникационных систем в молочной железе и шейке матки при дисплазиях и раке.

Ключевые слова: вегетативные нервы и сосуды, предрак и рак молочной железы и шейки матки

Summary

The results of comparative analysis of correlative interrelations of vegetative nervous and vascular components of communicative systems in case of precancer and breast cancer and cervical carcinoma are shown in the article. The obvious regularities in quantitative indicators of correlative interrelations of cellular microenvironment – as one of the component of communicative systems in breast and in uterine cervix in case of dysplasia and cancer are seen.

Keywords: vegetative nervous and vessels, precancer and cancer of breast and cervical carcinoma

Введение

Научные изыскания в любой области знаний предусматривают поиск и последующий поэтапный анализ существования закономерностей в развитии наблюдаемых процессов. Такой анализ и его правильная оценка возможны только при доказанном наличии стереотипных проявлений деятельности биологической системы в различных условиях ее существования.

На протяжении ряда лет нами разрабатывалась гипотеза о существовании местных саморегулирующихся на молекулярном, тканевом и клеточном уровнях биологических систем (подсистем), работающих на уровне гистиона, определяющих возможные варианты течения и типовые проявления их деятельности. Такие системы были названы «коммуникационными». Коммуникационные системы определялись как «открытые системы, состоящие из совокупности структурно-функциональных

единиц: сосуды микроциркуляторного русла, нервные терминалы, непосредственное клеточное окружение указанных структур, находящихся в гистофизиологических взаимоотношениях, обеспечивающих структурные основы гомеостаза [1,2].

Первоначально, работавшие в этом направлении патоморфологи, при визуальном анализе микроскопических данных и последующих обсуждениях отметили целый ряд особенностей гистоархитектоники вегетативных нервных терминалов (ВНТ) и сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) при предопухолевых и опухолевых процессах в виде появления относительно нормы отличительных признаков [1,2]. Это были, особенно при раках, появляющиеся признаки хаотичности и фрагментации (Рис. 1), зон «излития» медиатора (Рис. 2), «изломанности» вегетативных нервных волокон (Рис.3), неравномерности распределения медиатора (Рис. 4), варикозных

утолщений (Рис.5), а так же эффект, напоминающий «пустые» миелиновые оболочки (Рис. 6).

В связи с указанными наблюдениями возник интерес по выявлению возможных количественных и качественных изменений в клеточной составляющей стромы, располагающейся в непосредственной близости от элементов коммуникационных систем – вегетативных

нервных терминалей и сосудов микроциркуляторного русла. Поэтому был проведен целый ряд морфометрических исследований, результаты которых обрабатывались статистически с позиций «доказательной» медицины и морфологии.

В данной работе мы попытались объединить некоторые результаты сравнительного анализа корреляцион-

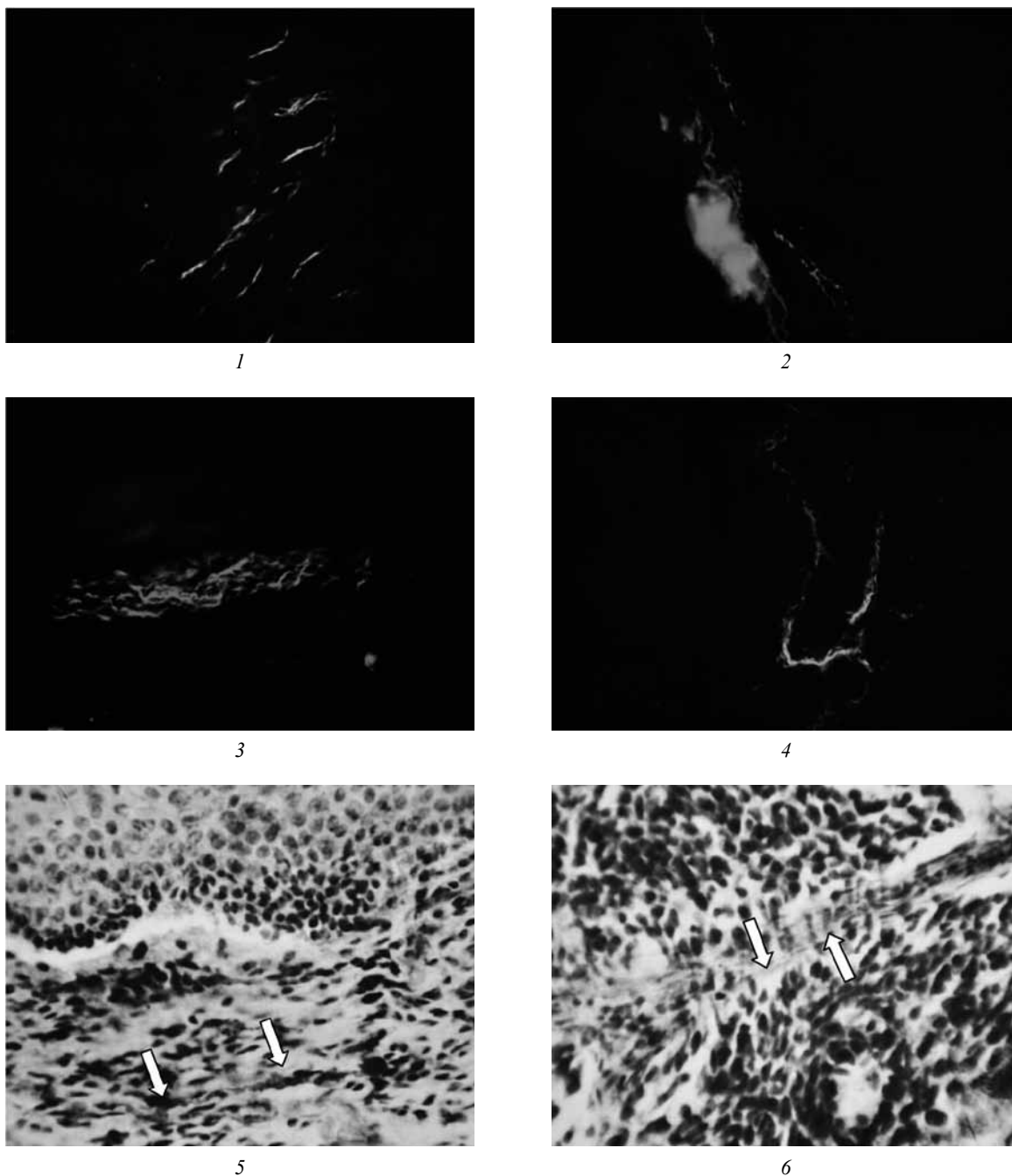


Рис.1- 6. Патоморфология нервных терминалей в опухолях.

1. Хаотичность и фрагментация адренергических нервных терминалей в тканях рака молочной железы (РМЖ). Метод Фалька x 360.
2. Зона «излития» медиатора адренергических нервных терминалей в тканях РМЖ. Метод Фалька x 180.
- 3.«Изломанность» нервных волокон в составе адренергического нервного ствола в тканях РМЖ. Метод Фалька x 360.
4. Неравномерность распределения медиатора в адренергических нервных терминалях в тканях РМЖ. Метод Фалька x 360.
5. Холинэргические нервные терминали с варикозными утолщениями в тканях рака шейки матки (РШМ). Метод Karnovsky - Roots x 400.
6. «Пустые» миелиновые оболочки в тканях рака шейки матки (РШМ). Метод Karnovsky - Roots x 400.

ных взаимосвязей вегетативного нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при предраке и раке молочной железы и шейки матки по материалам ряда независимых (выполненных разными исследователями) научных работ с целью выявления схожести, а значит, существования закономерностей в вариациях клеточных взаимоотношений (корреляционных связях) при разных патологических процессах (дисплазии и раки) в разных органах (молочная железа и шейка матки). Первоначальный интерес для сравнения представлял и тот факт, что указанные органы являются гормонально зависимыми.

Материалы и методы

Во всех проведенных исследованиях использовались одинаковые принципы забора и обработки материала, а так же методы морфометрии и статистической обработки, что позволило провести адекватный сравнительный анализ.

Операционный, биопсийный и трупный материал подвергался обработке в первые часы после его забора. Каждый забранный кусочек тканей тщательно маркировался и делился на две части: один помещали в 10 % - нейтральный формалин и подвергали стандартной гистологической проводке с последующим изготовлением парафиновых блоков. Вторую часть полученного материала помещали в специальный контейнер для криообработки биологического материала [3] и замораживали в парах жидкого азота при температуре - 20 С. Из него готовили параллельные серийные криостатные срезы толщиной 10 мкм и 7 мкм (в зависимости от гистологической окраски) и исследовали с помощью следующих методов:

1. Karnovsky - Roots [4] для выявления холинэргических нервных терминалей (ХНТ). Использовали ацетилтиохолиниодид, который опосредованно выявлял холинсодержащие нервные терминали. Метод основан на выявлении ацетилхолинэстеразы путем восстановления тиохолиниодидом феррицианида до ферроцианида, который реагирует с ионами меди с образованием нерастворимого ферроцианида меди (пигмента Хэтчетта).

2. Falk et al [5,6] для выявления катехоламинов в адренэргических нервных терминалях (АНТ) использовался параформальдегид. Материал проводили на аппарате для ускоренной обработки биологического материала по методу Falk [7] в модификации Крохиной [8].

3. Импрегнации азотнокислым серебром по Гросс - Бильшовскому для выявления чувствительного звена вегетативной нервной дуги и вегетативных нервных терминалей без учета их медиаторного состава.

Кроме того, криостатные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии и микроморфометрирования.

Для идентификации и детализации сосудисто-стромального и паренхиматозного компонентов из парафиновых блоков готовились серийные срезы, которые окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, Габу – Дыбану и Вейгерту.

Обзорная и спектральная оценка гистологических

срезов производилась на микроскопах типа "Биолам " и "Люам - ИЗ". Для идентификации спектра люминесценции катехоламинов в адренэргических нервных структурах использовали интерференционный светофильтр (фотонасадка - ФМЭЛ -1) - N 6 с длиной волны 480 нм. В качестве светофильтров возбуждения использовались светофильтры ФС -1-2 и СЗС- 24-4, отсекающие инфракрасную область спектра, запирающий светофильтр - со стеклами ЖС - 18 и ЖЗС - 19.

Морфологическую идентификацию структур тканей осуществляли с помощью фазово-контрастного устройства типа КФ - 4 при сравнении исходных срезов с параллельными им срезами, окрашенными гематоксилином и эозином.

Количественный морфометрический анализ проводили во всех наблюдениях с применением метода подсчета абсолютных значений клеточных элементов стромы в непосредственной близости от вегетативных нервных терминалей и сосудов микроциркуляции.

Весь полученный цифровой материал обрабатывался с применением непараметрических методов математической статистики.

Результаты и обсуждение

Сравнительный количественный анализ корреляционных связей между клеточным микроокружением: гистиоцитами (Гц), плазматическими клетками (Пл), фиброцитами (Фц), лимфоцитами (Лф), фибробластами (Фб) в тканях дисплазий молочной железы (ДП МЖ) и тканях контрлатеральной от опухоли стороне шейки матки (КЛС ШМ), в которой практически всегда встречались морфологические признаки дисплазии, показал общие черты распределений данных связей как вокруг АНТ, так и ХНТ. Рисунок 7 иллюстрирует особенности распределения корреляций при ДП МЖ и КЛС ШМ.

Видно, что количество межклеточных корреляционных зависимостей вокруг АНТ и ХНТ в тканях ДП МЖ меньше, чем в КЛС МЖ, но они распределены относительно пропорционально. Так, около АНТ наблюдается 2 связи при ДП МЖ и 8 – при КЛС ШМ, а около ХНТ – 4 связи в ДП МЖ и 7 – в КЛС ШМ. При этом общие доли зависимостей между АНТ и ХНТ сбалансированы. Всего связей АНТ -10, а ХНТ -11. Кроме того, имеются корреляции между одноименными клетками вокруг АНТ и ХНТ. К ним относятся связи между Гц и Фц, Фц и Фб АНТ и ХНТ ДП МЖ и КЛС ШМ; Гц и Лф, Пл и Фц, Фц и Лф ХНТ; Гц и Пл, Пл и Фц, Фц и Лф АНТ и ХНТ.

Сравнительный количественный анализ корреляционных связей между клеточным микроокружением в тканях рака молочной железы (РМЖ) и тканях рака шейки матки (РШМ) иллюстрирует рисунок 8. В сравнении с рисунком 7 количество межклеточных корреляционных зависимостей вокруг АНТ и ХНТ в тканях РМЖ и РШМ диспропорционально. Имеется явная тенденция к обеднению данных связей вокруг АНТ. Их всего 8 в отличие от ХНТ, где связей – 13. Правда, при сравнении с ДП МЖ связей по АНТ стало 4 (было 2), а по сравнению с ХНТ – их стало 13. Имеются корреляции между одноименны-

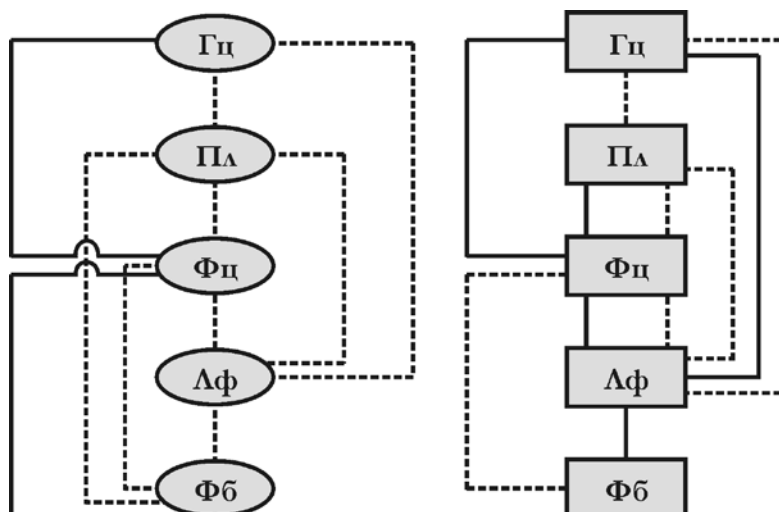


Рис.7 Сравнительные схемы корреляционных связей при дисплазии молочной железы (сплошная линия) и в контрлатеральной стороне от опухоли шейки матки (пунктирная линия) вокруг адренергических (●) и холинергических (■) терминалей.

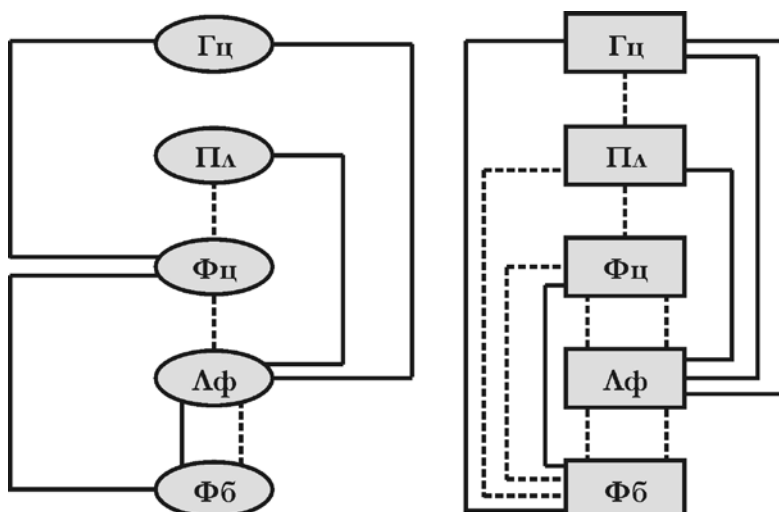


Рис.8 Сравнительные схемы корреляционных связей в тканях рака молочной железы (сплошная линия) и рака шейки матки (пунктирная линия) вокруг адренергических (●) и холинергических (■) терминалей

ми клетками вокруг АНТ и ХНТ. К ним относятся связи между Фц и Фб, Лф и Фб, Фц и Лф, Фц и Пл, Пл и Лф, Гц и Лф РМЖ и РШМ; Внутри группы АНТ одноименных связей нет, а ХНТ – имеются общие корреляции Фц и Фб, Фц и Лф, Лф и Фб, Пл и Лф.

Сравнение схем корреляционных зависимостей клеток вегетативного микроокружения АНТ и ХНТ показывает выраженное по сравнению с дисплазиями увеличение количества зависимостей вокруг ХНТ.

Проведен сравнительный анализ на наличие корреляционных зависимостей микроокружения АНТ и ХНТ при ДП МЖ и РМЖ к рассмотренным выше клеткам, расположенным в непосредственной близости от сосудов микроциркуляторного русла (артериолам, венулам и капиллярам), которые также по определению мы считаем элементами коммуникационных систем. Результаты представлены на рисунке 9.

Анализ схем, представленных на Рис. 9, показывает, что при РМЖ, как и в вышеописанных схемах, резко

падает показатель количества корреляций между клетками как около АНТ, так и ХНТ. Всего их 19. При ДП МЖ общее их количество 40. Это может указывать на закономерность данного проявления. Причем наибольшая разобщенность в клеточных взаимодействиях при ДП характерна для артериол, а при РМЖ – для артериол и венул. Кроме того, заметны диспропорции между взаимосвязями клеток, являющихся по функциональному признаку стромообразующими - Фб, Фц, контролирующими повреждение, регенерацию (пролиферацию и дифференцировку) - Пл, Гц, Лф, гранулоциты (Гр), которые должны активно участвовать в процессах воспроизводства паренхимы (Пар).

Проведен анализ корреляционных связей в тканях РШМ в двух зонах – КЛС и в зоне опухоли. В начале были изучены корреляционные взаимодействия в интактной ШМ, в которой с помощью факторного анализа выделили три основных фактора, которые обеспечивают регуляцию паренхиматозно-стромальных взаимоотно-

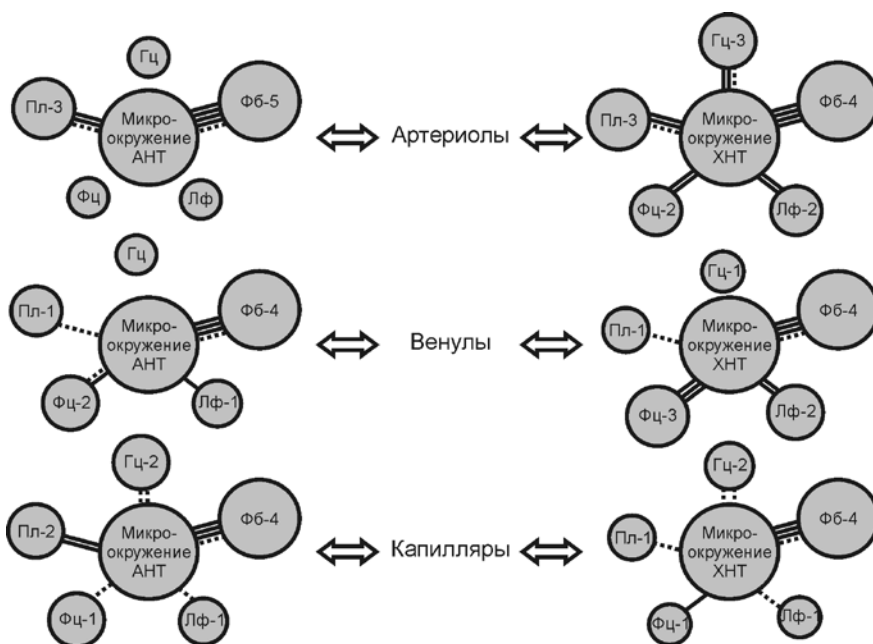


Рис. 9. Сравнительные схемы корреляционных связей клеточного микроокружения артериол, венул и капилляров по отношению к суммарному клеточному микроокружению АНТ и ВНТ в тканях ДП МЖ (сплошные линии) и РМЖ (пунктирные линии).



Рис. 10. Схема корреляционных связей стромообразующего, дезинтегрирующего, пролиферирующего факторов и клеточного микроокружения в интактной ШМ.

шений в интактной ШМ. Вышесказанное подтверждает положение, что синхронизация взаимоотношений элементов паренхимы и стромы – взаимообусловленный процесс, где стромальному компоненту на стадии становления опухоли принадлежит ведущая роль [1,9]

Первый фактор был назван стромообразующим, т. к. основными клетками в системе корреляционных связей были установлены фибробласт и фиброцит, они являются основными элементами в процессе стромообразования (Рис. 10).

Второй основной фактор имеет корреляционные связи с гранулоцитарными лейкоцитами, которые одними из первых реагируют на клеточные повреждения и запускают механизм клеточной дезинтеграции. Следовательно, данный фактор можно условно назвать дезинтегрирующим (Рис.10).

Третий основной фактор в данной ситуации имеет устойчивые корреляции с паренхимой органа. Как известно, паренхиматозные клетки (в нашей ситуации это многослойный плоский эпителий) начинают активно реагировать на любое повреждение путем пролиферации и созревания резервных клеток. Таким образом, они запу-

скают механизмы регенерации. Учитывая данный факт, нам представляется возможным назвать третий фактор пролиферирующим (Рис. 10).

Выделение этих трех основных факторов в интактной шейке матки помогло нам в дальнейшем в проведении корреляционного анализа при различной патологии ШМ, а именно при дисплазии и раке шейки матки. Как известно, прогрессия папилломавирусных поражений шейки матки приводит к дисплазии эпителия, а в дальнейшем и плоскоклеточному РШМ. Патогенетические механизмы, определяющие возможные морфогенетические потенции патологического процесса, можно раскрыть путем изучения межклеточных взаимодействий, поддерживающих структуру и функцию любой ткани, включая и опухолевую, так как известно, что изменения эпителиального и стромального компонентов происходят синхронно.

При сравнении этих двух зон (контрлатеральной зоны от РШМ и зоны опухоли) выяснилось, что вокруг различных звеньев МЦР происходит смена клеточных популяций, которые коррелируют со стромообразующим, дезинтегрирующим и пролиферирующим факторами (Рис. 11, 12, 13).



Рис. 11. Схема корреляционных связей стромообразующего фактора и клеточного микроокружения в ткани РШМ вокруг сосудов микроциркуляторного русла.

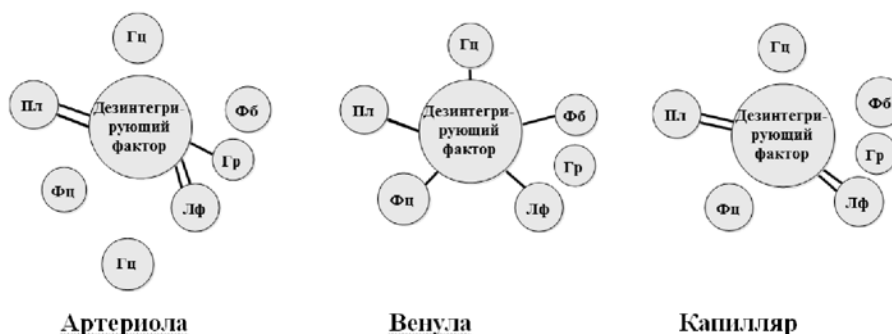


Рис. 12. Схема корреляционных связей дезинтегрирующего фактора и клеточного микроокружения в ткани РШМ вокруг сосудов микроциркуляторного русла.



Рис. 13. Схема корреляционных связей пролиферирующего фактора и клеточного микроокружения в ткани РШМ вокруг сосудов микроциркуляторного русла.

Наиболее стабильными вокруг артериол были корреляции между первым фактором (стромообразующим) и Фц, Фб и Гц, данная зависимость сохранялась в обеих зонах (Рис. 11).

Вторым по стабильности был второй фактор (дезинтегрирующий), который сохранил зависимость от Лф и Пл, однако в зоне РШМ данный фактор стал зависим от Гр (Рис. 12).

Самым нестабильным оказался третий фактор (пролиферирующий), который кардинально поменял корреляционную зависимость от клеточных популяций (Рис. 13). Если в контралатеральной зоне от РШМ третий фактор зависел от Гц, Гр и паренхимы, то в зоне опухоли данный фактор зависел от популяции ЛФ и паренхимы.

Стабильность паренхимы легко объяснима. Если была бы утеряна данная корреляция, то ни о каком опухолевом росте, возможно, не могла бы идти речь, так как пролиферация и следующая за ней клеточная атипия эпи-

телия является основным признаком прогрессии злокачественного процесса.

Выводы

1. Сравнительный анализ особенностей корреляционных взаимосвязей клеточных популяций вокруг вегетативного нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при различных локализациях (молочная железа и шейка матки) позволяет выявлять общие типовые закономерности течения биологических процессов в норме и патологии.

2. При раке молочной железы и раке шейки матки происходит диспропорциональное, по сравнению с дисплазиями обеих локализаций, увеличение количества корреляций между рассматриваемыми клеточными популяциями, расположенными в непосредственной близости с холинергическими терминалями, что так же подтверждает существование типовых закономерностей в морфогенезе предрака и рака указанных органов.

3. Выявленные особенности корреляционных взаимодействий в интактной шейке матки показывают паренхиматозно-стромальные взаимоотношения, которые позволяют выделить стромаобразующий, дезинтегрирующий и пролиферирующий фактор. Данные факторы играют ведущую роль в морфогенезе рака шейки матки. ■

Доросевич А.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ, директор Смоленского областного института патологии, г. Смоленск; *Абросимов С.Ю.*, д.м.н.,

профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ, г. Смоленск; *Бехтерева И.А.*, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения клинической молекулярной морфологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург; *Судиловская В.В.*, к.м.н., врач-патологоанатом ФБГУ «Национальный медико-хирургический центр (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова», г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Доросевич Александр Евдокимович, 214018, Смоленская область. г. Смоленск, проспект Гагарина, д. 27, oguzsoip@yandex.ru, Телефон: +74812554124+74812556269

Литература:

1. Доросевич А.Е., Абросимов С.Ю., Голубков М.А. Вегетативные нервные терминалы и их клеточное микроокружение – одно из интегрирующих звеньев стромального компонента при дисплазиях и раке молочной железы // Архив патологии.- 1994.- Т.56.- ц6.- С.49-53.
2. Доросевич А.Е. Коммуникационные системы и опухолевый рост: Актовая речь. - Смоленск: Универсум, 2007.- 44 с.
3. Абросимов С.Ю. Камера для криообработки биологического материала // Открытия. Изобретения.- 1992.- ц 42. - С.77. Патент ц 1775584.
4. Karnovsky M.J., Roots L. A «direct coloring»thiocholine method for choline esterase.// J. Histochem. Cytochem. – 1964.- V.12.- N2.- P.219-221.
5. Falck B. Observations on the possibilities of the cellular location of monoamines by fluorescence method. // Acta physiologica scandinavica.- 1962.- N56.- Suppl. 197.- P.6-25.
6. Falck B, Hillarp N, Thime S, Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds of condensed with formaldehyde // J. Histochem. Cytochem. – 1962.- V10.- N3.- P348-354.
7. Абросимов С.Ю., Доросевич А.Е. Обработка биологического материала методом Фалька и его модификаций с помощью устройств оригинальной конструкции // БЭБМ. – 1993.- Т116.- ц 12.- С.633-636.
8. Крохина Е.М. Функциональная морфология и гистохимия вегетативной иннервации сердца.- М.: Медицина, 1973. - 231 с.
9. Hanahan D., Weinberg R.A. Halmarks of cancer: Next Generation // Cell.- 2011.- Vol. 144, N4.- P. 646-674.

Гринберг Л.М.^{1,2,3}, Бердников Р.Б.^{1,2,3}, Сорокина Н.Д.³, Костерина Н.Е.^{1,2,3}

Эволюция представлений о бронхиолоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого

1 – кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 – ФГБУ УНИИФ Минздрава России, г. Екатеринбург; 3 – ГБУЗ Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург

Grinberg L.M., Berdnikov R.B., Sorokina N.D., Kosterina N.E.

Evolution of the ideas about bronchioloalveolar carcinoma and a new classification of lung adenocarcinoma

Резюме

В статье представлены материалы по истории изучения проблемы бронхиолоальвеолярного рака, выделены периоды его исследований, и показана эволюция самого понятия бронхиолоальвеолярного рака. Авторы располагают более чем 30-летним опытом изучения данной проблемы. Результаты проведенных исследований и данные литературы приведены в аспекте сравнения четырех гистологических классификаций опухолей легких ВОЗ (1967, 1981, 1999, 2004 гг.) и новой междисциплинарной классификации аденокарциномы легкого (2011г.). Последняя статья разбирается подробно. При этом показано, что в основе новой классификации лежит ревизия проблемы БАР вплоть до полного отказа от применения данного термина.

Ключевые слова: бронхиолоальвеолярный рак, эволюция понятия, новая классификация аденокарциномы легкого

Summary

The article presents materials on the history of learning problems bronchioloalveolar cancer, selected periods of his research and the evolution of the concept of a bronchioloalveolar cancer. The authors have more than 30 years of experience studying of this problem. The results of these studies and the literature data are given in the comparative aspect of the four histological classification of lung tumors of WHO (1967, 1981, 1999, 2004), and a new multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma (2011). The last article understands in detail. It is shown that the basis of the new classification is the revision of the threat of BAC until complete failure from the use of this term.

Keywords: bronchioloalveolar carcinoma, evolution of the concept, a new classification of lung adenocarcinoma

Введение

Появлению настоящей публикации способствовало несколько причин. Первое – это выход в свет в 2011 году в наиболее авторитетном международном журнале по торакальной онкологии (J Thorac Oncol. 2011;6: 244–285) под эгидой Международной ассоциация по исследованию рака легких, Американской торакальной ассоциации и Европейской респираторной ассоциации программной статьи ведущих легочных онкопатологов (William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi и др.) и специалистов смежных дисциплин под названием: «Международная междисциплинарная классификация аденокарциномы легких» [1]. В статье изложены новые подходы к классификации и морфологической диагностике аденокарциномы легкого по малым образцам ткани (биопсия) и операционному материалу. Не вызывает сомнений, что эта статья имеет определяю-

щее значение, и, что основные положения, изложенные в этой публикации, войдут в новую гистологическую Классификацию опухолей легких ВОЗ, появление которой с нетерпением ожидают легочные патологи, так как действующая Классификация датирована 2004 годом [2,3]. При внимательном изучении этой весьма непросто, содержательной, необычной по объему (41 страница) и количеству авторов (почти 50) статьи оказалось, что одним из центральных положений предлагаемой междисциплинарной классификации является новый подход к проблеме бронхиолоальвеолярного рака (БАР). При этом авторы приходят к заключению, что термин БАР вообще следует исключить из самостоятельных вариантов железистого рака легкого, и обозначают его в тексте статьи как «бывший бронхиолоальвеолярный рак», или аденокарцинома с выстилающим характером роста («lepidic growth»).

Второе – проблема БАР представляет для нас большой интерес, так как мы (Л.М.Г.) принимали активное участие в изучении данной патологии на базе Свердловского областного легочного центра почти 30 лет как в аспекте разработки клинично-рентгенологических, так и морфологических критериев диагностики этой, весьма своеобразной, опухолевой патологии легких. В рамках проведенного многолетнего исследования, начатого по инициативе проф. М.Л. Шулуто, были защищены две кандидатские диссертации (Г.И. Мазур, 1990; Р.Б. Бердников, 2009), и опубликовано более 15 работ в центральных журналах [4-12].

Третье – 18-20 октября 2013 года в Екатеринбурге нами (Л.М.Г.) совместно с д.м.н. А.Э. Мационисом (Ростов-на-Дону) был проведен семинар для патологоанатомов УРФО: «Верный диагноз – рак легкого». Центральной проблемой этого семинара как раз и являлось обсуждение основных положений новой классификации аденокарциномы легкого и алгоритм диагностики рака легкого в свете новых классификационных принципов. В ходе подготовки к семинару, в процессе его проведения и последующего внедрения в повседневную практику новых положений накопился определенный багаж знаний и опыт, с которым нам хотелось бы поделиться с читателями.

Цель публикации – представить эволюцию взглядов на проблему БАР в свете новой концепции междисциплинарной классификации аденокарциномы легкого с учетом собственного опыта авторов.

Материалы и методы

Проведено сравнительное ретроспективное исследование собственных архивных материалов авторов в свете эволюции представлений о БАР в литературе, но прежде всего, в гистологических классификациях опухолей легких ВОЗ (т.н. «голубые книжки») 1967, 1981, 1999, 2004 гг., и в статье «Международная междисциплинарная классификация аденокарциномы легких» 2011г. [1,2,3,13,14,15].

Собственные материалы составили 289 случаев БАР, верифицированных в ЦПАО лёгочного областного центра г. Екатеринбурга за период 1965-2005 годов, согласно классическим критериям морфологической диагностики [16,17,18 и др.]. Это были резектаты лёгких – 254 случая, и аутопсии – 35 случаев. Лиц женского пола – 162 (56,0±2,9%), лиц мужского пола – 127 (44,0±2,9%). В возрасте до 20 лет был выявлен 1 больной (0,35±0,35%), в возрасте 21-30 лет – 3 (1,05±0,6%), 30-39 лет – 17 (5,9±1,39), 40-49 лет – 55 (19±2,31%), 50-59 лет – 121 (42,1±2,9%), 60-69 лет – 78 (26,8±2,61%), свыше 70 лет – 14 (4,8±1,26%). Таким образом, более 70,0% всех случаев БАР приходится на лиц в возрасте старше 50 лет.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Использовали следующие окраски: гематоксилин и эозин, по ван Гизону, комбинированная окраска пикрофуксином и фукселином (наиболее информативна при оценке сохранности эластического каркаса предсуществующей респираторной ткани), по

Крейбергу, окраска альциановым синим и ШИК-реакция. В части случаев проводили ИГХ-исследование с антителами TTF1, CK7, CK20 и др.

Результаты и обсуждение

В истории изучения бронхиолоальвеолярного рака можно выделить несколько периодов. На первом этапе это заболевание, которое считалось тогда крайне редким, именовалось «аденоматоз» и было известно преимущественно по данным аутопсий, как двустороннее диссеминированное поражение легких слизеобразующей железистой опухолью, сопровождающееся прогрессирующей одышкой и выделением большого количества слизистой мокроты. Морфологически «аденоматоз» легкого имел сходство с эпидемическим поражением легких у овец, которое, как оказалось, имело вирусную природу.

Второй этап изучения связан с широким распространением современной лёгочной хирургии (50-60е годы прошлого века). В этот период были выделены макроскопические (рентгено-анатомические) формы поражения (узловая, пневмониеподобная и диссеминированная). Однако, большинство авторов по-прежнему к этой опухоли относили только слизеобразующие варианты. При этом в первой (1967 года) гистологической классификации опухолей легких ВОЗ бронхиолоальвеолярный рак уже упоминался, но в отечественных публикациях того периода термин еще не использовался [13,16]. Исследования этого периода связаны с именем крупнейшего американского легочного патолога Аверилла Либова (Liebow A.), который в 1960 году ввёл в литературу термин “бронхиолоальвеолярный рак” и впервые предложил критерии морфологической диагностики этой опухоли. В ходе дальнейшего изучения эти классические критерии были дополнены, а также были выделены различные гистологические типы опухоли к которым, наряду со слизеобразующим типом (БАР-1), были отнесены неслизеобразующий тип (БАР-2) и смешанный или низкодифференцированный тип (БАР-3) [6,19].

К основным, мы их обозначаем «классическими», признакам БАР в этот период были отнесены: железистый характер опухоли при высокой степени дифференцировки, рост опухоли без разрушения предсуществующей альвеолярной стромы, склонность к слизеобразованию, избирательное поражение респираторной паренхимы без поражения бронхов, склонность к формированию пневмониеподобных форм, относительная редкость некротических процессов в опухоли, возможность формирования ателектатических рубцов в центральных отделах опухолевого узла, склонность к аэрогенному внутрилегочному распространению при относительной редкости лимфо-гематогенных метастазов. В 1981 году БАР был включен во вторую гистологическую классификацию опухолей легких ВОЗ уже в более развернутом описании как вариант высокодифференцированной аденокарциномы легкого, «при которой клетки цилиндрической формы выстилают стенки предсуществующих альвеол». При этом неслизеобразующие типы опухоли в классификации еще выделены не были [14].

На третьем этапе сформированная в 80-90е годы концепция БАР и устоявшиеся критерии морфологической диагностики подверглись принципиальному пересмотру. С одной стороны, в гистологической классификации опухолей легких ВОЗ 1999 и 2004 гг. были выделены три гистологических типа БАР – слизеобразующий, неслизеобразующий и смешанный, что чрезвычайно важно. А с другой стороны, критерии морфологической диагностики БАР были существенно сужены [2,3,15]. Принципиально новый подход сводился к положению, согласно которому к группе БАР могли быть отнесены только поражения, не имеющие признаков инвазивного роста, – некрозы, прорастание в плевру и сосуды, признаки стромальной инвазии, в том числе в зоне десмопластического рубца и пр.

Таким образом, БАР, если следовать классификации 1999, 2004 гг., представляет собой прединвазивную карциному (“рак на месте”). Если же в опухоли, растущей преимущественно интраальвеолярно, обнаруживаются признаки инвазии, то для такого типа поражения введено новое понятие – «аденокарцинома смешанного типа» с участками роста по типу БАР, которая является, как бы, следующим этапом прогрессии БАР (инвазивный рак) и отличается, в связи с этим, худшим прогнозом (более низкий процент 5-летней выживаемости).

Наконец, последний (а может быть, и нет?) этап эволюции понятия БАР следует считать с момента публикации статьи о современной мультидисциплинарной классификации аденокарциномы легкого, в которой БАР практически исключен из классификации, и эти варианты аденокарциномы рекомендуется обозначать как «бывший БАР».

Возвращаясь к проведенному нами исследованию, следует подчеркнуть, что к 2009 году наши материалы по проблеме БАР, который был диагностирован на основании классических морфологических критериев, были наиболее репрезентативными из опубликованных в отечественной литературе. При этом, рентгено-анатомические формы БАР были представлены тремя формами: узловая форма – 200 случаев, 69,2±2,7%; пневмниеподобная – 42 случая, 14,5±2,0%; диссеминированная – 47 случаев, 16,3±2,2%. Гистологические типы: БАР-1– 74 случая, 25,6±2,6%, БАР-2 – 47 случаев, 16,3±2,2%; БАР-3 – 168 случаев, 58,1±2,9%.

С целью апробации новых суженных критериев диагностики, рекомендованных классификациями ВОЗ 1999, 2004 гг., мы применили эти подходы и исключили из нашего материала те случаи, которые не соответствуют ограничивающим критериям классификаций.

При БАР, по этим критериям, в ткани опухоли должны отсутствовать некротические изменения. По нашим материалам при узловой форме БАР некрозы (преимущественно по типу микронекрозов) в опухоли действительно встретились в относительно малом проценте случаев (49 случаев, 24,5±3%). При пневмниеподобной форме наклонность опухоли к некрозам достоверно возрастает (17 случаев, 40,5±7,6%, $p<0,05$). При диссеминированной форме опухоли некрозы встретились в 26 случаях, 55,3±7,3%.

В зоне опухолевого поражения не должно быть признаков инвазивного роста. При анализе наших материалов признаки инвазии опухоли в плевру обнаружены в 32 случаях, из них при узловой форме БАР - в 17 случаях (8,5±2%), при пневмниеподобной форме - в 5 случаях (11,9±5%). При диссеминированной форме признаки инвазии в плевру встретились достоверно чаще ($p<0,05$) – в 10 случаях (21,3±6%).

Инвазия в лимфатические сосуды и признаки лимфогенного метастазирования (карциноз лимфатических сосудов, метастазы в ВГЛУ) выявлены при узловой форме в 31 случае (15,5±2,6%), при пневмниеподобной форме – в 18 случаях (42,9±7,6%), при диссеминированной – в 30 случаях (63,8±7,0%). Наклонность опухоли к лимфогенному метастазированию достоверно нарастает от узловой к диссеминированной форме ($p<0,05$). Ещё одним элементом инвазивного роста, исключающим опухоль из группы БАР, является так называемая стромальная инвазия, которая обнаруживается чаще всего в зоне центрально расположенного ателектатического (десмопластического) рубца. К признакам стромальной инвазии также относится и наличие в опухоли иных образцов роста, нежели бронхиолоальвеолярный, а именно – папиллярный, ацинарный и солидный. Стромальная инвазия при узловой форме выявлена в 87 случаях (43,5±3,5%), при пневмниеподобной – в 17 случаях (40,5±7,6%), при диссеминированной – в 16 случаях (34±6,9%).

Способность данной опухоли к инвазивному росту и некротические изменения зависят от размеров опухолевого поражения. Так, признаки инвазии в лимфатические сосуды при узловой форме выявлены: при размерах узла до 3 см – не определялись, при размерах узла 3-5 см – в 8 случаях, при размерах узла более 5 см – в 23 случаях. Некрозы в узлах до 3 см не определялись, в узлах 3-5 см встретились в 11 случаях (22,4%), свыше 5 см в 38 случаях (77,6%). Таким образом, в рамках ограничивающих критериев классификации, к БАР могут быть отнесены опухолевые узлы преимущественно небольшого размера (до 3 см), в узлах же более крупного размера наблюдаются либо признаки инвазии в лимфатические сосуды, либо некротические изменения.

Исключив из общего массива нашего материала несоответствующие новым критериям случаи, мы получили следующий результат. При узловой форме новым определениям отвечали 84 случая (42±3,5%), из пневмниеподобной формы – 6 случаев (14±5,35%), а из диссеминированной формы – только 2 случая (4±2,9%) с мультицентричным ростом опухоли (сочетание ИФА и мультицентрической формы БАР). Итого получается 92 случая из 289, что составило всего 31,8±2,7%.

Применив новые для периода 2005-2009 годов подходы к морфологической диагностике БАР, мы пришли к заключению, что при этом лишаем опухоль важного свойства, которое присуще любой опухоли – морфогенеза. Морфогенез БАР, по нашему мнению, состоит в том, что, как у любой злокачественной опухоли, у БАР могут быть 2 стадии процесса: неинвазивная (рак на месте) и инвазивная. Признаки, характерные для инвазивной опу-

холи, встречаются, преимущественно, при пневмониеподобной и диссеминированной формах.

Кроме того, рентгено-анатомические формы могут выступать как стадии одного процесса, что было продемонстрировано в части наших наблюдений и отмечено в литературе. Так, при диссеминированной форме в 19 случаях на фоне диссеминации обнаруживался одиночный крупный опухолевый узел, а в 8 случаях – пневмониеподобное поражение, которые, вероятнее всего, служили первичным субстратом последующей опухолевой диссеминации.

В литературе по поводу рентгено-анатомических форм единого мнения нет, что ещё более запутывает вопрос. По данным авторов классификации ВОЗ, пневмониеподобная и диссеминированная формы логично отнесены к смешанной аденокарциноме с преобладанием интраальвеолярного образца роста. Тогда как другие авторы, в том числе авторы классического учебника “Robbin's Pathology” (Kumar V., Abbas A.K., 8 edn.) и руководств оставляют эти формы в разделе БАР [17,18].

Наконец, была определена частота встречаемости БАР после исключения случаев, не подходящих под критерии новой классификации ВОЗ. Следует подчеркнуть, что по данным указанной классификации частота встречаемости БАР колеблется в пределах около 3,0% от мелкоклеточных опухолей лёгких. По другим авторам, частота может сильно варьировать и достигать 12,0%. Исключив случаи, не соответствующие новым критериям, мы выяснили, что критериям ВОЗ отвечают только 92 случая, верифицированных после операции по поводу периферического узла. Это составляет 1,4% от всех операций по поводу рака лёгкого. Из 92 случаев «истинного БАР» лиц женского пола оказалось 53 случая (57,6%), мужского - 39 (42,4%), что соответствует литературным данным.

Таким образом, критериям классификации БАР 1999, 2004гг., которая ограничивала рамки БАР практически до понятия *cancer in situ*, отвечают преимущественно узлы размером менее 3 см. Среди гистологических типов наибольшее несоответствие новым критериям наблюдается при опухолях типа БАР-3.

Новые подходы, исключая инвазивную фазу морфогенеза опухоли, одновременно исключают стадиальность её развития. Следует подчеркнуть, что такие подходы не принято применять к другим ракам лёгочной и внелёгочной локализации. Мы полагали в тот период, что учение о БАР будет претерпевать дальнейшее развитие и, по нашему мнению, БАР в перспективе должен был вновь приобрести более широкие границы, включая и инвазивную стадию развития опухоли.

В таком состоянии находилась проблема БАР до появления статьи, отменившей само понятие и длительно развивавшееся учение об этой уникальной опухоли. Рассмотрим основные положения, которые содержит указанная статья и которые максимально связаны с проблемой БАР. В статье имеется несколько разделов, три из которых являются, на наш взгляд, наиболее значимыми.

В первом разделе приведены новые принципы

классификации аденокарциномы легкого по данным резекций. При этом выделены: для мелких одиночных аденокарцином (менее 3 см) с ростом исключительно в пределах выстилающей ткани – аденокарцинома *in situ* (AIS); и с размером инвазии менее 5 мм – минимально инвазивная аденокарцинома (MIA). Все остальные случаи рассматриваются как инвазивные аденокарциномы (IA).

Выделена аденокарцинома *in situ* (бывший БАР), которая является вторым после атипичной аденоматозной альвеолярной гиперплазии (введена как понятие в классификации ВОЗ 2004г.!!!) преинвазивным состоянием для периферических новообразований респираторной ткани. Это солитарная периферическая опухоль размерами ≤ 3 см, с «чистым выстилающим характером» роста клеток вдоль межальвеолярных перегородок без признаков сосудистой, плевральной и стромальной инвазии и ядерной атипии. Межальвеолярные перегородки утолщены, склерозированы, но не разрушены. Обычно опухоль неслизееобразующая, реже муцинозная и смешанная.

Минимально-инвазивная аденокарцинома сходна с аденокарциномой *in situ*, включая размеры. Отличие состоит в стромальной инвазии (обычно в зоне десмопластического рубца). Длина инвазивного участка не более 0,5 см.

Самый частый вариант аденокарциномы легкого – инвазивная аденокарцинома, ранее аденокарцинома смешанного типа. Характерно присутствие разных гистологических субтипов: ацинарного, папиллярного, микропапиллярного, солидного с образованием слизи, варианта с выстилающим ростом. Опухоль следует классифицировать по преобладающему гистологическому субтипу.

При этом рекомендуется выделять муцинозный вариант инвазивной аденокарциномы легкого из бокаловидных или призматических клеток с обильным внутриклеточным слизиобразованием. Альвеолярные полости могут содержать слизь. Клеточная атипия отсутствует или слабо выражена. Состоит из смеси разных гистологических субтипов. Клиническое значение преобладания того или иного субтипа не определено. Опухоль обычно мультицентрическая, мультилобарная и билатеральная. Именно этот вариант укладывается в наши прежние представления о слизиобразующем БАР с формированием пневмониеподобной и диссеминированной форм роста при аэрогенном внутрилегочном распространении опухоли.

В следующем разделе приведены основные принципы морфологической диагностики аденокарциномы по мелким образцам ткани, что представляется нам крайне важным в методологическом плане. Представлен также пошаговый алгоритм диагностики по материалу биопсий. Этот раздел не имеет непосредственного отношения к проблеме БАР, поэтому полагаем целесообразным представить лишь основные положения. Авторы указывают, что биоптат должен исследоваться цитологически, гистологически, с применением ИГХ при необходимости и, что очень важно, ткань следует сохранять для применения специальных молекулярно-генетических методов ис-

следования с целью определения чувствительности к химиотерапии при диагнозе аденокарцинома. Первый этап в алгоритме: выявление мелкоклеточного и немелкоклеточного рака. Группу немелкоклеточного рака рекомендуют по возможности дифференцировать на соответствующие формы. Приведены ограничения возможностей морфологической диагностики по материалам биопсии. Так отмечена невозможность диагностики крупноклеточного рака в малых образцах. Эти представления не противоречат общепринятым принципам [20,21,22 и др.].

Ниже приведены основные рекомендации, относящиеся к проблеме БАР (сохранена оригинальная нумерация):

1. Рекомендуется прекратить использование термина «БАР». (строго рекомендация, низкое качество доказательности).

2. В опухолях с чисто стелющимся ростом рекомендуется использовать термин «Adenocarcinoma in situ», для категории пациентов со 100% выживаемостью без рецидивов, если участок изменения был полностью резецирован.

3. Для мелких (< 3 см), одиночных аденокарцином с преобладанием стелющегося роста и мелкими очагами инвазии менее 0,5 см, рекомендуется новое понятие «минимально инвазивная аденокарцинома» для категории пациентов, которые должны иметь 100 % 100% выживаемость при условии полной резекции опухоли.

6. Для неслизеобразующих аденокарцином, по прежней классификации именуемых смешанным подтипом, где преобладающий подтип состоит из субстрата, который ранее называли неслизеобразующий БАР, рекомендуется использовать термин аденокарцинома с выстилающим ростом и прекратить использование термина «смешанный подтип».

8. В случае аденокарцином, по прежней классификации именуемых слизеобразующий БАР, рекомендуется различать их с неслизеобразующими БАР (по прежней классификации), в зависимости от объема стелющегося и инвазивного роста, их следует классифицировать как слизеобразующая аденокарцинома «in situ» (AIS), слизеобразующая малоинвазивная аденокарцинома (MIA), или, в случае четко инвазивных опухолей, – «инвазивная слизеобразующая аденокарцинома».

9. Для малых биопсий и цитологического исследования рекомендуется, когда это возможно, дальнейшее уточнение диагноза немелкоклеточная карцинома с указанием более конкретного типа – аденокарцинома или плоскоклеточная карцинома.

10. Рекомендуется как можно реже использовать термин немелкоклеточная карцинома без дополнитель-

ных указаний и применять его только тогда, когда более конкретный диагноз по данным морфологии и/или специальных окрасок невозможен.

Заключение

История изучения БАР крайне интересна и сложна, охватывает несколько периодов от описания казуистических наблюдений, отработки классических критериев морфологической и клинко-рентгенологической диагностики, выделения рентгено-анатомических и гистологических форм опухоли, наконец, сужения критериев диагностики опухоли до карциномы «in situ» в гистологических классификациях ВОЗ 1999, 2004 гг.

Как видно из заключительных рекомендаций в программной статье «Международная междисциплинарная классификация аденокарциномы легких» 2011 года, большая их часть в той или иной мере касается проблемы БАР, аденокарциномы, которая имеет выстилающий характер роста, смешанного подтипа аденокарциномы и пр. Это убедительно доказывает тот факт, что «краеугольным камнем» новой мультидисциплинарной классификации аденокарциномы легкого является новое решение понятия БАР. При этом крайне важно, что в сравнении с предшествующей концепцией, БАР вновь приобрел морфогенез от прединвазивного и малоинвазивного поражения до инвазивных форм, что, безусловно, правильно. С другой стороны, БАР как самостоятельная форма аденокарциномы легкого, в предлагаемой классификации изъят из употребления. Навсегда ли? Это покажет время и дальнейшие исследования. ■

Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ УНИИФ Минздрава России, зав. ЦПАО Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, г. Екатеринбург; Бердников Р.Б., к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ УНИИФ Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Сорокина Н.Д., врач-патологоанатом ЦПАО Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, г. Екатеринбург; Костерина Н.Е., ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, врач КДЛ ФГБУ УНИИФ Минздрава России, врач-патологоанатом ЦПАО ГБУЗ СО «ПТД», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Гринберг Л.М., 620149, г. Екатеринбург, ул. Онуфриева, д.20-а, lev_grin@mail.ru

Литература:

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification // J Thoracic Oncol 2011;6:244–285. |
2. Brambilla, W.D. Travis, T.V. Colby, B. Corrin, Y. Shimosato The new World Health Organization classification of lung tumours // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18 – P. 1059–1068.
3. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
4. Гринберг Л.М., Мазур Г.И. Диагностика бронхиоло-

- альвеолярного рака //Терапевтический архив. – 1991. – 44. – С. 133–137.
5. Гринберг Л. М. Морфология бронхиолоальвеолярного рака // Архив патологии. – 1992. – 46. – С. 15–19.
 6. Мазур Г.И., Гринберг Л.М. Бронхиолоальвеолярный рак // Советская медицина.-1987.-N 11.-С.70-74.
 7. Шулутко М.Л., Гринберг Л.М., Мазур Г.И., Мотус И.Я. Хирургическое лечение бронхиолоальвеолярного рака. // Грудная хирургия.-1988.-N 2.- С.53-58.
 8. Смирнова Е.А., Гринберг Л.М. Ультраструктурные особенности различных гистологических типов бронхиолоаль-веолярного рака // Вопросы онкологии.-1990.-N 2.- С.187-192.
 9. Гринберг Л.М., Шулутко М.Л., Виннер М.Г., Мазур Г.И. Рентгеноморфологические формы бронхиолоальвеолярного рака // Вестник рентгенологии и радиологии.-1990.-N 4.-С.42-48
 10. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д. Морфологическая диагностика бронхиолоальвеолярного рака //Уральский Медицинский Журнал. - 2009. - 44. - С51-57.
 11. Grinberg L. M., Berdnikov R.B. Clinical pathology of bronchioloalveolar carcinoma // European Respiratory Journal. - Sept.2006.- Vol.28. - P 81.
 12. Бердников Р.Б. Бронхиолоальвеолярный рак: патоморфология, морфологическая диагностика и некоторые вопросы танатогенеза.- Автореф. дисс. канд. мед наук.- Челябинск, 2009.-27с.
 13. Kreyberg L, Liebow AA, Uehlinger EA. Histological Typing of Lung Tumours. 1st ed. Geneva: World Health Organization, 1967.
 14. Histological typing of lung tumours. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1981.
 15. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. Berlin: World Health Organization, Springer-Verlag, 1999.
 16. Liebow, A.A. Bronchioloalveolar carcinoma // Advances in internal medicine (Year book). – Chicago, 1960. – Vol. 10. – P. 329-358.
 17. Dail D. H., Hammar S. P., editors. Pulmonary Pathology. NY: Springer-Verlag; 2007.
 18. Fletcher, C. Diagnostic Hystopathology of Tumors / C. Fletcher. – Churchill- Livingstone – Elsevier, 2007. – Vol. 1. – P. 181-215.
 19. Manning J.T., Harlan J.S., Jaime A.T. The Significance of Two Histopathologic Types Bronchioloalveolar Carcinoma. Cancer 1984; 54(Pt 3): 525–534.
 20. Travis W. D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. Modern Pathology 2012; 25:18–30
 21. Мацко Д.Е., Желбунова Е.А., Имянитов Е.Н. Рак легкого: гистопатология и молекулярный патогенез // Архив патологии. – 2007. – Приложение. – 24 с.
 22. Петров С. В., Райхлин Н. Т., ред. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4 изд., доп. и перераб. Казань; 2012.

Семенова А.Б.^{1,2}, Шаманова А.Ю.^{1,2}

Микроокружение инвазивных карцином молочной железы «неспецифического» и «специфических» типов с учетом злокачественности новообразований (обзор литературы)

1 - ГБОУ ВПО ЮУМУ Минздрава России, г. Челябинск; 2 - ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Semenova A.B., Kazachkov E.L., Shamanova A.Y.

Microenvironment invasive breast carcinoma "nonspecific" and "specific" types in association with tumor grade

Резюме

Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии. Клетки инфильтрата, продуцируя сигнальные молекулы типа провоспалительных цитокинов, селектинов, хемокинов, которые могут воспринимать опухолевые клетки, определяют пролиферативную активность, миграцию и метастазирование опухолевых клеток. Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Поиск структурных изменений стромы опухолей, как материального и морфологического субстрата нарушений системы иммунного гомеостаза, требует дальнейшего изучения, в связи с многообразием типов опухолей, противоречивостью и неоднозначностью понимания роли стромальных элементов в процессах опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: Канцерогенез, карцинома молочной железы, «микроокружение» опухоли

Summary

Tumor microenvironment is an important component of tumor progression. Cells infiltrate signal producing molecule such proinflammatory cytokines, selectins, chemokines, which may take the tumor cell proliferative activity determined, migration and metastasis of tumor cells. Breast cancer is currently the most common malignancy in women. Search the structural changes of the stroma of tumors, both material and morphological substrate system disorders of immune homeostasis, requires further study, in connection with a variety of tumor types, contradictory and ambiguous understanding of the role of stromal elements in the processes of tumor progression.

Key words: Carcinogenesis, carcinoma of the breast, microenvironment of tumor

Строма является основой, обеспечивающей возможность существования эпителия в норме и в условиях измененного характера обменных процессов в тканях при опухолевом росте. Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии [1]. Оно представлено внеклеточным матриксом, нервными окончаниями, кровеносными сосудами, фибробластами, а также клетками воспалительного инфильтрата. Клетки инфильтрата, продуцируя сигнальные молекулы типа провоспалительных цитокинов, селектинов, хемокинов, которые могут воспринимать опухолевые клетки, определяют пролиферативную активность, миграцию и метастазирование опухолевых клеток [2]. Изменения стромы в процессе опухолевой прогрессии (переход доброкачественной опухоли в злокачественную) может включать в себя уменьшение общего количества основного вещества, увеличение числа коллагеновых и эластических

волокон появление лимфоплазмочитарных инфильтратов (3). Обнаружено, что высокая пролиферативная активность фибробластов в центре опухолевого узла инвазивной карциномы молочной железы увеличивает риск развития метастазов в лимфоузлы и отдаленные органы. Данная закономерность связывается с продукцией фибробластами протеиназы, которая является важным фактором инвазии опухолевых клеток и метастазирования (4).

Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения при опухолях молочной железы на протяжении последних десятилетий являются предметом научных исследований в патологической анатомии [5].

Эти исследования обосновывают факт синхронной трансформации паренхиматозного и стромального компонентов в условиях нормы и опухолевого роста. Поэтому при оценке опухоли, по мнению многих авто-

ров, требуется исчерпывающая оценка количественно-качественных особенностей распределения клеточных популяций стромы, обладающих наиболее информативными свойствами в непосредственной близости от сосудов микроциркуляторного русла и вегетативных нервных терминалей [6].

Строма регулирует пролиферацию, дифференцировку опухолевых клеток, возможность инвазивного роста и метастазирования. Модифицирующее воздействие стромы на опухоль осуществляется благодаря наличию на клеточных мембранах опухолевых клеток интегринных рецепторов и адгезивных молекул, способных передавать сигналы на элементы цитоскелета и дальше в ядро опухолевой клетки [7].

Внеклеточный матрикс опухолей представлен базальными мембранами и интерстициальной соединительной тканью. В состав базальных мембран входят коллагены IV, VI и VII типов, гликопротеиды (ламинин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарансульфат и др.). Интерстициальная соединительная ткань опухоли содержит коллагены I и III типов, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны.

Важную роль в строомообразовании выполняют клетки соединительной ткани местного и гематогенного происхождения. Стромальные клетки продуцируют разнообразные факторы роста, стимулирующие пролиферацию клеток мезенхимного происхождения (факторы роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, ФНО- α , фибронектин, инсулиноподобные факторы роста и др.), некоторые онкобелки (c-sis, c-myc), также экспрессируют рецепторы, связывающие факторы роста и онкобелки, что позволяет стимулировать их пролиферацию по аутокринному и паракринному пути. Клетки стромы способны выделять разнообразные протеолитические ферменты, приводящие к деградации экстрацеллюлярного матрикса [8].

Опухолевые клетки сами активно участвуют в образовании стромы, стимулируют пролиферацию соединительнотканых клеток по паракринному регуляторному механизму, продуцируют факторы роста и онкобелки. Они способны стимулировать синтез и секрецию соединительноткаными клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также способны сами секретировать определенные компоненты экстрацеллюлярного матрикса [9]. Причем определенный тип таких компонентов имеет характерный состав в некоторых опухолях, что можно использовать при их дифференциальной диагностике. Опухолевые клетки продуцируют ферменты (коллагеназы и др.), их ингибиторы и активаторы, способствующие или, напротив, препятствующие инфильтрирующему и инвазивному росту злокачественных опухолей. Динамическое равновесие между коллагеназами, их активаторами и ингибиторами обеспечивает стабильное состояние опухоли и препятствует прорастанию ее в прилежащие ткани. В момент роста опухолевые клетки активно синтезируют коллагеназы, эластазы и их ингибиторы [10].

Таким образом, образование стромы в опухоли является сложным многостадийным процессом, который начинается с секреции опухолевыми клетками факто-

ров роста и онкобелков, стимулирующих пролиферацию соединительнотканых клеток, прежде всего эндотелия, фибробластов, миофибробластов и гладких мышечных клеток, и некоторых компонентов экстрацеллюлярного матрикса - коллагенов, ламинина фибронектина и др. [11].

В дальнейшем запускается пролиферация и дифференцировка клеток-предшественниц соединительнотканного происхождения, секреция ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса и формирование тонкостенных сосудов капиллярного типа, что в совокупности и составляет строму опухоли. И как результат - миграция в строму опухоли клеток гематогенного происхождения — моноцитов, плазмочитов, лимфоидных элементов, тучных клеток и др. [12].

Рост опухолей зависит от степени развитости в них сосудистой сети. В новообразованиях диаметром менее 1—2 мм питательные вещества и кислород поступают из тканевой жидкости окружающих тканей путем диффузии. Для питания же более крупных новообразований необходима васкуляризация их ткани. Ангиогенез в опухоли обеспечивается группой ангиогенных факторов роста, некоторые из которых могут генерироваться также активированными эпителиальными клетками в очагах хронического воспаления и регенерации. Группа ангиогенных факторов опухоли включает в себя факторы роста фибробластов, эндотелия, ангиогенин, фактор роста кератиноцитов, эпидермоидный фактор роста, фактор роста сосудов глиомы, некоторые колониестимулирующие костномозговые факторы и др. [13].

Наряду с факторами роста в ангиогенезе имеет большое значение состав экстрацеллюлярного матрикса стромы опухоли. Благоприятным является содержание в нем компонентов базальных мембран — ламинина, фибронектина и коллагена IV типа. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенетической стимуляции в измененном внеклеточном матриксе. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и нарушенную эндотелиальную выстилку [14].

Одним из перспективных направлений современной онкологии стало изучение роли иммунной системы в патогенезе злокачественных опухолей [15].

Было показано, что выраженная Т-клеточная инфильтрация стромы опухоли иммунокомпетентными клетками свидетельствует о том, что опухоль распознается иммунной системой [16]. Большинство исследователей сходятся в том, что инфильтрация карцином молочной железы Т-лимфоцитами положительно влияет на прогноз. В одних исследованиях показано преобладание в злокачественных опухолях молочной железы субпопуляции цитотоксических/супрессорных CD8⁺ клеток над хелперами/индукторами CD4⁺ [17]. В других [18] получили противоположные результаты; кроме того, установлена отрицательная корреляционная связь между количеством CD4⁺ клеток и некоторыми показателями: размером опухоли, клеточным полиморфизмом и числом

пораженных лимфоузлов. При изучении клеточного состава воспалительного инфильтрата было установлено, что снижение уровня Т-клеточной инфильтрации опухоли имеет связь с регионарным метастазированием или наличием микрометастазов, а размер опухоли не взаимосвязан с уровнем ее лимфоцитарной инфильтрации. Было доказано, что увеличение количества интрамуральных Т-киллеров является фактором благоприятного прогноза у больных раком молочной железы, преимущественно без регионарного метастазирования [19].

В тоже время проведенные исследования указывают на несостоятельность иммунологического надзора при инвазивном раке молочной железы, что подтверждается наличием единичных контактов между раковыми и иммунокомпетентными клетками, отсутствием связей между лимфоцитами, макрофагами и плазмочитами, отсутствием лимфоцитов и макрофагов в просветах и периваскулярных пространствах микрососудов (20).

Обнаружены два типа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль: в строме и зонах сплошного опухолевого роста. Даже при наличии весьма выраженной инфильтрации Т-лимфоциты могут не проникать в пласт опухолевых клеток [21]. Механизм этого явления еще не до конца понятен. Обнаружено, что в зоны сплошного опухолевого роста пенетрируют клетки, которые, согласно современным представлениям, могут являться эффекторами противоопухолевого иммунитета. Их количество достоверно взаимосвязано с общим уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли, инфильтрацией опухоли Т-клетками и Т-киллерами [22]. Активированные Т-лимфоциты могут пролиферировать и образовывать кластеры в зонах сплошного опухолевого роста, а также вызывать разрушение соседних опухолевых клеток [23]. Характерным признаком активации пенетрирующих опухоль Т-лимфоцитов является его независимость от уровня лимфоидной инфильтрации опухоли, количества и качественного состава инфильтрата [24].

Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Опухоли молочной железы довольно разнородная с морфологической точки зрения группа новообразований, последний пересмотр классификации которой издан в 2012 году [25]. Наиболее часто мы наблюдаем эпителиальные новообразования молочных желез, и все они на сегодняшний день разделены на несколько групп: микроинвазивная карцинома, инвазивная карцинома, эпителиально-миоэпителиальные поражения, предраковые изменения, внутрипротоковые пролиферативные поражения, папиллярные поражения, доброкачественная пролиферация эпителия [25].

В основе гистологической классификации опухолей молочных желез, принятой экспертами ВОЗ, положены морфологические признаки, как паренхимы опухоли, так и компонентов микроокружения [26].

Инвазивная карцинома неспецифического типа - наиболее часто встречающийся тип карцином молочной железы, характеризуется формированием гнезд, кластеров и трабекул, располагающихся в строме [27]. Стромальный

компонент достаточно вариабелен, может быть представлен полями гиалиноза с единичными лимфоцитами или тонкими прослойками коллагеновых и эластических волокон с выраженной пролиферацией фибробластов [28]. В меньшем количестве случаев обнаруживаются лимфоплазмочитарные инфильтраты [29].

К редкому морфологическому варианту карциномы неспецифического типа относят карциному с гигантскими остеокластоподобными стромальными клетками. Гигантские многоядерные клетки располагаются рядом с опухолевыми клетками молочной железы в строме с выраженным лимфогистиоцитарным инфильтратом, с примесью двуядерных макрофагов. Гигантские клетки обнаруживают экспрессию CD68, и негативны для S100, эпителиального мембранного антигена, кератинов, рецепторов эстрогена и прогестерона [30].

В тубулярной карциноме один из важных дифференциально-диагностическим морфологических критериев, помимо образования опухолевыми клетками тубулярных структур, является наличие десмопластической стромы и миоэпителиальных клеток, окружающих их [31].

Для крибриформной карциномы молочной железы плотность коллагеновых волокон в строме является также высокой, но характерным признаком считается выраженная пролиферация клеток фибробластического ряда и иногда, весьма редко в строме можно найти единичные гигантские остеокластоподобные стромальные клетки [32].

В дольковых карциномах редко можно увидеть в строме выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты, и если мы видим их, то это свидетельствует о предшествующем хроническом воспалительном воспалительном процессе в ткани. Цепочки опухолевых клеток располагаются в фиброзированной строме со скудными инфильтратами преимущественно из Т-лимфоцитов [33].

Группа карцином с медулярными признаками пожалуй наиболее запоминается выраженным лимфоплазмочитарным инфильтратом, скудным представителем межклеточного вещества и волокон, в котором могут присутствовать в различном количестве мононуклеары. Лимфоидные клетки могут формировать фолликулоподобные структуры вокруг или инфильтрировать паренхиму опухоли, представленную пластинами и тяжами с синтициальным типом роста. Такое сочетание раковой паренхимы и «лимфоидной стромы» напоминает картину метастазов в лимфатическом узле. И только в атипичной медулярной карциноме мы видим перевес опухолевой паренхимы над лимфоплазмочитарными инфильтратами. При иммунофенотипировании диффузно распространяющийся в ткани опухоли лимфоидный инфильтрат [34] представлен преимущественно CD 3 положительными Т-лимфоцитами, в то время как фолликулоподобные структуры даже иногда с герминативными центрами конечно представлены В-лимфоцитами [35]. Плазматические клетки инфильтрата экспрессируют преимущественно IgG или IgA [36]. Некоторые исследования показывают, что можно обнаружить единичные

активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CD8 [37]. Для данной группы опухолей морфологический анализ стромы также является одним из важнейших дифференциально-диагностических критериев.

Метапластические карциномы характеризуются появлением очагов плоскоклеточной или мезенхимально-подобной дифференцировки клеток (включающей веретеновидную, хондронидную, рабдоидную, остеонидную и другие). И «палитра микроокружения» в данной группе опухолей столь же разнообразна, как и сама группа. Разнообразие касается не только клеточного инфильтрата, но и состава межклеточного вещества, элементы которого секретируют сами опухолевые клетки в зависимости от дифференцировки (остеонид, хондронид и др.). Для данной группы карцином существует термин «матрикс продуцирующие карциномы», то есть подгруппа карцином активно продуцирующая межклеточное вещество [38]. Группы лимфоцитов располагаются преимущественно по периферии опухоли в зонах активного инвазивного роста располагаются плотными группами в виде «пушечных ядер» [39]. Среди лимфоидного инфильтрата в фиброзоматозоподобных метапластических карциномах можно встретить скопления тучных и эпителиоидных клеток [40,41]. А в метапластических карциномах с плоскоклеточной дифференцировкой состав стромы напоминает таковой медулярных карцином. В веретенклеточных карциномах воспалительный инфильтрат представлен в равных пропорциях лимфоцитами и дендритическими клетками, которые «просачиваются» между опухолевыми балками [42,43,44].

Очаги гиалиноза в строме мы можем встретить, изучая опухоли молочной железы типа новообразований придатков кожи и слюнных желез [45].

Малым «деликатным» количеством представлены стромальные элементы в муцинозных карциномах,

опухолевые клетки располагаются в «озерах слизи», окруженных тонкими нежными прослойками рыхлой неформенной соединительной ткани со скудной лимфоцитарной инфильтрацией, сосудами капиллярного типа [46,47].

Также малым представительством стромы в виде тонких прослоек из коллагеновых и эластических волокон со скудной воспалительной инфильтрацией, представленной преимущественно плазмочитами и фибробластами со светлой цитоплазмой вокруг сосудов капиллярного типа, мы наблюдаем в карциномах молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой [48].

В исследованиях было показано, что экстрацеллюлярный матрикс при фибroadеномах и дисгормональных гиперплазиях отличается идентичность изменений, а при раке молочной железы увеличивается количество основного вещества, состоящего из кислых гликозаминогликанов и макрофагов, богатых фаголизосомами и содержащих фрагменты эластических волокон [48].

Таким образом, поиск структурных изменений стромы опухолей, как материального и морфологического субстрата нарушений системы иммунного гомеостаза, требует дальнейшего изучения [49,50], в связи с многообразием типов опухолей, противоречивостью и неоднозначностью понимания роли стромальных элементов в процессах опухолевой прогрессии. ■

Семенова А.Б., к.м.н., зав. лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск; Шаманова А.Ю., врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД» г. Челябинск, заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Шаманова Анна Юрьевна, врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД», адрес для переписки: 454082, г. Челябинск, ул. Блюхера 42, тел. (351)232-78-55, e-mail: anna-sha@bk.ru

Литература:

1. Перельмутер В.М. Особенности воспалительной инфильтрации в строме инвазивного протокового рака молочной железы при развитии рецидивов / В.М. Перельмутер [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - № 41. - С. 11-16.
2. Keibel A. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression / A. Keibel, V. Singh, M.C. Sharma // Curr. Pharm. Des. 2009. - Vol. 15 (17). - P. 1949-1955
3. Мнихович М.В. Предрак и рак молочной железы: световая и электронномикроскопическая оценка экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза и клеточного микроокружения / М.В. Мнихович, М.М. Тернов, В.Г. Мигляс // Патология. - 2011. - Т.8, №1. - С. 36-41.
4. Завьялова М.В. Зависимость метастазирования инфильтрирующего протокового рака молочной железы от состояния стромы первичной опухоли / М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, А.В. Дорошенко // Сибирский онкологический журнал. - 2007. Приложение №2. - С. 49-50
5. Доросевич А.Е. Роль коммуникационных систем в морфогенезе рака молочной железы / А.Е. Доросевич [и др.] // Вопросы онкологии. - 1998. Т.44. - №4. - С. 398-402.
6. Доросевич А.Е. Коммуникационные системы и опухолевый рост: актовая речь / А.Е. Доросевич. - Смоленск. - 2007. - 44 с.
7. Божок А.А. Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы / А.А. Божок [и др.] // Вопросы онкологии. - 2005. - Т. 51. №4. - С. 434-443
8. Нейштадт Э.Л. Патология молочной железы / Э.Л. Нейштадт, О.А. Воробьева. - СПб.: Фолиант. 2003. - 208 с.
9. Ситко Л.А. Структурно-функциональные взаимоотношения иннервации, кровообращения и гормональной регуляции на различных этапах маммогенеза в норме и патологии / Л.А. Ситко [и др.] // Омский научный вестник. - 2003. - № 24, Приложение. - С. 147
10. Altman R/A/ Vascular endothelial growth factor is essential for ovarian cancer growth in vivo VEGF antibody stuff / R.A. Altman, S. Mesiano, R.B. Jaffe // Proc Soc Gynecol Invest. - 1995. - № 42.
11. Завьялова М.В. Зависимость лимфогенного метаста-

- зирования морфологического строения первичного опухолевого узла при уницентричном инфильтрирующем протоковом раке молочной железы у больных с разным состоянием менструальной функции / М.В. Завьялова [и др.] // сибирский онкологический журнал. - 2008. - ц3. - С. 5-9.
12. Долгушин И.И. Функциональная активность нейтрофилов и процессы формирования ими сетей внеклеточной ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы / И.И. Долгушин [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2014. -Т. 9, цб. - С.132-135.
 13. Коган И.Ю. Оценка васкуляризации молочных желез при различных формах мастопатии /И.Ю. Коган. О.Н. Белоусова, И.В. Асеева // Бюллетень Сибирской медицины - 2005. - Т.4., прилож.1. - С. 175.
 14. Коган И.Ю. Васкуляризация паренхимы молочных желез у женщин с фиброзно-кистозной болезнью / И.Ю. Коган, М.О. Максимова // Ж. акуш. и жен. болезн. - 2007. - Т.LVI, спец. вып. - С. 159
 15. Золотова Е.Н. Современные аспекты морфогенеза рака молочной железы / Е.Н. Золотова, А.Е. Дорошевич // Архив патологии. - 2004. - ц1. - С. 51-55.
 16. Тупицын Н.Н. Иммунофенотип рака молочной железы // Рак молочной железы / Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. - М.: Издательство РАМН, 2005. - С.174-197.
 17. Aruga A. Type 1 vs type 2 cytokine release by Vbeta T cell subpopulations determines in vivo antitumor reactivity: IL-10 mediates a suppressive role / A. Aruga et al. // J.Immunol. - 1997. - Vol.159. - P.664-673.
 18. Balch C. Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers / C. Balch et al. // Arch. Surg. - 1990. - Vol.125ц2ц. - P.200-205.
 19. Федин Ю.В., Ермилова В.Д. Клеточные реакции стромы опухоли и реактивные изменения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы / Ю.В. Федин, В.Д. Ермилова // Вопр. онкологии. - 1984. - ц 11. - С.38-44.
 20. Мнихович М.В., Тернов М.М. Ультроструктурное изучение изменений иммунного ответа стромы молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и раке молочной железы: сравнительное морфологическое исследование / М.В. Мнихович, М.М. Тернов // Патология. - 2011. -Т.8,ц2. - С. 81-84.
 21. Battagay M. Enhanced establishment of a virus carrier state in adult CD4+ T-cell deficient mice / M. Battagay et al. // J. Virol. - 1994. - Vol. 68. - P. 8056-8063.
 22. Beatty G., Patterson Y. IFN-gamma-dependent inhibition of angiogenesis by tumor-infiltrating CD4+ T cells requires tumor responsiveness to IFN-gamma / G. Beatty, Y. Patterson // J. Immunol. - 2001. - Vol.166. - P.2276-2282.
 23. Ben-Eliyahu S. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity/ S.Ben-Eliyahu et al. // Int. J. Cancer. - 1999. - Vol. 80. - P. 880-888.
 24. Bennett S.R. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signaling / S.R. Bennett et al. // Nature. 1998. - Vol. 393. - P. 478-480.
 25. Франк Г.А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года / Г.А. Франк [и др.] // Архив патологии. - 2013. - ц2. - С. 53-63
 26. Berger-Achituv S. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoeediting / S. Berger-Achituv, [et al.] // Frontiers in immunology. - 2013. - Vol.4. - P. 48.
 27. Brinkmann V. Neutrophil extracellulartraps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // Science. - 2004. - Vol. 303. - P. 1532-1535.
 28. Cools-Lartigue J., Spicer J., McDonald B. et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis / J. Cools-Lartigue, [et al.]// J Clin Invest. - 2013 - Vol. 123(8). - P. 3446-3458.
 29. Долгушин И.И. Нейтрофильные экстракеллюлярные сети ДНК сдерживают рост опухолевых клеток / И.И. Долгушин [и др.] //Российский иммунологический журнал. - 2013. -Т. 7, ц2-3. - С.130.
 30. Lakhani S.R. WHO classification of tumours of the breast / S.R. Lakhani eds. //World health organization classification of tumours. - Lyon. France - WHO Press. - 2012
 31. Prasad M.L. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathologic profile of 21 cases / M.L. Prasad et al. // Am. J. Surg. Pathol. - 2000. - 24 (3). - P.422-8
 32. Rakha E.A., El-Sayed ME., Menon S., Green A.R., Lee A. H., Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast / E.A. Rakha. et al. // Breast Cancer Res. - Treat. 2008. - 111 (1). - P.121-7.
 33. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee // Cancer. - 1997. - 80 (9). - P.1798-802.
 34. Abrial S.C. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer / S.C. Abrial et al. // Breast Cancer Res. Treat. - 2005. - 94 (3). -P. 255-63.
 35. Fisher E.R., Wang J., Bryant J., Fisher B., Mamounas E., Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18 / E. R. Fisher et al. //Cancer. - 2002. - 95 (4). - P.681-95.
 36. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P., Chollet P., Hurteloup P. In flammatory breast cancer. Pilot study of intensive inductio chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic respons rate / B.Chevallier et al.// Am. J. Clin. Oncol. - 1993. - 16 (3). - P.223 - 8.
 37. Symmans WF. Measurement of residual breast cancer burden to predict sur-vival after neoadjuvant chemotherapy / W.F. Symmans et al. // J. Clin. Oncol. - 2007. - 2 (28). - P.4414-92.
 38. Carey L.A. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metasta-sis stage alter neoadjuvant chemotherapy and breast cancer out-come / L.A. Carey et al. // J. Natl. Cancer Inst. - 2005. - 97 (15). - P.1137-42.
 39. Le Doussal V. Prognostic value of histologic grade nuclear com ponents of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved scor modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas / V. Le Doussal et al. // Cancer. - 1989. - 64 (9). - P.1914-21.
 40. Pinder S.E. Laboratory Han-dling and histology reporting of breast specimens from patient who have received neoadjuvant chemotherapy / S.E. Pinder et al. // Histopathology - 2007 - 50 (4) - P.409-17.
 41. Сафронова В.Г. Неоднозначность роли нейтрофила в генезе опухоли / В.Г. Сафронова., В.Н. Мальцева // Цитология. - 2009. -С.469-474.
 42. Долгушин И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.Ю. Савочкина - М.: Издательство РАМН. 2009. - 208 с.
 43. Dolgushin I.I. Neutrophil extracellular DNA networks restrain growth of tumor cells, Internationaler Medizinischer Kongress «Moderne Aspekte der Prophylaxe, behandlung und rehabilitation» / I.I. Dolgushin [et al.] //Euromedica Hannover. - 2013. - P.62-63.
 44. Awwad M., North R.J. Immunologically mediated regression of a murine lymphoma after treatment

- with anti-L3T4 antibody. A consequence of removing L3T4 suppressor T cells from a host generating predominantly Lyt-2+ T cell mediated immunity/ M. Awwad, R.J. North // *J. Exp. Med.* - 1988. - Vol.168. - P. 2193-2206.
45. Baldwin R.W. Immunity to methylcholantrene-induced tumours in inbred rats following atrophy and regression of implanted tumours / R.W. Baldwin // *Br. J. Cancer.* - 1955. - Vol.9. - P.652-657.
46. Beatty G.L., Paterson Y. IFN-gamma can promote tumor evasion of the immune system in vivo by down-regulating cellular levels of an endogenous tumor antigen / G.L. Beatty, Y. Paterson // *J. Immunol.* - 2000. - Vol.165. - P. 5502-5508.
47. Beck-Engeser G.B. Point mutations in essential genes with loss or mutation of the second allele: relevance to the retention of tumor-specific antigens / G.B. Beck-Engeser et al. // *J. Exp. Med.* - 2001. - Vol. 194. - P. 285-300.
48. Beldegrun A., Kasid A., Uppencamp M. et al. Human tumor infiltrating lymphocytes. Analysis of lymphokine mRNA expression and relevance to cancer immunotherapy/ A. Beldegrun et al.// *J. Immunol.* - 1989. - Vol. 142ц12ц. - P. 4520-4526.
49. Казачков, Е.Л. Особенности лимфоцитарного состава микроокружения опухоли при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортани различных степеней дифференцировки / Е.Л. Казачков, А.Ю. Шаманова, А.Б. Семенова. — Челябинск: Издательство ЮУГМУ, 2014. — с. 33-35.
50. Аничков, Н.М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов. — СПб: «Издат-во «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. — с. 224.

Семенова А.Б.^{1,2}, Шаманова А.Ю.^{1,2}, Шишкова Ю.С.¹, Долгушин И.И.¹, Казачков Е.Л.¹,
Важенин А.В.^{1,2}

Процессы формирования аутологичными нейтрофилами внеклеточных сетей днк при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы в зависимости от степени злокачественности и рецепторного статуса опухоли

1 - ГБОУ ВПО ЮУМУ Минздрава России, г. Челябинск; 2 - ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Semenova A.B., Shamanova A.Y., Shishkova Y.S., Dolgushin I.I., Kazachkov E.L., Vagenin A.V.

The process of forming autological neutrophil extracellular networks dna at a meeting with the tumor cells of breast carcinoma association with tumor grade and receptor status of a tumor

Резюме

Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии. Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Нейтрофильные гранулоциты, являясь постоянной структурой в «палитре микроокружения» опухолей, играют неоднозначную роль в онкогенезе. Целью исследования явилось сравнение образования сетей внеклеточной ДНК аутологичными нейтрофилами микроокружения в параканкротной и интратуморальной зонах в инвазивных карциномах молочной железы неспецифического типа люминального типа А и люминального типа В HER2 негативного. С изменением злокачественности и фенотипа карциномы от люминального типа А к люминальному типу В определяется уменьшение количества внеклеточных сетей ДНК, сформированных нейтрофилами, как свободнолежащих, так и оплетающих опухолевые клетки, причем преимущественно последних.

Ключевые слова: Канцерогенез, карцинома молочной железы, нейтрофильные сети ДНК

Summary

Tumor microenvironment is an important component of tumor progression. Breast cancer is currently the most common malignancy in women. Neutrophilic granulocytes, as a permanent structure in the "palette microenvironment" tumors, play a different role in oncogenesis. The aim of the study was to compare the formation of networks of extracellular DNA autologous neutrophils in around cancer area and intratumoral areas in invasive breast carcinomas nonspecific type luminal A and luminal B type HER2 negative. With a change in the phenotype of carcinomas and malignancy of luminal A type to B type luminal determined by reducing the amount of extracellular DNA chains formed by the neutrophils as the exposed, twining and tumor cells, and preferably the latter.

Key words: Carcinogenesis, carcinoma of the breast, neutrophiles extracellular DNA

Введение

Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Наиболее часто мы наблюдаем эпителиальные новообразования молочных желез, и все они на сегодняшний день разделены на несколько групп: микроинвазивная карцинома, инвазивная карцинома, эпителиально-миоэпителиальные поражения, предраковые изменения, внутрипротоковые пролиферативные поражения, папиллярные поражения, доброкачественная пролиферация эпителия [1].

По данным литературы [2], степень дифференцировки, гистологический тип и выраженность лимфоцитозной инфильтрации стромы опухоли являются объективными критериями злокачественности новообразования, которые, наряду с такими клинико-анатомическими факторами, как локализация и стадия процесса, определяют результаты лечения и прогноз заболевания. Прямое клиническое значение при диагностике рака молочной железы имеет иммуногистохимическое исследование основных маркеров его биологического потенциала и возможной степени чувствительности

к терапии. Ведущими среди них являются рецепторы эстрогенов и прогестерона, белок HER2/neu, маркер пролиферации KI67 [2]. Молекулярно-генетическая классификация рака молочной железы, основанная на экспрессии генов определенных структур и корреляции генетических характеристик опухоли с отдаленными результатами позволяет разделить рак молочной железы на следующие типы: люминальный тип А, люминальный тип В HER2 негативный, люминальный тип В HER2 позитивный, HER2 позитивный тип не люминальный, тройной негативный тип с базальным фенотипом и без базального фенотипа [3].

Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии. Постоянство эпителиально-стромальных взаимоотношений, как важнейшая биологическая особенность раковой прогрессии, определяет особую теоретическую и прикладную значимость комплексной морфологической оценки паренхимы и стромы опухоли [4,5]. Нейтрофильные гранулоциты, являясь постоянной структурой в «палитре микроокружения» опухолей, играют неоднозначную роль в онкогенезе. В ответ на микробные и немикробные стимулы нейтрофилы активно формируют во внеклеточном пространстве сетеподобные структуры, состоящие из нуклеиновых кислот и ферментов – нейтрофильные внеклеточные ловушки [6].

В эксперименте нами было показано, что индукция нейтрофилов периферической крови *in vitro* взвесью взвеси перевиваемых клеточных линий опухолевых клеток HER-2, RD приводит к активации нейтрофилов с формированием внеклеточных сетей, состоящих из нитей дезоксирибонуклеиновой кислоты и бактерицидных гранул [7,8,9,10].

Целью исследования явилось сравнение образования сетей внеклеточной ДНК аутологичными нейтрофилами микроокружения в параканкротной и интратуморальной зонах в инвазивных карциномах молочной железы неспецифического типа люминального типа А и люминального типа В HER2 негативного.

Материалы и методы

Для исследования был взят послеоперационный материал 50 пациенток с верифицированной ранее по результатам трепанобиопсии опухолью после радикальной мастэктомии по Маддену или Пэйти, T2N0M0. Для исследования были взяты карциномы молочной железы, развивающиеся из терминальной дольково-протоковой структурной единицы - инвазивные карциномы неспецифического типа.

У 26 пациенток была верифицирована инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, низкой степени злокачественности (G1), люминальный тип А. У 24 пациенток инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, умеренной степени злокачественности (G2), люминальный тип В, HER2 негативный. Степень злокачественности опухоли определялась по общепринятой Ноттингемской системе. Оценка производилась полуколичественным методом в баллах.

Оценивались следующие параметры: формирование тубулярных структур, ядерный полиморфизм, митотическая активность. Если тубулярные структуры преобладали (более 75%) - 1 балл; умеренное количество тубулярных структур (10-75%) - 2 балла; тубулярных структур мало или они отсутствуют (менее 10%). Если в опухоли преобладали мелкие однообразные клетки - 1 балл, при умеренном увеличении размера и вариабельности - 2 балл, при выраженной изменчивости - 3 балла. Количество митозов в 10 полях зрения при увеличении 400: от 0-7 в полях зрения - 1 балл; от 8-14 - 2 балла; более 15 - 3 балла. Низкая степень злокачественности определялась при количестве баллов 3-5, умеренная - 6-7 баллов, высокая - 8-9 баллов.

Молочная железа рассекалась в проекции опухоли, и забирался фрагмент с периферии узлового образования с окружающей тканью 0,5см×0,5см×0,2см. Также забирался аналогичного размера фрагмент из неизменной ткани молочной железы на удалении от опухоли. Оценивался размер опухоли в наибольшем протяжении. С фрагмента изготавливали мазки на предметных стеклах и окрашивались по Романовскому-Гимзе с микроскопией в световом микроскопе с дифференцированием форм лейкоцитов и подсчетом внеклеточной ДНК. Подсчет вели на 100 структур (нейтрофилы сегментоядерные, сети ДНК свободные, сети ДНК в непосредственном контакте с опухолевыми клетками).

Обзорная микроскопия проводилась в окраске гематоксилином и эозином. Иммунофенотипирование опухоли для определения молекулярно-генетического профиля опухоли: люминальный тип А или люминальный тип В HER2 негативный, осуществлялось с помощью МКАТ (Dako, Дания) к Estrogen receptor (Clone 1D 5), Progesterone receptor (Clone PgR 636), HER 2 Герцепт тест, Ki-67 (Clone MIB-1). Иммуногистохимическое исследование проведено на Autostainer Plus (Dako). Обработка материала выполнена с использованием Target Retrieval Solution в PTLINK (Dako) при условиях 97°C, 20 мин.

Микроскопия проводилась с использованием микроскопа Leica учетом нескольких полей зрения перитуморозного инфильтрата при увеличении микроскопа 10x40.

Осуществляли микрофотографирование. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0, программы Microsoft Office Excel. Для обнаружения различий в количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Достоверность различий выявляли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных, обращало на себя внимание, что нейтрофильные гранулоциты с различной морфологией, инфильтрирующие опухоль в зонах сплошного опухолевого роста (интратуморальных) и в параканкротной зоне в низкозлокачественных карциномах с молекулярным фенотипом люминальный тип А, количественно преобладали. И в зависимости от расстояния степени злокачественности опухолей, мы на-

Таблица 1. Сравнительная характеристика формирования нейтрофилами внеклеточных сетей ДНК в люминальных типах карцином молочной железы

	Люминальный тип А	Люминальный тип В HER2 негативный
Нейтрофилы зрелые, сегментоядерные формы	59,2 ± 1,24 p<0,001 n=24	74,65 ± 1,38 p<0,001 n=26
Внеклеточные сети ДНК, лежащие свободно	24,63 ± 0,65 p<0,001 n=24	18,9 ± 0,46 p<0,001 n=26
Внеклеточные сети ДНК, оплетающие опухолевые клетки	15,74 ± 0,60 p<0,001 n=24	6,05 ± 0,43 p<0,001 n=26

блюдали уменьшение их численности в общей структуре воспалительно-клеточного инфильтрата и в интрагуморальной и в параканкротической зонах опухолей.

Нами не было замечено достоверно определенной связи между плотностью инфильтрации нейтрофилами различных зон опухоли в зависимости от ее размеров при анализе данных групп злокачественных новообразований.

Было выявлено, что, в зависимости от возрастания степени злокачественности опухолей и изменении молекулярно-генетического профиля опухоли уменьшалось количество внеклеточных сетей ДНК, как свободно лежащих, так и в непосредственном контакте с опухолевыми клетками (табл. №1). Причем замечено, что в центральных зонах сплошного опухолевого роста нейтрофильные гранулоциты присутствовали преимущественно в виде сетей ДНК, а зрелые формы концентрировались в параканкротической зоне в составе воспалительно-клеточного инфильтрата.

Нам представляется важным, что у больных с люминальным типом А карцином молочной железы внеклеточные сети ДНК нейтрофилов, оплетающие опухолевые клетки обнаруживались практически так же часто, как и свободнолежащие. В то же время у пациентов с люминальным типом В карцином молочной железы внеклеточные сети ДНК свободнолежащие в несколько раз преобладали над таковыми оплетающими опухолевые клетки (табл. №1).

Заключение

Нами установлена следующая зависимость между интенсивностью (характером) изменений в параканкротической зоне и степенью злокачественности карцином молочной железы: чем выше степень злокачественности, тем слабее выраженность нейтрофильной инфильтрации, с

тенденцией преобладающей локализации элементов инфильтрата в параканкротической зоне.

С изменением злокачественности и фенотипа карциномы от люминального типа А к люминальному типу В определяется уменьшение количества внеклеточных сетей ДНК, сформированных нейтрофилами, как свободнолежащих, так и оплетающих опухолевые клетки, причем преимущественно последних.

В наших исследованиях не было замечено определенной связи между выраженностью и разнородностью лимфоидной инфильтрации различных зон опухоли в зависимости от ее размеров. ■

Долгушин И.И. Ректор ГБОУ ЮУГМУ Минздрава России, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, г. Челябинск; *Семенова А.Б.*, к.м.н., зав. лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск; *Шишкова Ю.С.* д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, г. Челябинск; *Казачков Е.Л.*, д.м.н., профессор, зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; *Шаманова А.Ю.*, врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД» г. Челябинск, заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; *А.В. Важенин.*, главный врач ГБУЗ «ЧОКОД», член-корреспондент РАН, Заслуженный врач России, д.м.н., профессор, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Шаманова Анна Юрьевна, врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД», адрес для переписки: 454082, г. Челябинск, ул. Блюхера 42, тел. (351)232-78-55, e-mail: anna-sha@bk.ru.

Литература:

1. Balch C. Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers / C. Balch et al. // Arch. Surg. - 1990. - Vol.125ц2ц. - P.200-205.
2. Коган И.Ю. Васкуляризация паренхимы молочных желез у женщин с фиброзно-кистозной болезнью / И.Ю. Коган, М.О. Максимова // Ж. акуш. и жен. болезн. - 2007. - Т.LVI, спец. вып. - С. 159
3. Франк Г.А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года / Г.А. Франк [и др.] // Архив патологии. - 2013. - ц2. - С. 53-63
4. Коган И.Ю. Оценка васкуляризации молочных желез при различных формах мастопатии /И.Ю. Коган. О.Н. Белоусова, И.В. Асеева // Бюллетень Сибирской медицины - 2005. - Т.4., прилож.1. - С. 175.

5. Aruga A. Type 1 vs type 2 cytokine release by Vbeta T cell subpopulations determines in vivo antitumor reactivity: IL-10 mediates a suppressive role / A. Aruga et al. // J.Immunol. - 1997. - Vol.159. - P.664-673.
6. Долгушин И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.Ю. Савочкина - М.: Издательство РАМН. 2009. - 208 с.
7. Долгушин И.И. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети ДНК сдерживают рост опухолевых клеток / И.И. Долгушин [и др.] //Российский иммунологический журнал. - 2013. -Т. 7, №2-3. - С.130.
8. Dolgushin I.I. Neutrophil extracellular DNA networks restrain growth of tumor cells, Internationaler Medizinischer Kongress «Moderne Aspekte der Prophylaxe, behandlung und rehabilitation» / I.I. Dolgushin [et al.] //Euromedica Hannover. - 2013. - P.62-63.
9. Казачков, Е.Л. Особенности лимфоцитарного состава микроокружения опухоли при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортани различных степеней дифференцировки / Е.Л. Казачков, А.Ю. Шаманова, А.Б. Семенова // Челябинск: Издательство ЮУГМУ, 2014. — с. 33-35.
10. Долгушин И.И. Функциональная активность нейтрофилов и процессы формирования ими сетей внеклеточной ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы / И.И. Долгушин [и др.] //Медицинский Вестник Башкортостана. - 2014. -Т. 9, №5. - С.132-135.

Казачков Е.Л.¹, Семенова А.Б.^{1,2}, Шаманова А.Ю.^{1,2}

Структурные особенности воспалительно-клеточного инфильтрата в параканкрозной и дистантной зонах инвазивных карцином неспецифического типа молочной железы различных степеней злокачественности

1 - ГБОУ ВПО ЮУМУ Минздрава России, г. Челябинск; 2 - ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Kazachkov E.L., Semenova A.B., Shamanova A.Y.

Structural features of inflammatory cell infiltrates in around cancer area and distant zone invasive cancers nonspecific type breast in association with tumor grade

Резюме

Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии. Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Целью исследования явилось: детализировать клеточный состав микроокружения в интратуморальной, параканкрозной и дистантной зонах инвазивных карцином молочной железы неспецифического типа в зависимости от степени злокачественности. В наших исследованиях не было замечено определенной связи между выраженностью и разнородностью лимфоидной инфильтрации различных зон опухоли в зависимости от ее размеров. Нами установлена зависимость между интенсивностью (характером) изменений в параканкрозной зоне и степенью злокачественности карцином молочной железы

Ключевые слова: К анцереогенез, карцинома молочной железы, «микроокружение» опухоли

Summary

Tumor microenvironment is an important component of tumor progression. Breast cancer is currently the most common malignancy in women. The aim of the study was to: detail the cellular composition of the microenvironment in intratumoral, parakankroznou and distant areas of invasive breast carcinomas non-specific type depending on the degree of malignancy. In our studies was not seen definite connection between the expression and the heterogeneity of lymphoid infiltration of the tumor in different zones depending on its size. We have established a relationship between intensity (character) changes in around cancer area and degree of malignancy of breast carcinomas

Key words: Carcinogenesis, carcinoma of the breast, microenvironment of tumor

Введение

Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии. Оно представлено внеклеточным матриксом, нервными окончаниями, кровеносными сосудами, фибробластами, а также клетками воспалительного инфильтрата. Клетки инфильтрата, продуцируя сигнальные молекулы типа провоспалительных цитокинов, селектинов, хемокинов, которые могут воспринимать опухолевые клетки, определяют пролиферативную активность, миграцию и метастазирование опухолевых клеток [1,2,3,4,5]. Несмотря на это, углубленное изучение роли и значения противоопухолевой защиты в возникновении и развитии рака занимает одно из ведущих направлений в современной иммунологии,

наряду с иммунодиагностикой и иммунотерапией [6]. Постоянство эпителиально-стромальных взаимоотношений, как важнейшая биологическая особенность раковой прогрессии, определяет особую теоретическую и прикладную значимость комплексной морфологической оценки паренхимы и стромы опухоли [7,8].

Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Наиболее часто мы наблюдаем эпителиальные новообразования молочных желез, и все они на сегодняшний день разделены на несколько групп: микроинвазивная карцинома, инвазивная карцинома, эпителиально-мезенхимальные поражения, предраковые изменения, внутрипротоковые пролиферативные поражения, папил-

лярные поражения. доброкачественная пролиферация эпителия [9].

По данным литературы [10], степень дифференцировки, гистологический тип и выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы опухоли являются объективными критериями злокачественности новообразования, которые, наряду с такими клинико-анатомическими факторами, как локализация и стадия процесса, определяют результаты лечения и прогноз заболевания. Известно [11], что у онкологических больных рост злокачественных новообразований сопровождается снижением количества естественных киллеров, Т-хелперов и увеличением Т-супрессоров.

Большинство исследователей сходятся в том, что инфильтрация карцином молочной железы Т-лимфоцитами положительно влияет на прогноз. Показано преобладание в злокачественных опухолях молочной железы субпопуляции цитотоксических/супрессорных CD8+ клеток над хелперами/индукторами CD4+[12]. В то же время получены противоположные результаты; кроме того, они установили отрицательную корреляционную связь между количеством CD4+ клеток и некоторыми показателями: размером опухоли, клеточным полиморфизмом и числом пораженных лимфоузлов[13]. При изучении клеточного состава воспалительного инфильтрата было установлено, что снижение уровня Т-клеточной инфильтрации опухоли имеет связь с регионарным метастазированием или наличием микрометастазов, а размер опухоли не взаимосвязан с уровнем ее лимфоцитарной инфильтрации. Было доказано, что увеличение количества интрамуральных Т-киллеров является фактором благоприятного прогноза у больных раком молочной железы, преимущественно без регионарного метастазирования [14].

Таким образом, структурные особенности воспалительно-клеточного инфильтрата в карциномах молочной железы и их связь со степенью злокачественности опухоли, остаются противоречивыми, а вопрос о возможном участии в течении и прогрессии опухолевого процесса, открытым.

Целью исследования явилось: детализировать клеточный состав микроокружения в интрамуральной, параканкротической и дистантной зонах инвазивных карцином молочной железы неспецифического типа в зависимости от степени злокачественности.

Материалы и методы

Для исследования был взят послеоперационный материал 70 пациенток с верифицированной ранее по результатам трепанобиопсии опухолью после радикальной мастэктомии по Маддену или Пэйти. Для исследования были взяты карциномы молочной железы, развивающиеся из терминальной дольково-протоковой структурной единицы - инвазивные карциномы неспецифического типа.

У 25 пациенток была верифицирована инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, низкой степени злокачественности (G1) и не было ме-

тастазов в регионарных лимфоузлах, у 24 пациенток инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, умеренной степени злокачественности (G2), у восьми пациенток не было метастазов в регионарных лимфоузлах и отдаленных метастазов, в шестнадцати пациенток были от 2 до 6 метастазов в регионарные лимфоузлы и не было обнаружено отдаленных метастазов, у 21 пациенток инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, высокой степени злокачественности (G3), у всех пациенток были в различном количестве метастазы в регионарные лимфоузлы, и не было обнаружено отдаленных метастазов.

Степень злокачественности опухоли определялась по общепринятой Ноттингемской системе. Оценка производилась полуколичественным методом в баллах. Оценивались следующие параметры: формирование тубулярной структуры, ядерный полиморфизм, митотическая активность. Если тубулярной структуры преобладали (более 75%) - 1 балл; умеренное количество тубулярной структуры (10-75%) - 2 балла; тубулярных структур мало или они отсутствуют (менее 10%). Если в опухоли преобладали мелкие однообразные клетки - 1 балл, при умеренном увеличении размера и вариабельности - 2 балла, при выраженной изменчивости - 3 балла. Количество митозов в 10 полях зрения при увеличении 400: от 0-7 в полях зрения - 1 балл; от 8-14 - 2 балла; более 15 - 3 балла. Низкая степень злокачественности определялась при количестве баллов 3-5, умеренная - 6-7 баллов, высокая - 8-9 баллов.

Молочная железа рассекалась в проекции опухоли, и забирался фрагмент с периферии узлов образования с окружающей тканью 0,5см×0,5см×0,2см. Также забирался аналогичного размера фрагмент из неизменной ткани молочной железы на удалении от опухоли. Оценивался размер опухоли в наибольшем протяжении.

Обзорная микроскопия проводилась в окраске гематоксилином и эозином. Иммунофенотипирование клеток воспалительно-клеточного инфильтрата, инфильтрирующей зоны опухоли, параканкротическую зону и клеточный состав стромы дистантной зоны, осуществлялось с помощью MKAT (Dako, Дания) к CD4 (clone 4B12), CD7 (clone CBS.37), CD8 (clone C8/144B), CD56 (clone 123C3), CD20 (clone L26). Иммуногистохимическое исследование проведено на AutostainerPlus (Dako). Обработка материала выполнена с использованием TargetRetrievalSolution в PTLink (Dako) при условиях 97°C, 20 мин.

Особенности воспалительно-клеточной инфильтрации оценивались нами с использованием микроскопа Leica с учетом нескольких полей зрения перитуморозного инфильтрата при увеличении микроскопа 10x40 с подсчетом на 300 клеток инфильтрата.

Осуществляли микрофотографирование. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0, программы Microsoft Office Excel. Для обнаружения различий в количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Достоверность различий выявляли при $p < 0,05$.

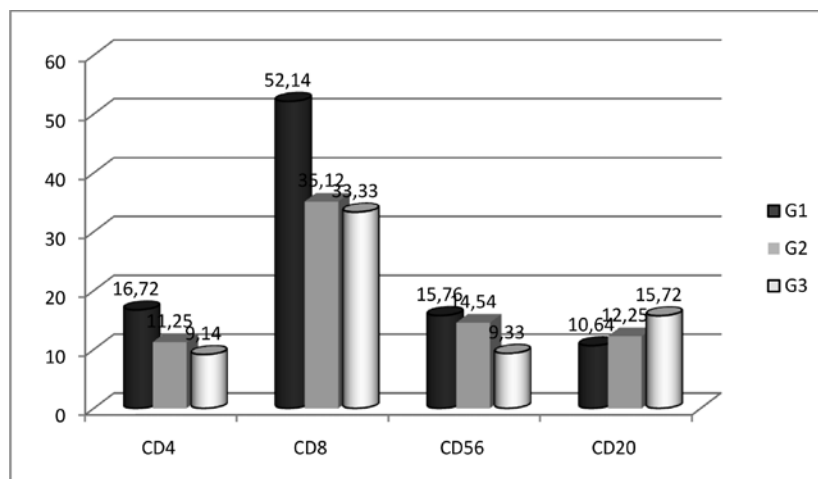


Рис. 1. Распределение воспалительно-клеточного инфильтрата в интратуморальной зоне инвазивных карцином молочной железы в зависимости от степени злокачественности (G).

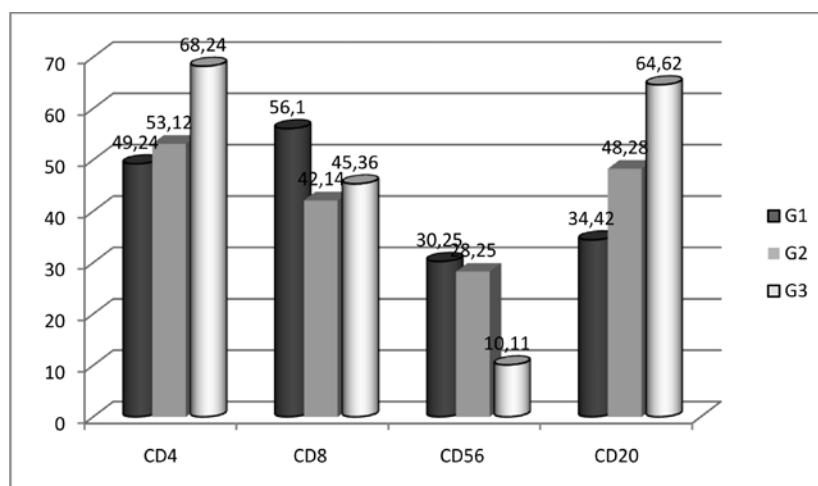


Рис. 2. Распределение воспалительно-клеточного инфильтрата в параканкротической зоне инвазивных карцином молочной железы в зависимости от степени злокачественности (G).

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных, обращало на себя внимание, что количество лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль в зонах сплошного опухолевого роста (интратуморальных), достоверно прямо пропорционально связано с общим уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли. Причем, субпопуляции цитотоксических/супрессорных CD8 позитивных лимфоцитов преобладали в зонах сплошного опухолевого роста над хелперами/индукторами CD4 - позитивными клетками. И в зависимости от возрастания степени злокачественности опухолей мы наблюдали подавление их активности и в интратуморальной и в параканкротической зонах опухолей (рис. 1,2).

Напротив, в зависимости от нарастания степени злокачественности опухолей, увеличивалась численность субпопуляции хелперов/индукторов CD4 - позитивных клеток, в большей степени накапливаясь в параканкротической зоне опухоли. А в зонах сплошного опухолевого роста их численность незначительно снижалась.

Было выявлено, что у больных с увеличением степени злокачественности снижалось количество естественных киллеров (NK-клеток, CD56- позитивных), как в интратуморальной, так и в параканкротической зонах (рис. 1,2). Причем наиболее выраженное пропорциональное уменьшение количества клеток было замечено в параканкротической зоне. Обращает на себя внимание, что наименьшее количество NK-клеток было обнаружено у женщин с метастазами в регионарные лимфатические узлы. И незначительные изменения данного показателя мы наблюдали в дистантных зонах молочных желез.

При исследовании инфильтрации зон CD20 позитивными В-лимфоцитами, количество увеличивалось в различной степени выраженности в зависимости от роста степени злокачественности опухоли, и вероятно так же могло быть связано с преобладающими хроническими воспалительными процессами в молочных железах. В параканкротической зоне в полиморфноклеточном окружении преобладали В-лимфоциты (CD20-позитивные),

иногда с тенденцией к образованию фолликулоподобных структур без герминативных центров. Плотность клеточного инфильтрата в карциномах в непосредственной близости к опухолевой ткани определялась нами как высокая и прямо пропорционально уменьшалась по ходу удаления от опухолевых разрастаний.

Заключение

В наших исследованиях не было замечено определенной связи между выраженностью и разнородностью лимфоидной инфильтрации различных зон опухоли в зависимости от ее размеров.

Нами установлена следующая зависимость между интенсивностью (характером) изменений в параканкротической зоне и степенью злокачественности карцином молочной железы: чем выше степень злокачественности, тем слабее выраженность диффузно-очаговой лимфоцитарной инфильтрации цитотоксическими CD8 – позитивными лимфоцитами и NK клетками, с тенденцией

преобладающей локализации элементов инфильтрата в параканкротической зоне.

С изменением степени злокачественности карциномы от G1 к G3 определяется увеличение клеточной плотности В лимфоцитарного инфильтрата в параканкротической зоне с накоплением CD4 позитивных Т хелперов в ней. ■

Казачков Е.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Семенова А.Б., к.м.н., зав. лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск; Шаманова А.Ю., врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД» г. Челябинск, заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Шаманова Анна Юрьевна, врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД», адрес для переписки: 454082, г. Челябинск, ул. Блюхера 42, тел. (351)232-78-55, e-mail: anna-sha@bk.ru.

Литература:

1. Завьялова М.В. Зависимость лимфогенного метастазирования морфологического строения первичного опухолевого узла при уницентричном инфильтрирующем протоковом раке молочной железы у больных с разным состоянием менструальной функции / М.В. Завьялова [и др.] // сибирский онкологический журнал. - 2008. - т.3. - С. 5-9.
2. Долгушин И.И. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети ДНК сдерживают рост опухолевых клеток / И.И. Долгушин [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2013. - Т. 7, №2-3. - С.130.
3. Долгушин И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.Ю. Савочкина - М.: Издательство РАМН. 2009. - 208 с.
4. Dolgushin I.I. Neutrophil extracellular DNA networks restrain growth of tumor cells, Internationaler Medizinischer Kongress «Moderne Aspekte der Prophylaxe, behandlung und rehabilitation» / I.I. Dolgushin [et al.] // Euromedica Hannover. - 2013. - P.62-63.
5. Казачков, Е.Л. Особенности лимфоцитарного состава микроокружения опухоли при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортани различных степеней дифференцировки / Е.Л. Казачков, А.Ю. Шаманова, А.Б. Семенова. — Челябинск: Издательство ЮУГМУ, 2014. — с. 33-35.
6. Долгушин И.И. Функциональная активность нейтрофилов и процессы формирования ими сетей внеклеточной ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы / И.И. Долгушин [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, №5. - С.132-135.
7. Коган И.Ю. Оценка васкуляризации молочных желез при различных формах мастопатии / И.Ю. Коган, О.Н. Белоусова, И.В. Асеева // Бюллетень Сибирской медицины - 2005. - Т.4., прилож.1. - С. 175.
8. Aruga A. Type 1 vs type 2 cytokine release by Vbeta T cell subpopulations determines in vivo antitumor reactivity: IL-10 mediates a suppressive role / A. Aruga et al. // J.Immunol. - 1997. - Vol.159. - P.664-673.
9. Balch C. Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers / C. Balch et al. // Arch. Surg. - 1990. - Vol.125№2. - P.200-205.
10. Коган И.Ю. Васкуляризация паренхимы молочных желез у женщин с фиброзно-кистозной болезнью / И.Ю. Коган, М.О. Максимова // Ж. акуш. и жен. бол. - 2007. - Т. LVI, спец. вып. - С. 159
11. Золотова Е.Н. Современные аспекты морфогенеза рака молочной железы / Е.Н. Золотова, А.Е. Дорошевич // Архив патологии. - 2004. - №1. - С. 51-55.
12. Тупицын Н.Н. Иммунофенотип рака молочной железы // Рак молочной железы / Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. - М.: Издательство РАМН, 2005. - С.174-197.
13. Berger-Achituv S. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoeediting / S. Berger-Achituv, [et al.] // Frontiers in immunology. - 2013. - Vol.4. - P. 48.
14. Brinkmann V. Neutrophil extracellulartraps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.]// Science. - 2004. - Vol. 303. - P. 1532-1535.

*Кайгородова Е.В.^{1,2,3}, Перельмутер В.М.^{1,3}, Завьялова М.В.^{1,2,3}, Богатюк М.В.¹,
Слонимская Е.М.^{1,3}, Чойнзонов Е.Л.^{1,3}*

Функциональное состояние шаперона Hsp27 как молекулярный маркер лимфогенного метастазирования рака молочной железы

1 - ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», г. Томск; 2 - Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет, г. Томск; 3 - ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

*Kaigorodova E.V., Perelmuter V.M., Zavyalova M.V., Bogatyuk M.V., Slonimskaya E.M.,
Choynzonov E.L.*

The functional state of the chaperone Hsp27 as a molecular marker of lymph node metastases of breast cancer

Резюме

Цель исследования: изучить особенности внутриклеточной локализации фосфорилированных и нефосфорилированных форм Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы и оценить их связи с регионарным лимфогенным метастазированием. Материал и методы исследования: биопсийный материал опухолевой ткани молочной железы 100 пациенток с верифицированным диагнозом инвазивной карциномы неспецифического типа в возрасте от 31-80 лет. Методом иммуногистохимии определяли внутриклеточную локализацию фосфорилированных и нефосфорилированных форм Hsp27. Результаты: в результате исследования больных РМЖ было выявлено, что у пациенток с наличием лимфогенных метастазов в биопсийном материале наблюдалось достоверно высокое содержание фосфорилированных форм шаперна Hsp27 в ядре и цитоплазме по сравнению с группой без лимфогенных метастазов. Анализ показал, что экспрессия фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона в ядре, также фосфорилированных форм Hsp27 в цитоплазме коррелирует с наличием, количеством и процентом лимфатических узлов, пораженных метастазами. Более высокий коэффициент корреляции наблюдается при экспрессии фосфорилированной формы шаперона в ядре. Вывод: Таким образом, ядерная экспрессия фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона Hsp27 является признаком опухолевых клеток, ассоциированным с лимфогенным метастазированием рака молочной железы. **Ключевые слова:** Hsp27, рак молочной железы, лимфогенное метастазирование, прогностические маркеры, иммуногистохимия

Summary

Objective: To study the intracellular localization of phosphorylated features and non-phosphorylated forms of Hsp27 in primary breast cancer cells and to evaluate their relationship with regional lymphatic metastasis. Material and Methods: Tumor biopsies of breast tissue were collected from 100 patients with a confirmed diagnosis of invasive carcinoma, nonspecific type, between the ages of 31-80 years. Immunohistochemistry was used to determine the intracellular localization of phosphorylated and non-phosphorylated forms of Hsp27. Results: The result of this study showed that biopsies from patients with lymph node metastasis exhibited significantly higher levels of phosphorylated forms of Hsp27 in the nucleus and cytoplasm compared with the group without lymph node metastasis. Analysis showed that the expression of phosphorylated forms of the chaperone Hsp27 correlates with the amount and percentage of lymph node metastases affected. Conclusion: The nuclear expression of phosphorylated and non-phosphorylated forms of the chaperone Hsp27 is a marker of tumor cells associated with lymphatic metastasis of breast cancer.

Keywords: Hsp27, breast cancer, lymph node metastases, prognostic markers, immunohistochemistry

Введение

В последние годы внимание исследователей приковано к изучению нового класса регуляторных мо-

лекул, к которым относятся молекулярные шапероны. Данные белки (Heat shock proteins - Hsp) являются стресс-индуцированным молекулами, участвующими в

формировании правильной трехмерной конформации вновь синтезированных полипептидов, поддерживают функциональную активность внутриклеточных белков и элиминацию поврежденных белковых форм, а также обеспечивают транспорт протеинов через клеточные мембраны. Существуют многочисленные факты, свидетельствующие о значимости Hsp в процессе канцерогенеза, определение которых может иметь прогностическую значимость исхода заболевания [1- 5].

Показано, что экспрессия белка Hsp27 закономерно увеличивается в процессе канцерогенеза некоторых органов и тканей и связана со степенью дифференцировки и агрессивности опухоли. Однако существуют противоречивые данные в отношении прогностической значимости данного белка, которые могут быть связаны как с гистологическим разнообразием, внутриопухолевой гетерогенностью рака, так и с разнообразием методологических подходов при оценке Hsp27 [6]. Существенной проблемой для оценки роли экспрессии шаперонов в прогнозе опухолевой болезни является отсутствие в публикациях указаний на внутриклеточную локализацию и фосфорилированный статус шаперонов в опухолевых клетках. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение особенности внутриклеточной локализации фосфорилированных и нефосфорилированных форм Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы и оценка их связи с регионарным лимфогенным метастазированием.

Материал и методы

В исследование включены 100 больных с впервые диагностированным инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа T1-4N0-3M0 (средний возраст $49,1 \pm 8,5$ года), поступающие на лечение в Томский НИИ онкологии.

Материалом для исследования служили парафиновые блоки биопсийного и операционного материала опухолевой ткани. Исследование проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан». Получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике Томского НИИ онкологии и информированное согласие пациенток.

Критериями включения пациентов в исследование являются: согласие пациента на участие в исследовании; морфологически верифицированный диагноз инвазивной карциномы неспецифического типа; T1-4N0-3M0; общее удовлетворительное состояние (по шкале ECOG ≤ 2). Критерии исключения: другие гистологические типы рака молочной железы, первично множественные злокачественные опухоли.

Методом иммуногистохимии определяли внутриклеточную локализацию фосфорилированных и нефосфорилированных форм Hsp27. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по стандартной методике с использованием моноклональных антител anti-Hsp27 (phospho S78) antibody (клон Y175, рабочее разведение 1:300) и Anti-Hsp27 antibody (клон G3.1, рабочее разведение 1:500). Экспрессия Hsp27 и pHsp27

оценивалась по процентному содержанию позитивно окрашенных клеток на 1000 клеток в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа ($\times 400$). При этом учитывался также характер внутриклеточной экспрессии (ядерный и цитоплазматический).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Применялся критерий χ^2 и корреляционный анализ Спирмена. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного иммуногистохимического исследования были выявлены различные варианты экспрессии шаперна Hsp27 в опухолевых клетках РМЖ, характеризующиеся цитоплазматической и ядерной локализацией (рис.1 - *этот и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вкладке журнала - прим. ред.*).

При оценке особенности внутриклеточного распределения Hsp27 было выявлено, что в большем проценте случаев фосфорилированная и нефосфорилированная форма Hsp27 распределена в цитоплазме опухолевых клеток рака молочной железы. При этом количество клеток с цитоплазматическим распределением нефосфорилированной формы Hsp27 встречалось чаще, чем количество клеток с фосфорилированной формой phospho S78-Hsp27. При оценке Hsp27 в ядрах опухолевых клеток было выявлено преобладание количества клеток с фосфорилированным статусом Hsp27.

В результате исследования также было показано, что у пациенток с наличием лимфогенных метастазов рака молочной железы наблюдалось высокое содержание фосфорилированных форм шаперна Hsp27 в ядре и цитоплазме опухолевых клеток по сравнению с группой без лимфогенных метастазов (рис.2).

Корреляционный анализ показал, что экспрессия фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона Hsp27 в ядре, а также фосфорилированных форм Hsp27 в цитоплазме достоверно коррелирует с количеством и процентом лимфатических узлов с метастазами.

Заключение

Полученные нами результаты, показали, что ядерная экспрессия фосфорилированных и нефосфорилированных форм шаперона Hsp27 является чувствительным признаком опухолевых клеток, ассоциированным с лимфогенным метастазированием рака молочной железы.

Таким образом, дальнейшие исследования особенностей внутриклеточной экспрессии и фосфорилированного статуса Hsp27 при различных молекулярных подтипах рака молочной железы, а также других видах карцином открывают перспективы использования данного белка в качестве прогностического молекулярного маркера. ■

Работа выполнена в рамках гранта Президента № МД-168.2014.7

Кайгородова Е.В. – д-р.мед.наук, в.н.с. отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии, г. Томск; *Перельмутер В.М.* – д-р.мед.наук, профессор, зав.отделением патологической анатомии и цитологии, г. Томск; *Завьялова М.В.* – д-р.мед.наук, профессор, зав.каф.патологической анатомии СибГМУ, г. Томск; *Богатюк М.В.* – соискатель отделения патологической анатомии и цитологии

Томского НИИ онкологии, г. Томск; *Слонимская Е.М.* – д-р.мед.наук, профессор, зав. отделением общей онкологии Томского НИИ онкологии, г. Томск; *Чойзнонов Е.Л.* – Академик РАН, д-р.мед.наук, профессор, директор Томского НИИ онкологии, г. Томск; Автор, ответственный за переписку - Кайгородова Е.В., 634050, г.Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru

Литература:

1. Vargas-Roig LM, Gago FE, Tello O, Aznar JC, Ciocca DR. Heat shock expression and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy. *Int J Cancer* 1998; 79: 468-75
2. Кайгородова Е.В. Молекулярные механизмы регуляторного влияния белка теплового шока 27 кДа на апоптоз опухолевых клеток // Бюллетень сибирской медицины. 2011. Т.10.№4. С.71-76
3. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и белки теплового шока. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2012. № 180 с.
4. Suppression of heat shock protein 27 induces long-term dormancy in human breast cancer / O. Straume, T. Shimamura, M. J. Lampa, J. Carretero, A. M. Oyan, et al. // *Proc Natl Acad Sci* 109 (2012) 8699-8704.
5. Arrigo A.P., Gibert B. HspB1, HspB5 and HspB4 in human 315 cancers: potent oncogenic role of some of their client proteins. *Cancers* 6 (2014) 333-365.
6. Kaigorodova E.V., Bogatyuk M.V. Heat Shock Proteins as Prognostic Markers of Cancer // *Current Cancer Drug Targets*. 2014 - Vol.14., №8, p.713-726.

*Крахмаль Н.В.^{1,2}, Фесик Е.А.^{1,2}, Телегина Н.С.¹, Завьялова М.В.^{1,2,3},
Вторушин С.В.^{1,2}, Перельмутер В.М.^{1,2}, Слонимская Е.М.^{1,2}*

Особенности рецепторного статуса опухоли при синхронном и метасинхронном билатеральном раке молочных желез

1 - ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, кафедра патологической анатомии, г.Томск; 2 - ФГБНУ «Томский НИИ онкологии», отделение патологической анатомии и цитологии, г.Томск; 3 - Томский государственный университет, г.Томск

Krakhmal N.V., Fesik E.A., Telegina N.S., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M.

Features receptor status of tumor in synchronous and metachronous bilateral breast cancer

Резюме

Работа посвящена изучению особенностей рецепторного статуса опухоли при синхронном и метасинхронном билатеральном раке молочных желез. Исследовался операционный материал от 44 пациенток с двухсторонними злокачественными новообразованиями данной локализации: у 22 больных регистрировались синхронные и у 22 пациенток метасинхронные опухоли молочных желез. Преобладающим гистологическим типом опухоли была инвазивная карцинома неспецифического типа. Проведенное нами иммуногистохимическое исследование ткани опухоли показало, что при синхронном билатеральном раке молочных желез преобладает позитивный рецепторный статус с одновременным сочетанием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а наиболее частым является люминальный А молекулярно-генетический тип новообразования. Метасинхронные опухоли достоверно чаще имеют негативный рецепторный статус с отсутствием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а доминирующим среди них является трижды негативный молекулярно-генетический тип опухоли.

Ключевые слова: билатеральный рак молочных желез, рецепторный статус

Summary

The work examines the characteristics of the receptor status of the tumor with synchronous and metachronous bilateral breast cancer. Studied surgical material from 44 patients with bilateral malignant tumors of this localization: 22 patients were recorded synchronous and 22 patients metachronous breast tumors. The predominant histological type was invasive carcinoma nonspecific type. We conducted immunohistochemical examination of the tumor tissue showed that in synchronous bilateral breast cancer is dominated by positive receptor status with the simultaneous combination of the expression of receptors for estrogen and progesterone, and the most common is the luminal A molecular genetic type of neoplasm. Metachronous tumors significantly more likely to have a negative receptor status with the lack of expression of receptors for estrogen and progesterone, and dominant among them is three times the negative molecular genetic type of tumor.

Key words: bilateral breast cancer, hormone receptor status

Введение

Рак молочной железы уже не одно десятилетие является актуальным направлением в рамках исследований, посвященных вопросам изучения особенностей различных злокачественных новообразований. Прежде всего, этот факт объясняется тем, что данная патология многие годы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, а также является одной из главных причин смерти среди всех злокачественных опу-

холей [1, 2, 3]. Подавляющее количество исследований, касающихся проблемы рака молочной железы, проводится в группах больных с односторонней локализацией опухолевого процесса. Сведения литературы и клинические данные, в свою очередь, показывают, что частота встречаемости двухстороннего, или билатерального рака молочных желез имеет довольно высокие показатели и колеблется в диапазоне от 3 до 20% [4, 5, 6, 7]. Билатеральный рак молочных желез относят к числу так называемых

первично-множественных злокачественных опухолей, представляющих собой новообразования, которые возникают одновременно или поочередно и развиваются независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Первично-множественный рак молочной железы может быть представлен в виде мультицентрической формы роста и двухстороннего поражения молочных желез. В рамках двухстороннего поражения выделяют две формы различные по генезу: первичный (синхронный и метакронный) и метастатический рак контрлатеральной молочной железы [8, 9]. Скудность и неоднозначность трактовки имеющихся данных мировой литературы относительного двухстороннего рака молочных желез и, несомненно, довольно высокие показатели его встречаемости среди женщин явились причиной для возникновения особого интереса и стали для нашего коллектива отправным пунктом для исследований, посвященных выявлению особенностей билатерального рака молочных желез.

Цель работы - определить особенности и выявить возможные различия рецепторного статуса опухоли при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез.

Материалы и методы

В исследование были включены 44 пациентки с верифицированным двухсторонним раком молочных желез. Из них у 22 больных (50%) регистрировались синхронные и также у 22 пациенток (50%) метакронные опухоли молочных желез. Всем пациенткам проводилось оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии и радикальной резекции молочной железы. Гистологическому исследованию подвергали ткань первичной опухоли. Обработку материала и изготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике, окраску препаратов проводили гематоксилином и эозинном. Гистологический тип рака устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012). Степень злокачественности оценивали по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson.

Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Дако» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышиные), к онкопротеину c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи) и к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные). Оценку экспрессии рецепторов к половым гормонам проводили количественным методом гисто-счета (Histo-Score). К HER2/neu позитивным относили случаи с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30% клеток. Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$.

Обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

В изучаемой выборке пациенток доминировали случаи с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы, которые встречались в 100% при синхронных двухсторонних и в 91% при метакронных двухсторонних новообразованиях.

Проведенное исследование показало, что позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам чаще наблюдалась в группе больных с синхронным билатеральным раком (100%) в сравнении со случаями с метакронным двухсторонним поражением (43%; $p=0,002$). Процент и показатель экспрессии рецепторов к эстрогенам не различались в группах как с синхронным (79,3 \pm 27,8 и 136,3 \pm 70,2), так и с метакронным раком (72,5 \pm 34,0 и 139,4 \pm 73,4).

Позитивная экспрессия рецепторов к прогестерону также как и позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам достоверно чаще обнаруживалась при синхронном двухстороннем раке, чем при метакронном (100% и 43%; $p=0,002$). В группах больных с двухсторонним синхронным (62,9 \pm 26,1 и 126,1 \pm 60,1) и двухсторонним метакронным (57,9 \pm 37,1 и 117,1 \pm 93,6) раком молочных желез различий, соответствующих уровню статистической значимости по таким параметрам, как процент и показатель экспрессии рецепторов к прогестерону обнаружено не было.

Рецепторный статус опухоли, характеризующийся сочетанием позитивной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, достоверно чаще встречался при синхронном билатеральном раке молочных желез (100%) нежели при двухсторонних метакронных опухолях (43%; $p=0,001$). В новообразованиях с двухсторонним метакронным поражением доминировали случаи с сочетанием негативной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (57% и 0%; $p=0,001$).

Частота встречаемости случаев с позитивным и негативным HER2/neu статусом достоверно не различалась в группах как с синхронными (8% и 92%), так и с метакронными (14% и 86%) новообразованиями молочных желез.

Процент клеток с экспрессией маркера Ki67, отражающим такой показатель как пролиферативная активность опухоли, не различался в исследуемых группах (двухсторонний синхронный 10,2 \pm 5,5 и двухсторонний метакронный 11,3 \pm 9,6).

Исследование частоты встречаемости разных молекулярно-генетических типов при синхронном и метакронном вариантах двухстороннего рака молочных желез показало, что в случаях с синхронным двухсторонним раком преобладают люминальные А опухоли (84% и 43%; $p=0,009$), в то время как при метакронном – трижды негативные новообразования (43% и 0%; $p=0,006$).

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование позволило определить некоторые особенности рецепторного статуса опухоли при разных вариантах билатерального рака молочных желез. Было обнаружено, что в случаях

с синхронным билатеральным раком молочной железы преобладает позитивный рецепторный статус с одновременным сочетанием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Для данных опухолей наиболее частым является люминальный А молекулярно-генетический тип новообразования. В свою очередь, метакронные двухсторонние опухоли достоверно чаще имеют негативный рецепторный статус с отсутствием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а доминирующим среди метакронных карцином данной локализации является трижды негативный молекулярно-генетический тип рака молочной железы. Обнаруженные особенности экспрессионного профиля ткани первичной опухоли демонстрируют наличие значимых различий при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез и

указывают на необходимость дальнейших исследований, позволивших в будущем прояснить механизмы развития и прогрессирования злокачественных двухсторонних новообразований молочных желез. ■

Крахмаль Н.В., Фесик Е.А., Телегина Н.С., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, кафедра патологической анатомии, г.Томск; ФГБНУ «Томский НИИ онкологии», отделение патологической анатомии и цитологии, г.Томск; Томский государственный университет, г.Томск; Автор, ответственный за переписку - Крахмаль Н.В., 634050, г.Томск, Московский тракт, 2, тел. 89039524029, e-mail: krakhmal@mail.ru

Литература:

1. Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Расказова Е.А., Сарибекян Э.К., Тыщенко Е.В. Билатеральный синхронный рак молочной железы: отдаленные результаты лечения. Онкология. 2014; 1: 14-8.
2. Carlson, R.W., Allred D.C., Anderson B.O. et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. JNCCN. 2009; 7(2): 122-92.
3. Щедрин Д.Е. Билатеральный рак молочной железы (эпидемиологические аспекты). Вопросы онкологии. 2013; 3: 393-6.
4. Baker B., Morcos B., Daoud F. et al. Histo-boiologic comparative analysis of bilateral breast cancer. Med. Oncol. 2013; 30 (4): 711-8.
5. Chen S.F., Du C.W., Yang P. et al. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer. Scientific Reports. 2013; 3: 2590.
6. Kheirelseid E.A., Jumustafa H., Miller N. et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. Breast Cancer Res. Treat. 2011; 126(1): 131-40.
7. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S. et al. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature. BioMed Research International. 2014. Article ID 250727. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/250727>
8. Narod S.A. Bilateral breast cancer. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014; 11: 157-6.
9. Бобко Ю.И., Савицкий С.Э. Первично-множественный рак молочной железы. Онкологический журнал. 2011; 5(3): 75-6.

Засадкевич Ю.М.^{1,2}, Бриллиант А. А.¹, Сазонов С. В.^{1,2}

Экспрессия эпителиальных кадгеринов и ассоциированных молекул при люминальном А подтипе рака молочной железы

1 – ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург; 2 – ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Zasadkevich Y.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V.

Role of e- and p-cadherins in basal-like type of invasive lobular breast cancer

Резюме

Нами изучена экспрессия E-кадгерина, P-кадгерина и ассоциированных с ними молекул β -катенина и p120-катенина при при базальноподобном типе инвазивного долькового рака молочной железы. В исследуемую группу вошли 50 соответствующих случаев. Экспрессию кадгеринов и ассоциированных с ними молекул на клетках рака молочной железы определяли при помощи иммуногистохимического метода с использованием специфических антител. В большинстве случаев (88%) обнаружена коэкспрессия E-кадгерина и P-кадгерина. Ассоциированные с E- и P-кадгерином β - и p120-катенины экспрессировались в 28 и 84% случаев соответственно. Корреляция между указанными параметрами составила $r=0,36$ ($p<0,05$). Появление экспрессии β - и p120-катенинов свидетельствует о запуске сигнальных путей, приводящих к увеличению подвижности и инвазии опухолевых клеток. Также выявлена корреляционная связь между экспрессией P-кадгерина и p120-катенина, $r=0,43$ ($p<0,05$), что подтверждает реализацию сигнального пути P-кадгерин-p120-катенин-RhoGTFase, Rac1, Cdc42, результатом которого является дестабилизация актинового цитоскелета, увеличение подвижности и инвазии опухолевых клеток.

Ключевые слова: рак молочной железы, базальноподобный подтип, кадгерины, эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование

Summary

The expression of E-, P-cadherins and associated molecules β - and p120-catenins was examined. The studied group included 50 appropriated cases. Expression of E-cadherin and associated molecules on breast cancer cells was detected by immunohistochemical method with use of specific antibodies. In the majority of the cases (88%) coexpression of E- and P-cadherins was found. β - and p120-catenins, which associated with E- and P-cadherins, expressed in 28 and 84% respectively. The correlation between the parameters was $r=0.36$ ($p<0.05$). The appearance of β - and p120-catenins expression suggests start of signal pathways leading to increase of motility and invasion of breast cancer cells. Also, the correlation between P-cadherin and p120-catenin was found ($r=0.43$, $p<0.05$), that proves realization of P-cadherin-p120-catenin-RhoGTFase, Rac1, Cdc42 pathway, results in destabilization of actin cytoskeleton, increase of motility and invasion of tumor cells.

Keywords: basal-like breast cancer, cadherins, epithelial-mesenchymal transition, metastasis

Введение

Одним из этапов метастазирования при развитии инвазивного долькового рака молочной железы является потеря адгезии опухолевых клеток, опосредованная снижением экспрессии молекул E-кадгерина, что способствует активации ряда сигнальных механизмов, приводящих к увеличению миграции, выживаемости, а также подвижности и инвазивной способности опухолевых клеток [1,2].

На опухолевых клетках появляется трансмембранная экспрессия P-кадгерина, который в норме присутствует только в миоэпителиальных клетках протоков молочной железы. Считается, что P-кадгерин активирует сигнальные механизмы, также приводящие к увеличению подвижности и инвазии опухолевых клеток [3].

Аберрантная экспрессия E- и P-кадгеринов приводит к дезинтеграции кадгерин-катенинового комплекса, результатом которой служит запуск нескольких сигнальных

путей, таких как канонический сигнальный путь Wnt и сигнальный путь с участием RhOГТФаз, и высвобождение сигнальных молекул β - и p120-катенинов из комплекса. Активация первого сигнального пути, главным образом, способствует увеличению миграции и выживаемости опухолевых клеток, в то время как активация второго сигнального пути обеспечивает подвижность клеток и способствует их инвазии в окружающие ткани [1,4].

Материалы и методы

Исследованы 50 случаев инвазивного дольчатого рака молочной железы, относящихся к базальноподобному подтипу по иммуногистохимической классификации [5,6]. Исследование проводили при помощи иммуногистохимического метода. Базальноподобный подтип рака молочной железы определялся по отсутствию экспрессии ER, PR, HER-2/neu на клетках опухоли. Изучалась экспрессия E-кадгерина, P-кадгерина, β -катенина и p120-катенина.

Для определения экспрессии E-кадгерина использовались кроличьи моноклональные античеловеческие антитела E-cadherin (Clone EP700Y, CellMarque, США), β -катенина - мышинные моноклональные античеловеческие антитела β -catenin (Clone 14, Ventana, США), p120-катенина - мышинные моноклональные античеловеческие антитела p120 catenin (Clone 98, Ventana, США), P-кадгерина - мышинные моноклональные античеловеческие антитела P-cadherin (Clone 56C1, Monosan, Нидерланды). Определение экспрессии HER-2/neu на клетках опухоли осуществлялось с помощью кроличьих моноклональных антител c-erb-2/HER-2 (Clone 4B5, Ventana, США). Для определения ядерного индекса пролиферации опухоли использовались кроличьи моноклональные античеловеческие антитела Ki-67 Antigen (SpringBioscience, США), рецепторов эстрогена и прогестерона на ядрах клеток опухоли с помощью кроличьих моноклональных античеловеческих антител EstrogenReceptor, ProgesteroneReceptor (SpringBioscience, США).

Оценка иммуногистохимического окрашивания осуществлялась полуколичественным методом. Экспрессия E-кадгерина оценивалась как положительная при окрашивании $\geq 70\%$ мембран исследуемых клеток [7,8]. Наличие экспрессии P-кадгерина определялось при мембранном окрашивании $>10\%$ опухолевых клеток [7-10]. Ядерная экспрессия β -катенина считалась положительной при окрашивании хотя бы одного ядра опухолевой клетки в поле зрения на увеличении X100 [11], цитоплазматическая - при окрашивании $>10\%$ клеток опухоли [12]. Мембранное окрашивание β -катенина не учитывалось. Цитоплазматическая транслокация p120-катенина определялась по окрашиванию цитоплазм опухолевых клеток, при этом мембранное окрашивание p120-катенина не учитывалось. Экспрессия p120-катенина считалась положительной при цитоплазматическом окрашивании $>10\%$ опухолевых клеток [13,14]. Уровень ядерной экспрессии ER и PR на клетках карциномы оценивали по шкале от 0 до 8 [9,10]. Оценка уровней мембранной экспрессии

HER-2/neu опухолевыми клетками производилась по шкале от 0 до 3+ [11,15]. Уровень маркера пролиферации клеток опухоли Ki-67 оценивали по процентному отношению числа окрашенных ядер опухолевых клеток ко всем клеткам рака молочной железы (%). В каждом случае оценивали не менее 600 опухолевых клеток [12].

Результаты и обсуждение

Нами изучена экспрессия E-кадгерина и ассоциированной с ним молекулы β -катенина. Наличие экспрессии E-кадгерина было выявлено во всех 50 случаях, появление цитоплазматического окрашивания β -катенина, являющегося следствием разрушения комплекса E-кадгерин- β -катенин, отмечалось в 14 (28%) случаях. Ядерной транслокации β -катенина не обнаружено ни в одном случае.

При исследовании P-кадгерина и ассоциированной с ним молекулы p120-катенина было выявлено появление экспрессии P-кадгерина в 44 (88%) случаях, aberrантное цитоплазматическое окрашивание p120-катенина в 42 (84%) случаях. Получена положительная корреляционная связь средней силы между экспрессией P-кадгерина и p120-катенина, $r=0,43$ ($p<0,05$). Обнаруженная корреляционная связь подтверждает реализацию сигнального пути P-кадгерин-p120-катенин-RhoGТFase, Rac1, Cdc42, результатом которого является дестабилизация актинового цитоскелета, увеличение подвижности и инвазии опухолевых клеток [1].

Коэкспрессия E- и P-кадгеринов отмечалась в 44 (88%) исследованных случаев. По данным ряда авторов, одновременная экспрессия обоих указанных кадгеринов связана с повышенной выживаемостью клеток опухоли и метастазированием. Клеточные механизмы, объясняющие такие результаты, на сегодняшний день остаются невыясненными [14]. Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между цитоплазматической экспрессией β -катенина и p120-катенина, $r=0,36$ ($p<0,05$). β -катенин высвобождается и попадает в цитоплазму в результате разрушения комплекса E-кадгерин/ β -катенин, в то время как цитоплазматическая экспрессия p120-катенина может быть обусловлена как разрушением выше указанного комплекса, так и гиперэкспрессией P-кадгерина.

Заключение

В связи с гетерогенностью изучаемой опухоли, все указанные закономерности могут быть применимы только для базальноподобного подтипа инвазивного рака молочной железы. Исследование кадгеринов и ассоциированных с ними молекул при базальноподобном подтипе рака молочной железы показало, что эпителиальные E- и P-кадгерины играют роль при развитии злокачественной опухоли и метастазировании. Высвобождение β -катенина из комплекса E-кадгерин- β -катенин запускает сигнальный каскад, итогом которого является транслокация β -катенина в ядро и запуск ряда таргетных генов, приводящих к увеличению инвазии и подвижности опухолевых клеток. Этот же эффект достигается благодаря появлению в цитоплазме молекулы p120-катенина, являющейся звеном комплексов с E- и P-кадгеринами, за счет

блокады молекулы RhoA, отвечающей за стабильность цитоскелета, а также образования ламеллоподий и филоподий. Высвобождение β -катенина и цитоплазматическая транслокация p120-катенина, по всей видимости, являются связанными процессами. Описанные механизмы необходимы для первой стадии метастазирования и способствуют запуску эпителиально-мезенхимального перехода. При этом блокируется ген, отвечающий за синтез E-кадгерина на мембране опухолевых клеток, что вновь приводит к высвобождению β -катенина из комплекса E-кадгерин- β -катенин и формированию порочного круга метастазирования. ■

Засадкевич Юлия Михайловна, ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург; Бриллиант Александр Александрович, к.б.н., ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург; Сазонов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Засадкевич Юлия Михайловна, zasadkevich@celltechnologies.ru, +7(343)3769828

Литература:

1. Li D.-M., Feng Y.-M. Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets// *Breast Cancer Res Treat.*-2011.-N128.-P.7-21.
2. Paredes J., Figueiredo J., Albergaria A., et al. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer// *Biochimica et Biophysica Acta.*-2012.-N1826.-P.297-311.
3. Albergaria A., Ribeiro A.S., Vieira A.F., et al. P-cadherin role in normal breast development and cancer// *Int.J.Dev.Biol.*-2011.-N55.-P.811-822.
4. Засадкевич Ю.М., Сазонов С.В. Роль молекулы клеточной адгезии E-кадгерина в онтогенезе человека в норме и патологии// *Морфология.*-2014.-Т.146.-ц5.-с.78-82.
5. Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D., et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer// *J Natl Cancer Inst.*-2009.-V.101.-N10.-P.736-750
6. Семглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семглазова Т.Ю. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы// АБВ-пресс.-Санкт-Петербург.-2013.-238 с.
7. Ikeda S., Fujimori M., Shibata S. et al. Combined immunochemistry of β -catenin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 is useful in discriminating primary lung adenocarcinomas from metastatic colorectal cancer// *BMC Cancer.*-2006.-V.6.-N31.
8. Liu Y., Wang Y., Zhang Y., et al. Abnormal expression of p120-catenin, E-cadherin, and small GTPases is significantly associated with malignant phenotype of human lung cancer// *Lung Cancer.*-2009.-N63.-P.375-382.
9. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M. et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis// *Mod. Pathol.*-1998.-N89.-P.111-117.
10. Hammond M.E., Hayes D.F., Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer// *J Clin Oncol.*-2010.-Vol.28.- P.2784-2795.
11. Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer// *J Clin Oncol.*-2007.-N25.-P.118-145.
12. Jalava P., Kuopio T., et al. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index// *Histopathology.*-2006.-V48.-N6.-P.674-82.
13. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A., et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study// *JAMA.*-2006.-V.295.-N21.-p.2492-2502.
14. Ribeiro A.S., Sousa B., Carreto L. et al. P-cadherin role is dependent on E-cadherin cellular context: a proof of concept using the breast cancer model// *J Pathol.*-2013.-N229.-P.705-718.
15. Bilous M., Dowsett M., Isola J., et al. Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines// *Mol Pathol.*-2003.-N16.-P.173-182.

*Зубкова О.В.¹, Румянцева А.В.², Азизова Т.В.², Казачков Е.Л.³,
Пикулина М.В.², Фомин Е.П.⁴*

Клинико-морфологическая характеристика рака молочной железы у женщин, подвергшихся профессиональному облучению

1 - ПАО ФГБУЗ ЦМСЧ №71 ФМБА РФ, г. Озерск; 2 - ФГУП ЮУрИБФ ФМБА России, г. Озерск; 3 - ГБОУ ВПО ЮУГМУ Росздрава, г. Челябинск; 4 - ФГБУЗ ЦМСЧ №71 ФМБА РФ, г. Озерск

Zubkova O.V., Rumyantseva A.V., Azizova T.V., Kazachkov E.L., Pikulina M.V., Fomin E.P.

Clinico-morphological characteristics of breast cancer in females occupationally exposed to ionizing radiation

Резюме

Проведен сравнительный анализ клинических и морфологических характеристик рака молочной железы (РМЖ) у женщин, подвергшихся профессиональному облучению, и женщин соответствующего возраста, никогда не подвергавшихся профессиональному и техногенному облучению (148 и 152 случаев РМЖ, соответственно). В результате сравнительного анализа выявлены статистически значимые различия в возрасте на момент диагностики РМЖ, гистологической структуре РМЖ, и отдельных факторов риска (позднее менархе, наследственная предрасположенность, повышенный индекс массы тела) и характере развития опухоли между группами женщин, подвергавшимся и не подвергавшимся профессиональному облучению.

Ключевые слова: рак молочной железы, ионизирующее излучение, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение от инкорпорированного плутония, гистология

Summary

A comparative analysis was performed characterizing clinical and morphological features of breast cancers in females occupationally exposed to ionizing radiation and age-matched females who had never experienced either occupational or technogenic exposure to radiation. The comparative analysis revealed significant differences in the age of patients as of the time of breast cancer diagnosis, its histological structure, certain risk factors (late menarche, genetic predisposition, excessive body mass index) and the pattern of tumor progression between occupationally exposed and unexposed to ionizing radiation groups of females.

Key words: breast cancer, ionizing radiation, external gamma-rays, internal alpha-radiation from incorporated plutonium, histology

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из наиболее частых злокачественных новообразований (ЗНО). По данным ВОЗ РМЖ составляет 22% в структуре ЗНО у женщин [1]. В последние годы, как в России, так и во всем мире отмечается подъем заболеваемости РМЖ [2, 3, 4]. РМЖ в России занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин и показатели заболеваемости РМЖ увеличиваются с возрастом, начиная с 40 лет, и достигают пика в 60 – 65-летнем возрасте [5]. РМЖ часто сочетается с опухолями других локализаций (тела и шейки матки, яичников, кожи, толстой кишки) [6, 7]. В результате эпидемиологических исследований установлены следующие факторы риска (ФР) развития РМЖ: возраст старше 40 лет, РМЖ у близ-

ких родственников, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 и других высоко пенетрантных генах (p53, ATM, NBS1, LKB1), а также высокий уровень инсулин-подобного фактора роста, раннее менархе (до 12 лет), поздняя менопауза (после 55 лет), отсутствие в анамнезе беременностей и родов, поздняя первая беременность (в возрасте старше 30 лет), наличие доброкачественных заболеваний молочной железы в анамнезе, применение эстрогенных контрацептивов (более 4 – 10 лет) и заместительная терапия эстрогенами, высокий уровень пролактина, ожирение в постменопаузе, чрезвычайно высокий рост (более 173 см), злоупотребление алкоголем и др. факторы. Так, например, поздняя первая беременность (в возрасте старше 30 лет) повышает риск развития РМЖ на 30 – 40 %, а поздняя менопауза приводит к увеличению риска в 2

раза. Некоторые авторы относят к факторам риска развития РМЖ травмы молочных желез, маститы в анамнезе, ранние роды (до 16 лет) [8]. Большую роль в генезе РМЖ играют предопухолевые пролиферативные изменения в молочной железе, фиброзно-кистозная болезнь, которые регистрируются у женщин с частотой от 25% (30-летний возраст) до 60% в возрасте 45 лет [9, 10]. В последние десятилетия показано, что воздействие ионизирующего излучения в возрасте до 20 лет, а также воздействие ионизирующего излучения высокой мощности на область грудной клетки (в диагностических и лечебных целях) повышает риск развития РМЖ [6 – 8, 11– 21]. В исследовании Preston D. с соавторами [15] показано, что избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Гр) для смертности от РМЖ составляет 0,86 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,7; 1,04) и зависит от возраста на момент облучения (риск выше для лиц, подвергшихся облучению в более молодом возрасте). С другой стороны, было установлено, что эффект взаимодействия облучения и отдельных характеристик репродуктивного здоровья может быть мультипликативным.

Значительное повышение риска ЗНО молочной железы в связи с ежедневным воздействием малых доз облучения в течение нескольких лет было выявлено в когорте женщин-радиологов в США [22 – 24] и в Китае [25]. Выявлен повышенный риск заболеваемости РМЖ спустя 10 лет после аварии на Чернобыльской АЭС среди женщин, проживающих на наиболее загрязненных территориях Белоруссии и Украины, а также увеличение в 3 раза риска смертности от РМЖ у женщин, подвергшихся облучению в связи с выпадением радиоактивных осадков в Казахстане после испытания ядерного оружия [23, 26]. При исследовании РМЖ в когорте женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в населенных пунктах на реке Теча [27] установлен статистически значимый ИОР/Гр для заболеваемости РМЖ. Но было также показано статистически значимое влияние на заболеваемость РМЖ таких нерадиационных факторов, как возраст, количество рожденных детей и год рождения женщины изучаемой когорты.

Практически отсутствуют сведения о риске заболеваемости РМЖ у женщин, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению. Также в доступной нам литературе отсутствуют данные о риске РМЖ в зависимости от гистологического типа, особенностей патоморфологической картины РМЖ.

Целью настоящего исследования являлась оценка клиничко-морфологических и гистологических особенностей РМЖ у женщин, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению

Материалы и методы

Изучаемой когортой являлась когорта работников, впервые нанятых на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторы, радиохимический, плутониевый) в период с 1948 по 1982 гг., независимо от пола, возраста, национальной принадлежности, занимаемой должности и других характеристик. Численность изучаемой когор-

ты составила 22377 человек, из них 25% были женщины. Все первичные данные на работников изучаемой когорты, включая идентификационные, паспортные, демографические и полные медицинские данные, а также сведения о профессиональном маршруте и дозах профессионального облучения, содержатся в медико-дозиметрической базе данных «Клиника», подробно представленной ранее [28].

На основе БД «Клиника» была идентифицирована группа женщин с зарегистрированным РМЖ (основная группа) – 143 женщины. В контрольную группу были подобраны женщины – жительницы ЗАТО г. Озерск, никогда не подвергавшиеся профессиональному облучению, не проживавшие на радиоактивно загрязненных территориях, никогда не принимавшие участие в работах по ликвидации радиационных аварий (группа сравнения). Основным критерием подбора в группу сравнения был год рождения женщины.

Используя архивный материал патологоанатомического отделения ФГБУЗ ЦМСЧ № 71 ФМБА России (1970 – 2013г.), бланки ответов по гистологическому исследованию операционно-биопсийного материала, протоколы аутопсийных исследований, гистологическое исследование с помощью световой микроскопии после окраски депарафинированных срезов, изготовленных из архивных парафиновых блоков, гематоксилином и эозином, а также методами ван Гизона и альциановым синим, была выполнена клиническая и гистологическая верификация зарегистрированных случаев РМЖ с учетом современных классификационных критериев [29, 30]. Для верификации случаев также использовались результаты маммографии, УЗИ молочных желез, КТ и МРТ (где эти исследования проводились). Для всех женщин, включенных в исследование была собрана следующая информация: наследственная предрасположенность, вредные привычки, конституция, заболевания половых органов, акушерско-гинекологический анамнез, сведения о грудном вскармливании детей, возраст менархе и менопаузы, дата диагностики РМЖ, клиническая и гистологическая стадия заболевания (в т.ч. TNM), локализация (по МКБ-10) и характер роста, тип гистологического строения (по МКБ О) и степень злокачественности по Эльстону, результаты предоперационного специального лечения на основании морфологических критериев лечебного патоморфоза по системе Лавниковой Г.А. и Лушниковой Е.Ф., фоновый процесс (клинически и гистологически), наличие метастазов и рецидивов опухоли, продолжительность заболевания и жизни, причины смерти и др.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistics for Windows 6.0 с расчетом средних значений, доверительных интервалов и дисперсии, анализа таблиц сопряженности признаков, пошагового дискриминантного анализа. Равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента, непараметрическим критериям Вальда-Вольфовица и U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия между группами при уровне значимости $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

Таблица 1. Распределение случаев РМЖ в зависимости от возраста на дату установления диагноза

Возраст на дату установления диагноза, лет	Основная группа		Группа сравнения	
	Число	%	Число	%
до 40	8	5,59*	1	0,7
40 – 49	21	14,69	15	10,49
50 – 59	30	20,98	28	19,58
60 – 69	38	26,57*	61	42,66
старше 70	46	32,17	38	26,57
Всего	143	100	143	100

Примечание: * обозначены статистически значимые различия между группами

Результаты и обсуждение

В основную группу были включены 148 случаев РМЖ, диагностированные у 143 женщин – работниц ПО «Маяк». Большинство женщин основной группы (58,0%) были впервые наняты на один из основных заводов ПО «Маяк» (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в первые десять лет деятельности предприятия, когда санитарно-гигиенические условия были наиболее неблагоприятными. Около половины женщин (52,6%) постоянно работали на одном из основных заводов, а другие переходили с одного завода на другой, т.е. имели так называемый «смешанный профессиональный маршрут». Средняя продолжительность работы в контакте с источниками ионизирующего излучения до даты диагностики РМЖ составила $15,1 \pm 1,56$ лет на реакторном заводе, $12,0 \pm 1,16$ лет на радиохимическом заводе, $12,4 \pm 1,41$ лет на плутониевом заводе и $15,8 \pm 2,18$ лет при смешанном профессиональном маршруте.

Согласно «Дозиметрической системе работников ПО «Маяк» – 2008» («ДСРМ-2008»), профессиональному внешнему гамма-облучению подверглись все женщины основной группы. 71,8% женщин основной группы подверглись внешнему гамма-облучению в суммарной поглощенной дозе на молочную железу менее 0,5 Гр и лишь 8,4% женщин – в дозе более 2,0 Гр. Средняя поглощенная доза внешнего гамма-облучения на молочную железу у работниц изучаемой группы составила $0,49 \pm 0,07$ Гр. Со-

держание плутония в организме было измерено у 61,0% женщин, работавших в контакте с аэрозолями плутония; у 72,5% работниц, прошедших биофизическое обследование, содержание плутония в организме не превышало 0,5 кБк. Средняя поглощенная доза внутреннего альфа-облучения на мышцы составила $0,001 \pm 0,0001$ Гр. Следует отметить, что в анализе была использована доза на мышцы, как наиболее подходящая суррогатная переменная дозы на молочную железу в связи с тем, что в ДСРМ-2008 нет оценок доз на молочную железу.

В группу сравнения были включены 152 случая РМЖ, диагностированные у 143 женщин, не подвергавшихся профессиональному и техногенному облучению.

Число случаев РМЖ в изучаемых группах существенно увеличивалось с возрастом женщин, что хорошо согласуется с литературными данными. Средний возраст на момент диагностики РМЖ в основной группе составил $61,43 \pm 1,06$ лет (медиана 63, мин и макс 28;83), а в группе сравнения – $63,45 \pm 0,82$ лет (медиана 64, мин и макс 39;85).

Преобладающее большинство случаев РМЖ у женщин было зарегистрировано в возрасте 60 – 79 лет (см. табл.1).

Данные, представленные в табл.1, свидетельствуют о том, что РМЖ в возрасте до 40 лет у женщин основной группы регистрировался чаще по сравнению с группой сравнения.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа отдельных характеристик в изучаемых группах

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
% когда-либо курящих	4,2	1,4
% употребляющих алкоголь	38,46*	11,19
% ИМТ более 25 на дату диагностики	20,98*	6,29
% РМЖ у близких родственников	3,5	3,5
% ЗНО половых органов у родственников	26,57*	43,36
% Беременности были	95,1	93,71
% Доброкачественные заболевания МЖ (217)	11,89	0
Средний возраст наступления менархе, лет	$15,58 \pm 0,19^*$	$14,98 \pm 0,19$
Средний возраст наступления менопаузы, лет	$49,06 \pm 0,42$	$49,65 \pm 0,42$
Средний возраст DS, лет	$61,43 \pm 1,06$	$63,45 \pm 0,82$
Средняя доза внешнего гамма-облучения на грудь, Гр	$0,49 \pm 0,07$	—
Средняя доза внутреннего альфа-облучения на мышцы, Гр	$0,001 \pm 0,0001$	—

Примечание: * - обозначены статистически значимые различия между группами

Таблица 3. Основные клинические и патоморфологические характеристики РМЖ в изучаемых группах

Характеристики	Основная группа	Группа сравнения
Первично-множественный рак	11 (8,73%)	7 (4,61)
Гистологический тип РМЖ:		
Протоковый	68 (54%)*	46 (30,3%)
Дольковый	26 (20,6%)	31 (20,4%)
Другие	32 (25,4%)*	75 (49,3%)
Фоновые заболевания молочной железы:		
Непролиферативный фиброаденоматоз	21 (16,7%)	30 (19,7%)
Прролиферативный фиброаденоматоз	26 (20,6%)	36 (23,7%)
На фоне карциномы in situ	10 (7,9%)*	34 (22,3%)
Локализация РМЖ:		
- правая МЖ	72 (50,3%)	70 (49%)
- левая МЖ	65 (45,5%)	67 (46,8%)
- левая МЖ и правая МЖ	6 (4,2%)	6 (4,2%)

Примечание: * - обозначены статистически значимые различия между группами

Был проведен сравнительный анализ различных характеристик соматического и репродуктивного здоровья женщин изучаемых групп, а также основных факторов риска развития РМЖ. Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами по таким характеристикам, как употребление алкоголя, повышенный индекс массы тела (ИМТ), наследственная предрасположенность к ЗНО репродуктивной системы у ближайших родственников, возраст наступления менархе, наличие доброкачественных заболеваний молочной железы (см. табл. 2).

Следует отметить, что РМЖ наиболее часто диагностировался на клинической стадии IIA (T2N0M0), как в основной, так и в группе сравнения (см. табл.3)

Наиболее частой локализацией в обеих изучаемых группах был верхненаружный квадрант молочной железы (МКБ-10 код: C50.4): – 37,7% в основной группе и 39% в группе сравнения, что согласуется со среднестатистическими литературными данными. В 23,2% случаев в основной группе и в 20,3% случаев в группе сравнения регистрировались поражения, выходящие за пределы одной и более локализаций (МКБ-10 код: C50.8). Примерно одинаковой в обеих группах была частота поражения центральной части молочной железы (МКБ-10 код: C50.1), верхневнутреннего (МКБ-10 код: C50.2) и нижненаружного (МКБ-10 код: C50.5) квадрантов молочной железы. Поражения соска и ареолы (МКБ-10 код: C50.0) и нижневнутреннего (МКБ-10 код: C50.3) квадранта регистрировались в единичных случаях в обеих группах.

Преобладающее большинство случаев РМЖ были подтверждены при гистологическом исследовании в обеих изучаемых группах (85,1% и 99,3% соответственно). Структура РМЖ с учетом гистологического строения рака представлена в табл. 3.

При сравнении структуры РМЖ выявлены статистически значимые различия между группами. Так, протоковый рак молочной железы статистически значимо чаще регистрировался в основной группе ($p < 0,05$). Дольковый рак регистрировался с одинаковой частотой. Напротив, другие гистологические типы РМЖ статистически значимо чаще регистрировались в группе сравнения ($p < 0,05$).

Среди них были выявлены следующие гистологические типы РМЖ: перстневидноклеточный и слизистый из столбчатых клеток (муцинозная цистаденокарцинома), апокриновая и гликогенсодержащая, метапластические формы, болезнь Педжета соска и сочетание ее с инфильтративной карциномой неспецифического типа.

Следует отметить, что в обеих изучаемых группах регистрировался первично-множественный рак (8,7% и 4,6% случаев соответственно), но различия были статистически незначимы.

Как в основной, так и в группе сравнения РМЖ часто развивался на фоне фиброаденоматоза молочной железы: непролиферативный фиброаденоматоз (16,7% и 19,7% соответственно) и пролиферативный фиброаденоматоз (20,6% и 23,7% соответственно). В ряде случаев РМЖ развивался на фоне карциномы in situ, в преобладающем большинстве случаев, соответствующего гистологического типа. Причем следует отметить, что в группе сравнения РМЖ статистически значимо чаще развивался на фоне карциномы in situ (7,9% и 22,3% соответственно). Также следует отметить, что фоновая патология молочной железы, установленная при гистологическом исследовании, в группе сравнения была разнообразнее, чем в основной группе.

На конец периода наблюдения (31.12.2013 г.) 72,3% женщин умерли. РМЖ как первоначальная причина смерти был установлен у 64 женщин основной группы (62,1%) и 60 женщин группы сравнения (57,7%) Другие ЗНО были причиной смерти 11 женщин (10,7%) основной группы и 6 женщин (5,8%) группы сравнения. От других (не онкологических) причин умерли 28 (27,2%) и 38 (36,5%) женщины соответственно.

Таким образом, при сравнительном анализе группы женщин с диагностированным РМЖ, и подвергшихся профессиональному облучению, (основная группа), с группой женщин с РМЖ, но никогда не подвергавшихся профессиональному и техногенному облучению (группа сравнения), выявлены некоторые статистически значимые различия. Так, в основной группе был выше ($p < 0,05$) процент лиц, употребляющих алкоголь, имевших повышенный индекс массы тела. Кроме этого, было выявлено

но, что средний возраст наступления менархе в основной группе был статистически значимо больше, чем в группе сравнения. Также было установлено, что в основной группе был выше ($p < 0,05$) процент женщин с наследственной предрасположенностью к ЗНО молочной железы и органов половой сферы. Следует еще раз подчеркнуть, что основным различием изучаемых групп было наличие/отсутствие профессионального и техногенного облучения.

При сравнении гистологических типов РМЖ в изучаемых группах выявлены значимые различия. Установлено, что протоковый рак составляет более половины случаев РМЖ у женщин, подвергшихся профессиональному облучению, в то время как среди женщин группы сравнения выявлено большее разнообразие гистологических типов опухоли. В половине случаев РМЖ развивался на фоне фиброаденоматоза, свидетельствующего о гормональном дисбалансе у женщин; статистически значимых различий между группами не выявлено.

Заключение

Таким образом, в результате сравнительного анализа выявлены статистически значимые различия в воз-

расте на момент диагностики РМЖ, гистологической структуре РМЖ, и отдельных ФР (позднее менархе, наследственная предрасположенность, повышенный ИМТ) и характере развития опухоли между группами женщин, подвергавшимися и не подвергавшимися профессиональному облучению. Полученные результаты будут использованы в дальнейшем многофакторном анализе при оценке связи РМЖ с профессиональным облучением с учетом нерадиационных факторов. ■

Зубкова О.В., врач-патологоанатом, ПАО ФГБУЗ ЦМСЧ №71 ФМБА РФ, г. Озерск; Румянцева А.В., канд. биол.наук, ФГУП ЮУрИБФ ФМБА России, г. Озерск; Азизова Т.В., канд.мед.наук, ФГУП ЮУрИБФ ФМБА России, г. Озерск; Казачков Е.Л., д-р мед.наук, проф., ГБОУ ВПО ЮУГМУ Росздрава, Челябинск; Пикулина М.В., мл.науч.сотр., ФГУП ЮУрИБФ ФМБА России, г. Озерск; Фомин Е.П., канд.мед.наук, ФГБУЗ ЦМСЧ №71 ФМБА РФ, г. Озерск; Автор, ответственный переписку - Зубкова О.В., 456780, Озерск, Челябинская область, Озерское шоссе, 19, clinic@subi.su

Литература:

- World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. P13.
- MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int. J. Cancer*, 2006, 118, No. 10, P.2373-2378
- Tyezynski J. E., Bray F., Maxwell Parkin D. European Network of Cancer Registries (ENCR). International Agency for Research on Cancer. *Breast Cancer in Europe*. – 2002. – Vol. 2, December.
- Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 256 с.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2010; *ц2*. – с. 55–56.
- Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли репродуктивной системы. // *Практическая онкология*. – 2009. – *ц2*. – С. 117–123.
- Чиссов В.И. Первично-множественные злокачественные опухоли. / Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. М.: Медицина, 2000. 336 с.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Практическая онкология*. – 2009. – *ц2*. – С. 117–123.
- Синчихин С.П., Мамиев О.Б. Фиброзно-кистозная мастопатия в гинекологической практике. // *Гинекология*. – 2008. – *ц10(2)*. – С. 59–62.
- Корженкова Г.П., Долгушин Б.И. Опыт использования цифровой маммографии. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2011. – *ц1*. – с. 37–40.
- Dumitrescu R.G., Cotarla I. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005 // *J. Cell. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 9. – *ц1*. – P. 208–221.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR): 2000 Report to the General Assembly, with Annexes. Ionizing radiation: Sources and Biological Effects. New York: United Nations, 2000.
- Land C.E., Tokunaga M. et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat. Res.*, 2003, 160, No. 6, P. 707-717.
- Preston D. L., Ron E., Tokuoka S. et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat. Res.*, 2007, 168, No. 1, P. 1-64.
- Preston D.L., Mattsson A., Holmberg E. et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat. Res.*, 2002, 158, No. 2, P. 220-235.
- Boice J.D., Preston D., Davis F.G., Monson R.R. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat. Res.*, 1991, 125, No. 2, P. 215-222.
- Davis F.G., Boice J.D., Kelsey J.L., Monson R.R. Cancer mortality after multiple fluoroscopic examinations of the chest. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1987, 78, No. 4, P. 645-652.
- Mattsson A., Ruden B-I, Hall P. et al. Radiation-induced breast cancer: long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993, 85, No. 20, P. 1679-1685.
- Shore R.E., Hildreth N., Woodard E. et al. Breast cancer among women given X-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1986, 77, No. 3, P. 689-696.
- Hildreth N.G., Shore R.E., Dvoretzky P.M. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, No. 13, P. 1281-1284.
- НКДАР-2000. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации. Доклад НКДАР ООН 2000 года Генеральной Ассамблее с научными приложениями (в 4-х томах). Пер. с англ.

- под ред. Л.А. Ильина и С.П. Ярмоненко. – М.: РАДЭ-КОН, 2002.
22. Doody M.M., Freedman M.D., Alexander B.H. et al. Breast cancer incidence in US radiologic technologists. *Cancer*, 2006, 106, No. 12, P. 2707-2715.
 23. Pukkala E., Kesminiene A., Poliakov S. et al. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer*, 2006, 119, No. 3, P.651-658
 24. Sigurdson A.J., Doody M.M., Rao R.S. et al. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer*, 2003, 97, No. 12, P. 3080-3098.
 25. Wang J.X., Zhang L.A., Li B.X. et al. Cancer incidence and risk estimation among medical X-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys.*, 2002,82, No. 4, P. 455-466.
 26. Bauer S., Gusev B., Pivina L. et al. Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapon testing in Kazakhstan: Solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999. *Radiat. Res.*, 2005, 164, No 4, Pt. 1, P. 409-419.
 27. Остроумова Е.В., Престон Д.Л., Рон И. с соавторами. Заболеваемость раком молочной железы в когорте женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в населенных пунктах на реке Теча. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 2010, Том 55, ц3, стр. 37-47.
 28. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V. et al. The "Clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys* 2008; 94:449-58.
 29. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J., eds. WHO classification of tumours of the breast. IARC/World health organization classification of tumours. Lyon, France: WHO Press; 2012.
 30. Франк Г.А., Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Нефедова Н.А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012, *Архив патологии* 2013, ц2, стр. 53-63.
 31. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Доброкачественные заболевания молочных желез. Избранные лекции по гинекологии. Под редакцией Манухина И.Б. М: Династия, 2003; с 71-80.
 32. Мустафин Ч.К. Применение витаминов и антиоксидантов при лечении мастопатии. // *Гинекология*. – 2011. – ц13(4). – С. 70-72.
 33. Уйба В.В., Фомин Е.П. Комплексная оценка качества медицинской помощи при злокачественных новообразованиях населения в условиях закрытого административно-территориального образования. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 2008, Том 53, ц6, стр. 38-44.

Гринберг Л.М.^{1,2,3}, Валамина И.Е.¹, Мещерякова Е.Ю.¹

Патоморфология пылевых поражений органов дыхания при раке легкого по данным резекций

1 - кафедра патологической анатомии и ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 - Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург; 3 - Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург

Grinberg L.M., Valamina I.Y., Meshcheryakova E.U.

Pathology dust lung lesions in lung cancer according to resections

Резюме

В работе представлены результаты патоморфологического исследования материалов 215 случаев рака легкого по данным резекций с учетом профессионального пылевого стажа и анамнеза курения. Цель настоящего сообщения – оптимизация морфологической диагностики пылевых поражений органов дыхания при раке легкого в резектатах. Пылевые поражения легких выявлены практически во всех случаях и представлены изменениями, ассоциированными с курением, бытовым антракоконииозом и пневмоконииозами профессиональной природы, среди которых выявлены силикоз и антракосиликоз, пневмоконииоз электросварщика, бокситовый фиброз легкого. Представлены основные принципы морфологической диагностики указанных пылевых поражений органов дыхания. Отмечена высокая информативность поляризационной микроскопии при исследовании пылевых поражений легких. Подчеркнуто, что окончательный диагноз пневмоконииоза профессиональной природы устанавливает врач профпатолог.

Ключевые слова: рак легкого, курение, пневмоконииозы, морфологическая диагностика

Summary

The article presents the results of a study of 215 cases of lung cancer according resections with the dust of professional experience and a history of smoking. The purpose of this communication - optimization of morphological diagnosis of respiratory dust in lung cancer according to resection. Dust lung lesions detected in almost all cases and presented changes associated with smoking, household antrakoconiosis and pneumoconiosis professional nature, including silicosis and antrakosilikosis, welder pneumoconiosis, bauxite lung fibrosis. The basic principles of these morphological diagnosis of respiratory dust. The high information content of polarization microscopy in the study of dust lung lesions. Stressed that a definitive diagnosis of pneumoconiosis professional nature sets doctor pathologist.

Keywords: lung cancer, smoking, pneumoconiosis, morphological diagnosis

Введение

В индустриально развитых странах отмечается тенденция к увеличению случаев опухолей легких и в первую очередь рака легкого. Рак легкого занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России у мужчин [1].

В процессе морфологической верификации диагноза при исследовании резектата легкого основное внимание патоморфолога обычно сосредоточено на определении гистологического варианта рака и стадировании опухолевого процесса в соответствии с классификацией TNM. При этом роль «фоновой» патологии легких, которая может способствовать развитию злокачественной опухоли и влиять на диагностику и течение онкологического заболевания, как правило, недооценивается. За-

частую, эти фоновые поражения просто не выявляются. К указанным фоновым процессам следует относить в первую очередь пылевые поражения, среди которых необходимо выделять бытовые «запыления» - ассоциированные с курением («легкое курильщика табака» и пр.) и различные варианты антракоконииоза, а также пневмоконииозы профессиональной природы (силикоз и силикатозы, пневмоконииоз электросварщика, асбестоз и пр.) [2,3,9]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время доказана взаимосвязь между развитием опухолей легких и плевры и различными пылевыми воздействиями, включая курение и профессиональные вредности. Свердловская область традиционно является одной из ведущих территорий в России по объемам промышленного производства (черная и цветная металлургия, горнодобывающий комплекс, машиностроение). Несмотря на усилия

по предупреждению пневмокониозов, пылевые профессиональные заболевания легких остаются по-прежнему весьма актуальной проблемой. Высокая концентрация пылевых частиц в атмосферном воздухе урбанизированных регионов наряду с распространенностью курения способствуют увеличению случаев бытового (непрофессионального) запыления ткани легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) [4,5]. Таким образом, при исследовании резектатов легких, удаленных по поводу опухолей, необходимо детальное изучение и выявление «фоновых пылевых поражений» в легочной ткани и ВГЛУ.

В разделе разнообразной пылевой патологии легких принято выделять пневмокониозы профессиональной природы, бытовой (непрофессиональный) антракоконииоз и поражения, ассоциированные с курением табака [4]. В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные изучению вопросов пылевой патологии легких при раке легкого. Но и в этих публикациях морфологические особенности пылевых поражений органов дыхания описаны недостаточно [2,8,10].

Цель работы – совершенствование морфологической диагностики пылевых поражений органов дыхания, ассоциированных с раком легких, по данным резекций.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили клинические и морфологические данные 215 больных с диагнозом рак легкого, проходивших лечение в клинике торакальной хирургии Областного противотуберкулезного диспансера (Свердловский областной легочный центр) г.Екатеринбурга (зав. ЦПАО – д.м.н., проф. Гринберг Л.М.) в период с января 2010 г. по декабрь 2014 г. включительно. Во всех случаях в резецированных легких и их частях был выявлен рак легкого.

Все случаи были проанализированы с учетом данных анкетирования пациентов. Нами, совместно с профпатологами и гигиенистами (д.м.н., проф. Липатов Г.Я., к.м.н. С.В. Кашанский), была разработана анкета для уточнения возможного профессионального и бытового контакта больных с пылевыми воздействиями и другими вредностями. В анкете отмечали следующие параметры: пол, возраст, проживание вблизи промышленных предприятий. Учитывали стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в сутки. Возможную связь с профессиональным воздействием оценивали на основе профессионального маршрута (профессия, стаж, контакт с пылью). В анкете приведены основные профессиональные направления, в которых наиболее вероятен контакт с пылевыми воздействиями (горнорудная промышленность, металлургия, машиностроение). Во всех случаях получено информированное согласие на обработку персональных данных больных.

Морфологическое исследование включало макроскопическое и микроскопическое изучение резектатов легких и ВГЛУ. Макроскопические изменения (характеристика опухолевого узла, степень запыления ткани легкого, поражение лимфатических узлов) отмечались на

схеме. Часть макропрепаратов фотографировали. В каждом случае забирали не менее 12-15 кусочков для гистологического исследования. Кусочки ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафин по общепринятой методике. Использовали следующие окраски: гематоксилин и эозин, пикрофуксин по ван Гизону, на эластические и коллагеновые волокна пикрофуксин и фукселином, на железо по Перлсу. В части случаев проводили ИГХ-исследование для достоверной верификации опухоли.

Во всех случаях проводили поляризационную микроскопию для выявления анизотропных кристаллов в пылевых частицах, используя микроскоп Olimpus-CX41 и поляризационные фильтры. Метод дает возможность идентифицировать анизотропные структуры в пылевых скоплениях. Анизотропные кристаллы изменяют поляризацию проходящего света, что позволяет части света проходить через анализатор к наблюдателю. При вращении поляризационного фильтра, расположенного на осветительной линзе, определяются кристаллы, обладающие свойством двойного лучепреломления [5,6].

Статическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 215 случаев рака легкого по данным резекций. Среди больных раком легкого мужчины составили 84,2% (181 случай), женщины 15,8% (34 случая). Возраст больных – от 39 до 76 лет. Средний возраст составил 58,9+1,8 лет. По поводу рака легкого выполнены следующие типы оперативного лечения: пульмонэктомия – 30,2% (65 случаев), лобэктомия и билобэктомия 64,2 % (138 случаев), сегментарная резекция легкого 5,6% (12 случаев).

Профессиональные вредности по данным анкетирования, обусловленные действием пылевого фактора, имели место у 91 человека (42,3%); из них мужчины – 87, женщины - 4, что составило 48,1% от общего количества мужчин и 11,8% женщин соответственно. В профессиональном маршруте отмечен контакт с пылью различного состава: кварцсодержащей пылью, асбестом, металлической стружкой, сварочным аэрозолем и пр. В нашем исследовании встретились следующие профессии с высоким риском развития пневмокониоза – горнорабочий, проходчик, литейщик, формовщик, газозлектросварщик, сталевар, бурильщик, плавильщик, шлифовщик и др. При этом профессиональный стаж составлял от 1 года до 57 лет (табл. №1). Периферический рак диагностирован в 169 случаях (78,6%), центральный - в 42 случаях (19,5%), в 4 случаях (1,9%) опухоль расценена как массивный рак. По гистологическому строению преобладали случаи аденокарциномы легкого – 106 случаев (49,3%). Плоскоклеточный рак встретился в 88 случаях (40,9%). Недифференцированные варианты рака обнаружены в 19 случаях (8,8%), саркоматоидная карцинома в 2 случаях (0,9%) (табл. № 2).

Таблица 1. Профессиональный стаж и пневмокониозы профессиональной природы.

Профессия	Кол-во случаев	Проф. стаж, лет	Пневмокониоз проф. природы	
			Пневмокониоз	Случаи
Горнорудное производство (горнорабочий, проходчик, крепильщик, бурильщик, забойщик и прочее), в том числе добыча асбеста	11	От 1 до 39 лет	Бокситовый фиброз Антракосиликоз	4 1 -
Металлургия (литейщик, вальцовщик, жестянщик, плавильщик, шихтовщик, волоочильщик, формовщик и прочее)	34	От 2 до 38 лет	Антракосиликоз Силикоз	6 2
Сварочное производство (газоэлектросварщик, газосварщик, электросварщик)	19	От 6 до 47 лет	Пневмокониоз электросварщика	9
Машиностроение (крановщик, стропальщик, машинист, механик, прессовщик и прочее) и другие (котельщик, слесарь и прочее).	27	От 2 до 40 лет	Антракосиликоз	1
Всего	91			23

Таблица 2. Варианты гистологического строения рака легкого.

	Периферический рак	Центральный рак	Массивный рак	Всего
Аденокарцинома	106 (49,3%)			106 (49,3%)
Плоскоклеточный рак	43 (20,0%)	41 (19,0%)	4 (1,9%)	88 (40,9%)
Мелкоклеточный рак	9 (4,2%)	1 (0,5%)		10 (4,6%)
Крупноклеточный рак	9 (4,2%)			9 (4,2%)
Саркоматоидная карцинома	2 (0,9%)			2 (0,9%)
Всего	169 (78,6%)	42 (19,5%)	4 (1,9%)	215 (100%)

Были выявлены следующие пылевые поражения легких.

1. Изменения, ассоциированные с курением.

В сравнительно немногочисленной литературе по патологии легких у курильщиков табака наиболее подробно представлены сведения о морфологии альвеолярных макрофагов. В цитоплазме «макрофагов курильщика» определяется мелкозернистый светло-коричневый пигмент, который может давать слабоположительную реакцию при окраске по Перлсу [7,9,11]. Включения в макрофагах могут быть обнаружены в течение нескольких лет после прекращения курения, при этом в некоторых исследованиях указывается на корреляцию между продолжительностью курения и полуколичественной оценкой макрофагов курильщика [8]. Для морфологии «легкого курильщика табака» помимо патологии макрофагов характерна картина хронического бронхита, пневмосклероз, локальная центролобулярная эмфизема. Однако развернутые описания морфологических изменений при курении в литературе практически не встречаются [9].

По нашим данным курение табака выявлено в анамнезе у 144 человек (67%), это были 141 мужчина (97,9%) и 3 женщины (2,1%). Количество выкуриваемых сигарет колеблется от 2-5 штук до 2,5 пачек в сутки. Анамнез курения у больных с раком легкого составлял от 2 лет до 67 лет. Макрофаги курильщика обнаружены практически во всех случаях, при этом в 34 случаях (23,6%) макрофаги в виде внутриальвеолярных скоплений определялись

в большом количестве, стаж курения в этих случаях составил от 20 до 52 лет по пачке в день и более (рис. 1А - *этот и другие рисунки к статье смотри на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.*).

2. Бытовой антракокозиоз легких и ВГЛУ.

При отсутствии пылевого профессионального контакта у взрослых определяется пылевая индукция легких и ВГЛУ, которая нарастает в соответствии с возрастом [9]. По нашим данным и данным зарубежных авторов выделяют три степени непрофессионального (бытового) антракокозиоза легких и ВГЛУ: минимальная, умеренная, выраженная [9,10]. Антракокозиотические изменения наблюдаются преимущественно в интерстициальной ткани легких, плевре и ВГЛУ. Показано, что при бытовом антракокозиозе в ВГЛУ могут формироваться фиброзно-гиалиновые узелки до 2-3 мм размером; а в части случаев фиброзно-казеозные очаги, которые расценивают как признак кониотуберкулеза.

В нашем исследовании в 124 случаях у больных раком легкого не было выявлено данных о профессиональном «пылевом» стаже. При этом в 105 случаях (84,7%) обнаружено отложение грубодисперсной пыли черно-коричневого цвета в интерстициальной ткани легкого и в лимфатических узлах, что сопровождалось развитием интерстициального склероза легкого и фиброзом лимфатических узлов. Степень выраженности непрофессионального (бытового) антракокозиоза варьировала, при этом преобладало умеренное запыление легких и ВГЛУ.

В двух случаях (1,6%) выявлен кониотуберкулез ВГЛУ в неактивной фазе с формированием кониотуберкулезных фиброзно-казеозных очагов до 0,5 см размером (рис.1 В). В случаях выраженного антракокониоза наблюдали кониотическую атрофию ВГЛУ и в 6 случаях (4,8%) мелкие (до 1-2мм) фиброзно-гиалиновые пылевые узелки.

Во всех случаях бытового (непрофессионального) антракокониоза легких и ВГЛУ в зонах скопления черной (антракотической) грубодисперсной пыли в поляризованном свете обнаружены анизотропные мелкие (3-5 мкм) вытянутой (игловидной), округлой и неправильной формы кварцсодержащие кристаллы – до 3-15 включений в поле зрения при увеличении X400 (рис.1 Г). Следует подчеркнуть, что во всех этих случаях данных о наличии профессионального пылевого стажа по результатам анкетирования и дополнительного опроса больных обнаружено не было.

В 5 наблюдениях были обнаружены субплевральные расположенные внутрилегочные лимфатические узлы до 0,5 см размером с признаками антракокониоза. Важно подчеркнуть, что указанные лимфатические узлы могут ошибочно расцениваться рентгенологами (по данным КТ) и хирургами (интраоперационно) как внутрилегочные метастазы.

3. Пневмокониозы профессиональной природы.

В нашем исследовании контакт с пылевой профессиональной вредностью по данным анкетирования отмечен в 91 случае. При этом практически во всех случаях определялись антракокониотические изменения, которые в 47 случаях (51,6%) при гистологическом исследовании расценены как умеренное и выраженное запыление ткани легких и ВГЛУ.

Морфологические проявления пневмокониоза профессиональной природы выявлены в 23 случаях, что составило 10, 7% от всех случаев и 25,3% от случаев с наличием профессионального пылевого контакта, в том числе: силикоз и антракосиликоз – 10 случаев (11,0%), пневмокониоз электросварщика – 9 случаев (9,9%), бокситовый фиброз (алюминоз) легкого – 4 случая (4,4%). Также в 2 случаях (2,2%) были обнаружены асбестовые тельца в интерстициальной ткани легких без морфологических признаков асбестоза, так как при этом отсутствовали признаки интерстициального фиброза и альвеолита (рис.1Б).

Морфологическая картина пневмокониозов коррелировала с данными о профессиональной стаже. При этом из всех случаев с профессиональным стажем в 69 случаях отмечено курение в анамнезе (75,8%). Морфологические изменения, характерные для легкого курильщика табака выявлены в 17 случаях (24,6%).

При силикозе определялись признаки интерстициального фиброза с формированием своеобразных периваскулярных, перибронхиальных и перибронхиолярных клеточно-пылевых "муфт", явления атрофического бронхита-бронхиолита, центрлобулярной эмфиземы. Классические силикотические узелки в легком встретились в единичных наблюдениях и были представлены

концентрически расположенными коллагеновыми волокнами с замурованными кониофагами и сдавленным сосудом или бронхиолой в центре [3,4,9].

При антракозе развивался умеренный диффузный кониотический фиброз легких и пигментация ВГЛУ. Патоморфологическая картина близка к таковой при пылевой индукции легких непрофессиональной природы (бытовой антракокониоз). При антракосиликозе изменения подобны диффузно-склеротической форме силикоза, встречаются узелковые образования, имеются интенсивные черные отложения мелких частиц углеродсодержащей пыли в интерстиции легких, кониофагах, узелках и ВГЛУ [2,4,9].

При пневмокониозе электросварщика обнаружены отложения железосодержащей пыли в альвеолярных макрофагах, в интерстиции легких, ВГЛУ. Железосодержащие пылевые структуры (железосодержащие тельца) размером 0,1-10 мкм имеют золотисто-коричневый цвет, хорошо окрашиваются по Перлсу в голубовато-синий цвет. Интерстициальный кониофиброз был выражен слабо, клеточная реакция отсутствовала (рис.1 Е) [4,9].

При бокситовом фиброзе в висцеральной плевре, интерстиции легкого и ВГЛУ отмечалось отложение грубодисперсной пыли черно-коричневого цвета (рис. 1 Д) [9,13-15]. При поляризационной микроскопии выявляли анизотропные скопления кварцсодержащих частиц и бесструктурных масс в пылевых отложениях.

Выделяют микроочаговую и диффузную форму асбестоза. При микроочаговой форме фиброзируются только дистальные отделы легкого (по классификации А.Churg) с развитием микроателектазов и фиброза межальвеолярных перегородок, чаще субплеврально в апикальной части легкого. Определяются немногочисленные асбестовые тельца, скудная лимфоцитарная инфильтрация. Диффузная форма асбестоза полностью соответствует хроническому фиброзирующему альвеолиту. Наблюдается отек, лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация и склероз межальвеолярных перегородок, кубоидизация и пролиферация альвеолярно-бронхиолярного эпителия, формирование сотового фиброза легких. Дифференциальный диагноз проводят с другими альвеолитами (интерстициальными пневмониями), включая идиопатический фиброзирующий альвеолит [9]. Обнаружение в легких асбестовых волокон и асбестовых телец способствует правильному диагнозу. Асбестовые тельца являются своеобразным объективным маркером контакта с асбестом. Необходимо учитывать и данные профессионального анамнеза. Для выявления асбестовых волокон требуется применение сканирующей электронной микроскопии, рентгеноспектрального анализа и другие методы [16].

Следует подчеркнуть, что диагноз пневмокониоза может устанавливаться патоморфологом только в форме вероятностного заключения, так как профессиональный пылевой стаж и диагноз профессионального заболевания с вытекающими последствиями в виде профессиональной пенсии, различных льгот и компенсаций относится к компетенции врача профпатолога.

Наряду с пылевыми поражениями в резецированных легких и их частях выявляли признаки обструктивного пневмонита при центральных раках, признаки хронического бронхита, эмфизему и ряд других изменений.

Выводы

1. Проведено исследование 215 случаев резецированных легких у больных с диагнозом рак легкого. Пылевые поражения легких патоморфологически выявлены практически во всех случаях и представлены изменениями, ассоциированными с курением, бытовым антракокозиозом и пневмокозиозами профессиональной природы.

2. Морфологические признаки пылевых поражений, ассоциированных с курением, у больных со стажем курения табака в анамнезе выявлены в различной степени во всех случаях в виде интраальвеолярных скоплений характерных макрофагов курильщика, содержащих золотисто-коричневые включения в цитоплазме.

3. Бытовой антракокозиоз легких и ВГЛУ диагностирован в 105 (48,8%) случаях и характеризовался отложением грубодисперсной пыли черно-коричневого цвета и фиброзом интерстициальной ткани легкого и ткани лимфатических узлов с умеренным количеством анизотропных кварцсодержащих кристаллов в антракокозиотических отложениях.

4. Пневмокозиозы профессиональной природы выявлены в 23 случаях, что составило 10,7% от всех случаев и 25,3% от случаев с наличием профессионального пылевого контакта в анамнезе, в том числе: силикоз и антракосиликоз, пневмокозиоз электросварщика, бокс-

товый фиброз легкого. Указанные поражения имели характерные для этих заболеваний морфологические признаки. Диагноз профессионального заболевания легких становится доказанным только после подтверждения его врачом-профпатологом.

5. Патоморфологическое исследование резектатов легких и ВГЛУ при раке легкого должно быть адекватным в плане выявления фоновой пылевой патологии. Для достижения этой цели необходимо соблюдать определенные методические приемы, иметь данные об анамнезе курения и подробные сведения о профессиональном анамнезе, использовать поляризационную микроскопию для выявления анизотропных пылевых частиц и владеть морфологическими критериями диагностики пылевых поражений органов дыхания. ■

Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии, зав. ЦПАО Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, г. Екатеринбург; Валамина И.Е., к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, в.н.с. ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Меццеракова Е.Ю., аспирант кафедры патологической анатомии УГМУ, м.н.с. ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Гринберг Л.М., 620149, г.Екатеринбург, ул. Онуфриева, д.20-а, lev_grin@mail.ru

Литература:

- Dail and Hammar's Pulmonary Pathology Volume I: Neoplastic Lung Disease 3rd ed. New York: Springer-Verlag.-2008.P. 216-230
- Jerome Kleinerman, Frank Green, Russell A. Harley Pathology standards for coal workers pneumoconiosis// Arch Pathol Med-Vol.103.-1979, P.375-390
- Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals // Arch Pathol Med-Vol.112.-1988, P.673-690
- Гринберг Л.М., Валамина И.Е. Морфологическая диагностика пылевых поражений легких, ассоциированных с опухолями // Уральский медицинский журнал.-2010.-ц11.С.54-56
- Brad Amos Birefringence for factors I: what is birefringence? First published in Stone Chat//Journal of the UK Facet Cutter's Guild.-2005
- Carlton R.A. Polarized Light Microscopy Chapter 2, Pharmaceutical Microscopy, Springer Science+Business Media.-2011.
- Andrew M. Wilson, Parameswaran Nair, Frederick E. Hargreave Lipid and smoker's inclusions in sputum macrophages in patients with airway diseases // Respiratory Medicine.-2011. P. 1691-1695
- Dail and Hammar's Pulmonary Pathology Volume I: Nonneoplastic Lung Disease 3rd ed. New York: Springer-Verlag.-2008.P. 37-38
- Гринберг Л.М., Казак Т.И., Кириллов Ю.А. Морфологическая диагностика основных пневмокозиозов и (коцио-) силикотуберкулеза (пособие для врачей).- Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005 (5). С.42-51.
- Mei Hou, Yukio Morishita, Tatsuo Iijima The Implication of Anthracosis in the Development of Pulmonary Adenocarcinoma Jpn. J. Cancer Res. 89, 1998: 1251-1256
- Yuriko Hirono, Ayaka Kawazoe, Masahiko Nose Cigarette Smoke Induce Alteration of Structure and Function in Alveolar Macrophages //International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics, Vol. 3.-No.2. -2013
- Akira Koarai, Satoru Yanagisawa, Hisatoshi Sugiura Cigarette smoke augments the expression and responses of toll-like receptor 3 in human macrophages// Respiriology. -2012. -ц17: p.1018-1025
- Smolkova, Petra; Nakladalova, Marie; Tichy, Tomas Occupational Pulmonary Aluminosis: A Case Report // INDUSTRIAL HEALTH Volume: 52.-2014 P. 147-151
- Peng, Juan-juan; Zhou, Ze-shen; Wang, Fei-yun; et al. Clinical analysis on 75 cases of aluminosis caused by black fused alumina. Volume: 23. -2005 P.286-9
- Kraus, Thomas; Schaller, Karl Heinz; Angerer, Jergen Aluminosis-detection of an almost forgotten disease with HRCT. // Journal of occupational medicine and toxicology (London, England) Volume: 1. -2006 P.4
- Трегубов Е.С. Морфологические изменения легких при асбестозе // Арх. Патологии.-1987.-ц2.-С.57-62.

Костерина Н.Е.^{1,2}, Гринберг Л.М.^{1,2}

Алгоритм морфологической диагностики мелкоклеточного рака легкого по данным биопсий бронхов

1 – Кафедра патологической анатомии и ЦНИИЛ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; 2 - ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург.

Kosterina N.E., Grinberg L.M.

Algorithm of morphological diagnostics of small cell lung cancer on bronchial biopsy

Резюме

В работе приведены результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований биопсий бронхов 95 больных с мелкоклеточными опухолями легких. В 85,3% случаев достоверно верифицирован мелкоклеточный рак легкого на светооптическом уровне при помощи комплексного цитологического и гистологического исследования, в оставшихся 14,7% случаев выявлена необходимость проведения дополнительных методов исследования для определения варианта мелкоклеточных опухолей легких. В 24 случаях проведено иммуногистохимическое исследование, в 10 случаях - для подтверждения морфологического диагноза мелкоклеточного рака легкого, в 14 – для определения варианта мелкоклеточной опухоли легкого с использованием различных наборов антител в зависимости от дифференциально-диагностическо ряда. В результате иммуногистохимического исследования выявлено, что 20 опухолей имеют иммунофенотип мелкоклеточного рака легкого, оставшиеся четыре мелкоклеточные опухоли – иммунофенотип мелкоклеточного варианта плоскоклеточного рака легкого, низкодифференцированной аденокарциномы легкого солидного строения, крупноклеточной В-клеточной лимфомы и карциномы молочной железы. Сформулирован алгоритм комплексного гистологического, цитологического и иммуногистохимического методов исследования, использование которого позволяет оптимизировать диагностику мелкоклеточного рака легкого по данным биопсий бронхов.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, морфологическая диагностика

Summary

Results of cytological, histological and immunohistochemical analyses of bronchial biopsies of 95 patients with small cell lung cancer have been provided in this paper. In 85.3% of the cases small cell lung cancer within optic level has been verified by complex cytological and histological diagnosis. In the rest of 14.7% of the cases it has been revealed the necessity of using additional analysis methods to detect a version of small cell lung cancer. In 24 cases immunohistochemical analysis has been made, in 10 of them – to confirm morphological diagnosis of small cell lung cancer, in 14 of them – to detect a version of small cell lung tumour by using different antibodies sets depending on differentially diagnostic series. Immunohistochemical analysis has shown that 20 tumours have immunophenotype of small cell lung cancer, trustworthy lung adenocarcinoma, diffuse large cell B-cell lymphoma and mammary gland carcinoma. It has been worked out an algorithm of complex histological, cytological and immunohistochemical methods of diagnostics. Using it allows to improve diagnostics of small cell lung cancer on data of bronchial biopsies.

Keywords: small cell lung cancer, morphological diagnostics

Введение

В настоящее время рак легкого (РЛ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей и наиболее частых причин смерти больных злокачественными новообразованиями. Опухоль значительно чаще обнаруживают у мужчин, преимущественно сред-

него и пожилого возраста. Подавляющее большинство случаев РЛ ассоциировано с курением [1-5].

Первичный РЛ подразделяется на четыре основных гистологических типа: аденокарцинома, плоскоклеточный рак и недифференцированные мелкоклеточный и крупноклеточный раки [1, 5-9]. Гистологические типы

рака легкого отличаются друг от друга течением, прогнозом и чувствительностью к лучевой и химиотерапии, что определяет тактику лечения. Основным методом лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), который в настоящее время рассматривается как системное заболевание, состоит в химиотерапии, отдельно или в сочетании лучевой терапией [2-4, 7]. Наличие столь отличительных признаков МРЛ, особенно высокой чувствительности к химиотерапии, дает основание подразделять все РЛ на две основные группы – МРЛ и немелкоклеточный РЛ (НМРЛ), к которому относятся все остальные гистологические типы РЛ [2-4, 7].

Различные подходы в лечении МРЛ и НМРЛ обуславливают необходимость достоверной морфологической диагностики на дооперационном этапе, которая проводится, преимущественно, по данным биопсий бронхов [2-4, 8]. Среди основных проблем морфологического исследования биопсии бронхов выделяют артефициальные изменения («раздавливание») на этапе забора материала и малый размер получаемых биоптатов при необходимости проведения цитологического, гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований [8, 9].

В соответствии с Гистологической классификацией опухолей легких ВОЗ (2004г) МРЛ рассматривается как недифференцированная злокачественная эпителиальная опухоль нейроэндокринной природы, образованная округлыми, овальными или веретенообразными клетками мелкого размера (10-15 мкм) с плохо различимыми клеточными границами, скудной цитоплазмой, округлым, овальным или вытянутым ядром с мелкозернистой структурой хроматина без ядрышек и высокой митотической активностью. Клетки опухоли образуют гнездовые, трабекулярные, палисадообразные структуры и розетки. В опухолевой ткани часто обнаруживаются многочисленные фокусы некроза. Для МРЛ характерен краш-феномен, который морфологически проявляется наличием в ткани опухоли скоплений значительно деформированных опухолевых клеток и тяжей ядерной субстанции. Краш-феномен наиболее выражен в биоптатах бронхов, что обусловлено «раздавливанием» ткани опухоли при бронхоскопическом заборе материала [1-7, 9].

Основными ИГХ-маркерами МРЛ, как и других нейроэндокринных опухолей, являются хромогранин (CG), синаптофизин (SP), нейронспецифическая эналаза (NSE) и CD56. Нейроэндокринные маркеры не являются строго специфичными для МРЛ, так до 70 % НМРЛ могут экспрессировать NSE, 20-30 % - CG и SP. Наиболее специфичным нейроэндокринным маркером является CD56, однако, и он экспрессируется в небольшом проценте случаев НМРЛ. Около 1/3 МРЛ выборочно не экспрессируют нейроэндокринные маркеры, а 10-15 % дают отрицательную реакцию со всеми нейроэндокринными маркерами. Поэтому нейроэндокринные маркеры не могут изолированно использоваться для дифференциальной диагностики МРЛ и НМРЛ. МРЛ в 90 % случаев экспрессирует тиреоидный фактор транскрипции (ТТФ-1), в небольшом проценте случаев – кератины 7, 8, 18, 19 (Ker 7, 8, 18, 19), крайне редко – Ker 20 и маркер пролиферации p63 [1-5, 10-12].

Достоверная верификация МРЛ на диагностическом этапе крайне важна, так как определяет тактику лечения и прогноз заболевания, которые существенно отличаются при МРЛ и НМРЛ. Основой достоверной верификации МРЛ являются морфологические критерии, определяемые при гистологическом и цитологическом исследованиях, а также ИГХ-исследование с использованием различных панелей антител в зависимости от дифференциально-диагностического ряда [2-5, 11].

Цель исследования - разработать алгоритм морфологической диагностики мелкоклеточного рака легкого по материалам биопсий бронхов на основании гистологического, цитологического и ИГХ-исследований.

Материалы и методы

В исследование включены 95 больных с мелкоклеточными опухолями трахеи и бронхов, находившихся на амбулаторном обследовании в ГБУЗ СО ПТД в 2009 году. Из них 92 мужчины в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст 59 ± 10 лет) и 3 женщины в возрасте 53, 62 и 71 год (средний возраст 62 ± 9 лет). Морфологические критерии для отбора опухолей соответствовали общепринятым для диагностики МРЛ.

Гистологическое и цитологическое исследования выполнялись в ЦПАО и КДЛ ГБУЗ СО «ПТД», ИГХ-исследование в гистологической лаборатории ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ.

Был проведен анализ заключений гистологического и цитологического исследований биопсий бронхов указанных больных, которые выполнялись разными специалистами (патологоанатомами и цитологом). Одним специалистом (Н.Е. Костерина) выполнена реэкспертиза гистологических и цитологических препаратов с комплексной оценкой как гистологической, так и цитологической картины [12].

В 24 случаях было выполнено ИГХ-исследование непрямым методом с использованием биотин-авидинового комплекса и набора антител - Vimentin (Vim), Keratin multi (Ker multi), CD45RB, Neuron Specific Enolase (NSE), Synaptophysin (SP), Chromogranin (CG), CD56, Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1), Keratin 5/6, 7, 20 (Ker 5/6, 7, 20), p63 Protein (p63), Ki67 Antigen (Ki67), p53 Protein (p53), CD 20, CD3, Bcl-2 alpha Oncoprotein, Bcl-6 Oncoprotein, TdT, Estrogen Receptor (ER) и Progesterone Receptor (PG). ИГХ-реакции оценивались с учетом их локализации (диффузная или очаговая) и степени выраженности окраски хромогеном (слабая, умеренно выраженная или хорошо выраженная). Маркеры пролиферации оценивались на 1000 клеток в процентном соотношении.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ «Biostat».

Результаты и обсуждение

Анализ заключений морфологических исследований биопсий бронхов вышеописанных больных показал, что при гистологической и цитологической диагностике мелкоклеточных опухолей легких разными специалистами морфологический диагноз МРЛ был поставлен в 76

случаях (80,0% от общего числа больных). При реэкспертизе гистологической и цитологической картины одним специалистом, морфологический диагноз МРЛ был поставлен еще в 5 случаях, а общее количество морфологических диагнозов МРЛ увеличилось с 76 до 81 случая (85,3 %).

В добавленных 5 случаях подразумевался предположительный гистологический диагноз МРЛ (3 случая) или

диффдиагноз между МРЛ и мелкоклеточным вариантом плоскоклеточного РЛ (2 случая) при однозначном цитологическом диагнозе МР во всех 5 случаях, что и позволило отнести эти опухоли к МРЛ. В указанных 5 случаях, а также еще в 5 случайно выбранных случаях с достоверно верифицированным морфологическим диагнозом МРЛ, было выполнено ИГХ-исследование с использованием набора антител - Vim, Ker multi, CD45RB, NSE, SP, CG, CD56, TTF-1, Ker 5/6, Ker 7,



Рисунок 1. Алгоритм морфологической диагностики мелкоклеточного рака легкого по материалам биопсий бронхов.

Ker 20, p63, Ki67 и p53. В результате ИГХ-исследования было доказано, что все 10 опухолей имеют иммунофенотип МРЛ. Следует отметить, что во всех исследованных случаях определяется диффузная (хорошо или умеренно-выраженная) экспрессия NSE и CD56, в 8-ми - диффузная или очаговая (слабо или умеренно-выраженная) экспрессия SP и ни одна из опухолей не экспрессирует CG. В 8-ми случаях определяется диффузная экспрессия Ker 7 с реакцией «dot-like», а в одном случае - слабая очаговая экспрессия p63.

Проведенное ИГХ-исследование подтвердило правомочность отнесения 5-ти вышеописанных случаев к МРЛ и достоверность морфологической диагностики МРЛ на основании совокупного использования гистологического и цитологического методов исследования в группе с диагнозом МРЛ.

В оставшихся 14 случаях (14,7 %) из 95 для постановки достоверного морфологического диагноза было необходимо выполнение ИГХ-исследования. В первоначальную ИГХ-панель были включены следующие антитела: NSE, TTF-1, Ker 5/6, Ker 7 и CD45RB. В результате ИГХ-исследования было определено, что 10 опухолей (10,5%) имеют иммунофенотип МРЛ с экспрессией в разных соотношениях NSE, TTF-1, Ker 7 и отсутствием экспрессии Ker 5/6 и CD45RB. В 4 случаях диагноз МРЛ не был поставлен. В диагностическую панель были выборочно добавлены следующие антитела: CD 20, CD3, Bcl-2 alpha, Bcl-6, TdT, ER и PG. Опухоли расценены как мелкоклеточный вариант плоскоклеточного РЛ, низкодифференцированная аденокарцинома легкого солидного типа, крупноклеточная В-клеточная лимфома и метастаз карциномы молочной железы.

В случае мелкоклеточного варианта плоскоклеточного РЛ была выявлена диффузная хорошо выраженная экспрессия Ker 5/6, очаговая слабо выраженная экспрессия TTF-1 и отрицательная реакция с антителами Ker 7, NSE и CD45.

В случае низкодифференцированной аденокарциномы легкого солидного типа была выявлена диффузная хорошо выраженная экспрессия TTF-1, диффузная умеренно выраженная экспрессия Ker 7 и отрицательная реакция с другими антителами первичной дифференциально-диагностической панели (NSE, Ker 5/6 и CD45RB). Также при исследовании материала в серийных срезах удалось получить недеформированную опухолевую ткань, часть клеток которой содержат цитоплазматическую слизь (при окраске альциановым синим).

В случае крупноклеточной В-клеточной лимфомы была выявлена диффузная хорошо выраженная экспрессия CD45RB и отрицательная реакция с оставшимися антителами первичной дифференциально-диагностической панели (NSE, TTF-1, Ker 5/6, 7), что обусловило её расширение с использованием антител CD 20, CD3, Bcl-2 alpha Oncoprotein, Bcl-6 Oncoprotein, TdT и Ki67. Клетки опухоли экспрессируют CD 20, часть клеток Bcl-2 alpha и Bcl-6, не экспрессируют CD3 и TdT, Ki67 – от 50 до 70%.

В случае метастаза карциномы молочной железы была выявлена очаговая умеренно выраженная экспрессия Ker 7 и отрицательная реакция с другими антителами пер-

вичной дифференциально-диагностической панели (NSE, TTF-1, Ker 5/6 и CD45RB). При уточнении анамнеза заболевания было выявлено наличие образования в молочной железе, что обусловило расширение панели с использованием антител Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PG) и Ker 20. Клетки опухоли диффузно экспрессируют ER, PG и очагово слабо выражено Ker 20.

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм морфологической диагностики мелкоклеточного рака легкого по материалам мелких образцов ткани (биоптат бронха) на основании гистологического, цитологического и ИГХ-исследований (рис. 1 - *рисунок по патоморфология мелкоклеточного рака легкого см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.*). Следует подчеркнуть, что разработанный алгоритм концептуально совпадает с рекомендациями, изложенными в основных публикациях последних лет, которые сделаны ведущими легочными онкоморфологами - Travis W. D., Brambilla E., Beasley M. B. и пр. [2-4, 11].

Выводы

1. Морфологический диагноз МРЛ по данным биопсий бронхов должен основываться, в первую очередь, на гистологическом и цитологическом исследованиях.
2. Комплексная морфологическая (цитологическая и гистологическая) диагностика МРЛ по данным биопсий бронхов имеет существенное значение, так как увеличивает количество диагностированных случаев МР, не требующих дополнительных ИГХ-исследований.
3. По данным исследования в дифференциально-диагностическую панель мелкоклеточных опухолей легких входят МРЛ, лимфома, МВМРЛ и другие гистологические варианты НМРЛ. Первое место в дифференциально-диагностическом ряду МРЛ занимает МВМРЛ.
4. Первичная дифференциально-диагностическая панель при ИГХ-исследовании мелкоклеточных опухолей легких должна включать несколько нейроэндокринных маркеров (CD56, NSE, SP, CG), TTF-1, p63 и/или Ker 5/6. При необходимости дополняться другими маркерами в зависимости от дифференциально-диагностического ряда. ■

Авторы благодарят врача-патологоанатома Сорокину Н.Д. и цитолога Стейко Л.М. за помощь в проведении данного исследования.

Костерина Н.Е., ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «УГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-патологоанатом ЦПАО ГБУЗ СО «ПТД», г. Екатеринбург; **Гринберг Л.М.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «УГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. ЦПАО ГБУЗ СО «ПТД», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Костерина Н.Е., 620142, г. Екатеринбург, ул. Чапаева, 9, ГБУЗ СО «ПТД», hellodolly@mail.ru

Литература:

1. Travis W.D., Brambilla E., Miller-Hermelink H.K., Harris C.C., editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Travis W. D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Modern Pathology* 2012; 25:18–30
3. Krug L. M., Pietanza M. C., Kris M. G., et al. Small cell and other neuroendocrine tumors of the lung. *Hellman and Rosenberg's Cancer, Principle and Practice of Oncology* 2011; 9: 848–870.
4. Nicholson S. A., Beasley M. B., Brambilla E., et al. Small Cell Lung Carcinoma (SCLC). *The American Journal of Surgical Pathology* 2002; 26 (9): 1184-1197.
5. Мацко Д. Е., Желбунова Е. А., Имянитов Е. Н. Рак легкого: гистопатология и молекулярный патогенез. Приложение к журналу *Архив патологии* 2007: 2-22.
6. Dail D. H., Hammar S. P., editors. *Pulmonary Pathology*. NY: Springer-Verlag; 2007.
7. Краевский Н. А., Сыромятников Д. С., Саркисов Д. С., ред. *Патологоанатомическая диагностика опухолей человека*. В 2-х т. Т.1. М: Медицина; 1993.
8. William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Masayuki Noguchi, MD et al. Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 6 (2): 244-285.
9. Шапиро Н. А. Цитологическая диагностика заболеваний легких. М: Репроцентр М; 2005.
10. Петров С. В., Райхлин Н. Т., ред. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека*. 4 изд., доп. и перераб. Казань; 2012.
11. Beasley M. B. Immunohistochemistry of Pulmonary and Pleural Neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 1062-1072.
12. Hammar S. P. Immunohistology of Lung and Pleural Neoplasms. In: Dabbs D. J., editor. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
13. Костерина Н.Е., Гринберг Л.М. Патоморфология мелкоклеточного рака легкого по данным биопсий бронхов (гистологические и цитологические сопоставления). *Уральский медицинский журнал* 2012; 13 (105): 83-87.

Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Семенова А.Б.

Сосуды и лимфоцитарный инфильтрат как компоненты микроокружения опухоли при местнораспространенном раке гортани

1 - ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; 2 - ГБУЗ «ЧОКОД» г. Челябинск

Shamanova A.Y., Kazachkov E.L., Semenova A.B.

Vessels and lymphocytic infiltrate as components of the microenvironment of tumor with locally advanced laryngeal cancer

Резюме

В статье приводятся результаты патоморфологического исследования сосудистого и лимфоцитарного компонентов параканкротической зоны местнораспространенного рака гортани высокой степени дифференцировки различных клинических стадий. Изучены качественно-количественные характеристики лимфоцитарного воспалительного инфильтрата и микроциркуляторного русла, проведена оценка связи компонентов микроокружения опухоли с ее клинической стадией. Высказано предположение о влиянии опухолей поздних клинических стадий на активную ответную реакцию компонентов микроокружения.

Ключевые слова: рак гортани, лимфоциты, сосуды, параканкротическая зона, микроокружение опухоли

Summary

These objective criteria of malignancy of tumors as the degree of differentiation of the tumor, histological type and severity of lymphoplasmacytic infiltration stroma, along with clinical and anatomical factors (localization and stage of the process), determine the results of the treatment and prognosis of the disease. Strict consistency epithelial-stromal relationship as the most important biological feature of cancer progression, defines special theoretical and applied importance of a comprehensive morphological evaluation of parenchyma and stromal tumor. Along with this, the area around the tumor, acting as a direct microenvironment of tumor with qualitative and quantitative features of the components, remains poorly known, and the question of possible participation in the course and progression of the tumor process, remains open.

Key words: cancer of the larynx, lymphocytes, vessels, area around the tumor, the tumor microenvironment

Введение

Известны механизмы противоопухолевой резистентности, клеточные и гуморальные факторы защиты [1]. На сегодняшний день имеется достаточно большое количество научных работ, посвященных изучению взаимодействия организма и опухоли, которая растет вопреки имеющемуся иммунному ответу на неё. Несмотря на это, углубленное изучение роли и значения противоопухолевой защиты в возникновении и развитии рака занимает одно из ведущих направлений в современной иммунологии, наряду с иммунодиагностикой, иммунопрофилактикой и иммунотерапией [2]. Строгое постоянство эпителиально-стромальных взаимоотношений, как важнейшая биологическая особенность раковой прогрессии, определяет особую теоретическую и прикладную значимость комплексной морфологической оценки паренхимы и стромы опухоли [3,4]. Наряду с этим, параканкротическая зона, выступая как непосредственное микроокружение опухоли с качественно-количественными

особенностями компонентов, остается малоизученной, а вопрос о возможном участии в течении и прогрессии опухолевого процесса, остается открытым. Особое значение сегодня придается исследованию системы гемомикроциркуляции и процессов ангиогенеза в новообразовании, равно как и изучению выраженности и качественного состава воспалительной инфильтрации в зоне демаркации [5]. Известно [6], что у онкологических больных рост злокачественных новообразований сопровождается снижением количества естественных киллеров, Т-хелперов и увеличением Т-супрессоров.

Ранее нами установлено, что в зависимости от степени дифференцировки опухоли её микроокружение при местнораспространенных плоскоклеточных карциномах гортани (T1-3N0M0) разнообразно по составу и клеточной плотности [7]. Необходимость детализации микроокружения РГ и выявления качественно-количественных характеристик лимфоцитарного компонента параканкротической зоны с оценкой плотности распределения микро-

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования CD4- CD7- CD8- CD56-позитивных лимфоцитов.

	T ₁ N ₀ M ₀ I стадия n=8	T ₂ N ₀ M ₀ II стадия n=9	T ₃ N ₀ M ₀ III стадия n=10
CD4-позитивные лимфоциты	40,4±3,4	43,4±2,6	87,2±3,3 □
CD7-позитивные лимфоциты	33,3±2,1	35,1±2,7	80,1±2,4 □
CD8-позитивные лимфоциты	30,2±4,4	60,4±2,8	83,5±2,2 □
CD56-позитивные лимфоциты	25,7±1,8	28,3±4,2	31,2±2,6

Примечание: n - число пациентов,

□ □ □ - достоверность различий между группами III и II соответственно, p<0,05.

Подсчет CD4- CD7- CD8- CD56-позитивных лимфоцитов проводился на 300 клеток воспалительного инфильтрата параканкротической зоны в местнораспространенных РГ высокой степени дифференцировки (G1).

циркуляторного русла (МЦР) в местнораспространенных плоскоклеточных карциномах гортани (T1-3N0M0) высокой степени дифференцировки (G1) и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Проведено гистологическое, иммуногистохимическое исследование операционного опухолевого материала, полученного в процессе хирургического лечения (ларингэктомия) без предшествующей лучевой терапии пациентов ГБУЗ «ЧОКОД» за период 2013–2014 гг. Среди больных было 23 мужчин и 4 женщины (всего 27 больных). Средний возраст мужчин составил 54,7±3,4 лет, женщин — 50,7±2,5. Ранее при предоперационном исследовании биопсийного материала у этого контингента больных была верифицирована плоскоклеточная ороговевающая карцинома гортани высокой степени дифференцировки (G1). Обзорная микроскопия проводилась в окраске гематоксилином и эозином, сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) параканкротической зоны выявляли иммуногистохимически с помощью моноклональных антител (МКАТ) (Dako, Дания) к CD34 (CloneQBEnd 10). Иммунофенотипирование клеток параканкротического инфильтрата вокруг сосудов осуществлялось с помощью МКАТ (Dako, Дания) к CD4 (clone 4B12), CD7 (clone CBS.37), CD8 (clone C8/144B), CD56 (clone 123C3), CD20 (clone L26). Иммуногистохимическое исследование проведено на Autostainer Plus (Dako). Обработка материала выполнена с использованием Target Retrieval Solution в PT Link (Dako) при условиях 97°C, 20 мин. Наблюдения были разделены на три группы в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса. Первую группу составили случаи местнораспространенного рака гортани I клинической стадии (T1N0M0) — 8 случаев (30%), во вторую вошли случаи II клинической стадии (T2N0M0) — 9 (33%), в третью случаи III клинической стадии (T3N0M0) — 10 (37%).

Особенности инфильтрации лимфоцитами и сосудистого компонента параканкротической зоны оценивались нами с использованием микроскопа Leica с учетом нескольких полей зрения перитуморозного инфильтрата при увеличении микроскопа 10x40 с подсчетом на 300 клеток

инфильтрата. Микроциркуляторное русло параканкротической зоны (МЦР) при раке гортани (РГ) различных клинических стадий оценивался иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител к CD34 (CloneQBEnd 10) (рис.1-6). Осуществляли микрофотографирование. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0, программы Microsoft Office Excel. Для обнаружения различий в количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Достоверность различий выявляли при p<0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке клеточного состава демаркационного воспалительного инфильтрата вокруг опухоли нами установлено, что в параканкротической зоне в полиморфноклеточном окружении преобладали В-лимфоциты (CD20-позитивные), иногда с тенденцией к образованию фолликулоподобных структур без герминативных центров. Плотность клеточного инфильтрата в плоскоклеточных карциномах в непосредственной близости к опухолевой ткани определялась нами как высокая и прямо пропорционально уменьшалась по ходу удаления от опухолевых разрастаний. При иммуногистохимическом исследовании лимфоцитарного компонента параканкротического инфильтрата установлено, что с изменением клинической стадии опухолевого процесса (от I к III клинической стадии) количество CD4- и CD7-позитивных лимфоцитов увеличивалось, причём наблюдалась выраженная диффузно-очаговая инфильтрация этими клетками не только параканкротической зоны, но и стромы самой опухоли. Наряду с этим, клеточная плотность CD8- и CD56-лимфоцитов была выше при III клинической стадии, однако уже без тенденции к распространению Т-клеточного инфильтрата в строму новообразования. Вокруг сосудов МЦР параканкротической зоны, иногда с тенденцией к образованию периваскулярных муфт, располагаются цитотоксические Т-лимфоциты (CD8-позитивные клетки), естественные киллеры (CD56-позитивные) в большей степени при II и III клинических стадиях (табл. 1). Распределение артериол, капилляров и венул в параканкротической зоне характеризуется преимуще-

ственным расположением их на границе с опухолью, наличием мелких сосудистых сетей на более ранних клинических стадиях опухолевого процесса, и более петлистых широкопросветных густых сетей при III клинической стадии (рис. 1-6 - рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.). Представленные микрофотографии сделаны при увеличении микроскопа 10x10 с целью наглядно отразить параканкрозную и опухолевую зоны.

Заключение

Обнаружена взаимосвязь размера опухоли (клинической стадии) с плотностью МЦР в параканкрозной зоне, а также с интенсивностью и плотностью лимфоцитарной инфильтрации. Не найдено достоверных различий в количестве CD4- CD7-позитивных лимфоцитов при I и II клинической стадии РГ высокой степени дифференцировки (G1).

Нами установлена прямая зависимость между интенсивностью (характером) изменений в параканкрозной зоне и вариантом клинической стадии РГ: чем менее распространен опухолевый процесс (начальные клинические стадии РГ), тем слабее выраженность диффузно-очаговой лимфоцитарной инфильтрации с тенденцией преобладающей локализации элементов инфильтрата на границе между клетками новообразования и параканкрозной зоной. С изменением клинической стадии от I к III определяется увеличение клеточной плотности лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухолевого узла с миграцией Т-клеток хелперов на границу параканкрозной зоны и опухоли, с проникновением данных клеток

в строму новообразования. Вместе с тем, Т-клетки цитотоксические и естественные киллеры группируются преимущественно на границе с опухолью, формируя очаги, «гнездные» скопления с минимальной тенденцией к проникновению в пласты опухолевых клеток.

Начальная клиническая стадия плоскоклеточной ороговевающей карциномы гортани характеризуется наличием в параканкрозной зоне тонких, слабопетлистых артериоло-венулярных сосудистых сетей с точечными мелкими просветами. Сосуды МЦР локализуются преимущественно на границе опухоли и параканкрозной зоны. На более поздних клинических стадиях местно распространенного рака гортани (II и III стадия) наблюдается увеличение плотности сосудов МЦР в зоне демаркации, диаметра их просветов, а также наличием вокруг сосудов, иногда с тенденцией к образованию периваскулярных муфт, цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8-позитивные клетки), естественных киллеров (CD56-позитивные лимфоциты). ■

Шаманова А.Ю., врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД», заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Казачков Е.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Семенова А.Б., к.м.н., зав. лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Шаманова Анна Юрьевна, врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД», адрес для переписки: 454082, г. Челябинск, ул. Блюхера 42, тел. (351)232-78-55, e-mail: anna-sha@bk.ru.

Литература:

1. Новицкий, В.В. Патологическая физиология / В.В. Новицкий, Е.Д. Гольдберг, О.И. Уразова. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2009. - Т.1. - гл. 13.
2. Абелев, Г.И. Иммунология опухолей человека / Г.И. Абелев // Природа. - 2000. - ц2. - 20-25 с.
3. Аничков, Н.М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов. - СПб: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004. - 224 с.
4. Данилова, И.А. Морфологические особенности паренхиматозного компонента основных гистологических форм рака желудка / И.А. Данилова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2011. - ц1. - 8-13 с.
5. Крючков, А. Н. Неоангиогенез и плотность сети микрососудов в раке молочной железы / А. Н. Крючков, Г. Г. Фрейнд // Архив патологии. - 2008. - 70 (1). - 62-5 с.
6. Тупицын, Н.Н. Иммунофенотип рака молочной железы. Рак молочной железы / под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. - М.: РАМН, 2005. - 174-197 с.
7. Казачков, Е.Л. Особенности лимфоцитарного состава микроокружения опухоли при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортани различных степеней дифференцировки / Е.Л. Казачков, А.Ю. Шаманова, А.Б. Семенова // Материалы научно-практической патологоанатомической конференции Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов, России и СНГ, посвященной 30-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро. - Челябинск, 2014. - 33-35 с.

Спирин А.В., Гринберг Л.М., Игнатова К.Ю.

Феномен мегакариоцитоза легких в практике морфолога: факты и концепции

Кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г.Екатеринбург

Spirin A.V., Grinberg L.M., Ignatova K.Y.

The phenomenon of the pulmonary megakaryocytosis in the practice of the morphologist: facts and concepts

Резюме

Феномен мегакариоцитоза лёгких известен давно, описан при многих патологических процессах и имеет разные объяснения. Однако его диагностическая значимость для морфологов до настоящего времени остаётся неопределённой. В представленной работе авторы изучали феномен мегакариоцитоза лёгких на аутопсийном материале при различных критических состояниях (КС). В гистологических препаратах лёгких определяли количество мегакариоцитов (МК) в 25 полях зрения ($\times 400$) в каждом срезе. Полученные данные подвергали статистическому анализу. В основной группе среднее количество МК составило $12,9 \pm 1,0$; в контрольной $-1,5 \pm 0,3$. Статистически значимая связь между выраженностью мегакариоцитоза лёгких и триггерным фактором КС не выявлена. Результаты исследования показали, что мегакариоцитоз лёгких специфичен для КС. В свете современных представлений о патогенезе КС, феномен мегакариоцитоза лёгких может рассматриваться в качестве интегрального диагностического маркера любого КС.

Ключевые слова: мегакариоцитоз лёгких, патологическая анатомия, критическое состояние

Summary

The phenomenon of the pulmonary megakaryocytosis has long been known, are described in many pathological processes and has different explanations. However, its diagnostics significance for morphologists to date remains uncertain. In the present work the authors studied the phenomenon of the pulmonary megakaryocytosis at autopsy material at various critical conditions (CC). In histological preparations of the lungs was determined by the number of megakaryocytes (MK) in 25 fields of view ($\times 400$) in each slice. The obtained data were subjected to statistical analysis. In the main group the average number of MK was $12,9 \pm 1,0$; in the control $-1,5 \pm 0,3$. A statistically significant relationship between the severity of the pulmonary megakaryocytosis and trigger factor CC is not revealed. The results showed that pulmonary megakaryocytosis is specific for CC. According to modern concepts about the pathogenesis of CC, the phenomenon of the pulmonary megakaryocytosis may be considered as an integral diagnostic marker of any CC.

Keywords: pulmonary megakaryocytosis, pathological anatomy, critical condition

Введение

Мегакариоциты (МК) – клетки костного мозга, основным физиологическим назначением которых является тромбоцитогенез [1-3]. Впервые МК в костном мозге описал Howell W.H. в 1890-м году, а Wright J.H. (1906, 1910) показал, что они являются родительскими клетками для тромбоцитов. Среди клеток мегакариоцитарной линии выделяют клетки четырех последовательных стадий созревания: мегакариобласты (I стадия), промегакариоциты (II стадия), зрелые гранулярные мегакариоциты (III стадия) и зрелые МК, продуцирующие кровяные пластинки, – тромбоцитогенные МК (IV стадия). Диаметр зрелого МК составляет 50-100 мкм. Большие размеры клеток обусловлены повышенным содержанием в

них ДНК – полиплоидией. Размер МК, полиплоидия и степень зрелости тесно связаны между собой. Так, 80% МК с низкой плоидностью (4N-8N) являются молодыми, незрелыми клетками и наоборот – 95% тромбоцитогенных МК имеют плоидность 16N-32N [4]. Тромбоцитогенные МК локализуются в костном мозге на поверхности синусоидного эндотелия. Часть их цитоплазматических отростков на 1-2 мкм проникает в просвет синусоида костного мозга через так называемые фенестры эндотелия и фиксирует МК на эндотелии, выполняя функцию «якоря». Вторая часть отростков, представленных цитоплазматическими лентами до 120 мкм в длину и числом 6-8, проникает через фенестры эндотелия в просвет синусоида костного мозга. Эти отростки называются про-

тромбоцитами. В просвете синусоида происходит высвобождение тромбоцитов в циркулирующую кровь путём отшнуровки участков цитоплазмы МК, содержащих набор органелл, обеспечивающих жизненный цикл тромбоцитов. Оставшиеся «голые» мегакариоцитарные ядра фагоцитируются макрофагами. Таким способом в костном мозге об-разуется большая часть кровяных пластинок. Один МК может образовывать до 5000 тромбоцитов. Однако жизненный цикл МК не ограничивается пределами костного мозга. Впервые на возможность наблюдать эти клетки в крови указали Nägeli O. и Oelhafen H. (1914). В дальнейшем гипотеза миграции клеток мегакариоцитарного ряда из кроветворной ткани в циркулирующую кровь была неоднократно подтверждена, в том числе – с помощью микрокиносъемки (Kinosita R., Ohno S., 1961) и электронной микроскопии (Tavassoli M., Aoki M., 1989). В настоящее время МК признаны нормальной составной частью форменных элементов крови и поэтому их обнаружение в циркуляции не рассматривается как признак какого-либо заболевания.

Помимо периферической крови МК могут быть обнаружены в различных органах. Первым, кто отметил их наличие в органах, был Muller. Bunting C.H. (1911) при исследовании костного мозга и лёгких в 11 наблюдениях болезни Ходжкина, обнаружил ядра МК в капиллярах лёгких во всех случаях и в 3 из 5 изученных случаев отмечал увеличение количества МК в костном мозге. Medlar E.M. и Sasano K.T. (1931) наблюдали большое количество МК в лёгких при активном туберкулёзе, а Downey H. и Nordland M. (1939) – в коре надпочечников и окружающей их жировой клетчатке в случае миелоидного лейкоза. Obrison J.L. и Laipply T.C. (1945) сообщили о случае лобарной пневмонии с наличием большого количества МК в лёгких и многих других органах. Brill R., Halpern M.M. (1948) при исследовании 50 аутопсий обнаружили МК в лёгких во всех случаях, в селезёнке – в 62% наблюдений, в почках – в 36%, в печени – в 34% и в сердце – в 13 % [5]. Они также выявили прямую корреляцию между концентрацией МК в лёгких и их появлением в других органах, объяснив этот факт частичной фильтрацией МК в микроциркуляторном русле лёгких. Этими же авторами было отмечено, что в нормальных условиях МК циркулируют в крови в малом количестве. Во всех приведённых наблюдениях исследования проводились на аутопсийном материале в случаях смерти больных от разнообразной патологии. Распределение МК в различных органах в норме изучали Smith E.B. и Butcher J. (1952). При исследовании аутопсийного материала в случаях внезапной смерти авторы обнаружили МК в следующих органах со следующей частотой: лёгкие – 88%, селезёнка – 90%, почки – 35%, печень – 24% и сердце – 16% из 79 вскрытий [6]. При этом количество МК в гистологических препаратах лёгких у внезапно погибших людей составляло в среднем 5,1/см², в селезёнке – 3,5/см², в почках – 2,2/см², в печени – 1,2 см² и в сердце – 1,0/см². Большая часть МК была представлена «голыми» ядрами, то есть МК, потерявшими свою цитоплазму в процессе образования тромбоцитов. Этими же авторами было отмечено, что

количество МК, выявляемых в лёгких и других органах больных, умерших от различных заболеваний, значительно выше, чем у здоровых лиц. Так, в группе умерших от заболеваний МК в лёгких наблюдали в 100% случаев, их среднее количество достигало 14,2/см². Таким образом, было установлено, что лёгкие являются органом с наиболее частой локализацией МК.

Впервые МК в капиллярах альвеолярных перегородок описал Aschoff L. в 1893-м году у больных пневмонией [7], чем привлёк исследователей к проблеме мегакариоцитоза лёгких. Им было высказано предположение, что эти клетки мигрируют из костного мозга под действием хемотаксической стимуляции и застревают в лёгочных капиллярах. Несколько лет спустя Foa (1899) высказал предположение, что локализация МК в лёгких – нормальное, физиологическое явление. Дискуссия относительно происхождения лёгочных МК разгорелась в 1937-м году, когда Howell W.H. и Donahue D.D. показали, что артериальная кровь содержит значительно большее количество тромбоцитов, чем венозная. Авторы высказали предположение, что разницу составляют тромбоциты, образовавшиеся в лёгких *de novo* и находящиеся в лёгочной циркуляции. Эта точка зрения была вскоре оспорена, однако работа привлекла внимание исследователей к проблеме мегакариоцитоза лёгких.

Экспериментальная работа, выполненная Kaufman R.M. et al. (1965) на собаках, подтвердила, что источником МК является костный мозг и что они в норме мигрируют в лёгкие через лёгочный кровоток [8]. Исходя из подсчёта среднего числа МК, количества тромбоцитов, которые могли образоваться из них, и продолжительности жизни тромбоцита, эти авторы предположили, что все МК в конечном счёте мигрируют в лёгкие и там могут быть источником для образования трети циркулирующих тромбоцитов. В настоящее время значение лёгких для тромбоцитарного гомеостаза подтверждено непосредственным наблюдением образования тромбоцитов из МК в лёгочных капиллярах посредством электронного микроскопа [9]. При этом установлено, что количество тромбоцитов, образующихся в лёгких, может достигать 7-17 % от общей массы тромбоцитов в крови.

В литературе имеются многочисленные публикации, авторы которых сообщают о наличии МК в лёгких не только в норме [8,10], но и при различных патологических процессах. Так, МК обнаруживают в лёгких в повышенном количестве при острых инфекциях, атеросклерозе, тромбоэмболической болезни, внутрисосудистом свёртывании крови, инфаркте миокарда, поражениях печени, шоке и респираторных заболеваниях, отмечена прямая зависимость между повышением количества МК и наличием онкопатологии [7; 10-19]. Существуют различные объяснения данного феномена: как проявление гиперкоагуляционного синдрома [13], как проявление диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови [12], как следствие тромбоцитопении [18]. Многие исследователи связывают его с массивной кровопотерей [12,13]. По мнению Smith E.B., Butcher J. (1952) лёгочный мегакариоцитоз аналогичен лейкомоидной реакции и мо-

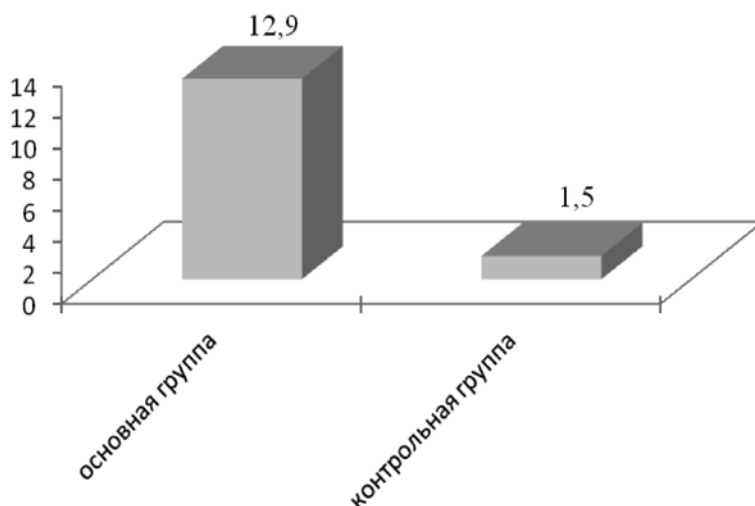


Рисунок 1. Количество МК в лёгких при критических состояниях

жет рассматриваться как проявление агонального состояния. В последние годы появились публикации о связи данного феномена с острым повреждением лёгких (ОПЛ) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [14,19-22]. Основная гипотеза связывает повышение количества МК в лёгких с усиленным тромбоцитопозом в результате повышенного потребления тромбоцитов. Развивающаяся при этом тромбоцитопения выступает в качестве триггерного фактора, запускающего «аварийный» выброс МК из костного мозга в кровоток с последующим «застреванием» их в просвете капилляров альвеолярных перегородок. Этот феномен получил в литературе название «мегакариоцитарная эмболия» [18].

Тем не менее, несмотря на большой объём полученного к настоящему времени фактического материала, многие аспекты данного феномена остаются до конца не изученными, в том числе связанные с патологией критических состояний (КС). Хотя в литературе имеются указания на феномен мегакариоцитоза лёгких при отдельных КС (кровопотеря, шок, ОПЛ/ОРДС и т.д.), однако обобщающих работ, посвящённых системному изучению данного феномена с позиций современных представлений о патогенезе КС, в доступной литературе нами не обнаружено. Последний аспект проблемы представляется весьма актуальным в связи с выделением КС в самостоятельный раздел медицины – медицины критических состояний.

Целью настоящего исследования стало изучение феномена мегакариоцитоза лёгких при КС.

Материалы и методы

Исследование выполнено на материале патологоанатомических вскрытий, произведённых в прокуратуре МБУ «ЦГКБ № 1 Октябрьского района» г. Екатеринбурга (зав. – к.м.н. А.В. Спириин) в 2007-2013 гг.

Основную группу составил 31 летальный случай от заболеваний, протекавших с развитием КС: кровопотеря (n=8), сепсис (n=7), аспирация (n=7), пневмония (n=7), перитонит (n=2). Под КС понимали состояние больного, при котором расстройства деятельности отдельных

систем и органов не могут спонтанно корригироваться путём саморегуляции и требуют частичной или полной специальной коррекции [23,24]. В качестве критериев включения в группу использовали следующие: необходимость в коррекции функции жизненно важных органов и наличие морфологических проявлений полиорганной недостаточности в виде ОПЛ/ОРДС, ДВС-синдрома, некротической энтероколонопатии, очаговых некрозов в печени, почках, миокарде и т.д. [13,25].

Контрольную группу составил материал судебно-медицинских вскрытий в случаях смерти пострадавших «на месте» от насильственных причин (n=10).

Для оценки мегакариоцитоза лёгких применяли морфометрический анализ. В гистологических препаратах лёгких, окрашенных гематоксилином и эозином, подсчитывали количество МК в 25 полях зрения светового микроскопа при увеличении $\times 400$ в каждом из имеющихся срезов лёгкого [19]. Для этой цели использовали рутинную методику окраски гистологических препаратов гематоксилином и эозином, поскольку благодаря своим крупным размерам МК хорошо визуализируются в капиллярах альвеолярных перегородок при большом увеличении светового микроскопа [4]. Полученные количественные данные подвергали статистической обработке с применением основных методов вариационной статистики. Вычисляли среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий между распределением количественных признаков в группах использовали критерий Стьюдента и метод дисперсионного анализа. Достоверными считали результаты с вероятностью различия 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В основной группе количество МК в лёгких составило от 11 до 15 (среднее – $12,9 \pm 1,0$); в контрольной – от 2 до 3 (среднее – $1,5 \pm 0,3$) в 25 полях зрения (рис.1). В обеих группах МК в сосудах микроциркуляторного русла лёгких определяли преимущественно в виде голоядерных форм. Обнаружение зрелых МК имело казуистический характер (рис.2 - этот рисунок см. на специальной

Таблица 1. Количество мегакариоцитов в лёгких при различных КС

Критическое состояние	количество мегакариоцитов в 25 полях зрения ($\times 400$)			p
	M $\pm\sigma$	min	max	
Кровопотеря (n=8)	12,9 \pm 0,9	11	15	> 0,05
Сепсис (n=7)	13,9 \pm 0,5	13	15	
Аспирация (n=7)	13,5 \pm 0,9	12	15	
Пневмония (n=7)	12,0 \pm 1,4	11	13	
Перитонит (n=2)	13,5 \pm 0,5	13	14	

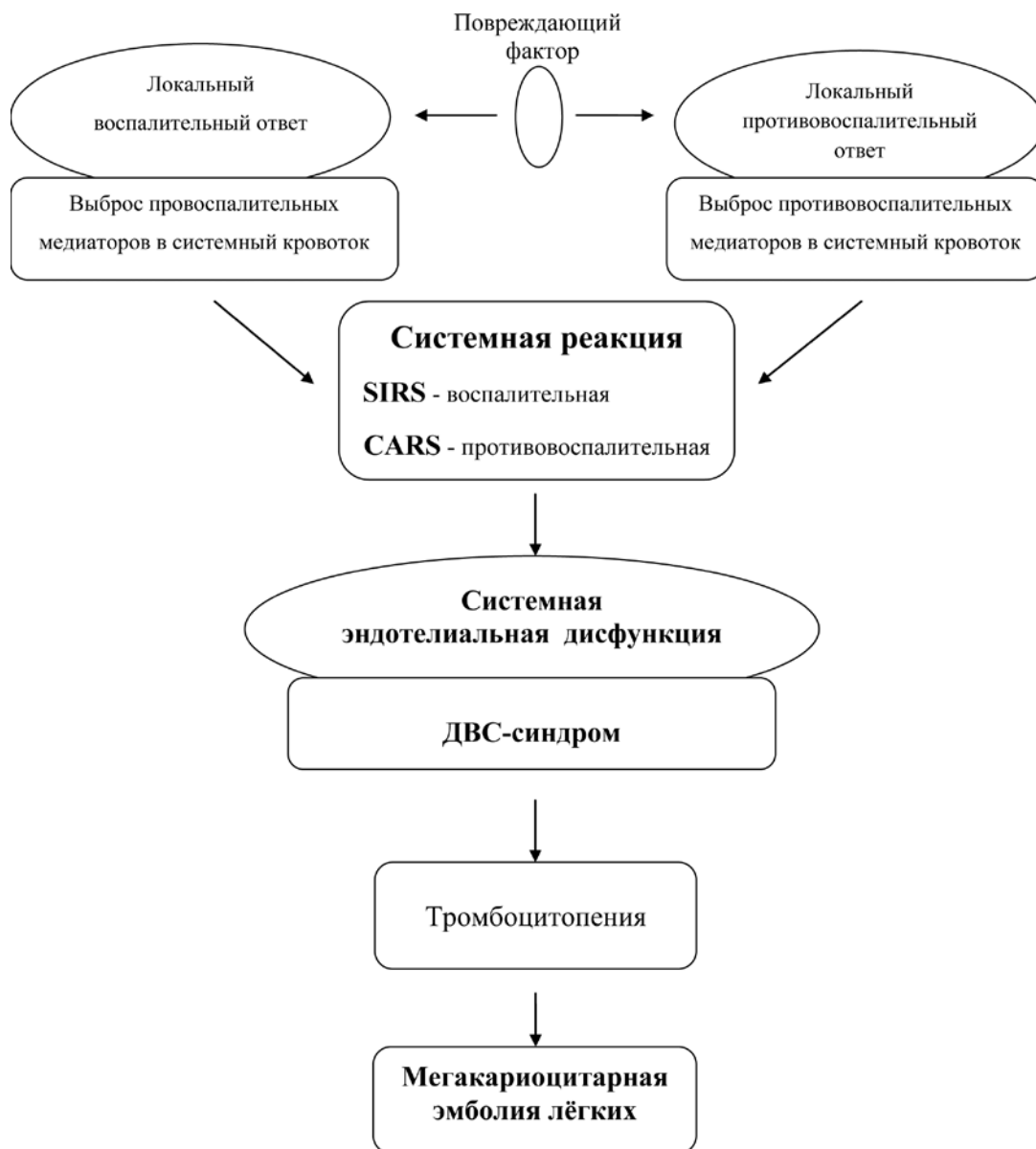


Рисунок 3. Схема патогенеза мегакариоцитоза лёгких

цветной вставке журнала - *прим. ред.*). Отсутствие цитоплазмы у МК с наличием только «голых» ядер свидетельствовало об активном тромбоцитогенезе, происходившем в лёгких в изучаемых случаях.

Значения контрольной группы принимали за норму. На наличие МК в лёгких в норме указывают многие авторы [6,10,19], однако сопоставление результатов пред-

ставляет определённые трудности из-за разных методик подсчёта МК (одни авторы подсчитывают количество МК в 1 см², другие – в 1 мл³, третьи – в разном количестве полей зрения микроскопа и при различном увеличении). Так, по данным Вазинной И.Р. (1987), МК в лёгких в норме обнаруживаются с частотой одна клетка на 29 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 250$, что создаёт

иллюзию их полного отсутствия [10]. Mandal R.V. et al. (2007) указывают на наличие в норме $3,0 \pm 1,0$ МК на 25 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ [19]. Эти данные близки полученным нами результатам. При патологических процессах количество МК в лёгких увеличивается и поэтому они становятся хорошо заметными. Так, о мегакарицитозе можно говорить в тех случаях, когда одна клетка визуализируется не реже, чем в 5-6 полях зрения, то есть, когда общее количество МК в сосудистом русле лёгких возрастает в 5-6 раз. При выраженном мегакарицитозе один МК может встречаться практически в каждом поле зрения [10]. Нами выраженный мегакарицитоз лёгких выявлен при развитии любого КС независимо от вызвавшей его причины: увеличение количества МК отмечено в 8,6 раз по сравнению с нормой. При статистическом анализе достоверность различия между количеством МК в группах составила более 95% ($p < 0,05$). Среднее количество МК в лёгких при сепсисе составило $13,9 \pm 0,5$ (13-15), аспирации – $13,5 \pm 0,9$ (12-15), перитоните – $13,5 \pm 0,5$ (13-14), кровопотере – $12,9 \pm 0,9$ (11-15), пневмонии – $12,0 \pm 1,4$ (11-13) в 25 полях зрения (табл. 1). Наиболее высокие значения мегакарицитоза лёгких выявлены при сепсисе, аспирации и перитоните и несколько меньшие – при массивной кровопотере и пневмонии. Однако при статистическом анализе достоверное различие между перечисленными группами КС отсутствовало ($p > 0,05$).

С позиции современных знаний о КС полученные нами данные на-ходят следующее объяснение. Патогенетической основой любого КС являются системные синдромы, включающие синдром системной воспалительной реакции (ССБР - SIRS), синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром), тромбофилии (генетически детерминированные и приобретённые) и метаболический синдром [26].

Среди системных синдромов к настоящему времени достаточно хорошо изучены ССБР и ДВС-синдром, рассматривающиеся в качестве патогенетической основы любого критического, терминального и постреанимационного состояния [24-26].

Под ССБР (SIRS) понимают системную реакцию организма на воз-действие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.). Важнейшим звеном патогенеза ССБР является повреждение сосудистого эндотелия вследствие неконтролируемого выброса в системный кровоток провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводящее к формированию системной эндотелиальной дисфункции (рис.3). Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе системного ответа на воспаление. Под ней понимают генерализованное нарушение всех функций

эндотелия, сопровождающееся нарушением регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и провоспалительной активности эндотелиального слоя. Являясь одной из основных мишеней для цитокинов, эндотелиальные клетки сами вырабатывают широкий спектр цитокинов, факторов роста, вазоактивных медиаторов. В результате повреждения эндотелия развивается каскад патологических процессов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза. Избыточная продукция тромбина, фактора Ха, комплекса TF – VIIa, клеточных молекул адгезии способствует запуску ДВС-синдрома, характеризующегося гиперактивацией всей системы гемостаза, включая прокоагулянтное и тромбоцитарное звено. Активация тромбоцитарного звена гемостаза, в свою очередь, сопровождается повышенным расходом тромбоцитов с развитием тромбоцитопении [26], которая стимулирует «аварийный» выброс МК из костного мозга в системный кровоток. Попадая в лёгкие, МК в силу своих больших размеров застревают в капиллярах альвеолярных перегородок, где и осуществляют выработку тромбоцитов посредством их отщуровки от цитоплазмы МК. Данный феномен получил название «мегакариотарная эмболия лёгких» [18].

Заключение

Таким образом, в свете современных представлений о патогенезе критических состояний мегакарицитоз лёгких следует рассматривать в качестве универсальной (стереотипной) реакции организма в ответ на любое критическое состояние независимо от вызвавшей его причины. В семиотическом плане он может выступать в качестве морфологического маркера ключевых патогенетических звеньев критического состояния – эндотелиальной дисфункции, диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови и тромбоцитопении. Необходимо дальнейшее изучение этого феномена, в том числе в параллели с изучением изменений, происходящих в костном мозге при развитии критического состояния. ■

Спирин А.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; *Гринберг Л.М.* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; *Игнатова К.Ю.* – ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Мин-здрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Спирин Алексей Васильевич, 620026 г. Екатеринбург, ул. Сони Морозовой, 203, 89122891154, e-mail: doktoraspirin@k66.ru

Литература:

1. Ермолаева Т.А., Пономаренко В.М., Головина О.Г. Система мегакарицит-тромбоцит. Вестник Российской Академии Медицинских наук 1996; 12: 34-43.
2. Patel S.R., Hartwig J.H., Italiano J.E. Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. J Clin Invest. 2005; 115(12): 3348-54.

3. Sun L., Hwang W.Y., Aw S.E. Biological characteristics of megakaryocytes: specific lineage commitment and associated disorders. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006; 38(11): 1821-6.
4. Levine R.F., Hazzard K.C., Lamberg J.D. The significance of megakaryocytes size. *Blood* 1982; 60(5): 1122-31.
5. Brill R., Halpern M.M. The frequency of megakaryocytes in autopsy sections. *Blood* 1948; 3(3): 286-91.
6. Smith E.B., Butcher J. The incidence, distribution and significance of megakaryocytes in normal and diseased human tissue. *Blood* 1952; 7:214.
7. Aschoff L. Beber capilldere embolien von riesenkernhaltigen. Zellen. *Virch Arch (Path Anat)* 1893; 134:11-24.
8. Kaufman R.M., Airo R., Pollack S., Crosby W.H. Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung. *Blood* 1965; 26(6): 720-31.
9. Zucker-Franklin D., Philipp C.S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept. *Am J Pathol.* 2000; 157(1): 69-74.
10. Вазина И.Р. Способ посмертной диагностики ожогового и травматического шока: методические рекомендации. Горький; 1987.
11. Есипова И.К., Харченко Н.М., Владимирцева А.Л., Бойкова С.П. К патологической анатомии шокового легкого. *Арх пат.* 1982; 8: 43-7.
12. Ожиганова И.Н. Патоморфология острой дыхательной недостаточности при шоках различной этиологии: методические рекомендации. Новокузнецк; 1983.
13. Тимофеев И.В. Патология лечения: руководство для врачей. СПб: Северо-Запад; 1999.
14. Спиринов А.В. Патоморфология респираторного дистресс – синдрома взрослых, ассоциированного с беременностью [диссертация]. Челябинск; 2008; 1-178.
15. Kumar N.B., Naylor B. Megakaryocytes in pleural and peritoneal fluids: prevalence, significance, morphology, and cytohistological correlation. *J Clin Pathol.* 1980; 33(12):1153-9.
16. Sharma G.K., Talbot I.C. Pulmonary megakaryocytes: «missing link» between cardiovascular and respiratory disease? *J Clin Pathol.* 1986; 39(9): 969-76.
17. Soares F.A. Increased numbers of pulmonary megakaryocytes in patients with arterial pulmonary tumour embolism and with lung metastases seen at necropsy. *J Clin Pathol.* 1992; 45(2): 140-2.
18. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: факты и концепции. М.: Медицина; 1989.
19. Mandal R.V., Mark E.J., Kradin R.L. Megakaryocytes and platelet homeostasis in diffuse alveolar damage. *Exp Mol Pathol.* 2007; 83(3): 327-31.
20. Schultz M.J., Haitzma J.J., Zhang H., Slutsky A.S. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia – a review. *Crit Care Med.* 2006; 34(3): 871-7.
21. Xiao da W., Yang M., Yang J., Hon K.L., Fok F.T. Lung damage may induce thrombocytopenia. *Platelets* 2006; 17(5): 347-9.
22. Hofstra J.J., Juffermans N.P., Schultz M.J., Zweers M.M. Pulmonary coagulopathy as a new target in lung injury – a review of available pre-clinical models. *Curr Med Chem.* 2008; 15(6): 588-95.
23. Рябов Г.А. Критические состояния в хирургии. М.: Медицина; 1979.
24. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
25. Спиринов А.В. Общая патология критических, терминальных и постреспираторных состояний. *Медицинский вестник Башкортостана* 2014; 5(9): 127-31.
26. Макария А.Д., редактор. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010.

Сычугов Г.В.¹, Казачков Е.Л.¹, Азизова Т.В.², Теплякова О.В.², Ревина В.С.²

Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства

1 – ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск; 2 – ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, г. Озерск, Челябинская область

Sychugov G. V., Kazachkov E. L., Azizova T. V., Teplyakova O. V., Revina V. S.

Immunomorphological characteristics of pneumofibrosis at workers of plutonium manufacture

Резюме

Цель работы – сравнительный морфологический анализ пневмофиброза у работников, подвергшихся профессиональному облучению. Изучены морфологические особенности пневмофиброза на аутопсийном материале 125 работников ядерного предприятия ПО «Маяк», с учетом суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения и продолжительности облучения. Показано, что прослеживается четкая связь между внутренним альфа-облучением от инкорпорированного плутония и особым типом пневмофиброза. Данный тип пневмофиброза отличается от пневмофиброза, возникающего в исходе хронической обструктивной болезни легких и застойной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: плутониевый пневмофиброз, структура коллагена

Summary

The purpose of this work was to perform – the comparative morphological analysis of pneumofibrosis in workers with occupational exposure. We investigated morphological characteristics of pneumofibrosis based on autopsy material taken from 125 Mayak worker taking total absorbed dose from internal alpha-radiation and duration of irradiation into account. There is a clear link between internal alpha-radiation from incorporated plutonium and specific type of pneumofibrosis. This type of pneumofibrosis differs from pneumofibrosis in terms of chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure.

Key words: plutonium pneumofibrosis, pattern of collagen

Введение

Согласно данным многочисленных исследований отечественных и за-рубежных авторов, ионизирующее излучение оказывает повреждающее действие на морфо-функциональное состояние многих органов и систем. Необходимость изучения влияния ионизирующего излучения на организм человека вызвана существенным увеличением контингентов, подвергающихся профессиональному, техногенному и медицинскому облучению. Органы дыхания одна из систем, через которую радиоактивные аэрозоли поступают в организм человека [1-2].

Остаются пока спорными и недостаточно изученными вопросы, касающиеся заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в ко-гортах лиц, подвергшихся внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного плутония, а также характеристика морфологических и патогенетических особенностей хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни, фиброзирующего альвеолита, радиационного

фиброза легких, предраковых и дисрегенераторных процессов в бронхиальном и альвеолярном эпителии и рака легкого [3].

Попадая в бронхи и легкие, «горячие частицы» (плутоний) вызывают локальное поражение тканей за счет внутреннего облучения. Такое облучение действует долго, но оно скрыто, его трудно измерить [4]. Спонтанный распад плутония сопровождается выбросом альфа-частицы, ее пробег в мягких тканях равен примерно 25 мкм [5]. При попадании в легкое пылинки плутония со временем обрастает коркой плотной ткани. Плутониевый пневмосклероз внешне сходен с другими профессиональными пневмокониозами: асбестозом, бериллиозом и др., но механизм его развития другой.

Детальное исследование аутопсийных тканей умерших работников ПО «Маяк», подвергавшихся внутреннему облучению, показало, что «горячие частицы» от инкорпорированного плутония неравномерно распределяются в ткани легкого [6]. Плутоний мало растворим в

биологической среде, и концентрируется в органах основного депонирования (легкие, печень, скелет). Это проявляется в стабилизации впервые установленных диагнозов (плутониевый фиброз во времени почти не прогрессирует). Заболевание становится заметным спустя значительный скрытый период – до 10 лет после начала контакта с радиоактивными аэрозолями плутония. По мнению некоторых авторов, фиброзные оболочки предохраняют от облучения более чувствительные клетки, снижая тем самым риск канцерогенеза от внутреннего облучения [4].

Частота плутониевого пневмофиброза среди работников, подвергшихся внутреннему альфа-облучению, значительно выше (17,5%), чем среди лиц, не подвергавшихся внутреннему облучению (7,2%), $p < 0,01$. По данным Newman L.S. [7] плутоний может вызвать фиброз легких у человека при внутреннем альфа-облучении в поглощенной дозе не менее 10 Зв. В экспериментах на животных получены данные, подтверждающие генетический дефект в развитии плутониевого пневмофиброза, сохраняющийся у потомства экспериментальных животных [8].

Показано, что риск развития рака легких зависит от накопленной дозы внутреннего альфа-облучения, независимо от изотопа плутония, а риск развития фиброза легких зависит как от накопленной дозы облучения, так и от изотопа [9,10].

В экспериментах на животных моделях и у человека отмечается разница в изменениях системы клеточного обновления при интерстициальном легочном фиброзе в периферийных областях легкого легочных опухолях. TUNEL-анализ показал повышение уровня апоптоза в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева, опухолевых клетках в альвеолах и лимфатических узлах животных, но не в случае человека. В то же время, как у экспериментальных животных, так и у человека выявлены статистически значимые изменения в экспрессии Fas-лиганда (FASLG), белка В-клеточной лимфомы 2 (BCL2), и каспазы 3 (CASP3). Результаты исследования показали, что FASLG, BCL2, CASP3 и апоптоз играют значимую роль в воспалительных, фиброзных и канцерогенных эф-

фектах при пролонгированном облучении от инкорпорированного плутония [11].

Цель исследования – определение состава стромы и паренхимы ткани легкого и оценка роли стромально-паренхиматозных взаимоотношений в развитии пневмофиброза у работников, подвергшихся профессиональному облучению.

Материал и методы

Нами изучены морфологические особенности пневмофиброза на аутопсийном материале 125 работников ядерного предприятия ПО «Маяк», с учетом суммарной поглощенной дозы внутреннего альфа-облучения и продолжительности облучения. Материал исследования составили 3 группы биологических образцов ткани легкого (парафиновые блоки). 1-ую группу составили биологические образцы 56 работников с диагнозом плутониевого пневмофиброза (239PuПФ), во 2-ую группу вошли 34 случая пневмофиброза другого генеза (в исходе хронических воспалительных заболеваний легких) (ПФДГ); в 3-ю группу – 35 случаев без легочной патологии (БЛП).

С целью проведения обзорной микроскопии материала образцы ткани легкого окрашивали гематоксилином и эозином. Для определения соединительнотканного каркаса легочной стромы и очагов пневмофиброза парафиновые срезы окрашивали по методу ван Гизона (выявление общего объема фиброза); по Гомори (на ретикулиновый каркас легочной стромы), по Вейгерту (на эластические волокна).

Во всех случаях было осуществлено углубленное морфологическое изучение аутопсийного материала с применением метода иммуногистохимии (ИГХ). Для иммунного окрашивания использовали пероксидазный метод с полимерной системой детекции (Histofine® Simple Stain MAXPOMULTI, Япония). Срезы инкубировали с моноклональными антителами к коллагену I типа, коллагену IV типа, коллагену V типа, цитокератинам, каспазе 3, антигену ядер пролиферирующих клеток Ki-67, рецепторам онкопротеина bcl-2, лейкемии-ингибирующему фактору LIF во влажной камере 60 мин при температуре 37°C. (таблица 1).

Таблица 1. Панель антител, использованная в ИГХ-исследовании

Антитела	Клон	Рабочее разведение	Фирма-изготовитель
Collagen I type	polyclone	1:100	Abbotec, USA
Collagen IV type	polyclone	1:100	Abbotec, USA
Collagen V type	polyclone	1:100	Abbotec, USA
Cytokeratin	AE1/AE3	1:200	Diagnostic BioSystems, USA
Caspase 3	3SCP01	1:75	GeneTex, USA
Ki-67	MIB-1	1:100	DakoCytomation, Denmark
bcl-2	100/D5	1:100	Cell Marque, USA
LIF	polyclone	1:100	GeneTex, USA

Для количественной оценки результатов ИГХ-реакции получали мик-рофотографии образцов ткани с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «CarlZeissAxioskop 40», цифровой камеры «JenoptikProgResCT3», персонального компьютера на базе Intel® Core™ i7, программного обеспечения «ProgResCapturePro 2.5». Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты.

Фотосъемку проводили при увеличении 200 (окуляр 10, объектив 20) и 400 (окуляр 10, объектив 40) с полным закрытием апертурной диафрагмы, при поднятом конденсоре, время экспозиции 4,11 мс, размер изображения 1024x768 пикселей, графический формат изображения JPEG. Дальнейшее количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.1» (Видео-Тест, Россия). При этом рассчитывали относительную плотность изучаемых структур по отношению к общей площади исследуемого кадра при длине волны 450 нм по методике М.Ю. Смирновой и соавт. [12].

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

Результаты и обсуждение

При исследовании образцов 1 группы очаги пневмофиброза (ПФ) определялись преимущественно в периферических отделах легочной паренхимы. Как правило, ПФ был представлен довольно крупными очагами склероза, местами сливающимися в обширные поля. Между фиброзными очагами определялись прослойки сохраненной легочной альвеолярной ткани (рис.1, слева - *этой и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим.ред.*). Во всех случаях в препаратах образцов определялся полиморфноклеточный воспалительный инфильтрат разной степени выраженности. Состав инфильтрата был представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, полиморфноядерными нейтрофилами, макрофагами.

В образцах 2 группы очаги ПФ преимущественно определялись перибронхиально и периваскулярно. Очаги сохранившейся легочной паренхимы в основном занимали большую площадь, чем в 1 группе, при этом легочная гистоархитектоника подвергалась меньшей трансформации (рис.1, справа). Также, во всех случаях в препаратах определялся полиморфноклеточный воспалительный инфильтрат разной степени выраженности. Состав инфильтрата был представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, полиморфноядерными нейтрофилами, макрофагами, т.е. не отли-

чался от 1 группы.

При этом коллаген 1 и 5 типа определялся исключительно в стенках легочных сосудов, в то время как коллаген 4 типа составлял наибольшую долю в очагах ПФ (рис.2).

В образцах 3 группы ПФ был выражен незначительно или отсутствовал. В отличие от 1 и 2 группы в легочном каркасе превалировали ретикулярные, а не коллагеновые волокна. Клеточный инфильтрат в легочной ткани определялся в единичных случаях и был представлен в основном интрамукозальными лимфоцитами и альвеолярными макрофагами. Коллаген 1 и 5 типа определялся исключительно в стенках легочных сосудов.

Наиболее выраженный ПФ отмечен в 1 группе наблюдений. По сравнению со 2 группой фиброз был сильнее на 11%, а с 3 группой – на 40%.

Ретикулиновый каркас легочной ткани был наиболее сохранен в образцах 3 группы. При ПФ любого генеза количество ретикулярных волокон снижалось незначительно (рис.3).

В содержании эластических волокон отмечено выраженное их огрубение и повышение содержания при плутониевом поствоспалительном ПФ (рис.4).

Содержание коллагена 1 типа в группах изменялось незначительно. Аналогичная картина наблюдалась при исследовании коллагена 4 типа. При этом коллаген 5 типа наиболее значительно и достоверно повышался при плутониевом ПФ. Состав соединительнотканного каркаса легочной стромы и ПФ в исследуемых группах представлен в таблице 2.

При сравнении общего фиброза в изучаемых группах наблюдений наибольшая выраженность фиброза определялась при 239PuПФ. Общее содержание фиброзной ткани в легких превышало аналогичное в образцах без легочной патологии на 46%, а в образцах с поствоспалительным легочным фиброзом – на 11%. При анализе состава соединительной ткани во всех исследованных группах, за исключением третьей, отмечено снижение плотности ретикулярной стромы. В то же время, в группах 239PuПФ и ПФДГ отмечено повышение содержания эластических волокон. Однако строение эластических волокон в образцах этих групп было резко нарушено. Эластические волокна отличались нарушенной архитектурой, были деформированы, резко утолщены, неоднородной толщины. При этом каких-либо особенностей в строении и содержании ретикулиновых и эластических волокон между группами 239PuПФ и ПФДГ не обнаружено. Таким образом, при пневмофиброзе, обусловленном внутренним альфа-облучением от инкорпорированного плутония, изменения легочного соединительно-тканного каркаса не отличались от таковых при пневмофиброзе, развивающемся при хронических воспалительных заболеваниях легких [13].

При ИГХ-исследовании состава коллагеновых волокон в очагах легочного фиброза в исследованных группах были обнаружены существенные различия. Как известно, коллагеновые волокна в легочной ткани представлены различными типами коллагена. Наиболее часто представ-

Таблица 2. Состав соединительнотканного каркаса легочной стромы и очагов пневмофиброза (в объемных процентах от общего объема образца, об%)

Показатель	Обозначение	Общий фиброз	Ретикулиновые волокна	Эластические волокна	Эпителиальные структуры	Структура коллагена		
						Col-lag 4	Col-lag 1	Col-lag 5
Окраска		ванГизон	Гомори	Вейгерт	Pan-Cyto-keratin			
1 группа								
Число наблюдений	n	56	56	56	56	56	56	56
Медиана	Me	12,07	7,904	7,591	3,318	7,309	2,058	2,6
Ниж.квар-тиль	QL	8,29	5,086	5,514	2,19	4,691	0,927	1,78
Верх.квар-тиль	QU	16,682	10,821	10,326	6,456	9,788	3,025	4,319
2 группа								
Число наблюдений	n	34	34	34	34	34	34	34
Медиана	Me	10,837	7,525	7,305	3,68	8,175	1,708	1,448
Ниж.квар-тиль	QL	8,798	2,266	5,387	2,661	5,377	1,106	1,043
Верх.квар-тиль	QU	12,999	9,992	8,194	4,89	11,24	2,529	2,618
3 группа								
Число наблюдений	n	35	35	35	35	35	35	35
Медиана	Me	8,626	9,061	5,991	5,608	7,184	1,856	1,775
Ниж.квар-тиль	QL	6,259	5,585	4,326	2,689	4,804	1,294	0,888
Верх.квар-тиль	QU	11,422	12,196	7,99	7,681	10,34	3,926	3,522

лены фибриллярные коллагены 1, 3 и 5 типов, обеспечивающие прочность и растяжение ткани. Также в легких представлен сетевидный коллаген 4 типа, формирующий опорную сеть базальных мембран [14]. В проведенном исследовании обнаружено резкое превалирование содержания в очагах пневмофиброза коллагена 4 типа в образцах 1 группы с ²³⁹PuПФ. Коллагены 1 и 5 типов обнаруживались преимущественно в стенках предрасположенных сосудов и бронхов.

При исследовании пролиферативной активности клеток легочной па-ренхимы было выявлено превышение экспрессии белка Ki-67 в образцах 1 группы по сравнению с образцами без пневмофиброза (3 группа) на 33%. При этом, уровень пролиферативной активности в очагах ПФДГ (2 группа) снижался по сравнению с 3 группой на 17%, что согласуется с литературными данными [15].

В развитии пневмофиброза наряду с изменениями клеточной пролиферации важнейшая роль отводится системе апоптоза. В нашем исследовании было изучено содержание каспазы 3 (рис.5) и белка bcl-2 (рис.6) в очагах ²³⁹PuПФ и ПФДГ. Активация каспаз является ключевым моментом в промежуточных и терминальных стадиях апоптоза [16]. Механизм действия каспаз реализуется через инактивацию белков, которые защищают клетку от апоптоза, в частности белка bcl-2. Уменьшение количества этого белка индуцирует развитие апоптоза [13].

При плутониевом ПФ отмечено снижение экспрессии онкопротеина bcl-2, в отличие от 2 группы наблюдений, в которой отмечена выраженная сверхэкспрессия данного маркера. Наиболее высокий индекс пролиферации был отмечен в образцах с плутониевым ПФ (рис.7). Уровень экспрессии LIF в 1 и 2 группах был ожидаемо ниже, чем в 3 группе.

Результаты экспрессии биомолекулярных маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и лейкемии-ингибирующего фактора в легочной ткани образцов исследуемых групп представлены в таблице 3.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между изучаемыми параметрами, а также дозами и продолжительностью внутреннего альфа- и внешнего гамма-излучения.

При ²³⁹PuПФ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи умеренной степени между суммарной поглощенной дозой внутреннего альфа-излучения в легких на год диагностики ПФ и огрубением тонкого ретикулярного легочного каркаса ($r=0,31$; $p=0,023$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной степени с содержанием коллагена 5 типа ($r=-0,33$; $p=0,037$). При ПФДГ взаимосвязи между альфа-облучением и разрушением ретикулярных волокон не обнаружено ($r=-0,21$; $p=0,18$), а корреляционная связь с коллагеном 5 типа, принимает противоположный знак ($r=0,52$; $p=0,00079$).

Таблица 3. Экспрессия биомолекулярных маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и LIF в легочной ткани образцов (в объемных процентах от общего объема образца, об%)

Показатель	Обозначение	cyp32	bcl-2	LIF	Ki-67
1 группа					
Число наблюдений	n	56	56	56	56
Медиана	Me	0,9435	0,7645	1,0365	3,9215
Ниж.квартиль	QL	0,431	0,322	0,3635	1,19
Верх.квартиль	QU	1,8675	1,434	1,9745	4,456
2 группа					
Число наблюдений	n	34	34	34	34
Медиана	Me	1,014	1,246	0,973	2,441
Ниж.квартиль	QL	0,541	0,468	0,434	0,937
Верх.квартиль	QU	1,509	2,136	1,599	3,256
3 группа					
Число наблюдений	n	35	35	35	35
Медиана	Me	0,995	0,903	1,901	2,94
Ниж.квартиль	QL	0,495	0,443	0,776	1,094
Верх.квартиль	QU	1,577	1,839	3,062	3,516

При ^{239}Pu ПФ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи слабой степени между продолжительностью внутреннего альфа-облучения до года диагностики ПФ и пролиферативной активностью клеток эпители-альных щелей в легочных рубцах ($r=0,25$; $p=0,001$), а также отрицательные корреляционные взаимосвязи умеренной степени с содержанием эластических стромальных волокон ($r= -0,41$; $p=0,003$), что свидетельствует о разобщении стромально-паренхиматозных соотношений. Таким образом, результаты анализа показали, что экспрессия белка Ki-67 именно при ^{239}Pu ПФ не стабильная величина, а прогрессирующая субстанция, что может свидетельствовать о т.н. «иммортализации» клеток [16], являющейся начальным этапом онкогенеза.

В первой и второй группах наблюдений статистически значимых корреляционных взаимосвязей между дозой облучения, продолжительностью внутреннего альфа-облучения и экспрессией маркеров клеточной пролиферации и апоптоза в очагах пневмофиброза не установлено. В группе наблюдений ^{239}Pu ПФ выявлена отрицательная корреляционная зависимость умеренной степени выраженности между экспрессией LIF и суммарной дозой альфа-облучения ($r= -0,39$; $p=0,00035$). В группе ПФДГ данная взаимосвязь не определялась ($r=0,025$; $p=0,0057$). На экспрессию LIF во второй группе иссле-

дований оказывал умеренное отрицательное влияние возраст на год диагностики хронических заболеваний легких ($r= -0,36$; $p=0,00046$) и продолжительность альфа-облучения ($r= -0,34$; $p=0,0012$).

Заключение

В развитии плутониевого пневмофиброза, в отличие от поствоспалительного пневмофиброза, преимущественную роль играет гиперпродукция коллагена 4 типа (т.н. «паренхиматозного коллагена», коллагена базальных мембран), а не коллагенов 1 и 5 типов, входящих в структуру крупных стромальных элементов. При этом структурные изменения соединительной ткани статистически значимо взаимосвязаны с суммарной дозой и продолжительностью внутреннего альфа-облучения инкорпорированного плутония. В то же время, в других исследованиях показано, что в очагах пневмофиброза, не связанных с альфа-облучением, превалирует коллаген 3 и 5 типов [18,19].

Прослеживается четкая связь между внутренним альфа-облучением инкорпорированного плутония особым типом пневмофиброза, отличающегося от пневмофиброза, возникающего в исходе хронической обструктивной болезни легких и застойной сердечной недостаточности.

Содержание белков-регуляторов системы апоптоза в очагах плутониевого пневмофиброза значительно отличается от очагов поствоспалительного фиброза, что согласуется с литературными данными [11].

Выявлена зависимость нарушений процессов клеточного обновления и пролиферации от внутреннего альфа-облучения очагах легочного пневмофиброза, что, вероятно, играет роль в развитии и прогрессировании плутониевого пневмофиброза. ■

Сычугов Г.В., Казачков Е.Л., Азизова Т.В., Теплякова О.В., Ревина В.С., ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск; ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства, г. Озерск; Автор, ответственный за переписку - Казачков Е.Л., 454 052, Челябинск, а/я 6132, тел. 8(351)232-01-45, e-mail: doktorkel@narod.ru

Литература:

1. Бисалиев Р.В. Состояние респираторного тракта человека и экспериментальных животных при радиационном воздействии. Со-врем.наукоемкие технологии. 2007; 5: 62-3.
2. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Л.А. Ильина, М: Изд.АТ; 2005.
3. Сагиндикова Г. Е. Морфологические и молекулярно-биологические особенности патологии легких, развившейся в условиях повышенной радиации [диссертация]. М: 2007;1-240.
4. Садовский А.С., Товмаш А.В. Плутониевый пневмофиброз глазами химика (история и причины профзаболевания), часть 1. Электронный научный журнал «Исследовано в России» [электронный ресурс 2007]. Режим доступа: <http://zhurnal.ape.relarn.ru>.
5. Булдаков Л. А., Калистратова В. С. Радиоактивное излучение и здоровье. М: Информ-Атом; 2003.
6. Романов С.А., Е.В. Зайцева, Нифатов А.П. и соавт. Микрораспределение плутония-239 в легких. Сиб.мед. журн.2003; 5: 112.
7. Newman LS, Mroz MM, Rutenber AJ. Lung fibrosis in plutonium workers. Radiat Res. 2005 Aug;164(2):123-31.
8. Wilson DA, Brigantic A, Morgan WF. The association of inbreeding with lung fibrosis incidence in Beagle dogs that inhaled 238PuO₂ or 239PuO₂. Radiat Res. 2011 Dec;176(6):781-6.
9. Wilson DA, Diel JH, Hoel DG. Lung fibrosis and lung cancer incidence in beagle dogs that inhaled 238PuO₂ or 239PuO₂. Health Phys. 2009 Apr;96(4):493-503.
10. Park JF, Watson CR, Buschbom RL, Dagle GE, Strom DJ, Weller RE. Biological effects of inhaled 239PuO₂ in Beagles. Radiat Res. 2012 Nov;178(5):447-67.
11. Nielsen CE, Wang X, Robinson RJ et al. Carcinogenic and inflammatory effects of plutonium-nitrate retention in an exposed nuclear worker and beagle dogs. Int J Radiat Biol. 2014 Jan;90(1):60-70.
12. Смирнова М.Ю., Джемлиханова Л.Х., Костючек И.Н., Кветной И.М., Ниаури Д.А., Пальцев М.А. Количественная иммуногистохимия: оптимизация анализа экспрессии сигнальных молекул в миометрии. Арх. патологии. 2010; 4: 51-5.
13. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., редакторы. Патологическая анатомия: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
14. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М: Медицина; 2003.
15. Kogan EA, Cherniaev AL, Chuchalin AG et al. Morphologic and molecular-genetic characterization of lung cancer developing in people who have worked at nuclear facilities and who have lived in Russian territories polluted after the accident at the Chernobyl power plant. Arkh Patol. 1999 Jan-Feb;61(1):22-6.
16. Earnshaw WC, Martins LM, Kaufmann SH. Mammalian caspases: structure, activation, substrates and function during apoptosis. Annu Rev Biochem. 1999; 68: 383-424.
17. Shay JW. J Cell Physiol. 1997; 173:266-70.
18. Кодолова И.М., Коган Е.А. Периферический рак легкого туберкулез. Арх. патологии. 1992; 8: 52-60.
19. Коган Е.А. Морфогенез периферического рака легкого [диссертация]. М: 1991; 1-350.

Бердников Р.Б.^{1,2,3}, Гринберг Л.М.^{1,2,3}, Сорокина Н.Д.^{1,3}

Опухоли в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции по данным аутопсий специализированного фтизиопульмонологического отделения

1 – кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 – ФГБУ УНИИФ Минздрава России, г. Екатеринбург; 3 – ГБУЗ Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург

Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Sorokina N.D.

Tumors in the structure of secondary diseases in HIV infection, according to an autopsy of the specialized phthiziopulmonology Department

Резюме

Целью работы явилось определение частоты и форм злокачественных новообразований в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции по данным аутопсий и выявление особенностей танатогенеза в этих случаях. При исследовании материалов 471 аутопсии с диагнозом ВИЧ-инфекция из архива специализированного фтизиопульмонологического ПАО с 2003 по 2013 годы выявлено 18 случаев, в которых встретились различные опухоли, что составило всего 3,8%. Среди опухолей преобладали лимфомы (13 случаев), в том числе лимфома Ходжкина (2 случая), и саркома Капоши (4 случая). Относительно низкая частота выявления ВИЧ-ассоциированной опухолевой патологии в нашем исследовании в сравнении с иностранными литературными данными может быть объяснена специфичностью лечебного учреждения (преобладание среди контингента больных пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-туберкулез), низкой продолжительностью жизни больных, отсутствием ВААРТ и другими возможными причинами.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, опухоли по данным аутопсий

Summary

The target of work was to determine the frequency and forms of malignant neoplasms in the structure of secondary diseases in HIV infection, according to an autopsy and identification features of tanatogenesis in these cases. In materials research 471 autopsy diagnosed with HIV infection from an archive specialized phthiziopulmonology Department from 2003 to 2013 identified 18 cases that met different tumors, which accounted for just 3.8%. Among tumors predominated lymphoma (13 cases), including Hodgkin's lymphoma (2 cases), and Kaposi's sarcoma (4 cases). The relatively low incidence of HIV-associated tumor pathology in our study in comparison with foreign literature data can be explained the specificity of the medical institution (predominance among patients with co-infected HIV-TB), low life expectancy of patients, the absence of antiretroviral treatment and other possible reasons.

Keywords: HIV infection, Tumors according to an autopsy

Введение

В настоящее время в Российской Федерации сложилась и остаётся весьма напряженной эпидемиологическая ситуация с ВИЧ-инфекцией. Поражённость ВИЧ-инфекцией на 1 ноября 2014 г. составила 482,3 на 100 тыс. населения [1]. Из субъектов РФ особенно неблагоприятная ситуация сложилась в Свердловской области, которая занимает 3 место по ВИЧ-инфицированности с показателем 1411,1 ВИЧ-инфицированных на 100 тысяч населения. При этом по данным ЦНИИиИЗ за 2013 год в Свердловской области проживает наибольшее количе-

ство пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-туберкулёз, а распространённость ко-инфекции ВИЧ-туберкулёз почти в 2 раза превышает общероссийский показатель.

Вопросам патологической анатомии вторичных инфекционных поражений при ВИЧ-инфекции, в том числе туберкулёзной этиологии, а также вопросам построения диагноза на различных стадиях ВИЧ-инфекции в отечественной литературе посвящена серия публикаций, в том числе и наши исследования [2,3].

Именуются большое количество англоязычных зарубежных работ, в которых анализируется структура

смертности при ВИЧ-инфекции. Так, в работе японских авторов отмечено, что в структуре смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов преобладает цитомегаловирусная инфекция (63,1%), а среди опухолей чаще встречаются неходжкинские лимфомы, составляющие 30,1% у лиц, не принимавших антиретровирусную терапию (АРТ), и 37,9% у лиц, получавших АРТ [4].

При этом в серии работ отмечено, что так называемые СПИД-ассоциированные опухоли в большинстве случаев развиваются на фоне хронически текущей преимущественно вирусной инфекции [5]. Так, установлена связь между инфицированием вирусом герпеса 8 типа, который называют также «саркома Капоши-ассоциированный вирус» и развитием саркомы Капоши [6,7,8]; между инфицированием вирусами Эпштейн-Барр и герпеса 8 типа и развитием В-клеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина [9,10]; между онкогенными серотипами вируса папилломы человека и развитием плоскоклеточного рака шейки матки [11]. Также показано, что ВИЧ-инфицированные пациенты имеют повышенный риск возникновения других опухолей, не относящихся к группе ВИЧ-ассоциированных, но в генезе которых значительную роль играют вирусные агенты (орофарингеальный рак и вирус папилломы человека, рак печени и вирусы гепатита В и С, лейомиосаркома и вирус Эпштейн-Барр, рак из клеток Меркеля и полиомавируса) [11,12].

В отечественной литературе отмечается, что ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ выступают прогрессирующие формы туберкулёза, составляющие до 60%-80% среди причин смерти больных, а злокачественные опухоли суммарно составляют до 9% [2,13,14 и др.]. Следует подчеркнуть, что в доступных отечественных источниках мы не нашли специального анализа опухолевой патологии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, который был бы проведен по материалам аутопсий. Так, в работе В.Н. Зиминной и соавт. представлены данные прижизненной диагностики в специализированной туберкулёзной клинической больнице Москвы и показано, что среди 304 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулёз, проходивших обследование и лечение в клинике с 2006 по 2010 годы, опухолевые поражения выявлены всего у 2 пациентов (саркома Капоши) [15].

Учитывая вышесказанное, проведенное исследование представляется нам весьма актуальным.

Цель исследования: определить частоту и формы злокачественных новообразований в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции по данным специализированной фтизиопульмонологической прозекутуры и выявить особенности танатогенеза при опухолевом поражении у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

В работу включены все случаи смерти пациентов с наличием ВИЧ-инфекции в патологоанатомическом диагнозе по данным ЦПАО СО ПТД (зав. – д.м.н., проф. Л.М. Гринберг) за период 2003-2013. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен по результатам положительного иммунобло-

та прижизненно или посмертно забранной крови. Проанализированы истории болезни и протоколы патологоанатомического исследования, произведена повторная экспертиза случаев со злокачественными опухолями у ВИЧ-инфицированных. Патологоанатомическое вскрытие проводили по традиционной методике не ранее 12 часов после наступления смерти. Выявленные изменения фиксировали на графических схемах. Для гистологического исследования вырезали не менее 20 кусочков из различных органов и тканей. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, комбинированной окраской пикрофуксином и резорцин-фуксином Вейгерта, по Цилю-Нильсену. В части случаев (6 наблюдений при посмертном периоде не более 24 часов) проводили ИГХ-исследование. Так, панель антител при лимфоме включала в себя следующие маркеры: CD20, CD79, BCL-2, BCL-6, CD10, CD3, CD138, Ki-67, Pax-5. Для подтверждения мезотелиомы использовали Calretinin, WT-1.

Результаты и обсуждение

С 2003 по 2013 год включительно в централизованном патологоанатомическом отделении ГБУЗ СО ПТД произведено 471 патологоанатомическое вскрытие, по результатам которого у умерших больных был установлен диагноз ВИЧ-инфекции. Мужчин – 335 (71,1%), женщин – 136 (28,9%). Средний возраст мужчин составил 31±2,5 года, средний возраст женщин – 32,6±4 года. Потребителями инъекционных наркотиков по данным анамнеза были 338 пациентов (71,8%). Наиболее частым «ведущим» вторичным заболеванием явились распространённые, генерализованные и прогрессирующие формы туберкулёза – 391 случай (83%), которые и выступили в роли непосредственной причины смерти. Реже встречались другие инфекционные (бактериальная пневмония, ангиогенный сепсис, токсоплазмоз головного мозга, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония) и опухолевые поражения.

В целом, опухолевые поражения у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным аутопсий выявлены в 18 случаях, что составило 3,8%. Среди опухолей в 13 случаях диагностированы лимфомы, в 4 случаях – саркома Капоши, в 1 случае – массивный плоскоклеточный рак лёгкого. При этом в 1 случае обнаружено первично-множественное опухолевое поражение (эпителиодная мезотелиома плевры и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома). Значимых различий в возрастно-половой структуре в группе опухолей и в основной группе не выявлено. Ниже приведены данные по основным группам опухолей (таб.1).

Лимфомы. Выявлены в 13 случаях. При этом в 11 случаях диагностирована неходжкинская лимфома, в 2х случаях – лимфома Ходжкина. Мужчин – 10, женщин 3. В возрасте 20-29 лет выявлено – 6 случаев, в возрасте 30-39 лет – 6 случаев, 40-49 лет – 1 случай. Срок от момента выявления ВИЧ-инфекции до момента смерти составил: до 1 года – 2 случая, 2 года – 1 случай, 7 лет – 3 случая, 9-10 лет – 5 случаев, более 10 лет – 1 случай, не

Таблица 1. Случаи опухолевой патологии по данным аутопсий специализированной фтизиопульмонологической прозекутуры ГБУЗ СО ПТД за 2003-2013гг.

	Количество случаев	Пол		Средний возраст	Другие вторичные заболевания
		Мужчины	Женщины		
Лимфомы, в том числе	13				Генерализованный туберкулёз, n=3 Генерализованная криптококковая инфекция, n=1 Эпителиоидная мезотелиома, n=1
• Неходжкинские	11	8	3	31,3	
• Лимфома Ходжкина	2	2	0	32,5	
Саркома Капоши	4	2	2	34,6	Цитомегаловирусная пневмопатия, n=1
Прочие опухоли, в том числе	2				
• Плоскоклеточный периферический рак легкого	1	1		48,0	
• Эпителиоидная мезотелиома плевры	1	1		23,0	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, n=1

известен – в 1 случае. Количество CD4+ Т-лимфоцитов в периферической крови составило: 100 клеток/мкл и ниже – 8 случаев (из них 5 случаев – ниже 10), 100-200 клеток/мкл – 2 случая, свыше 200 случаев – 1 случай, нет данных – в 2 случаях. Из анамнеза известно, что потребителями инъекционных наркотиков являлось 8 человек (1 из них – дезоморфина), в 5 случаях данных об употреблении наркотиков нет. Выяснено, что один пациент находился в нескольких командировках в Африке. ВААРТ получали 3 больных в течение 2-4 месяцев до наступления смерти.

Неходжкинская лимфома в 9 случаях носила генерализованный характер с поражением лимфоузлов множественных локализаций (во всех 9 случаях), ткани костного мозга (3 случая), диссеминированным поражением лёгких (4 случая, из них в 1 – крупноочаговым), диссеминацией в селезёнке (5 случаев) и печени (4 случая). Кроме того, довольно часто (в 6 случаях) обнаруживалось поражение стенки желудка: в 4 из них в виде множественных крупных узлов, расположенных в теле и дне желудка и выбухающих в просвет (рис. 1а – *этой и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вкладке журнала – прим. ред.*), в 2 случаях – в виде язвенных «блюдообразных» дефектов довольно крупного размера, окружённых белесоватой мягкой опухолевой тканью. Поражение почек выявлено в 6 случаях, в 5 из них в виде опухолевых узлов различного размера (0,5-5 см) преимущественно в корковом слое почек с прорастанием капсулы; в 1 случае опухолевое поражение затрагивало преимущественно клетчатку в области лоханок и чашечек с прорастанием в прилежащие к ней отделы паренхимы. В единичных случаях (по 1 случаю) выявлено поражение тонкой и толстой кишки, серозных оболочек (плевры и перикарда с серозно-геморрагическим выпотом в полостях), миокарда с участками трансмурального инвазивного опухолевого роста.

В 2 случаях неходжкинские лимфомы носили локальный характер. Описываемое в литературе как классическое для ВИЧ-ассоциированной лимфомы локальное поражение центральной нервной системы [16], на нашем материале встретилось всего в одном случае. Во втором случае поражение затрагивало слизистую ротовой полости и кожу щёчной области лица. Это наблюдение является единственным в нашей выборке, в котором морфологическая диагностика лимфомы была проведена прижизненно, при этом вариант лимфомы уточнён ИГХ-методом.

В группе из 11 случаев неходжкинских лимфом в 3 случаях опухолевая ткань была построена из средних размеров плотно прилежащих к другу-другу мономорфных клеток с крупными ядрами, в которых определяются несколько мелких ядрышек. Опухолевые клетки росли диффузно, между ними выявлялись макрофаги с апоптотическими тельцами в цитоплазме, что придавало ткани опухоли картину «звёздного неба» (рис. 2а). ИГХ-профиль опухолевых клеток: CD20+, BCL2-, BCL6+, CD10+, Ki67 экспрессируют 98-100% опухолевых клеток (рис. 2б). На основании гистологических и ИГХ признаков в этих случаях верифицирована лимфома Бёркитта.

В 8 случаях лимфомы опухолевая ткань была построена из средних или крупных размеров полиморфных клеток с диффузным характером роста. В ядрах обычно выявлялось несколько крупных ядрышек. В большинстве случаев судить об истинном размере клеток не представлялось возможным в связи с деформацией и аутолитическими изменениями, однако в части клеток достоверно определялась эозинофильная цитоплазма вокруг ядра. В случае с крупноочаговым опухолевым поражением полушарий головного мозга в опухолевой ткани определялись массивные некрозы, а также выявлен рост опухолевых клеток периваскулярно в пространствах Вирхова-Робена.

Иммуногистохимически: CD20+, BCL2+ в 5 случаях, BCL6-, CD10+ в 2 случаях. По результатам ИГХ-исследования опухоль была расценена как В-клеточная диффузная крупноклеточная лимфома. В одном случае с поражением ротовой полости опухоль экспрессировала CD20, CD10, CD138, что позволило расценить лимфому как плазмобластную. При этом локализация опухоли носила классический для этого варианта характер – слизистая ротовой полости [18].

Лимфома Ходжкина была выявлена в 2 случаях. В этих случаях опухолевый процесс носил генерализованный характер с поражением лимфоузлов множественных локализаций, диссеминированным поражением лёгких, печени, селезёнки, почек, оболочек головного мозга (в 1 случае). Следует отметить, что поражения стенки желудка при лимфоме Ходжкина выявлено не было.

Гистологическое строение опухоли соответствовало лимфоме Ходжкина, варианту лимфоидного истощения. Опухолевая ткань представлена преимущественно крупными атипичными лимфоидными клетками (клетками Ходжкина) с синцитиальным характером роста, наличием многоядерных опухолевых клеток (рис. 2в), небольшим числом классических клеток Рид-Штернберга. Реактивный инфильтрат выражен слабо, представлен в основном немногочисленными лимфоцитами и единичными гистиоцитами. В опухолевых клетках определялась экспрессия Рах-5.

При лимфомах в 5 случаях были выявлены и другие вторичные заболевания: генерализованный туберкулёз (3 случая, в одном из них наряду с инвазивным аспергиллёзом лёгких), генерализованная криптококковая инфекция с криптококковым менингоэнцефалитом (1 случай), мезотелиома плевры (1 случай).

Что касается особенностей танатогенеза, то в 10 случаях из 13 (76,9%) первоначальной причиной смерти явилось прогрессирующее течение опухолевого процесса. При этом в 4 случаях неходжкинская лимфома осложнилась ДВС-синдромом, в 1 случае – летальным кровотечением из распадающейся опухоли желудка. В 3 случаях – вклад лимфомы в танатогенез расценен как незначительный, и смерть была обусловлена другими вторичными заболеваниями (генерализованный туберкулёз, криптококковый менингоэнцефалит).

Следует отметить, что прижизненно лимфома диагностирована только в 2х случаях, в одном из них на основании только клинических данных, во втором – на основании морфологического исследования биоптата опухоли с последующим иммуногистохимическим исследованием.

В целом, расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов при лимфомах выявлены в 10 случаях (76,9%). В этих случаях в качестве ведущего вторичного заболевания в клиническом диагнозе фигурировал генерализованный туберкулёз, и пациентам была назначена противотуберкулёзная химиотерапия. Трудности клинической диагностики лимфом явились причиной отсутствия правильного диагноза при направлении умерших больных на вскрытие. Эта ситуация существенно за-

трудняла макроскопическую диагностику поражений у секционного стола при проведении аутопсии, так как патологоанатом не был нацелен на верификацию диагноза лимомы. Соответственно, в 5 случаях (38,5%) по результатам макроскопического исследования диагноз поставлен не был, и выдавалось предварительное медицинское свидетельство о смерти.

Саркома Капоши. По нашим данным эта ВИЧ-ассоциированная опухоль выявлена в 4 случаях. Мужчин – 2, женщин – 2. Средний возраст составил 34,6 лет. Срок от момента выявления ВИЧ-инфекции до момента смерти во всех случаях составил менее 4 лет, в 2 случаях – менее 1 года. Количество CD4+ Т-лимфоцитов во всех случаях было менее 200 кл/мкл. По анамнестическим данным все пациенты являлись потребителями инъекционных наркотиков, 3 из них – активными. ВААРТ была назначена только в 1 случае за 5 месяцев до смерти. Противоопухолевая химиотерапия не проводилась. В одном случае опухоль обнаружена у беременной женщины, срок беременности составлял 9-10 недель.

Необходимо подчеркнуть, что в 2 случаях саркома Капоши носила локальный характер, что проявлялось поражением стенки желудка в области тела, в одном случае в виде солитарного опухолевого узла до 3 см размером, в другом случае – с мультифокусными узловыми поражениями темно-красного цвета 1-2см, выбухающими в просвет желудка (рис. 1б).

В 2 случаях саркома Капоши имела генерализованный характер с множественными поражениями различного размера кожи нижних конечностей и лица, ротовой полости, стенки желудка и легких.

Гистологически опухолевая ткань представлена клетками веретеновидной формы с полиморфными гиперхромными ядрами, растущими разнонаправлено с формированием множественных мелких примитивных сосудов. В ткани лёгких в случаях генерализованного поражения определялся преимущественно периваскулярный рост опухолевой ткани (рис. 2г). ИГХ-исследование не проводилось в виду классического строения опухоли и артефициальных изменений материала (посмертный период более 48 часов).

Из особенностей танатогенеза следует отметить, что смерть при локальных формах саркомы Капоши с изолированным поражением стенки желудка наступила от другого ВИЧ-ассоциированного заболевания: генерализованного туберкулёза с лимфогематогенным прогрессированием и формированием псевдотуморозных конгломератов лимфоузлов в забрюшинной клетчатке; во втором случае выявлено язвенно-некротическое туберкулёзное поражение дистального отдела подвздошной и слепой кишок, осложнившееся перфорацией язв и развитием гнойного перитонита.

Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов выявлены только при локальных формах саркомы Капоши. Генерализованные формы с поражением кожи были диагностированы клинически, в одном случае на основании гистологического исследования биоптата кожи.

Прочие опухоли. Выявлено всего два случая, не относящихся к классическим ВИЧ-ассоциированным опухолям.

В одном случае у мужчины 48 лет с длительным анамнезом курения был обнаружен клинически не диагностированный периферический плоскоклеточный рак с инвазией в плевру и перикард, осложнившийся развитием серозно-геморрагического перикардита и сердечной недостаточности, что и явилось непосредственной причиной смерти. Количество CD4+ Т лимфоцитов у пациента было 476 кл/мкл, поэтому ВИЧ-инфекция в данном случае была расценена как фоновое заболевание.

Еще в одном случае у мужчины 23 лет было выявлено первично-множественное поражение: крупноклеточная В-клеточная лимфома и эпителиодная мезотелиома плевры с поражением листков плевры слева, монетовидными метастазами в лёгких, метастазами во внутригрудных и внутрибрюшных лимфоузлах. Ткань мезотелиомы была построена из крупных овальных клеток с резко полиморфными гиперхромными ядрами, слабо развитой стромой, диффузным характером роста (рис. 2д). При ИГХ-исследовании значительное число опухолевых клеток (80-90%) экспрессировали Calretenin (рис. 2е), WT-1.

Выводы

1. При исследовании материалов 471 аутопсии с диагнозом ВИЧ-инфекция из архива специализированного фтизиопульмонологического ПАО с 2003 по 2013 годы выявлено 18 случаев, в которых встретились различные опухоли, что составило всего 3,8%. Среди опухолей преобладали лимфомы (13 случаев), в том числе лимфома Ходжкина (2 случая), и саркома Капоши (4 случая).

2. Лимфомы были представлены преимущественно В-клеточными опухолями с высокоагрессивным течением: лимфома Бёркитта, диффузная крупноклеточная, лимфобластная, лимфома Ходжкина с лимфоидным

истощением. При этом в 10 случаях из 13 именно прогрессирование лимфомы сыграло основную роль в танатогенезе больных. Прижизненно ВИЧ-ассоциированные лимфомы были диагностированы только в 2 случаях, что затрудняло первичную макроскопическую диагностику заболевания во время аутопсии.

3. Саркома Капоши в 2 случаях имела генерализованный характер с поражением кожи и множественными поражениями внутренних органов, а в 2 случаях имела локальный характер и сопровождалась изолированным поражением стенки тела желудка, диагноз в этих случаях был поставлен на основании гистологического исследования.

4. Относительно низкая частота выявления ВИЧ-ассоциированной опухолевой патологии в нашем исследовании (3,8%) в сравнении с иностранными литературными данными может быть объяснена специфичностью лечебного учреждения (преобладание среди контингента больных пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-туберкулез), низкой продолжительностью жизни больных, отсутствием ВААРТ и другими возможными причинами. ■

Бердников Р.Б., к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ УНИИФ Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Гринберг Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ УНИИФ Минздрава России, зав. ЦПАО Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, г. Екатеринбург; Сорокина Н.Д., врач-патологоанатом ЦПАО Свердловского областного противотуберкулезного диспансера, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Гринберг Л.М., 620149, г. Екатеринбург, ул. Онуфриева, д.20-а, lev_grin@mail.ru

Литература:

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 1 ноября 2014г» Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, руководитель - В.В. Покровский.
2. Бердников Р.Б. Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д., Жидкова О.А., Неволин А.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий. Уральский медицинский журнал, 2011, №1, С.67-72
3. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Кондрашов Д.Л. Проблема диагноза при туберкулезе, ВИЧ-инфекции и при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез. Научные Ведомости Белгородского Государственного Университета, 2013. №4(147). Выпуск 21/1. С.15-21.
4. Harutaka K., Tsunekazu H., Makoto M. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. BMC Infect Dis. 2014; 14: 229.
5. Epeldegui M., Vendrame E., Martnez-Maza O. HIV-associated immune dysfunction and viral infection: role in the pathogenesis of AIDS-related lymphoma. Immunol Res. Dec 2010; 48(0): 72-83.
6. Uldrick T., Whitby D. Update on KSHV-Epidemiology, Kaposi Sarcoma Pathogenesis, and Treatment of Kaposi Sarcoma. Cancer Lett. Jun 28, 2011; 305(2): 150-162.
7. Ganem D. KSHV and the pathogenesis of Kaposi sarcoma: listening to human biology and medicine. J Clin Invest. Apr 1, 2010; 120(4): 939-949.
8. Bhatia K., Shiels M., Berg A. et al Sarcomas other than Kaposi sarcoma occurring in immunodeficiency: interpretations from a systematic literature review Curr Opin Oncol. Sep 2012; 24(5): 537-546.
9. Bibas M., Antinori A. EBV and HIV-Related Lymphoma. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009; 1(2).
10. Yotsumoto M., Hagiwara S., Ajisawa A. Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. Int J Hematol. 2012 Aug;96(2):247-53
11. Grulich A., van Leeuwen M., Falster M., Vajdic C. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet. 2007;370(9581):59-67.
12. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV

- infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009;23(17):2337–2345.
13. Кузоватова Е.Е., Зайцева Н.Н. Анализ структуры и причин смертности ВИЧ-инфицированных в Приволжском Федеральном округе в 2005-2010гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и микробиологии*, 2012, ц2, С. 39 -43
 14. Жолобов В.Е. Причины смерти больных ВИЧ/СПИ-Дом по материалам отчетно-статистических данных. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*, 2010, ц4-1, С. 53-56.
 15. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р. и др. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*, 2011, Т. 3, ц3, С. 45-51.
 16. Cesarman E. Pathology of lymphoma in HIV. *Curr Opin Oncol*. Sep 2013; 25(5): 487–494.
 17. Yasunori O., Tsunekazu H., Makoto M. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med*. Feb 2014; 3(1): 143–153.
 18. Delecluse H., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. - *Blood*. 1997 Feb 15; 89(4):1413-20.

Туманова У.Н.¹², Щеголев А.И.¹³

Сравнительная характеристика васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени

1 - ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России, г. Москва; 2 - ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России, г. Москва; 3 - ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Tumanova U.N., Shchegolev A.I.

Comparative characteristics of vascularization hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver

Резюме

Проведен сравнительный анализ степени васкуляризации ткани гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и очаговой узловой гиперплазии печени. На иммуногистохимических препаратах (с антителами CD34 и CD105) морфометрическими методами определяли количество и общую площадь сечения синусоидов, а также рассчитывали показатель васкуляризации ткани. Установлено большее количество сосудов и площади их сечения в более крупных ОУГ. Повышение степени злокачественности ГЦР сопровождается изменениями ее васкуляризации. Морфологические показатели васкуляризации рекомендуется использовать в качестве дополнительных критериев для дифференциальной диагностики и определения прогноза заболевания.

Ключевые слова: васкуляризация, гепатоцеллюлярный рак, очаговая узловая гиперплазия, печень

Summary

We made a comparative analysis of the degree of vascularization of tissues of hepatocellular carcinoma (HCC) and focal nodular hyperplasia of the liver. On immunohistochemical specimens (with antibodies CD34 and CD105) were determined the number and the total area of the section of the sinusoids and was calculated index of tissue vascularization by morphometric methods. It was established greater number of vessels and the area of their section is in the larger FNH. Increasing the degree of malignancy of HCC accompanied by changes in its vascularization. Morphological indices of vascularization is recommended to use as additional criteria for differential diagnosis and prognosis of the disease.

Key words: vascularity, hepatocellular carcinoma, focal nodular hyperplasia, liver

Введение

Развитие и прогрессирование новообразований печени во многом обусловлено процессами кровоснабжения и ангиогенеза. Существенными компонентами гепатоканцерогенеза являются капилляризация синусоидов и артериализация ткани, способствующие росту опухолевой ткани и развитию метастазов [1]. Кроме того, в литературе имеются указания на возможность использования морфологических показателей ангиогенеза (степени васкуляризации) для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей печени [2]. В этой связи актуальной задачей является выяснение механизмов опухолевого ангиогенеза и разработка таргетных антиангиогенных препаратов [3].

Цель работы: сравнительный анализ степени васкуляризации ткани гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и очаговой узловой гиперплазии (ОУГ) печени.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ операционного материала 34 больных в возрасте 14-72 лет, оперированных в Институте хирургии им. А.В.Вишневского по поводу гепатоцеллюлярного рака (19 пациентов) и очаговой узловой гиперплазии (15 пациентов) печени.

Полученный после резекции операционный материал подвергали комплексному макро- и микроскопическому исследованию. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Определение степени гистологической дифференцировки ГЦР проводили согласно рекомендациям ВОЗ по Международной гистологической классификации опухолей печени [4]. У 6 пациентов был диагностирован высокодифференцированный (ВД), у 10 - умереннодифференцированный (УД) и у 3 - низкодифференцированный (НД) вариант ГЦР. Все наблюдения ОУГ

были разделены на две группы в зависимости от размеров образования: малые – диаметром до 5 см (7 больных) и средние – диаметром 5-10 см (8 пациентов).

Морфологическое исследование кровеносных сосудов в ткани новообразований проводили на гистологических препаратах путем иммуногистохимического исследования с использованием готовых к употреблению моноклональных мышинных антител к CD34 (клон QBEnd/10) и кроличьих поликлональных антител к CD105 и полимерной системы детекции производства Spring Bioscience. В качестве фонового красителя использовали гематоксилин.

Морфометрический анализ препаратов проводили при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы AxioVision (Carl Zeiss). При большом увеличении микроскопа определяли количество (N) и общую площадь просвета (S) синусоидных сосудов в поле зрения, на основании которых рассчитывали показатель васкуляризации ткани (V), отражающий удельную площадь сечения сосудов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета «Statistica 8.0». Рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), ошибку среднего (m), значимость различий (p).

Результаты и обсуждение

В результате сравнительного иммуногистохимического изучения препаратов ткани новообразований нами установлен различный уровень экспрессии CD34 и CD105 в кровеносных сосудах. При этом положительная реакция данных маркеров наблюдалась лишь в синусоидах периферических отделов узелков вблизи центрального рубца и отходящих от него фиброзных лучей, что согласуется с данными литературы [5]. При этом CD105 определялся в меньшем числе синусоидов и характеризовался более низкой интенсивностью реакции по сравнению с CD34, то есть последний маркер способствует

лучшей визуализации кровеносных сосудов.

При морфометрическом анализе иммуногистохимических препаратов установлено, что количество синусоидов с положительной экспрессией CD34 в малых ОУГ на 5,1%, меньше (p>0,05), чем в узлах диаметром 5-10 см, а суммарная площадь их просвета меньше на 7,2% (p>0,05) (табл. 1).

Наряду с этим, показатели количества и общей площади синусоидов, экспрессирующих CD105, в ОУГ размером 5-10 существенно превышают соответствующие значения в ткани малых новообразований (на 66,7% и 41,0% соответственно, p<0,05). То есть, выявленные иммуногистохимическими методами показатели васкуляризации ОУГ повышаются по мере увеличения ее в размерах.

Выраженность иммуногистохимических реакций в ткани ГЦР зависела от степени его гистологической дифференцировки. Максимальное количество синусоидных сосудов, экспрессирующих CD34, наблюдалось в наблюдениях высокодифференцированного ГЦР и превышало соответствующие значения в ткани умеренно- и низкодифференцированного ГЦР на 27,1% и 62,7% (p<0,05) (табл. 2). При этом общая площадь сечения кровеносных сосудов на препаратах высокодифференцированного ГЦР больше показателей умеренно- и низкодифференцированного рака на 11,1% (p>0,05) и 29,6% (p<0,05) соответственно.

На препаратах, окрашенных CD105, максимальное количество синусоидов отмечалось также в ткани высокодифференцированного ГЦР. В то же время наибольшие значения показателя васкуляризации выявлены в наблюдениях умереннодифференцированного рака, превышающие соответствующие показатели высоко- и низкодифференцированного ГЦР на 1,7% и 189,1% (p<0,05).

Следовательно, морфометрические показатели степени васкуляризации изученных новообразований зависят от иммуногистохимического маркера. Антитела CD34, наиболее часто используемые для оценки ангиогенеза в ткани новообразований, относятся к панэндотели-

Таблица 1. Морфометрическая характеристика ткани ОУГ разного размера (M±m)

Маркер		N	S (мм ²)	V (%)
CD34	M	29,6±3,1	2971,8±191,6	8,4±0,6
	C	31,2±2,5	3201,1±217,3	9,1±0,7
CD105	M	12,9±1,2	888,8±97,3	2,5±0,2
	C	21,5±2,1	1253,5±168,9	3,6±0,2

Примечания: M – малые (диаметром до 5 см), C – средние (диаметром 5-10 см).

Таблица 2. Морфометрические характеристика ткани ГЦР разной степени дифференцировки (M±m)

Маркер		N	S (мм ²)	V (%)
CD34	ВД	24,4±1,9	4232,4±330,5	12,0±0,9
	УД	19,2±1,7	3811,2±310,5	10,8±0,7
	НД	15,0±1,2	3264,5±279,7	9,3±0,6
CD105	ВД	16,8±1,3	2320,1±192,3	6,6±0,5
	УД	15±1,3	2359,8±198,7	6,7±0,5
	НД	9,0±0,9	816,3±68,5	2,3±0,2

Примечания: ВД – высокодифференцированный, УД - умереннодифференцированный, НД – низкодифференцированный.

альным маркерам, поскольку реагируют с большинством эндотелиальных клеток. Наилучшая выявляемость сосудов отмечается при изучении препаратов злокачественных опухолей [6]. Видимо, поэтому подсчет количества и определение суммарной площади микрососудов на иммуногистохимических препаратах проводят методом «горячей точки», то есть в местах максимального числа окрашенных сосудов.

Антитела CD105 (эндоглин) экспрессируются в активированных эндотелиальных клетках, окрашивая тем самым только новообразованные сосуды. Так, плотность микрососудов на препаратах гепатоцеллюлярного рака с реакцией на CD105 была в 2,5 раза меньше по сравнению с таковой при окраске CD34 [7].

Нами также установлено большее количество CD105 положительных сосудов в ткани высокодифференцированного ГЦР и минимальное их количество на препаратах низкодифференцированного рака, что, видимо, отражает выраженность процессов неоангиогенеза в процессе опухолевой прогрессии. То есть выраженный ангиогенез характерен для ранних стадий развития опухолей, а в дальнейшем он снижается. Вследствие этого в новообразованиях ГЦР на более поздних стадиях развития отмечаются меньшие значения внутриопухолевой плотности микрососудов [8].

Более того, высокие значения плотности микрососудов сочетались с ранним развитием рецидивов после резекции ГЦР [9]. В двух независимых исследованиях больных, перенесших резекцию печени по поводу ГЦР размером не более 5 см, было установлено, что большие значения плотности CD34 положительных сосудов ассоциируются с меньшим периодом безрецидивного течения [10]. Трехлетняя выживаемость больных с ГЦР размером менее 5 см также зависела от степени васкуляризации [11].

Следует также добавить, что вышеуказанные изменения степени васкуляризации опухолей печени существенным образом определяют их компьютерно-томографическую семиотику. Так, повышение плотности узла ГЦР при компьютерной томографии с использованием контрастного вещества коррелирует с количеством микрососудов в его ткани, определяемым на иммуно-

стохимических препаратах [12, 13]. При этом изменения степени васкуляризации в процессе опухолевой прогрессии ГЦР сопровождаются изменениями и компьютерно-томографическими характеристиками [14, 15]. Аналогичные взаимосвязи морфологических данных и компьютерно-томографических картин наблюдались нами при изучении ОУГ [16].

Заключение

Таким образом, изменения васкуляризации играют важную роль в развитии и прогрессировании опухолей печени. И наоборот, степень васкуляризации является показателем состояния и степени развития опухолевого узла той или иной нозологии при СКТ- и морфологическом исследовании. Морфологическими показателями выраженности процессов ангиогенеза являются количество и удельная площадь сечения синусоидных сосудов, выявляемых иммуногистохимическими методами. Степень васкуляризации может явиться дополнительным диагностическим критерием опухолевых поражений печени, а также фактором прогноза заболевания и назначения дополнительных лечебных мероприятий. ■

Туманова У.Н., младший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии имени А.В.Вишневого» Минздрава России; младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России, г. Москва; Щеголев А.И., д.м.н., профессор, заведующий 2-м патологоанатомическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Туманова Ульяна Николаевна, 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. Институт хирургии имени А.В.Вишневого, отдел лучевых методов диагностики и лечения, Тел. 8-(495)-237-37-62, E-mail: u.n.tumanova@gmail.com

Литература:

1. Yang Z.F., Poon R.T. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat Rec.* 2008; 291 (6): 721-734.
2. Tótrai P., Somorócz A., Batmunkh E., et al. Agrin and CD34 Immunohisto-chemistry for the Discrimination of Benign Versus Malignant Hepatocellular Lesions. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33 (6): 874-885.
3. Zhu A.X., Duda D.G., Sahani D.V., Jain R.K. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011; 8 (5): 292-301.
4. Theise N.D., Curado M.P., Franceschi S. et al. Hepatocellular carcinoma. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., editors. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC; 2010. p. 205-216.
5. Ruck P., Xiao J.C., Kaiserling E. Immunoreactivity of sinusoids in hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical study using lectin UEA-1 and antibodies against endothelial markers, including CD34. *Arch Pathol Lab Med.* 1995; 119 (2): 173-8.
6. Coston W.M., Loera S., Lau S.K., et al. Distinction of hepatocellular carcinoma from benign hepatic mimickers using Glypican-3 and CD34 immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32 (3): 433-444.
7. Ho J.W., Poon R.T., Sun C.K., Xue W.C., Fan S.T. Clinicopathological and prognosis implications of endoglin (CD105) expression in hepatocellular carcinoma and its adjacent non-tumorous liver. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (2): 176-181.
8. El-Assal O.N., Yamanoi A., Soda Y. et al. Clinical significance of microvessel density and vascular

- endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology*. 1998; 27 (6): 1554-1562.
9. Ker C.G., Chen H.Y., Juan C.C. et al. Role of angiogenesis in hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46 (26): 646-650.
 10. Sun H.C., Tang Z.Y., Li X.M., Zhou Y.N., Sun B.R., Ma Z.C. Microvessel density of hepatocellular carcinoma: its relationship with prognosis. *Cancer Res. Clin. Oncol*. 1999; 125 (7): 419-426.
 11. Poon R.T., Ng I.O., Lau C. et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (7): 1775-1785.
 12. Chen W.X., Min P.Q., Song B., Xiao B.L., Liu Y., Ge Y.H. Singlelevel dynamic spiral CT of hepatocellular carcinoma: correlation between imaging features and density of tumor microvessels. *World J Gastroenterol*. 2004; 10 (1): 67-72.
 13. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2012; 6: 42-50.
 14. Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography – radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 2009; 252 (2): 605-614.
 15. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографическая оценка кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013; 4: 53-60.
 16. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические и морфологические сопоставления степени васкуляризации очаговой узловой гиперплазии печени. *Молекулярная медицина*. 2013; 4: 31-36.

Фрейнд Г.Г., Крючков А.Н., Губанова А.Б.

Дифференциальная диагностика узлового зоба и фолликулярной аденомы щитовидной железы

Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, кафедра патологической анатомии с биопсийно-секционным курсом, г. Пермь

Freynd G.G., Kruchkov A.N., Gybanova A.B.

Differential diagnostic of thyroid nodule and follicular adenoma of thyroid gland

Резюме

Изучен операционный материал щитовидных желёз 72 больных с солитарной фолликулярной аденомой щитовидной железы, развившейся в интактной железе без фоновых изменений в виде узлового зоба или тиреоидита Хасимото и 27 с узловым зобом. В результате макроскопического и гистологического исследования выявлено, что основными различиями фолликулярных аденом и аденоматоидных узелков при зобе являются размеры тиреоидных фолликулов, высота клеток фолликулярного эпителия, состояние их ядер, площадь стромы, а также характер вторичных изменений.

Ключевые слова: фолликулярная аденома, гиперпластические узелки, зоб, морфологическая диагностика

Summary

Surgical material from thyroid glands of 72 patients with solitar follicular adenoma of thyroid glands, matured in intact gland without background changes as thyroid nodule or Hashimoto disease, and of 27 patients with thyroid nodule. In the issue of macroscopic and histological investigations were revealed, that main differences between follicular adenoma and adenomatoid goiter nodules are sizes of thyroid follicle, height of follicular epithelial cells, state of their nucleus, area of stroma, as well as the nature of secondary changes.

Key words: follicular adenoma, hyperplastic nodule, goiter, morphologic diagnostic

Введение

Фолликулярная аденома щитовидной железы (ФАЩЖ) является одной из наиболее распространённых доброкачественных опухолей: её частота составляет 4-7% [1,2,5]. ФАЩЖ развивается как в интактном органе, так и на фоне узлового зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита [1,4,10]. Фолликулярную аденому необходимо дифференцировать с гиперпластическими (аденоматоидными, клеточными, коллоидными) узелками, выявляемыми при узловом зобе (УЗ), поскольку данная опухоль малигнизируется наиболее часто [6,7,8,11,14], а её развитие, как правило, не связано с дефицитом йода [9,13].

Морфологическая диагностика ФАЩЖ затруднена при наличии нескольких опухолевых узлов и/или фонового процесса. Дифференциальные критерии диагностики аденомы и микроинвазивной фолликулярной карциномы детально разработаны, тогда как чёткие критерии морфологической диагностики ФАЩЖ и аденоматоидных узелков разработаны недостаточно [12,15].

Целью работы явилось изучение структурных особенностей паренхимы и стромы фолликулярной аденомы

щитовидной железы, а также аденоматоидных узелков узлового коллоидного зоба для разработки дифференциальных морфологических критериев данной патологии.

Материалы и методы

Изучен операционный материал щитовидных желёз 109 больных. Основную группу составили 72 случая солитарной ФАЩЖ, развившейся в интактной железе, без фоновых изменений в виде узлового зоба или тиреоидита Хасимото. В группу сравнения включены 27 наблюдений УЗ. Все больные оперированы в Пермском краевом онкологическом диспансере в 2006-2008 гг. В работе использован сплошной метод выборки случаев аденомы и зоба до набора достаточного количества наблюдений в каждой группе. В основной группе выделено две подгруппы: микрофолликулярная аденома (38 наблюдений), макрофолликулярная аденома (34). С целью проведения адекватной сравнительной оценки структуры аденомы и зоба в исследование включены только случаи с типичной морфологией данных заболеваний, позволявшей однозначно диагностировать ФАЩЖ и УЗ. Больным проводились два типа операций: лобэктомия с истмусэктомией и субтотальная тиреоидэктомия.

Материал изучали макро- и микроморфологически методами. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, фукселином по Вейгерту, по Перлсу для выявления гемосидерина в участках кровоизлияний. PAS-метод, альциановый и толуидиновый синий использовали для изучения особенностей коллоида и стромы. Ретикулиновые волокна выявляли при помощи импрегнации нитратом серебра. Патологоанатомическая диагностика варианта фолликулярной аденомы проводилась согласно критериям современного руководства ВОЗ (2004) [12].

Морфологическое исследование включало изучение фиброзной капсулы ФАЩЖ и гиперпластических узелков Уз, фолликулов, фолликулярных клеток, коллоида и стромы. Морфометрическим методом проведено исследование диаметра тиреоидных фолликулов, высоты клеток фолликулярного эпителия и диаметра их ядер. При помощи микрометрической линейки измеряли десять структур (фолликулы, клетки и их ядра) и вычисляли среднее значение исследуемого параметра. Площадь стромы опухоли (SC) и очагов кровоизлияний (SK) исследовали при помощи окулярной палетки методом точечного счёта, при этом подсчёт точек проводили в десяти случайно выбранных полях зрения. Для оценки синтетической активности клеток фолликулярного эпителия проводили подсчёт количества нуклеол в 100 клетках при увеличении микроскопа 600. Нуклеолы диаметром более 1 мкм учитывали отдельно. Результаты морфометрического анализа представлены в таблице. Статистическая обработка материала проведена с использованием непараметрических критериев.

Результаты и обсуждение

Узел ФАЩЖ во всех случаях имел округлую форму, мягкую или мягко-эластичную консистенцию, окружён полной фиброзной капсулой (рис. 1 - *этот и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вкладке журнала - прим. ред.*). В изученном материале опухоль располагалась преимущественно в правой доле щитовидной железы: микрофолликулярная аденома – в 63,2% наблюдений, макрофолликулярная – в 55,9% и редкие формы – в 55,6% случаев. Диаметр узла составил от 0,7 до 7,0 см. Существенных различий в величине опухоли среди морфологических вариантов аденомы не выявлено: средний диаметр микрофолликулярной аденомы – 2,4 см, макрофолликулярной – 3,1 см, редких форм ФАЩЖ – 2,6 см. Ткань на разрезе обычно была светло-серой или серовато-розовой, значительно отличаясь от окружающей узел красно-коричневой ткани интактной части органа. Иногда встречались опухоли с желтоватым оттенком ткани. При наличии обширных кровоизлияний узел имел серо-красный цвет. Макроскопически заметные кровоизлияния встречались в основном в крупных аденомах, существенно чаще в опухолях макрофолликулярного строения.

Ткань щитовидной железы при узловом зобе во всех случаях имела красно-коричневый цвет, аналогичный

цвету нормальной ткани органа. Поверхность долей бугристая, на разрезе в долях и в перешейке обнаруживались узелки различной величины, в основном до 1,0 см в диаметре, тесно расположенные и обычно неинкапсулированные (рис. 2). Обширные кровоизлияния в гиперпластических узелках обнаруживались лишь в отдельных случаях.

Тиреоидные фолликулы как в аденоме, так и в структурах зоба различались по величине у одного и того же больного. Фолликулы имели округлую, овальную или слегка неправильную угловатую форму. Наибольший средний диаметр тиреоидных фолликулов выявлен в узловом зобе. Различия между показателями диаметра фолликулов при зобе и в ткани аденомы достоверны ($p < 0,05$). Микрофолликулярная аденома образована в основном очень мелкими фолликулами, диаметр которых в среднем в 12,9 раза меньше таковых в ткани макрофолликулярной аденомы. Однако практически во всех изученных случаях микрофолликулярных аденом обнаруживались единичные крупные фолликулы или фолликулы, соответствовавшие по величине нормальным тиреоидным фолликулам (рис. 3).

Клетки фолликулярного эпителия в ткани аденомы в основном имели кубическую форму, уплощенные клетки встречались редко, даже в крупных фолликулах макрофолликулярных опухолей. Средняя высота эпителиоцитов в опухоли составила 5,7-5,9 мкм, не зависимо от варианта аденомы. В отличие от аденомы, в гиперпластических узелках уплощенный эпителий обнаруживался часто, прежде всего в крупных фолликулах (рис. 4). Высота фолликулярного эпителия в структурах узлового зоба существенно меньше ($p < 0,05$), чем в аденоме. Несмотря на то, что среднее значение диаметра ядер клеток фолликулярного эпителия в микрофолликулярных аденомах меньше, чем в макрофолликулярных, различия между ними не достоверны ($p > 0,05$), в то же время различия между показателями диаметра ядер фолликулярных клеток при узловом зобе и макрофолликулярной аденоме достоверны ($p < 0,05$).

В качестве меры различия величины фолликулов использована средняя ошибка средней арифметической (m) для каждого случая аденомы и узлового зоба. В ткани как микрофолликулярной, так и макрофолликулярной аденомы различия в диаметре фолликулов были существенно меньшими ($p < 0,05$), чем в структурах узлового зоба. Аденомы образованы более мономорфными по величине фолликулами по сравнению с гиперпластическими узелками.

В целом ядрышки в фолликулярных клетках аденомы и узлового зоба встречались нечасто. В основном обнаруженные нуклеолы были мелкими (диаметром менее 1 мкм), гипербазофильными, округлыми или угловатыми. Ядрышки диаметром более 2 мкм выявлены лишь в единичных клетках аденомы, в структурах узлового зоба они отсутствовали. Ядрышек диаметром более 3 мкм, характерных для высокозлокачественных опухолей, в исследованном материале не отмечено. В одном ядре практически всегда обнаруживалась одна нуклеола, изредка – две.

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования ткани фолликулярной аденомы и гиперпластических узелков при узловом зобе.

Признак	МикроФА	МакроФА	УЗ
1. Диаметр фолликулов, мкм	24,7±9,9	318,7±41,7	430,3±64,8
2. Высота фолликулярных клеток, мкм	5,7±1,0	5,9±0,9	4,2±0,5
3. Диаметр ядер фолликулярных клеток, мкм	4,6±0,7	5,4±0,8	3,6±0,5
4. Общее количество нуклеол (на 100 клеток)	13,7±5,4	11,0±3,2	4,1±2,2
5. Количество нуклеол диаметром более 1 мкм	1,0±0,3	0,9±0,4	0,2±0,1
6. S_c , %	20,8±5,6	8,9±1,9	4,3±1,2
7. S_k , %	8,7±3,2	11,5±3,3	2,5±0,4

Примечания: МикроФА – микрофолликулярная аденома, МакроФА – макрофолликулярная аденома, УЗ – узловый зоб; S_c – относительная площадь стромы, S_k – относительная площадь очагов кровоизлияний.

Наиболее выраженный нуклеолярный рисунок выявлен в ткани микрофолликулярной аденомы. Достоверных различий между количеством нуклеол в клетках макро- и микрофолликулярной аденомы не установлено ($p > 0,05$). Аналогичная закономерность выявлена при количественном анализе нуклеол диаметром более 1 мкм.

Строма фолликулярной аденомы существенно более выражена, чем в аденоматоидных узелках. Особенно высокие значения относительной площади стромы отмечены в случаях микрофолликулярной аденомы. Волокнистая ткань стромы опухоли нередко подвергается гиалиновой дистрофии, хотя часто обнаруживаются участки мукоидного набухания. Большой объем волокнистой соединительной ткани в фолликулярной аденоме можно объяснить индукцией стромы опухолевыми клетками (рис. 5).

Из разнообразных вторичных изменений в ткани аденомы и гиперпластических узелков наиболее важное значение имеют кровоизлияния. Макроморфологически различимые геморрагические фокусы существенно чаще выявляются в опухолевых узлах, чем в нодулярных структурах узлового зоба. Крупные кровоизлияния с образованием кровяных кист особенно характерны для макрофолликулярных аденом. При морфометрическом изучении относительной площади очагов кровоизлияний показано, что в ткани зоба в 3,5-4,6 раза площадь участков геморрагической инфильтрации меньше, чем в аденомах. Значения данного параметра в макро- и микрофолликулярных аденомах существенно не различаются ($p > 0,05$). Распространенные кровоизлияния в опухолевую ткань объясняются особенностями сети микрососудов в аденомах щитовидной железы: строма опухоли содержит многочисленные кровеносные сосуды. В структурах узлового зоба степень васкуляризации меньшая (рис. 6).

Во всех случаях фолликулярные аденомы окружены капсулой из волокнистой соединительной ткани (рис. 7), в то время как меньшая часть исследованных гиперпластических узелков имела аналогичную структуру. В отличие от аденомы фиброзная капсула аденоматоидных узелков была тонкой, нередко включала мелкие деформированные тиреоидные фолликулы. Капсула аденом

отличалась более плотным расположением волокнистых структур, отсутствием эластических и ретикулиновых волокон, наличием участков гиалиновой дистрофии и участков петрификации (рис. 8).

Заключение

Фолликулярная аденома и узловый зоб имеют существенные различия в строении паренхимы и стромы. Строма аденомы характеризуется наличием более выраженного стромального компонента и кровоизлияний.

Ведущими дифференциально-диагностическими признаками фолликулярных аденом и аденоматоидных узелков при зобе являются размеры тиреоидных фолликулов, высота клеток фолликулярного эпителия, состояние их ядер, площадь стромы, а также характер вторичных изменений. Диаметр фолликулов разных типов фолликулярных аденом меньше диаметра фолликулов УЗ (диаметр фолликулов разных форм ФАЩЖ 24,7±9,9 мкм - 318,7±41,7 мкм, диаметр фолликулов УЗ 430,3±64,8 мкм). Высота фолликулярного эпителия разных типов ФАЩЖ больше, чем у УЗ (Высота фолликулярных клеток ФАЩЖ мкм 5,7±1,0 мкм - 5,9±0,9 мкм, высота фолликулярных клеток УЗ 4,2±0,5 мкм). Относительная площадь стромы разных типов ФАЩЖ больше, чем у УЗ (относительная площадь стромы разных типов ФАЩЖ 8,9±1,9 - 20,8±5,6, относительная площадь стромы УЗ 4,3±1,2). Относительная площадь очагов кровоизлияний разных форм ФАЩЖ больше такого же показателя УЗ (относительная площадь очагов кровоизлияний разных форм ФАЩЖ 8,7±3,2% - 11,5±3,3%, относительная площадь очагов кровоизлияний УЗ 2,5±0,4%).■

Г.Г. Фрейд, д.м.н., А.Н.Крючков, к.м.н., А.Б.Губанова, аспирант, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, кафедра патологической анатомии с биопсийно-секционным курсом, г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - Фрейд Генриетта Герхардовна, 614069, Пермь, ул. Тимирязева, д. 59, кв. 3, +7 912 489 12 65, gfreynd@mail.ru

Литература:

1. Беляев, Л.Б. Хирургическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Л.Б. Беляев, В.М. Скоробогатов, А.В. Середа // Военно-медицинский журнал.- 2004.- Т. 325.- № 4.- С. 24-27.
2. Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика рака, аденом и окружающей ткани щитовидной железы / Пальцев М.А., Коган Е.А., Тунцова О.И. и др. // Арх. патол.- 1998.- Т. 60.- № 3.- С. 5-10.
3. Нозологическая структура узловых образований щитовидной железы по данным аутопсий / О.В. Зайратьянц, В.В. Фадеев, М.М. Белоцерковская и др. // Арх. патол.- 2004.- Т. 66.- № 6.- С. 24-28.
4. Тонкоигольная пункционная биопсия и методы визуализации щитовидной железы в диагностике узловых форм зоба / С.Л. Внотченко, Т.А. Океанова, М.Е. Бронштейн и др. // Проблемы эндокринологии.- 1993.- Т. 39.- № 6.- С. 30-33.
5. Экспертная система для гистологической диагностики опухолей щитовидной железы / Д.Л. Ротин, Н.Н. Петровичев, А.И. Павловская и др. // Арх. патол.- 2004.- Т. 66.- № 2.- С. 47-51.
6. Analysis of P53 and P21WAF1 proteins expression in follicular thyroid tumors / T. Ferenc, A. Lewinski, D. Lange et al. // Pol. j. pathol.- 2004.- Vol. 55.- № 4.- P. 133-141.
7. Comparison of benign and malignant follicular thyroid tumours by comparative genomic hybridization / S. Hemmer, V.M. Wasenius, S. Knuutila et al. // Br. j. cancer.- 1998.- Vol. 78.- № 8.- P. 1012-1017.
8. Cytogenetic changes in benign thyroid gland hyperplasias and adenomas correlated with histology / G. Belge, L. Roque, B. Thode et al. // Verh. dtsch. ges. pathol.- 1997.- Vol. 81.- P. 151-156.
9. Gurleyik, E. Clinical importance of solitary solid nodule of the thyroid in endemic goiter region / E. Gurleyik, O. Coskun, A. Aslaner // Indian j. med. sci.- 2005.- Vol. 59.- № 9.- P. 388-395.
10. Kollur, S.M. Follicular thyroid lesions coexisting with Hashimoto's thyroiditis: incidence and possible sources of diagnostic errors / S.M. Kollur, S. El Sayed, I.A. El Hag // Diagn. cytopathol.- 2003.- Vol. 28.- № 1.- P. 35-38.
11. Rodrigues-Serpa, A. Loss of heterozygosity in follicular and papillary thyroid carcinomas / A. Rodrigues-Serpa, A. Catarino, J. Soares // Cancer genet. cytogenet.- 2003.- Vol. 141.- № 1.- P. 26-31.
12. Rosai, J. Tumors of the thyroid gland / J. Rosai, M.L. Carcangiu, R.A. DeLellis.- Washington-Bethesda, 1992.- 338 p.
13. Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency / A. Belfiore, L. Sava, F. Runello et al. // J. clin. endocrinol. metab.- 1983.- Vol. 56.- P. 283-287.
14. Thyroid nodules in recurrent multinodular goiters are predominantly polyclonal / P. Harrer, M. Broecker, A. Zint et al. // J. endocrinol. invest.- 1998.- Vol. 21.- № 6.- P. 380-385.
15. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng (Eds.).- Lyon: IARC Press, 2004.- P. 98-102.

Казмирова А. А., Юсупова И. Р.

Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы: структурно-биохимические сопоставления

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

Kazimirova A. A., Usupova I. R.

Atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate: structural and biochemical mapping

Резюме

Цель исследования — дать морфологическую оценку спектру сочетанной патологии при аденокарциноме предстательной железы и атипичной мелкоацинарной пролиферации и сопоставить с уровнем простат-специфического антигена. Объекты исследования — 128 пациентов с диагнозом атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы и аденокарцинома предстательной железы, сформировавшие 3 группы: 1-я — 16 пациентов с диагнозом аденокарцинома; 2-я — 62 пациента с диагнозом атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы, разделенная на 3 подгруппы — с хроническим простатитом низкой, умеренной и высокой степени активности; 3-я — пациенты, с диагнозом аденокарцинома с сочетанной патологией (хронический простатит, простатическая интраэпителиальная неоплазия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы). В работе использованы гистологический и статистический методы исследования. Высокий уровень простат-специфического антигена выявляется достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов с низкокодифференцированным раком и градацией по Глиссону 8. Атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы в сочетании с высокоактивным хроническим простатитом дает достоверно высокий уровень простат-специфического антигена в сравнении с умеренным и низкоактивным ($p < 0,05$). Сочетание аденокарциномы с атипичной мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы дает статистически достоверно высокий уровень проста-специфического антигена, в сравнении с сочетаниями аденокарциномы с другими патологическими состояниями предстательной железы. Обнаружение рака предстательной железы на повторной биопсии у пациентов с атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы составило более чем у половины. 20 из 50 пациентов 3 группы имели сочетанную патологию — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия, атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы и хронический простатит. У пациентов 2 группы доброкачественная гиперплазия предстательной железы обнаруживалась в 29 биоптатах из 62.

Ключевые слова: атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы, рак предстательной железы, простат-специфический антиген

Summary

The purpose of the research is to give a morphological assessment of the range of comorbidity with adenocarcinoma of the prostate and atypical small acinar proliferation and to compare with the level of prostate-specific antigen. The objects of study were 128 patients with atypical small acinar proliferation of the prostate and adenocarcinoma of the prostate. We classified patients into 3 groups: 1st group — 16 patients diagnosed with adenocarcinoma, with very high levels of total prostate-specific antigen more than 100 ng/ml; group 2nd group — 62 patients diagnosed with atypical small acinar proliferation divided into 3 subgroups with chronic prostatitis low activity, moderate activity, a high degree of activity; 3rd group — patients with a diagnosis of adenocarcinoma with combined pathology (chronic prostatitis, prostatic intraepithelial neoplasia, benign prostatic hyperplasia, atypical small acinar proliferation of the prostate). In the paper, we used histological and statistical research methods. High levels of prostate-specific antigen are detected significantly more frequently ($p < 0.05$) in patients with poorly differentiated cancer and gradation by Gleason 8. atypical small acinar proliferation in combination with chronic prostatitis high degree of activity gives a reliably high level of total prostate-specific antigen in comparison with prostatitis moderate and low activity ($p < 0.05$). The combination of adenocarcinoma with atypical small acinar proliferation gives a statistically high level

of prostate-specific antigen in comparison combination adenocarcinoma with other pathological conditions of the prostate. Detection chronic prostatitis on repeat biopsies in patients with atypical small acinar proliferation. amounted to more than half. Among comorbidities leading position was occupied by, benign prostatic hyperplasia. 20 of the 50 patients in group 3 had a comorbidity in the form of , benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, atypical small acinar proliferation and chronic prostatitis. In patients 2 groups of , benign prostatic hyperplasia was detected in 29 samples from 62.

Key words: atypical small acinar proliferation of prostate, prostate cancer, prostate-specific antigen

Введение

Рак простаты (РП) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин, занимая второе место после рака легких [1] в структуре смертности от рака и составляя 12 %, а по некоторым данным и 21% [2] всех злокачественных новообразований у мужчин [3]. Учитывая, что частота РП неуклонно растет, особенно среди мужчин старше 50 лет [2], актуальность диагностики ранних, локализованных форм не вызывает сомнений [1].

От 1,5 до 5,3 % всех биоптатов простаты содержат единичные очаги из мелких ацинарных структур (рис. 1 - *этот и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.*), вызывающих подозрение на рак, но не достигающих диагностического «порога». Эти очаги атипической мелкоацинарной пролиферации (АМАП) при дальнейшем исследовании в 43 % оказываются участками аденокарциномы [4].

Атипическая мелкоацинарная пролиферация представляет собой группу гиперпластических, атрофических и пренеопластических морфологических изменений, включая атипическую аденоматозную пролиферацию, по клиническому значению приравненную к простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН3) [5]. Основные причины применения этого термина, согласно исследованиям D. G. Bostwick и J. Meiers (2008), следующие: чрезвычайно малое количество неопластических желез, противоречивые гистологические или иммуногистохимические данные, а также недостоверная морфологическая картина, например, вследствие артефактов изготовления препарата, ПИН высокой степени, реактивных изменений эпителия воспалительного характера, повреждения ткани [6]. Сходство гистоархитектоники с мелкоацинарной аденокарциномой, требует применения дополнительных методов клинкоморфологического исследования для верификации диагноза и своевременного назначения адекватного лечения [7]. Дифференциальная диагностика ПИН высокой степени должна проводиться с встречающимися в гистологическом материале участками нормальных анатомических структур (семенные пузырьки, железы центральной зоны простаты), реактивными воспалительными, метапластическими, гиперпластическими изменениями и раком [8].

Сегодня патологоанатомы используют термин «атипическая мелкоацинарная пролиферация» не для диагностики злокачественности, а для определения диагностической категории достаточно широкого круга лиц [9]. Железы при АМАП имеют вид очаговой атрофии, но отсутствуют такие важные характеристики как увеличение ядра, недостаточное количество клеток с гиперх-

ромными ядрами, сомнительные признаки воспаления, а также схожесть с аденозом (рис. 2). Необъяснимые дегенеративные изменения и гиперхромазия в ацинусах, а также небольшой очаг желез, с отсутствием экспрессии базальных клеток при иммуногистохимической окраске, может быть также расценен как АМАП. D. G. Bostwick and J. Meiers предложили обнаруженные мелкоацинарные очаги, противоречащие морфологическим характеристикам и иммуногистохимическим результатам, обозначать как гистологический артефакт. Есть исследования, в которых предварительный диагноз АМАП занимал лидирующее место среди патологии простаты, в числе которых находилась и аденокарцинома. Наличие АМАП не дает доктору возможность сделать конкретный вывод о доброкачественности или злокачественности данных изменений и делает процедуру проведения повторной биопсии необходимостью [10]. Исследование D. G. Bostwick and J. Meiers (2008) показало, что АМАП в большинстве случаев на повторной биопсии определялся как РПЖ [6]. Р. А. Humphrey (2003) утверждает, что лишь в 43% случаях [4]. Считается, что АМАП является предиктором рака и результаты повторной биопсии, действительно подтверждают наличие инвазивного рака. Структурные и цитологические признаки в АМАП не позволяют выставить конкретный диагноз, поэтому данную патологию относят к диагностической категории, но не к специальному гистологическому диагнозу. Проведение большого количества гистологических исследований является диагностической необходимостью. Внесение конкретики в диагноз АМАП может оградить пациентов от повторной биопсии. К. А. Iczkowski et al. (2006) разделял АМАП, обнаруженную на биопсии, на 2 большие категории: 1 — достаточное количество атипичных желез в биоптате, но недостаточное количество цитологических и структурных критериев для постановки диагноза РПЖ; 2 — наличие клеточного атипизма, но дефицит морфологического субстрата [11]. К критериям АМАП относят: увеличение размера и количества ядрышек, наличие в просвете протоков муцинозного секрета голубого цвета, кристаллоидов и эозинофильного аморфного вещества, коллагеновых микроузлов, гломерулярных телец и определение перинеуральной инвазии [12, 13]. Для прогнозирования рака в последующем этим автором также было предложено деление АМАП на три категории: "в пользу доброкачественных изменений, неопределенного характера и в пользу карциномы". На повторной биопсии РПЖ выявлялся в 20%, 25% и 60% соответственно [6]. Т. Y. Chan, J. I. Epstein (1999) среди АМАП обнаружили 61% биопсий с РПЖ, 33% с доброкачественными процессами [14], но, по мнению V. Scattoni et al. (2005),

данная субклассификация слишком относительна для использования экспертами-диагностами [7]. Исследования, базирующиеся на скрининге уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови продемонстрировали, что приблизительно 9% мужчин без каких-либо клинических проявлений имеют повышение концентрации ПСА, но только у одной трети обнаруживается злокачественное поражение простаты при первичном исследовании [15]. Вопрос в том, имеют ли остальные две трети пациентов с одной негативной биопсией в анамнезе повышение уровня ПСА из-за ДГПЖ, воспалительного процесса в простате или за счет ранее не выявленного рака, локализующегося в периферических отделах и переходной зоне железы [16]. Большое значение имеет правильная интерпретация уровня общего ПСА, от чего зависит дальнейшая тактика обследования. Точные диагностические критерии для диагностики АМАП до сих пор не описаны.

Цель исследования — дать морфологическую оценку спектру сочетанной патологии при аденокарциноме предстательной железы и атипичной мелкоацинарной пролиферации и сопоставить с уровнем простатспецифического антигена.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись: документация (направления на гистологическое исследование форма №014/у-07), клинические данные – уровень ПСА и биопсийный, операционный материал тканей предстательной железы 128 пациентов отделения лучевой диагностики Челябинского областного клинического онкологического диспансера, Челябинского областного патологоанатомического бюро за 2012-2013гг. При направлении на тонкоигольную трепан-биопсию предстательной железы исследуемым пациентам в стационаре по клиническим данным был выставлен диагноз «доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак» или «рак предстательной железы». Для формирования выборок были разработаны критерии включения пациентов в исследование и критерии исключения из него.

Критериями включения являлись: 1) верифицированный диагноз аденокарциномы и атипичной мелкоацинарной пролиферации предстательной железы; 2) метод получения морфологического субстрата – тонкоигольная трепан-биопсия и операционный материал.

Критериями исключения являлись: 1) пациенты с метастазами; 2) наличие химио – или лучевой терапии в анамнезе жизни и заболевания.

Возраст больных составлял $Me = 69$ лет (41-86), уровень общего ПСА колебалась от $Me = 20,091$ нг/мл (1,8-591). Всего исследовано 370 биоптатов с учетом рекомендации Международной гистологической классификации, предложенной экспертами ВОЗ под руководством F. K. Mastofi (1980), а также Классификацией опухолей ВОЗ (2004): гистологический тип, степень дифференцировки. Морфологическая оценка степени злокачественности осуществлялась по Глиссону (1996). При этом оценивалась локализация опухолевого поражения, про-

тяженность опухоли в материале, гистологический тип опухоли, степень злокачественности, а также наличие, состав воспалительного инфильтрата, выраженность воспалительного процесса, зоны склероза, очаговой гиперплазии паренхимы, атрофии, кистозная трансформация и nodозная аденоматозная гиперплазия. Результаты гистологического исследования биоптатов сопоставлялись с заключениями клинического обследования пациентов.

В результате для проведения анализа было сформировано 3 группы: 1 группа – пациенты с диагнозом аденокарциномы, 2 группа – пациенты с диагнозом АМАП ПЖ, 3 группа – пациенты с диагнозом аденокарциномы с сочетанной патологией предстательной железы (ХП, ПИН, ДГПЖ, АМАППЖ). В работе использован гистологический метод морфологического исследования. Морфологические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой – доктор мед. наук, профессор Е. Л. Казачков). Фрагменты тканей предстательной железы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина на 24 часа. Далее материал обезвоживали, обезжировали и заливали в парафин в гистологическом автомате по общепринятой методике. Окрашивали гематоксилином и эозином. Клиническое исследование пациентов включало в себя определение уровня общего ПСА, референтные пределы которой составляли от 1,8 до 591 нг/мл.

Для расчетов использован статистический пакет лицензионных программ Microsoft Excel, для операционной системы Windows XP и Statistica 6.0. Вариационный анализ осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни, а также критерия Фишера. Так как распределение не являлось нормальным, применяли медиану и интерквартильный размах. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Просмотр микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axioscop 40 («Carl Zeiss Jena», Германия).

Результаты и обсуждение

Из 128 пациентов у 16 (12,5%) обнаружена аденокарцинома, у 62 (48,4%) — АМАП, у 50 (39,1%) — аденокарцинома с сочетанной патологией предстательной железы (ХП, ПИН, ДГПЖ, АМАППЖ).

Первая группа пациентов с аденокарциномой включила в себя 16 человек, возраст пациентов $Me = 66$ лет (56-79), уровень ПСА $Me = 150$ нг/мл (100-591). У 15 больных данной группы отмечена низкая степень дифференцировки аденокарциномы (рис. 3), у одного — умеренная; среднее значение по Глиссону составило 8 (рис. 5).

Во второй группе АМАП обнаружена у 62 мужчин. Возраст пациентов $Me = 67,5$ лет (49-78), уровень ПСА $Me = 12,8$ нг/мл (2,1-120). В результате гистологической оценки отмечено, что в биопсийных образцах второй группы прослеживаются морфологические признаки ХП. В связи с этим было сформировано 3 подгруппы, характеризующиеся различной степенью активности воспалительного процесса. Распределение пациентов по возрасту в подгруппах было следующим: 1-я — $Me = 71$ год (55-

71) лет, во 2-й — Me = 66,5 лет (53-76), в 3-й — Me = 60 лет (49-64).

Данные об уровне общего простат-специфического антигена между подгруппами представлены в табл. 1.

Установлено, что уровень общего простат-специфического антигена достоверно выше в 3 подгруппе, чем в 1-й и 2-й ($p = 0,02$).

Характер сопутствующей патологии в биопсийных образцах атипичной мелкоацинарной пролиферации предстательной железы с различной активностью воспалительного процесса при хроническом простатите представлен в табл. 2.

Сравнение полученных результатов показало, что такие патологические состояния как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия, рак предстательной железы встречаются с разной частотой — у 43, 20 и 3 пациентов соответственно. ДГПЖ регистрировалась чаще у пациентов с АМАП в сочетании с хроническим простатитом низкой степени активности воспалительного процесса, чем при сочетании АМАП с хроническим простатитом умеренной и высокой активности. Однако сочетание ПИН с ДГПЖ, наоборот, выявлялось чаще у пациентов с умеренной активностью воспаления, чем с низкой. При этом между тремя группами пациентов установлены статистически достоверные различия ($p=0,0001$). Третья группа включила в себя 50 человек, возраст мужчин Me = 67лет (55-79), уровень ПСА Me = 16 нг/мл (4,9-48,5), среднее значение по Глисон составил 6.

При анализе данных 3 группы (табл.3) установлено, что средний возраст, средний уровень ПСА, степень дифференцировки и индекс по Глисон не имеют различий, кроме сочетания аденокарциномы с атипичной мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы, где уровень ПСА Me = 24 нг/мл (5,3–25), что статистически достоверно выше ($p = 0,005$) в сравнении с другой сочетанной патологией. Таким образом, можно предположить, что степень злокачественности влияет на уровень ПСА. Уровень ПСА достоверно выше при АМАП в сочетании с ХП низкой степени активности в сравнении с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса. Сочетанная патология в виде ДГПЖ, ПИН встречаются как при АМАП, так и при аденокарциноме, причем в одинаковых количествах. Однако ХП при аденокарциноме выявлен у 34 мужчин из 50, а при АМАП у всех 62. При низкоактивном ХП ДГПЖ выявляется в наибольшем количестве у 24 пациентов из 41 в сравнении с ХП умеренной и высокой активностью воспаления — 3 из 17, и 2 из 4 соответственно.

Применение простат - специфического антигена (ПСА) в клинической практике значительно улучшает диагностику рака предстательной железы. Это наиболее часто используемый опухолевый маркер для диагностики рака предстательной железы. Увеличение уровня ПСА в крови служит маркером предопухолевых поражений или свидетельствует о наличии злокачественного новообразования, которое не проявило себя клинически [7]. В литературе отмечено, что другая патология предстатель-

ной железы, например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), хронический простатит (ХП), также может оказывать влияние на повышение уровня ПСА [2]. В нашем исследовании установлено, что высокий уровень ПСА выявляется достоверно чаще ($p = 0,02$) у пациентов с низкодифференцированным раком, и с градацией по Глисон 8. Поэтому подозрение на рак предстательной железы при ректальном осмотре, в сочетании с повышенным уровнем ПСА, служит показанием к проведению биопсии. P. G. Borboroglu et al. (2001) доказали в своих исследованиях, что уровень ПСА, значим для проведения повторной биопсии [17]. Также нами установлено, что наличие АМАП в сочетании с хроническим простатитом высокой степени активности тоже дает достоверно высокий уровень общего ПСА ($p = 0,02$) в сравнении с простатитом умеренной и низкой степени активности. Сочетание аденокарциномы с АМАП дает статистически достоверно высокий уровень ПСА ($p = 0,005$) в сравнении с сочетаниями аденокарциномы с другими патологическими состояниями предстательной железы. При выявлении очагов АМАП пациентам рекомендовано выполнение повторной биопсии в течение 3 – 6 месяцев от первоначальной биопсии, независимо от уровня ПСА [18], ввиду того, что данный диагностический критерий не даёт возможности верифицировать окончательный диагноз. Возможно, это материал, не взятый в полном объеме, — в биоптат не попадает очаг аденокарциномы [19], либо его неадекватная оценка вследствие наличия артефактов, возникших при изготовлении препаратов, реактивных изменений эпителия воспалительного характера или повреждение ткани при заборе материала [20-24]. При повторной биопсии, образцы ткани должны быть взяты именно из тех мест, где была обнаружена АМАП [25,26]. Однако польза от проведения повторной биопсии является спорной (табл. 4). Пяти пациентам из 2-й группы с АМАП была проведена повторная биопсия, с разницей в 1 месяц между первой и второй биопсией, только в трёх случаях из пяти подтвердился диагноз аденокарциномы умеренной степени дифференцировки. Риск обнаружить рак при повторной биопсии с АМАППЖ – 58% [5]. В нашем исследовании рак при повторной биопсии был обнаружен у 3 больных из 5. Выполнение третьей биопсии и последующих биопсий осуществляют лишь при изменении клинических данных, в первую очередь ПСА. D. Keetch et al. (1994) указывают, что частота выявления РПЖ при первой биопсии составляет 34%, при второй 19%, третьей и четвертой биопсии простаты — от 7 до 8%. Таким образом, около 96% случаев рака диагностируются при проведении двух систематических биопсий простаты [20]. Третья и четвертые биопсии должны планироваться для больных с высокими показателями ПСА (>20 нг/мл) или высокой скоростью прироста ПСА. Рекомендуемый авторами интервал для серийных биопсий простаты при сохранении показаний к данному виду диагностического исследования считается равным 6 месяцам [27]. Сочетанная патология, где лидирующую позицию занимает ДГПЖ,

является одним из важных параметров в прогнозировании дальнейшей тактики ведения данных пациентов. Ведущая позиция ДГПЖ всё же объяснима ввиду возраста данной группы исследуемых пациентов. Возраст не является диагностическим критерием для выявления патологии предстательной железы, но есть данные, что РПЖ с низкой степенью дифференцировки чаще выявляется у пожилых пациентов, причем, с диагностированными ранее ПИН или АМАП. V. Scattoni et al. (2005) заявили, что сочетание ПИН и АМАП в биопсии простаты является важным прогностическим фактором и имеет большую ценность для выявления РПЖ [7]. J. I. Epstein и M. Herawi (2006), проведя ретроспективный анализ тканевых образцов амбулаторных пациентов, среди которых с ПИН было 3754 мужчины, а с АМАП — 2762, выявили, что сочетание РПЖ с ПИН составило 24%, а с АМАП 41% [23]. Исследования V. Scattoni et al. (2005) определили наличие ассоциации РПЖ с АМАП — 21,9%, в комбинации АМАП и ПИН — 6,8%. При проведении повторной биопсии РПЖ и АМАП были выявлены в 43,8%, сочетание АМАП, ПИН и РПЖ — в 41,4% [7]. W.A. Sakr et al. (2001) сообщали, что ПИН выявляется в 63—94% случаев в ассоциации с РПЖ и в 25—43% случаев в ассоциации с ДГПЖ [28]. D.G. Bostwick et al. (1987) информируют о наличии ПИН в 100% простат с РПЖ [29]. J.E. McNeal et al. (1998) выявили ПИН1 в 81% простат без рака и в 46% — с раком [30]. В нашем исследовании из 50 пациентов 3-ей группы РПЖ ассоциировался с ПИН — 21 человек, а с ДГПЖ — 45, что отличается от данных представленных в литературе. У 62 пациентов 2-й группы, где АМАП в ассоциации с ПИН (рис. 6), обнаружен у 20 мужчин с ХП низкой и умеренной степени активности, а АМАП с ДГПЖ (рис. 4) у 32 мужчин. Причем, в подгруппе с низкоактивным ХП выявлено 27 пациентов, что не имеет отличий с литературными данными, по которым слабоактивное воспаление или его отсутствие является характерным для ДГПЖ [2]. Наличие АМАП или ассоциация АМАП и ПИН, указывает на высокий риск ложноотрицательных результатов в биопсии, т. к. есть данные, что при проведении повторной биопсии через 6 месяцев в последующем выявлен РПЖ [31]. P. I. Karakiewicz et al. (2007) установили в своем исследовании обратную корреляцию хронического воспаления с ПИН и РПЖ и более частую ассоциацию с ДГПЖ, но при этом не учитывалась степень выраженности воспаления [32]. В нашем исследовании ХП при РПЖ в сочетании с ДГПЖ и ПИН был умеренной степени активности. W.G. Nelson et al. (2004) указывают, что очаги ПВА, содержащие активные клет-

ки воспаления и пролиферирующие эпителиоциты, скорее всего, являются предшественниками ПИН и РПЖ [33]. K. A. Iczkowski et al. (1998) указывали в своих исследованиях, что возраст, уровень сывороточного ПСА, цифровое ректальное исследование, количество доброкачественных желез тоже не являются предикторами РПЖ [34]. Данное утверждение согласуется с результатами нашего исследования, где средний возраст, средний уровень ПСА, степень дифференцировки и индекс по Глиссону не имеют существенных различий, кроме сочетания аденокарциномы с АМАП, где уровень ПСА — 24 (5,3–25), что статистически достоверно выше ($p = 0,005$) в сравнении с другой сочетанной патологией.

Заключение

Таким образом, в результате исследования установлено:

1. Степень злокачественности аденокарциномы может оказывать влияние на уровень простатспецифического антигена.
2. Сочетанная патология в виде доброкачественной гиперплазии предстательной железы, простатической интраэпителиальной неоплазии встречаются как при атипичной мелкоацинарной пролиферации, так и при аденокарциноме, причем в одинаковых пропорциях.
3. Хронический простатит при атипичной мелкоацинарной пролиферации обнаруживается в 100% биопсийного материала.
4. Достоверно часто при аденокарциноме выявляется хронический простатит.
5. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы при низкой степени активности хронического простатита выявляется у половины пациентов и в единичных случаях при умеренной и высокой активности воспаления.

На сегодняшний день АМАП продолжает оставаться актуальной проблемой. Несмотря на наличие большого числа научных публикаций, мнений, сохраняется много нерешенных вопросов в отношении данного морфологического феномена, что требует усовершенствования алгоритма ведения и наблюдения пациентов с атипичной мелкоацинарной пролиферацией. ■

Казимирова А. А., Юсупова И. Р., ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России кафедра патологической анатомии, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Юсупова И. Р., г. Челябинск, Варненская 10, 89517820026, ira.usupova@mail.ru 2

Литература:

1. Polat K., Tьzel E., Aktepe F. et al. Investigation of the incidence of latent prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in an autopsy series of Turkish males. *Turkish Journal of Urology*. 2009; 35: 96-100.
2. Burkhard F. C., Bader P., Schneider E., Markwalder R., Studer U. E. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection. *Eur Urol*. 2002; 42: 84-92.
3. Федорина Т. А., Полетаева С. В. Особенности диагностики рака простаты по биопсийному материалу. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; Т. 9: 632-636.

4. Humphrey P. A. Focal glandular atypia. Prostate Pathology. Chicago, IL: ASCP Press. 2003; 218-225.
5. Moore C. K., Karikehalli S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol. 2005; 173: 70-72.
6. Bostwick D. G., Meiers I. Neoplasia of the prostate. In: Bostwick D. G., Cheng L., editors. Urologic Surgical Pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008. p. 462-468.
7. Scattoni V., Roscigno M., Freschi M. et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. Urology. 2005; 66: 1043-7.
8. Girasole C. R., Cookson M. S., Putzi M. J. et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferation, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implication for cancer detection and biopsy strategy. J Urol. 2006; 175: 929-933.
9. Mearini L., Costantini E., Bellezza G. et al. Is there any clinical parameter able to predict prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation? Urol Int. 2008; 81: 29-35.
10. Dickinson S. I. Premalignant and Malignant Prostate Lesions: Pathologic Review. Cancer Control. 2010; 17.
11. Iczkowski K. A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 835-43.
12. Varma M., Lee M. W., Tamboli P. et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126: 554-561.
13. Bostwick D. G., Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate. Clinical significance in 2006. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 952-957.
14. Chan T. Y., Epstein J. I. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology. 1999; 53: 351-5.
15. Brausi M., Castagnetti G., Dotti A. et al. Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment? J Urol. 2004; 172: 906-8.
16. Djavan B., Remzi M., Schulman C. C., Marberger M., Zlotta A. R. Repeat prostate biopsy: Who, How and When?: A review. Europ. Urol. 2002; 42(2): 93-103.
17. Borboroglu P. G., Sur R. L., Roberts J. L., Amling C. L. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. J Urol. 2001; 166: 866-70.
18. Ramey J. R., Halpern E. J., Gomella L. G. Further commentary: ultrasonography and biopsy of the prostate. In: Wein A. J., Kavoussi L. R., Novick A. C., Partin A. W., Peters C. A., editors. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2883-95.
19. Kim K. H., Kim Y. B., Lee J. K. et al. Korean Pathologic Results of Radical Prostatectomies in Patients with Simultaneous Atypical Small Acinar Proliferation and Prostate Cancer. J Urol. 2010; 51: 398-402.
20. Iczkowski K. A., MacLennan G. T., Bostwick D. G. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol. 1997; 21(12): 1489-95.
21. Leite K. R., Camara-Lopes L. H., Cury J. et al. Prostate cancer detection at rebiopsy after an initial benign diagnosis: results using sextant extended prostate biopsy. Clinics (Sao Paulo). 2008; 63(3): 339-342.
22. Montironi R., Scattoni V., Mazzucchelli R. et al. Atypical foci suspicious but not diagnostic of malignancy in prostate needle biopsies (also referred to as "atypical small acinar proliferation suspicious for but not diagnostic of malignancy"). Eur Urol. 2006; 50(4): 666-674.
23. Epstein J. I., Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006; 175 (3 pt 1): 820-834.
24. Mallun E., Gil P., Sancho C., Jesus G. M. et al. Atypical small acinar proliferation: review of a series of 64 patients. Scand J Urol Nephrol. 2006; 40(4): 272-275.
25. Moore C. K., Karikehalli S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol. 2005; 173: 70-2.
26. Hong Y. M., Lai F. C., Chon C. H., McNeal J. E., Presti J. C. Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. Urol Oncol. 2004; 22: 7-10.
27. Keetch D. W., Catalona W. J., Smith D. S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol. 1994; 151: 1571-1574.
28. Sakr W. A., Partin A. W. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology. 2001; 57(4 Suppl 1): 115-120.
29. Bostwick D. G., Brawer M. K. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. Cancer (Philad.). 1987; 59: 588-794.
30. McNeal J. E. Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. Semin Ultrasound CT MR. 1998; 9: 329-334.
31. Aganovic D., Prcic A., Kulovac B., Hadziosmanovic O. Prostate Cancer Detection Rate and the Importance of Premalignant Lesion in Rebiopsy. MED ARH. 2011; 65(2).
32. Karakiewicz P. I., Benayoun S., Begin L. R., Duclos A. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Int J Clin Pract. 2007; 61(3): 425-30.
33. Nelson W. G., De Marzo A. M., De Weese T. L. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. J Urol. 2004; 172 (5Pt 2): 6-11.
34. Iczkowski K. A., Bassler T. J., Schwob V. S. et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. Urology. 1998; 51: 749-57.

Медведева Ю.А., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.

Морфометрическая характеристика эндометриальной интраэпителиальной неоплазии в гиперпластическом эндометрии

Кафедра патологической анатомии, кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Medvedeva Yu.A., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A.

Morphometric characteristics endometrial intraepithelial neoplasia in hyperplastic endometrium

Резюме

С помощью компьютерной морфометрии в образцах эндометрия определена частота встречаемости очагов ЭИН при нерецидивирующей и рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии и в гиперпластическом эндометрии с атипией. Обследовано 145 пациенток. Первую группу составили 68 женщин с простой формой, 2 группу – 37 больных со сложной формой гиперплазии эндометрия без атипии, 3 группу – 13 пациенток с простой формой рецидивирующей, 4 группу – 13 больных со сложной формой рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии, 5 группу – 14 женщин с атипичной гиперплазией эндометрия. Группа контроля – 20 пациенток с негиперпластическими процессами в эндометрии. Установлено, что у женщин с нерецидивирующим течением гиперпластического процесса и простой формой рецидивирующей гиперплазии без атипии отсутствует очаги ЭИН, следовательно, у этих пациенток не следует ожидать развития опухолевого процесса. У половины женщин с атипичной гиперплазией эндометрия и более чем у 3/4 пациенток со сложной формой рецидивирующей гиперплазии без атипии обнаружены все диагностические критерии ЭИН, что требует более радикальной тактики ведения больных ввиду высокого риска развития рака эндометрия.

Ключевые слова: эндометриальная интраэпителиальная неоплазия, гиперплазия эндометрия, компьютерная морфометрия

Summary

With the help of a computer morphometry of the samples to determine the incidence of endometrial foci EIN in non-recurrent and recurrent endometrial hyperplasia without atypia in hyperplastic endometrium with atypia. 145 patients was examined. The first group consisted of 68 women with a simple form, 2 group - 37 patients with complex form of endometrial hyperplasia without atypia, 3 group - 13 patients with recurrent simple form, 4 group - 13 patients with complex form of recurrent endometrial hyperplasia without atypia, group 5 - 14 women with atypical endometrial hyperplasia. The control group - 20 patients with non-hyperplastic processes in the endometrium. It was found that women with non-recurrent over hyperplastic process and a simple form of recurrent hyperplasia without atypia no pockets EIN therefore, these patients should not be expected to develop cancer. About half of women with atypical endometrial hyperplasia and more than 3/4 of patients with complex form of recurrent hyperplasia without atypia found all the diagnostic criteria EIN, which requires more radical tactics of patients due to the high risk of developing endometrial cancer.

Key words: endometrial intraepithelial neoplasia, endometrial hyperplasia, computer morphometry

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ), сопровождающаяся маточным кровотечением, являющимся одной из самых частых причин обращаемости за гинекологической помощью женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста [1,2], представляет собой не единый гиперпластический процесс, а спектр морфологических повреждений: от нормального поликлонального эндометрия, отвечающего на аномальные гормональные

воздействия, до пролиферативных моноклональных повреждений, возникающих фокусно, сопровождающихся высоким риском развития аденокарциномы эндометрия [3-5].

В настоящее время в научной литературе широко обсуждается проблема использования классификации ГЭ, рекомендованной ВОЗ в 1994 и 2003 гг. (делящей ГЭ на простую и сложную, с атипией и без нее), для прогнозирования трансформации одного вида гиперпласти-

ческого процесса в другой, рецидивирования и дальнейшей малигнизации, что необходимо для определения лечебной тактики ведения пациенток с данным страданием [6-11]. С целью улучшения диагностики предраковых изменений эндометрия при гиперпластическом процессе группой экспертов из The Endometrial Collaborative Group предложена новая классификация ГЭ, названная системой «Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (ЭИН) [12-15], в которой выделяют три класса изменений:

1. Доброкачественная железистая гиперплазия эндометрия (ДГЭ).
2. ЭИН (табл. 1)
3. Аденокарцинома.

Авторы концепции ЭИН указывают на преимущества использования предложенной классификации для определения риска развития рака эндометрия (РЭ) [10]: в данной системе ДГЭ расценивается как патологический процесс с нулевым риском развития рака, а ЭИН – это предраковый процесс с высоким риском прогрессии (30%), требующим более радикальной тактики лечения [8].

Рецидивирующая ГЭ (РГЭ) в отечественных классификациях определяется как «клинический предрак», возникновение инвазивного рака тела матки у больных с РГЭ отмечено в 20-30% случаев [16,17]. Можно предположить, что рецидивирование ГЭ обусловлено наличием очагов ЭИН в гиперпластическом эндометрии.

Цель исследования. – при помощи компьютерной морфометрии в образцах эндометрия определить частоту встречаемости очагов эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (неопластически измененных эпителиальных клеток с более высоким риском развития в них злокачественной опухоли) при нерцидивирующей и рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии и в гиперпластическом эндометрии с атипией.

Материалы и методы

Материалом для гистологического исследования послужили соскобы слизистой оболочки матки, полученные в ходе раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала у пациенток гинекологических отделений МУЗ ГКБ №6 г. Челябинска. В соответствии с результатами гистологического исследования и анализа историй болезни материал был разделен на 5 групп: 1-я группа – 68 женщин с простой формой ГЭ без атипии (ПГЭБА); 2-я – 37 больных со сложной формой ГЭ без атипии (СГЭБА); 3-я – 13 пациенток с простой формой рецидивирующей ГЭБА (ПРГЭБА); 4-я – 13 больных со сложной формой рецидивирующей ГЭБА (СРГЭБА); 5-я – 14 женщин с атипичной ГЭ (АГЭ). Группа сравнения – 20 пациенток с негиперпластическими процессами в эндометрии (эндометрий в стадии пролиферации, хронический неспецифический эндометрит).

Гистологический материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали

гематоксилином и эозином по стандартной методике. Компьютерный морфометрический анализ стромально-железистых и цито-кариометрических показателей проводили при помощи микроскопа «LeicaDMXRA» (Германия), используя программу анализа изображений Диа-Морф_Сито_W (Россия) с учетом разработанных критериев морфометрической диагностики патологии эндометрия. Определяли средние значения площади желез, стромы, периметр, диаметр, наименьший (длина) и наибольший (ширина) размеры ядра. Значения площади желез и стромы использовали для вычисления значения стереометрического индекса: железисто-стромального коэффициента (ЖСК). Кариометрические показатели, полученные при компьютерной морфометрии образцов эндометрия с негиперпластическими процессами (группа сравнения), определены как нормальные показатели клеточной архитектоники, с которыми проводили сравнение ядерных характеристик эпителиальных клеток при ГЭ.

Значения средних арифметических (М), средних ошибок (m), статистическую обработку результатов производили на персональном компьютере с помощью пакета стандартных программ Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Для выявления фокусов ЭИН в исследуемых образцах эндометрия указанных групп пациенток последовательно применялись пять диагностических критериев, указанных в таблице 1 (диагностически значимым является одновременное наличие всех критериев) [13,18]. В исследуемых группах в качестве критерия исключения использовались: 1) злокачественный процесс (аденокарцинома эндометрия), 2) доброкачественные мимикранты (все негиперпластические процессы эндометрия). Во всех образцах эндометрия присутствовали только различные варианты ГЭ.

Важным диагностическим критерием ЭИН является архитектура эндометрия, то есть железисто-стромальное взаимоотношение. Авторами классификации ЭИН указывается, что площадь стромы эндометрия при неоплазии должна быть менее 55% [13,18], следовательно, площадь желез должна быть более 45%, а показатель ЖСК должен быть равен или более 0,82. При компьютерной морфометрии выявлено, что в группах с ПГЭБА и СГЭБА (1 и 2 группа) объемная доля желез в среднем составила 34,7% и 38,7% (объемная доля стромы 65,3% и 61,3%), показатели ЖСК равны 0,54 (95%ДИ = 0,4-0,7) и 0,63 (95%ДИ = 0,5-0,8) соответственно. В группе больных с ПРГЭБА (3 группа) объемная доля эндометриальных желез в среднем составляла 33% (объемная доля стромы 67%), показатель ЖСК равен 0,46 (95%ДИ = 0,35-0,57) (табл. 2). У пациенток указанных групп стромальная составляющая преобладает над железистой, следовательно, в данных образцах гиперпластического эндометрия нет участков эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и в дальнейшей диагностике ЭИН они не участвовали.

При морфометрическом исследовании эндометрия

Таблица 1. Диагностические критерии эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (необходимо одновременное наличие всех критериев)

Критерий ЭИН	Комментарий
Архитектоника	Площадь желез преобладает над площадью стромы
Цитология	Клетки отличаются между центром поражения и окружением (любые цитологические отличия эпителия желез неопластического фокуса от эпителия желез «эндометриального фона») или атипичные
Размер	Максимальное линейное измерение превышает 1 мм
Исключение доброкачественного подражания (мимикрия)	Доброкачественные состояния с похожими критериями: неупорядоченная пролиферация эпителия, базальный эндометрий, эндометриальные полипы и т.д.
Исключение злокачественной патологии	Аденокарцинома (рак эндометрия)

Таблица 2. Железисто-стромальные взаимоотношения при различных вариантах гиперплазии эндометрия

Исследуемая группа	Объемная доля желез, %	Объемная доля стромы, %	Железисто-стромальный коэффициент
ПГЭБА	34,7	65,3	0,54 (0,4-0,7)
СГЭБА	38,7	61,3	0,63 (0,5-0,8)
ПРГЭБА	43	57	0,46 (0,35-0,57)
СРГЭБА	48	52	0,88 (0,59-1,17)
АГЭ	41,5	58,5	0,9 (0,5-1,3)

женщин со СРГЭБА (4 группа) объемная доля желез в среднем составляла 48% (объемная доля стромы 52%), среднее значение ЖСК составило 0,88 (95%ДИ=0,59-1,17) (табл. 2), при этом только у 3 пациенток в эндометрии объемная доля стромы определена более 55%, у 10 женщин – менее 55% (рис. 1). В 5 группе пациенток с АГЭ компьютерной морфометрией выявлено, что среднее значение объемной доли желез составляет 41,5% (объемная доля стромы 58,6%), при этом показатель ЖСК имел значение 0,9 (95%ДИ=0,5-1,3), то есть более 0,82 (табл. 2). При детальном изучении фрагментов эндометрия пациенток данной группы выявлено, что в половине случаев (у 7 женщин) площадь желез значительно пре-

вышало площадь стромы (более 50% и даже 60%) (рис. 1), и значения ЖСК превышали 1. Следовательно, в 77% случаев СРГЭБА и в 50% случаев АГЭ обнаружено нарушение архитектоники эндометрия, характерное для ЭИН.

При дальнейшей компьютерной морфометрии в тех же образцах эндометрия из 4-й и 5-й групп выявлены и цитологические отклонения. Особое значение при диагностике ЭИН уделяется изменению кариометрических показателей, характеризующих митотическую активность, таких как: наименьший размер ядра (ширина), наибольший размер ядра (длина), периметр ядра [13,18,19]. Все три показателя при СРГЭБА и АГЭ значительно превышали таковые значения из группы сравнения (табл. 3).

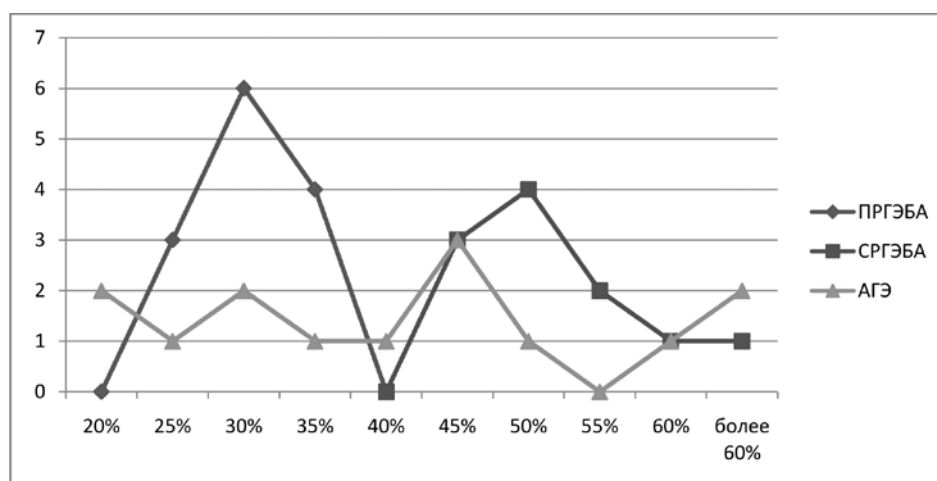


Рисунок 1. Значения распределения среднего значения площади желез в объектах измерения. ПРГЭБА – простая рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии (n=13), СРГЭБА – сложная рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии (n=13), АГЭ – атипичная гиперплазия эндометрия (n=14)

Таблица 3. Морфометрические показатели ядра при различных вариантах гиперплазии эндометрия

Исследуемая группа	Периметр ядра, мкм	Наименьший размер (ширина) ядра, мкм	Наибольший размер (длина) ядра, мкм
Группа сравнения	30,3 (23-35,6)	4,75 (3,72-5,78)	7,9 (6,5-9,3)
СРГЭБА	44,5 (41,7-47,3)	6,47 (5,82-7,12)	17,7 (17,01-18,39)
АГЭ	50,8 (47,1-54,5)	8,9 (8,3-9,5)	17 (15,7-18,3)

Изменения эндометриальной архитектоники и цитологии (ядерных характеристик) отмечались более чем в 5-и рядом расположенных железах (линейный размер более 1 мм) при морфометрии фрагментов эндометрия с СРГЭБА и АГЭ.

Все диагностические критерии ЭИН нами выявлены у 50% пациенток с АГЭ (5-я группа), что несколько меньше литературных данных [13], но сопоставимо с указанным в литературе риском прогрессирования в РЭ, который составляет 28-40% [20, 21].

С помощью компьютерной морфометрии в гиперпластическом эндометрии при рецидивирующем течении процесса в 38,5% случаев выявляются все 5 признаков ЭИН. Данные диагностические признаки выявляются исключительно в образцах сложного строения ГЭ без атипии (составляя 77% случаев 4-й группы исследования) и не встречается в образцах простой гиперплазии без атипии (3-я группа). По данным авторов [10,13], ЭИН выявляется у 78-79% больных с диагнозом АГЭ. Следовательно, сложный вариант строения гиперпластического эндометрия с рецидивирующим течением по количеству клеток и желез с признаками неоплазии ближе к АГЭ, чем к нерцидивирующей ГЭ, и имеет более высокий риск вероятности озлокачествления.

Заключение

Таким образом, при рецидивирующем гиперпластическом процессе эндометрий представляет собой совокупность морфологических изменений. При простой

форме РГЭ отсутствуют очаги моноклонально трансформированного эпителия с высокой митотической активностью, риск развития злокачественной опухоли в этих случаях крайне низок, и такой процесс можно продолжать контролировать консервативными методами. В большинстве образцов эндометрия при сложном строении РГЭ присутствуют очаги ЭИН, в этом случае риск развития РЭ у таких пациенток велик, приближается к прогнозу малигнизации АГЭ и обосновывает более радикальную тактику ведения пациенток с такой формой ГЭ.■

Ю.А. Медведева, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Е.Л. Казачков, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Э.А. Казачкова, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Ю.А. Медведева, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, кафедра патологической анатомии, тел. 8(351)2320145; моб. +79058371695; e-mail:uamedvedeva@mail.ru

Литература:

- Кузнецова И.В., Могиревская О.А., Вельхива Р.А. Особенности менструального цикла и состояние эндометрия в пременопаузе: клинико-морфологические параллели. Росс. вестн. акушера-гинеколога. 2007; 3: 30-33.
- Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперплазии эндометрия. Акуш. и гин. 2007; 1: 53-57.
- Marsden D.E., Hacker N.F. Optimal management of endometrial hyperplasia. Best Practice & Research Clin. Obst. & Gyn. 2001; 15(3): 393-405.
- Silverberg S.G., Kurman Nogaes F. et al. Tumors of the uterine corpus. Lyon: IARC Press, 2003.
- Silverberg S.G., Mutter G.L., Kubik-Huch P.A., Tavassoli F.A. Endometrial Tumors and related lesions. Geneva: IARC Press, 1994.
- Биштави А.Х., Манухин И.Б., Табакман Ю.Ю. Современное представление о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2010; 6: 52-58.
- Табакман Ю.Ю., Манухин И.Б., Солопова А.Г. и соавт. Гиперплазия эндометрия и эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (EIN): оценка диагностической значимости компьютерной морфометрии. Гинекология. 2013; 15(3): 26-28.
- Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. Сибирский мед. журн. 2008; 5(29): 5-10.
- Сагиндыкова Р.Р., Аскольская С.И., Коган Е.А., Чурпынин В.Д. Молекулярно-генетические механизмы гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии у женщин перименопаузального периода. Акуш. и гинекол. 2014; 7: 22-28.
- Baak J.P., Orbo A., van Diest P.J. et al. Prospective

- multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25(7): 930-935.
11. Mohan H., Baak J.P. Morphometrical analysis in endometrial hyperplasia: predictive of progression to cancer. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2006; 49(1): 21-22.
 12. Mutter G.L., Baak J.P., Crum G.L. et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J. Pathol.* 2000; 190: 462-469.
 13. Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): Will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 287-290.
 14. Mutter G.L. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55(5): 326-331.
 15. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P. et al. The benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007; 26: 103-114.
 16. Мгдесян К.К. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов в прогнозировании эффективности гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия [автореф. дис.]. Москва: 2002; 1-20.
 17. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология (клинические лекции). М.: МЕД пресс-информ, 2001.
 18. Orbo A., Baak J.P., Kleivan I. et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53(9): 697-703.
 19. Agorastos T., Bontis J., Vakiani A. et al. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data. *Gynecol. Oncol.* 1997; 65(1): 102-114.
 20. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (5): 788-92.
 21. Horn L.C., Schnurrbusch U., Bilek K. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004; 14(2): 348-353.

Надеев А.П., Жукова В.А.

Редкий случай аденомы гортани у новорожденного

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
г.Новосибирск

Nadeev A.P., Zhukova V.A.

A rare case adenoma larynx in newborn*

Резюме

В статье представлен редкий случай недиагностированной плеоморфной аденомы гортани с дисплазией хряща у новорожденного, послужившей причиной внезапной смерти в ранний неонатальный период.

Ключевые слова: аденома гортани, внезапная смерть, перинатальная летальность

Summary

The article presents a rare case of undiagnosed pleomorphic adenomas of the larynx with cartilage dysplasia in the newborn, caused sudden death in the early neonatal period.

Key words: adenoma of the larynx, sudden death, perinatal mortality

Введение

Внезапная смерть новорожденного в ранний неонатальный период – код по МКБ-10 – Р 96.9 [1, 2], является редким случаем в отличие от синдрома внезапной смерти грудного ребенка (код по МКБ-10 – R95), так как при тщательном патологоанатомическом исследовании трупа умершего новорожденного удается установить недиагностированное при его жизни заболевание. Такими наиболее частыми нозологическими формами являются врожденные пороки развития, генерализованная внутриутробная инфекция, травматические повреждения, опухоли, насильственные причины смерти [3].

Мы предлагаем для рассмотрения случай внезапной смерти новорожденного, прожившего 4,5 дня.

Матери 18 лет, беременность 2 (первая беременность завершилась медицинским абортom). На учете в женской консультации с 14-15 недель беременности. При клиническом обследовании у беременной были выявлены: ангиоматоз сетчатки, кандидозный кольпит. При поступлении в родильное отделение был сформулирован диагноз: «Длительнотекущий гестоз средней степени тяжести. Внутриутробная гипоксия плода». Роды I, в 39-40 недель, самопроизвольные. Родился доношенный мальчик массой 3500 г, длиной 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние после рождения удовлетворительное. На 5 сутки ночью новорожденный был обнаружен мертвым в кроватке. Посмертный клинический диагноз: «Синдром внезапной смерти (Р 96.9)».

При патологоанатомическом исследовании в области рожковидного хряща справа, над черпаловидным хрящем обнаружен узел серовато-белесового цвета с мелкозернистой поверхностью размером 0,5×0,5 см, мягко-эластичной консистенции. Узел частично закрывал голосовую щель. При гистологическом исследовании голосовая щель выстлана зрелым плоским эпителием; собственная пластинка слизистой была представлена нежной волокнистой соединительной тканью с эластическими волокнами, отечная. Между диспластически измененным хрящом гортани и слизистой голосовой щели располагался опухолевый узел, представленный тяжами и пластами овальной и кубической формы эпителиальных клеток и беспорядочно расположенных желез тубулярного типа со зрелыми эпителиоцитами. Часть желез имела строение слюнных ацинусов с розовым секретом, среди которых располагались миксоидные и хондроидные зоны с клетками, напоминающие хондроциты (рис. - рисунок см. на специальной цветной вкладке журнала - прим.ред.). На границе с хрящевой тканью определялась неравномерной толщины соединительнотканная капсула опухоли.

Просвет дыхательных путей (трахеи, бронхов) был свободен. В остальных внутренних органах признаки асфиксии (застойное венозное полнокровие, дистрофические изменения), незрелость головного мозга, печени, почек.

Бактериологическое исследование органов дало отрицательные результаты.

*Редакция не считает этот случай абсолютно доказательным в плане гистогенеза представленной опухоли, но публикует наблюдение, учитывая его редкость.

На основании макроскопического и гистологического исследования был сформулирован следующий патологоанатомический диагноз. Основное заболевание. D 14.1. Плеоморфная аденома гортани с обтурацией голосовой щели. Диспластические изменения хрящей гортани.

Осложнение. Вторичная асфиксия новорожденного.

Застойное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов.

Сопутствующее заболевание. Незрелость органов и тканей.

Патология последа. Хроническая плацентарная недостаточность, патологическая незрелость: преобладание промежуточных дифференцированных ворсин, компенсированная. Очаговый продуктивный базальный децидуит.

Аденома гортани встречается редко [4, 5]. Так, J. Matzker (1963) за 31 год собрал в мировой литературе

всего 13 публикаций с описанием аденомы гортани. Аденомы локализуются преимущественно на вестибулярных и черпало-надгортанных складках. Опухоль растет медленно и иногда достигает больших размеров [6].

Заключение

Таким образом, представленный редкий случай плеоморфной аденомы гортани в сочетании с дисплазией хряща у новорожденного послужил причиной ранней неонатальной смерти. ■

А.П. Надеев, д.м.н., профессор, В.А. Жукова к.м.н., доцент, ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск; Автор, ответственный за переписку - А.П. Надеев, nadeevngma@mail.ru, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Литература:

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: Десятый пересмотр. – МКБ-10. Женева, 1995. – Т. 1. – Ч. 2.
2. Милованов А.П. Оформление свидетельства о причине перинатальной смерти в соответствии с МКБ-10. – М., 1998.
3. Ивановская Т.Е., Гусман Л.В., ред. Патологическая анатомия заболеваний плода и ребенка: Руководство для врачей в 2 т. М.: Медицина; 1989.
4. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С., ред. Па-тологоанатомическая диагностика опухолей человека : Руководство в 2 т. М.: Медицина; 1993.
5. Weng Y., Gu D., Chen Y A case of epiglottic pleomorphic adenoma. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2013; 27(24) : 1399.
6. Matzker J. Gutartige Tumoren des Kehlkopfes. – In: R. Link, T. Zollner editors. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Stuttgart, 1963; Bd.2. p. 458-63.

Галеев Р.В.

Комплексный анализ деятельности медицинских учреждений стоматологического профиля негосударственной формы собственности Республики Башкортостан. Методика исследования

Научно-исследовательский центр «Стоматология», г. Уфа

Galeev R.V.

Comprehensive analysis of the medical institutions of the dental profile of the private ownership of the Republic of Bashkortostan. Technique of research

Резюме

Изучение литературы на тему организации стоматологической помощи населению Республики Башкортостан выявило недостаточную изученность стоматологической отрасли региона. За последние два десятилетия выполнено несколько научных работ, касающихся преимущественно узких вопросов организации стоматологической деятельности в конкретных лечебных учреждениях. Среди обширных научных исследований имеется лишь одна диссертационная работа, посвященная подробному изучению совершенствования стоматологической помощи сельскому населению региона. Научных работ по изучению негосударственного сектора стоматологической отрасли Республики Башкортостан нет. Между тем, частные стоматологические учреждения обеспечивают около одной трети совокупной мощности стоматологии региона. Данная статья является частью научного исследования по изучению клинико-организационных показателей стоматологической службы Республики Башкортостан.

Ключевые слова: клинико-организационные показатели, стоматологическая служба, Республика Башкортостан, частная клиника

Summary

The literature review investigation on the Bashkortostan republic population of dental service organization revealed the insufficient study of the regional dental branch. Only several works have been carried out during two decades concerning mainly of the narrow aspects of dental service organization in the concrete medical institutions. There is only one thesis among the great number of scientific investigations, devoted to the detailed study of the improvement of the dental service of the rural population of the region. There have not been found the research works on the study of non state sector of the stomatologic branch. Meanwhile, private dental institutions provide about one-third of the total capacity of the dental region. This article is the part of the magnitude research investigation on the dental service organization of the region.

Key words: clinical and organizational performance, dental service, the Republic of Bashkortostan, private clinic

Введение

Научные исследования последних лет указывают на ряд неблагоприятных тенденций в состоянии здоровья человека (Щепин О.П., 2011), в том числе стоматологического (Алимский А.В., 2010, 2007; Вагнер В.Д., 2007; Леонтьев В.К., 2008). Это может быть связано с влиянием неблагоприятной экологии, производственных факторов, профессиональных вредностей, нарушением режима питания и др. Большую роль в обеспечении здоровья населения играют социально-экономические показатели раз-

вития региона, в том числе показатели обеспеченности населения стоматологической помощью.

Целью данного исследования явился комплексный анализ деятельности медицинских учреждений стоматологического профиля негосударственной формы собственности Республики Башкортостан, разработка методики его проведения

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики в Республике Башкортостан (РБ) в области здравоохранения и оказания

иных социальных услуг зарегистрировано 1493 предприятия. При этом за последние 3 года количество таковых организаций выросло на 10,8% [1].

По данным Башкортостанстата объем платных услуг населению в области медицины за девять месяцев текущего года составил 10666,1 млн. руб., что в сопоставимых ценах на 5,6 % больше, чем за аналогичный период прошлого года.

По оценкам «Дентал менеджмент групп» (г.Москва) [2] на стоматологию приходится до половины объема оказанных платных медицинских услуг в денежном выражении. Характерно, что по данному показателю на следующий по объему вид медицинских услуг приходится почти в два раза меньшая доля – на услуги поликлинических лечебно-профилактических учреждений – 28,95 %, а на коммерческий коечный фонд – 19,96% .

О деятельности частного и негосударственного сектора в стоматологии официальных федеральных статистических данных нет, однако известно, что число негосударственных стоматологических учреждений в России сейчас приближается к числу государственных. Количество работающих в этом секторе стоматологов в 3-4 раза ниже, чем в государственном из-за маломощности частных клиник. В среднем объем оказываемой «частниками» помощи составляет 30% от государственного сектора [3].

Стоматологическая деятельность в Республике Башкортостан по-прежнему остается недостаточно изученной. Среди обширных научных исследований имеется одна диссертационная работа, посвященная подробному изучению совершенствования стоматологической помощи сельскому населению региона [4]. Научных работ по комплексному изучению негосударственного сектора стоматологической отрасли республики не проводилось.

Негосударственный сектор стоматологических услуг является бесспорно необходимой частью отрасли в силу глубокой дифференциации потребительского спроса различных слоев населения и особенностей работы государственных поликлиник. При этом, частный и государственный сектор стоит рассматривать как взаимодополняющие друг друга и способствующие усилению конкуренции в отрасли и, как следствие, повышению качества стоматологических услуг.

По данным главного внештатного специалиста-стоматолога Министерства здравоохранения РБ (2011) плановая мощность ЛПУ в регионе остаётся на среднем уровне РФ, однако средняя обеспеченность специалистами почти в 1,5 раза ниже (особенно в сельских районах республики, где уменьшение значений по сравнению с городами достигает 2-2,5 раз). Инфраструктура стоматологической помощи, количество и мощность ЛПУ в сельских районах Республики Башкортостан также почти в 2 раза меньше, чем в городах. Особенно это сказывается на обеспеченности врачами и средним медперсоналом (ниже на 51,8% и 3,1%, чем в городах). Государственная и муниципальная стоматологическая служба Республики Башкортостан представлена 264 стоматологическими ЛПУ, в том числе 17 стоматологических поликлиник (суммарный объем посещений 4770 посещений в смену), 3

детских стоматологических поликлиники (1065 посещений в смену), 1 стоматологическая поликлиника Башкирского государственного медицинского университета (300 посещений в смену), 2 хозрасчётных стоматологических поликлиники (135 посещений в смену), 240 стоматологических отделений или кабинетов в многопрофильных ЛПУ. В целом, суммарная мощность государственных и муниципальных стоматологических учреждений в Республике Башкортостан (без учёта частных клиник и кабинетов) составляет 6270 посещений в смену.

В государственном секторе стоматологии Республики Башкортостан работает 1223 врача-стоматолога и 471 зубных врачей. Структура кадров врачей-стоматологов по разным специальностям выглядит следующим образом: врачей-стоматологов общей практики - 250 чел. (18,5% от общего числа врачей-стоматологов всех специальностей), врачей-стоматологов детских – 165 чел. (12,2%), врачей-стоматологов-терапевтов – 513 чел. (38,1%), врачей-стоматологов-хирургов – 153 чел. (11,3%), врачей-стоматологов-ортопедов – 213 чел. (15,8%), врачей-ортодонтотв – 53 чел. (3,9%). [4]

Статистические данные о количестве врачей-стоматологов, занятых в частных клиниках региона, отсутствуют.

Материалы и методы

Для повышения качества и эффективности стоматологической помощи населению, в том числе повышения конкурентноспособности лечебно-профилактических учреждений различных форм собственности в условиях рыночной экономики нами проводится статистическое исследование негосударственного сектора стоматологической службы Республики Башкортостан.

С данной целью проводится анкетирование 112 крупнейших частных стоматологических клиник региона.

Анкета медицинского учреждения стоматологического профиля негосударственной формы собственности состоит из 5 разделов и 53 вопросов. Первый раздел анкеты состоит из общих вопросов. Среди них о вопросе о полном юридическом и фирменном наименовании учреждения, адресе места осуществления медицинской деятельности, дате основания клиники, наличии филиалов и др. Второй раздел анкеты посвящен клинко-организационным вопросам. В нем представлены вопросы о помещении, в котором расположена клиника, количестве стоматологических установок, имеющихся лицензиях на медицинскую деятельность, работе клиники в системе обязательного и добровольного медицинского страхования. Вопросы третьего раздела направлены на сбор информации о персонале клиники. В нем уточняется количество работающих врачей-стоматологов различных специальностей, зубных врачей, стаж работы специалистов, наличие квалификационной категории и ученых степеней у врачей и др. Четвертый раздел посвящен стоматологическим услугам, оказываемым в клинике, и включает вопросы о различных видах терапевтической, хирургической, ортопедической и иной стоматологиче-

ской помощи, о количестве ежемесячно удаляемых зубов и установленных дентальных имплантатов, о зуботехнической работе. В пятом разделе анкеты респонденты отвечают на вопросы о ценах и ценообразовании на стоматологические услуги.

Результаты и обсуждение

В четвертом квартале 2014 года в Республике Башкортостан проведено анкетирование 52 крупнейших частных стоматологических учреждений, из 112 запланированных. На момент выхода данной статьи нами продолжается сбор информации, проводится статистическая группировка, сводка и научный анализ полученных результатов статистического исследования. Промежуточные результаты исследования размещаются на официальном сайте центра – www.ниц-стоматология.рф.

Заключение

Результаты анкетирования частных стоматологических учреждений позволяют провести квалифицированный анализ статистических данных о работе не-

государственного сектора стоматологической службы Республики Башкортостан

Принимая во внимание то, что каждый третий-четвертый человек, обратившийся за стоматологической помощью, является пациентом частной клиники, назрела острая необходимость глубокого изучения клинко-организационных показателей негосударственного сектора стоматологии региона. Отсутствие данной информации делает неполной картину о состоянии дел в стоматологической отрасли республики.■

Галеев Р.В. – к.м.н., директор ООО Научно-исследовательский центр «Стоматология», г.Уфа, Адрес для переписки - 450106, г.Уфа, ул. Менделеева д.112 корп.2 кв.44, тел. +7 9373333003, +79273040908, dent-imp@mail.ru

Литература:

1. Официальный сайт Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан, г.Уфа [Электронный ресурс] – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://bashstat.gks.ru/>, свободный. Загл. с экрана.
2. Официальный сайт Dental Management Group, [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.dentalmanagementgroup.com>, свободный. Загл. с экрана.
3. Леонтьев В.К. Стоматологию захлестнула стихия развития, г. Москва [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://32news.ru/news/2011/09/stomatologiju-zaxlestnula-stixijarazvitiya.html>, свободный.
4. Буляков Р.Т. Клинико-организационное и экономическое обоснование совершенствования стоматологической помощи сельскому населению Республики Башкортостан, Автореф. Дисс. ... д.м.н., М, 2011,55с.
5. Галеев Р.В. Сравнительная характеристика организационных показателей стоматологической службы Республики Башкортостан и некоторых регионов Приволжского федерального округа России. // Уральский медицинский журнал. – 2013. ц 08 (113).- С. 42- 46.
6. Гринин В.М. Организация и совершенствование внебюджетной стоматологической помощи в условиях крупного города. // Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1993. – 22 с.
7. Мчелидзе, Т.Ш. Коммерческая стоматологическая организация в условиях перехода к рыночной экономике / Т.Ш.Мчелидзе. — СПб.: Санкт-Петербургский институт стоматологии, 2001. — 250 с.
8. Официальный сайт ООО Научно-исследовательский центр «Стоматология», г.Уфа [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://ниц-стоматология.рф/>, свободный. Загл. с экрана.

Гафуров Ш.Б.

Особенности эпилептических припадков у пациентов с новообразованиями височной доли головного мозга

Ташкентский институт усовершенствования врачей, кафедра нейрореабилитации, Ташкент, Республика Узбекистан

Gafurov Sh.B

Features of seizures in patients with tumors of the temporal lobe of the brain

Резюме

В Республиканском научном центре нейрохирургии проведено обследование и дан анализ характеристике эпилептических припадков у больных с опухолями головного мозга. Выявленная трансформация припадков в период роста опухоли позволила определить степень радикальности планируемого хирургического вмешательства.

Ключевые слова: опухоли височной доли, парциальные приступы, трансформация припадков

Summary

There was lead a survey and analysis of the characteristic of epileptic seizures in patients with brain tumors was given in the Republican Scientific Center of Neurosurgery. Revealed transformation of seizures during tumor growth allowed to determine the degree of radicalism of the planned surgery.

Keywords: tumors of the temporal lobe, partial seizures, seizures transformation

Введение

В наши дни внедрение научных разработок в области медицины и расширение технических возможностей увеличивают шанс исцеления пациентов, страдающих самыми тяжелыми болезнями. Безусловно, одним из таких заболеваний является эпилептический синдром, обусловленный опухолевым поражением мозга (1, 2).

Несмотря на постоянное развитие в области диагностики и лечения эпилепсии, у около 30% пациентов не удается достигнуть контроля над приступами и добиться адекватной социальной адаптации. Среди них большое количество пациентов страдают симптоматической эпилепсией, при которой до 80% случаев в основе заболевания лежит органическое поражение мозга (3, 4). Этиологические факторы симптоматических эпилепсий разнообразны и наиболее значимыми среди них являются: опухоли мозга, нейротравмы и нейроинфекции (2, 3).

Выявление этиологического фактора имеет большое значение при определении тактики дальнейшего ведения и лечения больных. Так, эпилептический синдром длительное время может быть единственным клиническим проявлением опухоли головного мозга (5, 6). Отсутствие настороженности к онкологическим заболеваниям головного мозга может привести к диагностическим ошибкам и запоздалому определению опухоли, что повлечет за собой несвоевременность необходимого лечения (7, 8).

Точность и относительная быстрота установления диагноза эпилепсии опухолевого генеза, резистентной к медикаментозному лечению, определение трансформации в процессе роста опухоли первичного эпилептического очага и пути распространения эпилептической активности, значительно повышают шансы благоприятного исхода при хирургическом методе лечения (9, 10). Врачи и ученые различных диагностических специальностей занимаются поиском путей решения этой непростой задачи.

Материалы и методы

Работа основана на анализе 89 клинических наблюдений пациентов с внутримозговыми опухолями височной доли. Всем пациентам проводили комплексное обследование и оперативное лечение в Республиканском научном центре нейрохирургии в период с 2010 по 2014 гг. Больные были проанализированы с учетом возраста, пола, характера и локализации процесса, повышенное внимание уделялось особенностям клинического течения заболевания.

При поступлении возраст пациентов варьировал от 18 до 67 лет, средний возраст составил $49,5 \pm 1,1$ год. Число мужчин (54 – 60,7%) преобладало над числом женщин (35 – 39,3%). Клинико-неврологическое обследование проводили всем больным по общепринятой методике. Особое внимание уделяли изучению эпилептического

синдрома, определяли предполагаемую изначальную локализацию опухоли на основании структуры первого припадка, последовательность появления новых симптомов и их устойчивость.

Характер эпилептических приступов устанавливали в соответствии с Международной классификацией припадков, принятой в Киото (ILAE, 1981). На основании структуры первых пароксизмов, припадки были разделены на 6 групп, состоящих из простых и сложных парциальных пароксизмов: 1 - висцеральные, 2 - вегетативные, 3 - аффективные, 4 - адверсивные, 5 - галлюцинации, 6 - автоматизмы жестов. Все приступы относились к простым парциальным, кроме автоматизма жестов, которые по классификации соответствуют сложным комплексным припадкам.

Соответственно перечисленным группам больные были проанализированы в течении 2-х условно выделенных периодов болезни: 1-й период включал начальные проявления заболевания (первые пароксизмы), 2-ой - дальнейшее развитие болезни (их трансформация). Структура первого эпилептического припадка позволяла определять локализацию исходного роста опухоли и первичный эпилептический очаг при эпилепсии. Трансформация эпилептических пароксизмов указывала на направление роста опухоли и распространение патологической активности на другие структуры мозга. Клиническая картина при госпитализации характеризовала предполагаемый объем поражения височной доли и сложившуюся эпилептическую систему.

В группе пациентов осуществлено удаление опухоли в - 56,3% (50 больных) тотально и 43,7% (39 больных) субтотально. По гистологической структуре отмечено преобладание глиом, из которых в 67 (75,3%) случаях диагностированы доброкачественные варианты, в 22 (24,7)-злокачественные.

Новообразования височной доли преимущественно располагались в ее медиобазальных отделах, в двух случаях опухоль распространялась на лобную долю, в одном наблюдении на теменную и у четырех больных она направлялась к подкорковым образованиям.

Длительность заболевания больных варьировала от 4 мес до 11 лет, в среднем равнялась $4,04 \pm 3,5$ лет.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина у больных, в основном, была представлена очаговой неврологической симптоматикой, преимущественно симптомами раздражения и менее выраженными очаговыми и общемозговыми нарушениями.

Первым симптомом болезни пациентов с опухолью височной доли в 82,8% случаев были эпилептические припадки, в 17,2% наблюдений - головная боль.

При неврологическом осмотре больных с опухолью височной доли наблюдались изменения поведения в виде навязчивости, медлительности, могли быть приступы негитивизма в течение 30-40 минут, также замечено снижение критики и внимания.

В неврологическом статусе выявлены: симптомы со стороны среднего мозга в виде слабости конвергенции у

11 (12,4%) пациентов; симптомы со стороны моста мозга (выраженное снижение корнеальных рефлексов) — у 4 (4,5%); горизонтальный мелкоамашистый нистагм — у 32 (35,9%); поражение VII пары ЧМН - у 18 (20,2%). Кроме того, обнаружено изменение мышечного тонуса в виде его снижения у 37(41,6%) или повышения с экстрапирамидными элементами у 21(23,6%); анизорефлексия - у 5 (5,6%); легкий гемипарез — у 22(24,7%); нарушение координации по типу динамической атаксии - у 7 (7,9%); статической атаксии - у 3 (3,4%); сенсорная афазия — у 17 (19,1%); амнестическая — у 11 (12,4%); моторная-у 3 (3,4%).

Для решения основной задачи неврологической диагностики - установление локализации опухоли по эпилептическому синдрому, подробно анализировали характер пароксизмов, которые сопровождали новообразование головного мозга. Исходный рост опухоли определяли путем анализа структуры первого припадка в каждом конкретном наблюдении.

На основании структуры первых пароксизмов, припадки были разделены на 6 групп: 1-висцеральные, 2-вегетативные, 3-аффективные, 4-адверсивные, 5- галлюцинации, 6-автоматизмы жестов. Частота встречаемости этих приступов у больных с опухолью височной доли и эпилепсией смешанной этиологии представлена в таблице 1.

Висцеральные припадки проявлялись тошнотой в 8,6% случаях. Из этого следует, что опухоль изначально локализовалась в гиппокампе. Во время операции новообразование действительно в этих случаях располагалось в гиппокампе.

В других наблюдениях первый пароксизм заключался в подъеме артериального давления или затруднения дыхания, или передвижения комка. Характер этих приступов соответствует висцеральным нарушениям. Следовательно опухоль в данных случаях также локализуется в гиппокампе. На операции у всех больных опухоль находилась в медиобазальных структурах височной доли, захватывая гиппокамп.

Вегетативные припадки в основном были представлены в виде побледнения кожных покровов и цианоза губ, что является следствием раздражения гиппокампа. Подобные пароксизмы выявлены у 24 больных.

Во всех наблюдениях, где в структуре первого припадка имелся вегетативный компонент, опухоль располагалась в медиобазальных структурах височной доли, захватывая полюс, гиппокамп, а у одного больного миндалевидный комплекс.

Аффективные пароксизмы отмечались у 19 больных. У всех больных они были связаны с раздражением гипоталамуса и выражались в появлении необъяснимого чувства страха. Исходный рост новообразования находился в медиобазальных структурах височной доли.

Во время операции, у всех этих больных была выявлена опухоль, которая захватывала полюс, миндалевидный комплекс, крючок, гиппокамп и нижний рог бокового желудочка, следовательно, подходило к гипоталамусу. При дизэнцефальных припадках чаще поражался полюс.

Таблица 1. Частота встречаемости приступов у больных с опухолью височной доли и эпилепсией смешанной этиологии, в зависимости от первого пароксизма.

Виды припадков	Частота встречаемости припадков
Висцеральные	27,4%
Вегетативные	20,8%
Аффективные	21,7%
Адверсивные	10,9%,
Галлюцинации	6,3%
Автоматизмы Жестов	12,9%.

Адверсивные припадки (10 больных) заключались в повороте головы или головы и глаз в сторону, что характерно для раздражения хвостатого ядра. Во время операции во всех наблюдениях опухоль была обнаружена в медиобазальных отделах височной доли, она уходила от рогами в белое вещество, доходила до тенториальной вырезки и кпереди к треугольнику бокового желудочка, могла доходить до переднего рога, стенкой которого является хвостатое ядро, и, следовательно, могла его раздражать.

Галлюцинации (6 больных) проявлялись ощущением неприятного запаха, то есть они были обонятельными. Следовательно, вышеуказанные пароксизмы были обусловлены поражением крючка гиппокампа. В ходе оперативного вмешательства было выявлено, что опухоль располагалась в медиобазальных структурах височной доли, в частности в гиппокампе, крючке гиппокампа, полюсе, миндалевидном комплексе.

Припадки с автоматизмами (11 больных) наблюдались в виде целенаправленных движений — жестов. В основном они обусловлены раздражением миндалевидного комплекса. Во время операции установлено, что новообразование захватывало всю височную долю, распространяясь на медиобазальные образования, а именно на гиппокамп и миндалевидный комплекс.

Изучение первых припадков показало, что во всех наблюдениях пароксизмы были обусловлены поражением медиобазальных структур височной доли. Почти у всех больных опухоль захватывала гиппокамп 64,9%. На втором месте миндалевидный комплекс — 30,1% и полюс - 30,1%. Довольно редко поражался островок - 4,3%. В тех случаях, когда опухоль располагалась в гиппокампе, она распространялась и на крючок.

Исходя из вышеизложенного можно сказать, что анализ структуры первых припадков и выявление расположения опухоли дает основание говорить, что характер пароксизмов позволяет определить локализацию новообразования.

Дальнейшее течение заболевания приводит к усложнению припадков, так как опухоль захватывает новые отделы височной доли.

Направление роста новообразования имеет свои особенности. У больных с первичными висцеральными пароксизмами опухоль изначально локализуется в гиппокампе, а затем распространяется на миндалевидный комплекс. Это образование располагается вблизи гиппокампа. Анатомическая близость по — видимому имеет значение для перехода опухоли из одной структуры на рядом расположенную.

Другая область, находящаяся вблизи гиппокампа это гипоталамус. Новообразование не прорастает его, но раздражает, что клинически проявляется страхом.

Гиппокамп близко расположен к полюсу височной доли и опухоль может распространяться на него, вызывая алиментарные автоматизмы. В этом случае новообразование находится также в медиобазальных структурах височной доли.

Опухоль, локализуясь в гиппокампе, легко может вызывать раздражение хвостатого ядра, которое находится дорсально от гиппокампа, обуславливая адверсию головы и глаз в сторону. Переход на него опухоли вполне возможен, учитывая, что новообразования были больших размеров.

В группе больных с вегетативными пароксизмами исходный рост опухоли был также в гиппокампе. В дальнейшем новообразование переходило на миндалевидный комплекс и островок. В этих наблюдениях имелись признаки раздражения гипоталамуса. Но опухоль располагалась в медиобазальных структурах височной доли.

В данной группе чаще, чем в других новообразования направлялось к 1-ой височной извилине. Возможно, это связано с тем, что оно локализовалось в островке, откуда идет связь с 1-ой височной извилиной, так как алиментарные автоматизмы имеют отношение к центру речи (моторный центр речи - зона Брока), а оттуда в к центру понимания речи (зона Вернике).

У больных с начальными аффективными припадками опухоль располагалась в полюсе височной доли. Далее она захватывала задние отделы лобной доли (зона Брока) и шла к 1-ой височной извилине и к зоне Вернике. Здесь прослеживается та же связь и та же закономерность, как и предыдущей группе. Опухоль изначально располагалась в медиобазальных структурах височной доли.

У больных с адверсивными припадками изначальный рост опухоли выявлялся в миндалевидный комплекс. Она раздражала хвостатое ядро и вызывала повороты головы и/или глаз в сторону, после чего следовали автоматизмы жестов. Кроме того, новообразование направлялось к 1-ой височной извилине, вызывая автоматизмы речи. Следовательно, опухоль практически сразу захватывала миндалевидный комплекс и 1-ую височную извилину. Новообразование должно быть большим, чтоб захватывать перечисленные структуры и подойти к хвостатому ядру. Начальный рост новообразования из миндалевидного комплекса указывает, что опухоль находилась в медиобазальных структурах височной доли.

При наличии припадков с обонятельными галлюцинациями опухоль исходит из крючка гиппокампа, может распространиться и на гиппокамп. Новообразование направлялось кпереди, захватывая миндалевидный комплекс и островок. Опухоль также воздействовала на хвостатое ядро во всех наблюдениях. Она была больших размеров и занимала медиобазальные отделы височной доли.

В группе больных с автоматизмами жестов опухоль локализовалась в миндалевидном комплексе. По-видимому одновременно или очень быстро она могла захватывать и 1-ую височную извилину. Жесты имеют отношение к речи. Человек при разговоре обычно жестикулирует, соответственно эти структуры взаимосвязаны между собой. Поэтому опухоль из миндалевидного комплекса идет к 1-ой височной извилине, согласно функциональным связям. Так как миндалевидный комплекс близко расположен к хвостатому ядру, то новообразование из миндалевидного комплекса воздействует на хвостатое ядро, раздражая его. В основном при автоматизмах жестов опухоль располагалась в медиобазальных структурах височной доли, захватывая миндалевидный комплекс и гиппокамп.

Таким образом, в процессе роста новообразование практически при всех видах пароксизмов локализовалось в медиобазальных отделах височной доли.

Заключение

Тщательное обследование больных с эпилептическими, припадками, назначение в ранние сроки методов нейровизуализации имеют большое значение при определении тактики дальнейшего ведения и хирургического лечения больных. Отсутствие настороженности к онколо-

гическим заболеваниям головного мозга может привести к диагностическим ошибкам и запоздалому определению опухоли, что повлечет за собой несвоевременность необходимого лечения.

Изучение трансформации эпилептических припадков дает возможность определить направление роста опухоли. При висцеральных, вегетативных и галлюцинаторных пароксизмах новообразование распространяется на миндалевидный комплекс, островок, одну височную извилину и подходит к хвостатому ядру и гипоталамусу. При аффективных припадках опухоль исходит из полюса и направляется в миндалевидный комплекс; гиппокамп и область 1-й височной извилины. При автоматизмах жестов и адверсивных пароксизмах изначальный рост новообразования локализуется в миндалевидном комплексе и распространяется в гиппокамп, область 1-й височной извилины и подходит к хвостатому ядру.

Представленный способ уточнения локализации опухоли медиобазальных отделов височной доли является диагностическим признаком, позволяющим определить локализацию, глубину залегания и направление роста опухоли по наличию в приступе насильственного тонического поворота головы в сторону в зависимости от времени его возникновения и латерализации, что повышает процент радикальности оперативного вмешательства. ■

Гафуров Шухрат Бахтиярович, к.м.н., старший научный сотрудник-исследователь кафедры нейрореабилитации ТаШИУВ, г.Ташкент, Республика Узбекистан; Адрес для переписки: 100084, Республика Узбекистан, г.Ташкент, ул.Арифова, д.1, кв.64. тел +99890 962 98 89; e-mail: shuhrat.1972@list.ru

Литература:

1. Белопасов В.В. Нейроонкология детского возраста В.В.Белопасов, Е.В.Горшкова, В.В.Гуськов и соавт. - Астрахань, 2002. -187с
2. Берснев В.П. Клинические особенности опухолей головного мозга с эпилептическим синдромом у детей. В.П.Берснев, А.А.Телегина, Т.С.Степанова и соавт. Поленовские чтения : Науч. тр. - СПб., 1995. - С.125-128.
3. Engel J.Jr., Brown W.J, Kuhl D.E, Phelps M.E, Mazziotta J.C, Crandall P.H. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. Ann Neurol 12:518-528, 1982.
4. 4. Гвазава И.С. Топико-прогностическая ценность клинических показателей эпилептических припадков в определении внутримозговой локализации опухолей височной доли головного мозга. И. С. Гвазава. Мед. новости Грузии. - 1999. -ц 11.-С. 23-27.
5. Степаненко А.Ю. Анализ результатов хирургического лечения симптоматической эпилепсии, обусловленной новообразованиями височной доли. А.Ю.Степаненко, Н.А.Архипова, А.Ю.Лубин и соавт. Журн. вопр. нейрохир. им. Н.Н.Бурденко. - 2004. - ц 2. - С. 15-20.
6. Guthrie B.L., Laws E.R. Supratentorial low-grade gliomas. Neurosurg Clin North Am.-1990.-1. p.37-48.
7. Земская А. Г. Опухоли головного мозга астроцитарного ряда. А.Е.Земская, Б.И. Лещинский. - JL: Медицина, 1985. -213 с.
8. Любивая М.А. Продолженный рост и рецидив супратенториальных опухолей головного мозга (клиника, диагностика, хирургическое лечение, исходы). М.А.Любивая. -Н.Новгород, 1993. -213 с.
9. Голанов А.В. Глиобластомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М.: - 1999. 44с.
10. Greenberg M.S. Handbook of neurosurgery. Lakeland:Greenberg graphics, 1997. 459p.

Гафурова М.Р.

Прогностическая значимость определения уровня фетальных маркеров у беременных с эпилепсией

Ташкентский институт усовершенствования врачей, кафедра акушерства и гинекологии №2, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Gafurova M.R.

Prognostic importance of determining the level of fetal markers in pregnant women with epilepsy

Резюме

В статье представлена прогностическая значимость определения уровня фетальных маркеров в оценке адаптационных возможностей плаценты у беременных с эпилепсией. Полученные результаты позволяют прогнозировать развитие фето-плацентарной недостаточности у данного контингента женщин, проводить профилактику и патогенетически обоснованную терапию выявленных нарушений, и тем самым оптимизировать перинатальные исходы у женщин, страдающих эпилепсией.

Ключевые слова: беременность, эпилепсия, плацентарный лактоген, эстриол

Summary

The article presents the prognostic significance of determining the level of fetal markers in the evaluation of adaptive capabilities of the placenta in pregnant women with epilepsy. The obtained results allow us to predict the development of placental insufficiency in this group of women, carry out prevention and pathogenetically substantiated therapy of violations, and thereby optimize the perinatal outcomes in women with epilepsy.

Keywords: pregnancy, epilepsy, placental lactogen, estriol

Введение

На современном этапе развития акушерства основными его задачами являются создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение ее здоровья и обеспечение рождение здорового ребенка. Демократизация общества и расширение диапазона антиэпилептических средств, позволяющих добиться высоких показателей качества жизни, предоставили возможность женщинам, страдающим эпилепсией в полной мере осуществлять свои репродуктивные права. Данные акушерских клиник по родовспоможению больным с психической патологией свидетельствуют о 4-кратном увеличении числа беременностей и родов у больных эпилепсией женщин. Так, если в 80 годах прошлого века В.А. Карловым наблюдалось 13 беременных; к 2000г П.Н. Власовым обследовано 49 беременных; а в настоящее время сотрудниками кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ наблюдаются более 250 беременных женщин, страдающих эпилепсией [1,2].

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Заболеваемость эпилепсией составляет 50-70 случаев на 100 тыс человек, распространенность 5-10 на 1 тыс человек, не менее 1 припадка в течение жизни переносят 5% населения, у 20-30% больных заболевание является пожизненным. В 1/3

случаев причина смерти больных связана с припадком [3,4]. В то же время, по данным ВОЗ, отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии во многих странах обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 млн. больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения [3].

В связи с несомненной актуальностью данной проблемы, вопросы репродукции при эпилепсии привлекают внимание исследователей всего мира. Так, число проводимых по медицинским показаниям аборт у женщин, страдающих эпилепсией, превышают среднестатистические показатели. По некоторым сведениям, у данной категории пациенток повышен процент осложнений беременности таких как, спонтанные аборты, отслойка плаценты, преждевременные роды (4-11%), преэклампсия (28,8%), ускорение родового акта, кровотечения в раннем (16,9%) и позднем (28,4%) послеродовых периодах. Со стороны плода наблюдаются следующие осложнения: врожденные пороки развития в 2,4% случаев, гипоксия - 10,4%, асфиксия в родах - 23,2%, масса новорожденного менее 2500 г в 7-10% наблюдений. Очень важен показатель перинатальной смертности, который в 2 раза превышает среднестатистический уровень [5]. Высок риск развития во время беременности, такого состояния, как

эпилептический статус, частота которого достигает 1-3%, что представляет непосредственную угрозу для жизни матери и ребенка [6].

Наконец, уже на протяжении полувека в медицинской литературе дискутируется вопрос, что является причиной врожденных аномалий при эпилепсии: клинические проявления заболевания в период беременности, генетические нарушения, приведшие к развитию эпилепсии у матери и унаследованные плодом, или принимаемые матерью противосудорожные средства. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой нарушения, встречающиеся у плода, имеют комплексную этиологию, однако ведущим фактором является тератогенность противосудорожных препаратов [7,8].

Таким образом, данная многоплановая проблема, как ведение беременных с эпилепсией, является в настоящее время крайне актуальной. В связи с тем, что до настоящего времени не решены такие вопросы, как ведение беременности и родов у больных эпилепсией в зависимости от общего состояния беременной, течения основного заболевания, жизнеспособности плода и эффективности противоэпилептического лечения.

Во время беременности организм женщины претерпевает значительную гормональную перестройку, обусловленную началом функционирования плаценты в качестве железы внутренней секреции, а также вовлечением в синтез гормонов эндокринной системы плода. Основными гормонами, позволяющими судить о функциональной активности плаценты, являются плацентарный лактоген и прогестерон, эстриол и кортизол, а также специфический белок альфа-фетопротеин. Отклонение концентраций гормонов фетоплацентарного комплекса (ФПК) позволяет наряду с современными методами следить за развитием беременности и диагностировать на раннем этапе различные патологические состояния. Изучению вопроса гормональной диагностики плацентарной недостаточности посвящены исследования при различной соматической патологии во время беременности; но в настоящее время, по мнению многих авторов, имеет место недостаточное изучение динамики концентраций гормональных факторов фетоплацентарного комплекса при эпилепсии на фоне постоянного приема противоэпилептических препаратов. Перинатальная заболеваемость и смертность новорожденных у беременных с эпилепсией обусловлена изменениями произошедшими в течение внутриутробного периода и нарушениями функции ФПК [9]. Поэтому в процессе беременности очень важно правильно оценить функцию плаценты, состояние плода, своевременно диагностировать патологические изменения и провести адекватную терапию с целью получения здорового ребенка.

Наиболее точным и объективным методом оценки функции плаценты и состояния плода является определение концентраций фетоплацентарных гормонов в крови беременной. Изменения этих показателей отражают адаптационный процесс при развивающейся беременности, а также защитно-адаптационные реакции, возникающие при воздействии повреждающих факторов на функцию ФПК.

Цель исследования: представить прогностическую значимость определения уровня фетальных маркеров в оценке адаптационных возможностей плаценты у беременных с эпилепсией.

Материалы и методы

Мы изучали в динамике содержание плацентарного лактогена (ПЛ) и эстриола (Ээ) в сыворотке крови беременных для оценки гормональной функции ФПК при эпилепсии.

Был проведен сравнительный анализ уровня фетальных маркеров у беременных в трех группах:

- основная (1А группа) — 24 беременных женщин, страдающих эпилепсией, с полной дородовой подготовкой, получившие комплексную превентивную терапию.
- группа сравнения (1Б группа) - 17 беременных с эпилепсией, со спонтанной беременностью.
- Контрольная группа – здоровые женщины.

Все обследованные женщины были в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст пациенток составил $24,8 \pm 3,2$ года ($p < 0,05$). Продолжительность заболевания эпилепсией составила от 2 до 15 лет, в среднем $10,6 \pm 3,36$ года ($p < 0,05$), женщины основной группы и группы сравнения были сравнимы по времени и причинам развития эпилепсии, по форме и частоте эпилептических припадков. Беременные всех групп были сопоставимы по социальному составу, данным акушерского и гинекологического анамнеза, по паритету и наличию экстрагенитальных заболеваний.

Обязательным условием для включения женщин в 1А группу было динамическое совместное ведение беременности акушером – гинекологом и эпилептологом, с предварительным (до беременности) адекватным назначением суточной дозы АЭП. Планирование беременности у этих женщин проводилось с соблюдением интергенетического интервала не менее 3 лет. Проводилось раннее выявление беременности и взятие на диспансерный учет в женской консультации, тотальная витаминизация и превентивная антианемическая терапия. Медикаментозная коррекция и профилактика осложнений беременности у женщин 1А группы, включала в себя следующие группы препаратов: бета-адреномиметики, спазмолитики; препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (антиагреганты, ангиопротекторы, антикоагулянты); препараты, корригирующие метаболические и обменные нарушения (смеси аминокислот, белки, инфузионные растворы, содержащие электролиты, микроэлементы); препараты, повышающие устойчивость головного мозга и тканей плода к гипоксии (антигипоксанты, нейропротекторы). Комплекс метаболической терапии проводится 3 раза в процессе беременности курсами по 10-14 дней под контролем состояния фетоплацентарного комплекса.

В группу сравнения вошли 17 женщины без специального динамического наблюдения квалифицированным эпилептологом. Противосудорожная терапия носила нерегулярный характер в связи с недисциплинированностью женщины, с самовольной отменой либо самоволь-

Таблица 1. Уровень плацентарного лактогена (нмоль/л) в крови у беременных.

Сроки беременности	Группы		
	1А группа	1Б группа	Контроль
11-12 недель	28,7±8,8	19,4 ±9,6	35,5 ±7,9
21-22 недели	105,3±14,6	95,2 ± 18,7	107,6±16,2
37-38 недель	287,0±21,9	270,1 ±23,3	300,0±21,4

$p < 0,05$

Таблица 2. Уровень эстриола (нмоль/л) в крови у обследованных беременных

Сроки беременности	Группы		
	1А группа	1Б группа	Контроль
11 - 12 недель	12,4±3,6	11,2±4,8	14,5±2,4
21-22 недели	37,7±5,5	30,5±6,3	52,4±3,7
37 - 38 недель	118,2±2,1	113,6±2,8	121,0±1,6

$p < 0,05$

ным снижением дозировки препарата после установления факта беременности из-за страха тератогенного действия на плод.

Определение уровня плацентарного лактогена и эстриола производили в сроках 10-11 недель, 21-22 недели и в 37-38 недель гестации. Забор крови производился из локтевой вены в одни и те же часы: утром натощак в условиях физиологического покоя, с учётом циркадных ритмов колебания гормонов. Исследование проводилось методом радиоиммунологического анализа (РИА) с помощью соответствующих наборов, изготовленных на базе научно-технического центра «Нуклон» (г. Москва).

Все полученные данные подвергались статистическому анализу с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостатистика». Статистическую обработку данных проводили с помощью t- критерия Стьюдента. Данные представлены в виде средней ± ошибка средней. Результаты оценивались с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ПЛ синтезируется синцитиотрофобластом с ранних сроков беременности, при этом содержание его в крови матери при физиологически протекающей беременности прогрессирующе растёт. Максимум концентрации ПЛ регистрируется в срок 36-37 недель, затем его уровень стабилизируется и перед родами - снижается. Поступает, в основном, в организм матери, где быстро метаболизируется, с периодом полураспада от 11 до 30 мин. Короткий период полураспада, отсутствие суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза позволяют использовать ПЛ как прямой показатель функционирования плаценты. Как видно из таблицы №1, в первом триместре (в сроке 11-12 недель) в 1А и 1Б группах отмечается снижение уровня плацентарного лактогена, по сравнению с уровнями показателей в группе контроля, на 19,2% и 45,4% соответственно. Во

втором триместре беременности (в сроке 21-22 недели) в группах женщин с эпилепсией происходит повышение уровня ПЛ до популяционных показателей, что свидетельствует о напряжённости обменных процессов и включении компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте, но в 1Б группе показатель достоверно ниже, чем в 1А и контрольной группах. Перед родами (в сроке 37 - 38 недель) уровень ПЛ в группе больных с эпилепсией, не получавших полную дородовую подготовку, был ниже показателей 1А группы на 6% и ниже показателей контрольной группы на 10%, что может быть охарактеризовано у них как истощение компенсаторно-приспособительных механизмов в результате отсутствия полноценного наблюдения и терапии возникших осложнений гестации.

Основное количество эстриола продуцируется плацентой из предшественников, вырабатываемых печенью плода и, очень небольшая часть при периферической трансформации эстрогена в организме женщины.

Андрогенные предшественники эстриола вырабатываются в надпочечниках плода, поэтому уровень эстриола отражает не только статус плаценты, но и плода. Недостаток синтеза Эз вызывает угрозу прерывания в 1-ой половине беременности и угрозу преждевременных родов - во 2-ой.

Проведенные динамические исследования содержания эстриола в сыворотке крови исследуемого контингента женщин показали, что уровень гормона на протяжении беременности имел тенденцию к повышению. В первом триместре показатели во всех трёх группах приближались к популяционным. Но во втором и третьем триместрах уровни эстриола у беременных с эпилепсией были достоверно ниже, в сравнении с показателями в группе контроля. То есть при сочетании беременности и эпилепсии можно судить о напряжённой функциональной активности фетоплацентарной системы.

Таблица 3. Влияние АЭП на гормональную функцию фетоплацентарной системы

Сроки беременности		Гормоны	
		ПЛ, нмоль/л	Эстриол, нмоль/л
I триместр	До приёма АЭП	32,3±8,7	12,8±9,6
	После приёма АЭП	21,9±11,4	13,5±5,7
II триместр	До приёма АЭП	106,4±13,2	41,4±4,8
	После приёма АЭП	94,2±17,5	30,5±6,3
III триместр	До приёма АЭП	295,1±18,6	119,6±3,5
	После приёма АЭП	258,3±21,1	118,2±1,8

$p < 0,05$

Результаты гормональных исследований навели нас на мысль о влиянии антиэпилептических препаратов на деятельность ФПК (фетоплацентарного комплекса). Наилучшим вариантом было бы изучение колебания уровня гормонов в зависимости от уровня АЭП в крови матери. Но ввиду отсутствия у нас такой возможности по техническим причинам, мы решили изучить особенности гормональной функции фетоплацентарной системы у 35 женщин с эпилепсией до приёма и после приёма АЭП, с учётом периода полувыведения основных препаратов, применявшихся во время беременности у обследованных больных (финлепсин, депакин хроно, бензонал), который в среднем равнялся 10-12 часам.

Анализ данных таблицы №3 показывает, что при применении антиэпилептических препаратов (АЭП) во время беременности отмечается напряжение гормональной функции плаценты. Под влиянием АЭП уровни ПЛ в первом триместре беременности снижаются на 10%, во втором триместре - на 11,3%, в третьем триместре - на 12,6%, то есть происходит снижение гормональной активности плаценты. При употреблении АЭП концентрация ПЛ более низкая, а вне воздействия — более высокая ($p < 0,05$). Данный факт диктует необходимость контроля уровня АЭП в плазме крови у женщин с эпилепсией в течение всего процесса гестации и соответствующей терапии с применением минимальных терапевтических доз антиконвульсантов.

Анализ влияния АЭП на уровень эстриола в течение всей беременности не выявил однонаправленных тенденций, что, вероятно, обусловлено минимальным влиянием противосудорожных препаратов на функциональную активность надпочечников плода. Проведенные динамические исследования содержания эстриола в плазме крови беременных с эпилепсией выявили относительно стабильные, соответствующие популяционному уровню, концентрации гормона с постепенным повышением его к концу беременности, несмотря на применение АЭП. В первом триместре обнаружено некоторое повышение (на 5,46%) содержания эстриола после приёма АЭП, что может быть свидетельством проявления компенсаторной

реакции ФПК в этом периоде. Только во втором триместре было обнаружено напряжение функциональной активности фетоплацентарной системы и уменьшение уровня Эз после приёма АЭП на 26,33% по сравнению с уровнем гормона вне воздействия противосудорожного препарата. Но, в целом, функциональная активность надпочечников плода на протяжении всего процесса гестации была достаточной.

Заключение

1. Одним из наиболее информативных методов оценки состояния фетоплацентарного комплекса у женщин, страдающих эпилепсией, является определение уровня фетальных гормонов в динамике беременности.

2. При эпилепсии гормональная функция плаценты существует в состоянии напряжённости обменных процессов. Противосудорожные препараты вызывают напряжение функциональной активности фетоплацентарной системы, но минимально влияют на функциональную активность надпочечников плода.

3. Женщины с эпилепсией нуждаются в планировании беременности, подлежат обследованию и проведению системы превентивной терапии и дородовой подготовки.

Полученные результаты работы свидетельствуют о высокой прогностической значимости определения уровня фетальных гормонов в плане дифференцированного подхода к акушерской тактике у больных эпилепсией, что позволяет своевременно проводить профилактику фетоплацентарной недостаточности, осуществлять рациональное ведение беременности и последующих родов, тем самым способствуя снижению частоты акушерских осложнений и перинатальной патологии у данной категории беременных. ■

Гафурова М.Р. - к.м.н., докторант кафедры акушерства и гинекологии №2 Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент; Адрес для переписки: 100084, г. Ташкент, ул.Арифо́ва, д.1, кв. 64, тел +998909114445, e-mail: malika-1973@yandex.ru

Литература:

1. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин. Медицинская кафедра: научно-практический журнал. 2005; 3: 95-96.
2. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А., Болотнов

М.А. Медикаментозная терапия эпилепсии у беременных. Фарматека: международный медицинский журнал. 2005; 9: 38-43.

3. Голланд В.Б., Казаковцев Б.А., Максимова А.Л. Переход на МКБ-10 и динамика показателей распространенности эпилепсии в России. 13 Съезд психиатров России - М. 2000: 12.
4. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия: Руководство для врачей. М.- Книга Плюс. 2001: 168-9.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у женщин. Эпилепсия: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 1: 41-46
6. Гусев В.А. Эпилептические припадки и течение беременности и родов. Клиника, диагностика, лечение нейrogenных соматических заболеваний. Пермь, 2003: 65 - 66.
7. Демикова Н.С. Терапевтическая эффективность антиэпилептических препаратов. В кн.: Эпилептология детского возраста. Под ред. А.С. Петрухина. М: Медицина 2000: 48-50.
8. Battino D., Binelli S., Caccamo M.L., et al. Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study. Acta Neurol. Scand. 2002; Vol. 85:204-207.
9. Власов П.Н. Фармакогормональные взаимоотношения при эпилепсии у женщин: обзор литературы. Эпилепсия: приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 1: 47-52.

Виноградова Н.Г.¹, Чертков А.К.², Львов К.В.¹

Динамика церебральных и фациальных дисгемических расстройств при цереброфациальной травме

1 - Отделение ЧЛХ МБУ ЦГКБ 23, г. Екатеринбург; 2 - Уральский государственный медицинский университет кафедра травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, г. Екатеринбург

Vinogradova N.G., Chertkov A.K., Lviv K.B.

Dynamics of cerebral and facial disgemicheskyy frustration at the tserebrofatsialny trauma

Резюме

Приведена динамика восстановления ауторегуляции мозгового кровотока при травме костей лицевого скелета в сочетании с легкой черепно-мозговой травмой. Выявлена корреляция между нарушениями микроциркуляции в зонах костных повреждений и изменениями церебрального кровотока.

Ключевые слова: Краниофациальная травма, перелом костей лицевого скелета, РЭГ, ЛДФ и ОТО

Summary

Dynamics of restoration of an autoregulation of a brain blood-groove at an injury of bones of a facial skeleton in combination with a slight craniocerebral injury is given. Correlation between violations of microcirculation in zones of bone damages and changes of a cerebral blood-groove is revealed.

Keywords: Kraniofatsialny trauma, fracture of bones of a facial skeleton, REG, LDF and OTO

Введение

Сочетанная травма является наиболее сложной проблемой для современных исследователей из-за патофизиологической многокомпонентности, частого развития синдрома взаимного отягощения. По данным различных авторов частота сочетанных повреждений костей лицевого скелета и головного мозга составляет от 6,3% до 90% [1,3,5]. Анатомической близостью лицевого и мозгового черепа обусловлена частота возникновения травмы мозга. В связи с тем, что наиболее важное клиническое значение при сочетанном повреждении лицевого скелета и черепно-мозговой травмы имеет аспект поражения именно головного мозга, а не костей свода черепа, то мы считаем, что логичнее всего данный вид повреждений называть цереброфациальной травмой (ЦФТ).

Повреждение ЦНС влечет за собой нарушение регуляции и координации многих вегетативных процессов. Одновременно страдают как исполнительные, так и регулирующие функции организма. Снижается эффективность срочных компенсаторных механизмов, подавляется секреторный и инкреторный иммунитет, снижается общая неспецифическая резистентность организма [2,4,8]. Немаловажным аспектом при сочетанной черепно-мозговой травме является течение регенеративного процесса, который, по данным современных исследова-

вателей, более продолжителен по времени в сравнении с изолированными повреждениями [6,9].

При клиническом анализе осложнений, у пострадавших с ЦФТ в ближайшем и отдаленном периодах, было установлено, что эффективность лечения зависела, не только от правильно выбранного метода хирургического лечения, но и, в целом, от принятой тактики решения этой проблемы, с учетом тяжести всех повреждений. Именно поэтому поиск наиболее благоприятного периода оперативного лечения, остается одной из самых актуальных задач в современной хирургии цереброфациальных повреждений.

Цель исследования: оценить динамику восстановления ауторегуляции мозгового кровообращения и восстановления местного кровотока у пациентов с различными вариантами сочетания ЦФТ.

Материалы и методы

В исследовании проанализирована динамика и исходы течения ЦФТ у 67 пациентов, с сочетанной травмой и 32 пациента с изолированной травмой костей лицевого скелета, находившихся на лечении в центре челюстно-лицевой травмы МБУ ЦГКБ № 23 г.Екатеринбурга. В программу исследования включены случаи фациальной травмы в сочетании с легкой ЧМТ (сотрясение головного

мозга и ушибы головного мозга легкой степени). Все пациенты разделены на 4 подгруппы:

- подгруппа А – сочетание сотрясения головного мозга с повреждением нижней зоны лица;
- подгруппа Б – сотрясение головного мозга в сочетании с переломами средней зоны лица;
- подгруппа В – ушиб головного мозга легкой и средней тяжести, сочетающиеся с повреждением средней зоны лица;
- подгруппа Г – ушиб головного мозга легкой и средней тяжести при повреждении нижней зоны лица.

В комплекс исследования включены: клинический, реоэнцефалографический методы, лазерная доплеровская флоуметрия и оптическая тканевая оксиметрия. Состояние клинического и физиологического статусов оценивалось при поступлении пациентов и на 3, 5, 7, 10 сутки.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ЦФТ в первые 3 суток при РЭГ исследовании в каротидном и в вертебро-базилярном бассейнах регистрировали снижение объёмного пульсового кровенаполнения, резкое повышение тонуса артерий распределения, резистивных сосудов, мелких артерий и артериол. Параметры реограмм указывали на выражен-

ный спазм сосудов артерий обоих бассейнов, дисциркуляцию в венозной составляющей реограмм с признаками гипертензии, транзиторные изменения в механизмах ауторегуляции мозгового кровообращения, что подтверждалось проведением у пациентов ортостатической и пробы Матиса. Положительную динамику в восстановлении механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения мы наблюдали у всех пациентов, но с различной интенсивностью. Как ни парадоксально, но наиболее раннее и интенсивное восстановление нормотонуса в артериальной и венозной составляющей реограмм наблюдалось в группах пациентов с ушибами головного мозга в сочетании в переломами костей лицевого скелета. Как правило, в данной группе в первые 3-е суток регистрировались асимметричные нарушения в регуляции мозгового кровотока, но восстановление ауторегуляции кровотока, ликвидация артериального спазма было динамичным и симметричным. Наиболее стойкие изменения при церебро-фациальных повреждениях наблюдались при сочетании сотрясения головного мозга с переломами средней зоны. Положительная динамика в этой группе больных наблюдалась только с 5 суток лечения в стационаре. Динамика восстановления показателей кровотока обоих бассейнов коррелировала с регрессом общемозговых расстройств, практически у всех пациентов (рис. 1, 2).

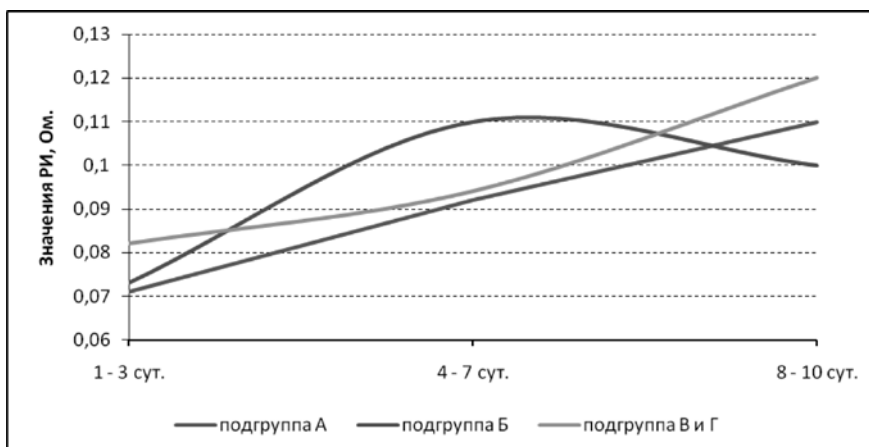


Рис. 1. Динамика восстановления РИ у пациентов с ЦФТ (норма 0,12 – 0,16 Ом).

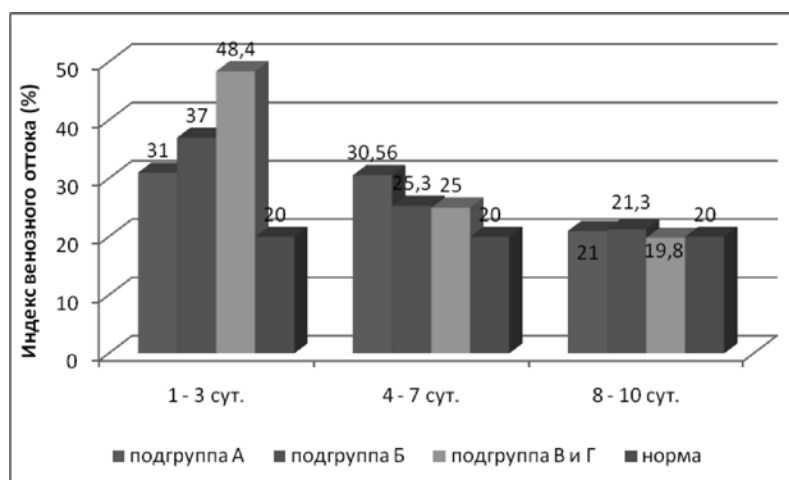


Рис. 2. Динамика восстановления ИВО у пациентов с ЦФТ (норма 5 – 20%).

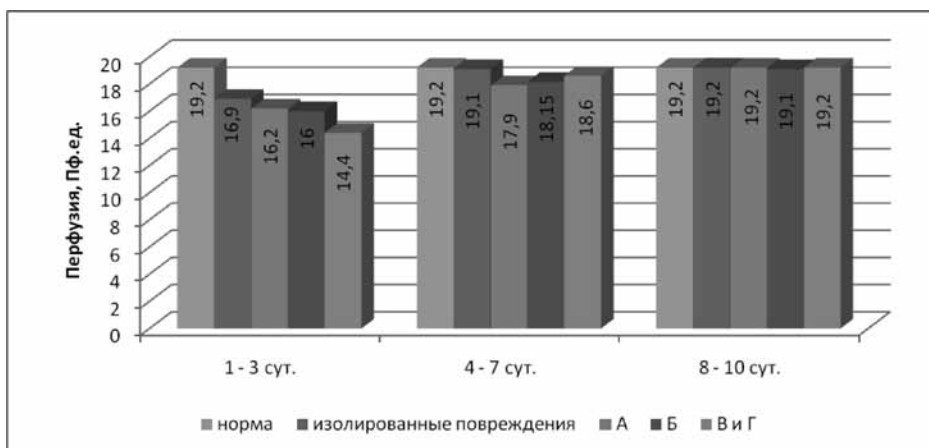


Рис. 3. Динамика восстановления перфузии у пациентов с ЦФТ и с изолированными повреждениями.

По мнению разработчиков, метод ЛДФ не имеет ограничений для исследований тестируемых областей, так как световодный зонд может быть установлен практически на любой участок поверхности кожи и слизистой оболочки в зависимости от задач исследования [7]. Особенности выбранного нами анализируемого объекта исследований микроциркуляторного русла (слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти, проекционная зона на слизистой оболочке в зоне переломов верхней и нижней челюсти), его пространственная неоднородность распределения кровеносных микрососудов и временная вариабельность перфузии обусловили соблюдение ряда стандартных условий проведения исследований методом ЛДФ. В проведенном исследовании динамика показателей перфузии, сатурации и скорости движения эритроцитов свидетельствовали о разнообразии патологических микроциркуляторных нарушений в тканях, в зонах переломов костей лицевого скелета. Нарастание в первые трое суток с момента травмы отека в зоне повреждения, как правило, грубо изменяло микроциркуляторные процессы в зоне повреждения: снижалась скорость движения эритроцитов (менее 1 мм/сек), их количество, что подтверждалось значительным снижением перфузии, коэффициента вариации, изменением амплитудно-частотного спектра с зоны повреждения по ишемическому типу при вейвлет-анализе. Степень и

длительность микроциркуляторных нарушений в 3 клинических подгруппах основной и группы сравнения разнообразны. При проведении исследования перфузии в зонах повреждения костей лицевого скелета мы были несколько удивлены выявлению более грубых и длительно протекающих изменений в микроциркуляторном звене в подгруппах А и Б (переломы нижней и средней зоны в сочетании с сотрясением головного мозга) в сравнении с подгруппами пациентов с сочетанием переломов костей лицевого скелета и ушибами мозга легкой и средней степени (рис.3).

На рис. 3 показана динамика восстановления перфузии. Четко прослеживается более динамичное восстановление нормальных значений у пациентов с изолированными повреждениями, более грубые нарушения у пациентов подгруппы А и Б. Вероятнее всего, более грубые микроциркуляторные расстройства в подгруппах А и Б обусловлены нейрогенным стволовым влиянием, с изменением определенных частотно-амплитудных характеристик ЛДФ с более выраженным и длительным воздействием на регионарную микроциркуляцию при сотрясении головного мозга.

При анализе изменений концентрации кислорода в зонах травмы костей лицевого скелета у пациентов всех подгрупп диагностировалась грубая депрессия снабжения травмированных тканей окислителем наиболее вы-

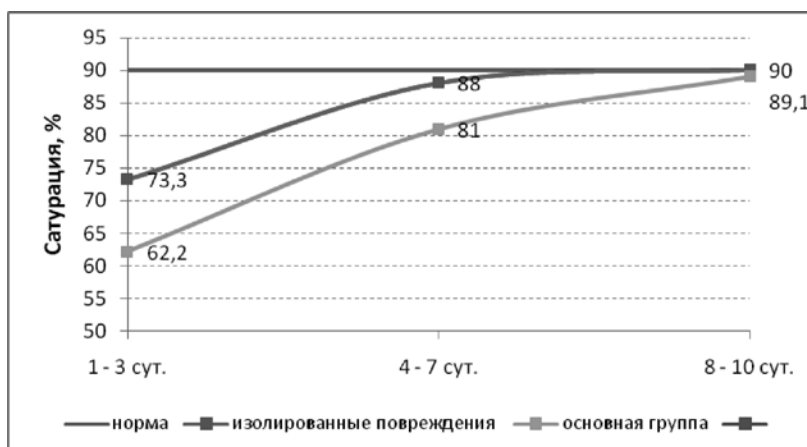


Рис. 4. Изменение сатурации у пациентов основной группы и группы с изолированными повреждениями

раженная в первые 72 часа, но, с наименьшим снижением кислорода в группе сравнения у пострадавших с изолированной травмой костей лицевого скелета. В группе изолированными повреждениями показатель сатурации - 81,4%, а в основной группе : 62,2%, что показано графически на рис. 4.

Чрезвычайно важным диагностическим показателем, на наш взгляд, изменений микроциркуляции в зоне перелома костей лицевого скелета является скорость движения эритроцитов (Vr). Снижение скорости движения эритроцитов регистрировалось у пациентов во всех группах в первые 72 часа, но в группе с изолированными повреждениями этот показатель был снижен значительно меньше (82,3 мм/с), чем в основной группе (74,42 мм/с), что, прямо и косвенно доказывает ведущую роль изменений центральной регуляции (головного мозга) на механизмы микроциркуляции у пострадавших с ЦФТ. При дальнейшей регистрации - с 4-х суток наблюдалось восстановление показателей перфузии, сатурации и скорости движения эритроцитов, но наиболее интенсивно в группе с изолированными повреждениями.

Заключение

На основании анализа клинических и реографических данных, мы вправе считать, что сочетание сотрясения головного мозга с повреждениями средней, а особенно, нижней зон лицевого скелета является наи-

более тяжелой формой повреждений ЦФТ, в сравнении с сочетанием УГМ с фациальной травмой. Выявленный факт, по-видимому, обусловлен развитием более грубой дисфункцией стволовых структур, наблюдающейся при сотрясении головного мозга, оказывающей тормозное влияние на механизм ауторегуляции мозгового кровотока. При ЛДФ - мониторинге показателей перфузии и сатурации в тканях зоны переломов выявлено, что в первые 3 суток при ЦФТ у пациентов прогрессивно снижаются перфузионные и оксиметрические показатели в зоне травмы, с последующим восстановлением показателей микроциркуляции с регистрацией оптимальных характеристик с 4 по 10 сутки с момента травмы. Динамика восстановления микроциркуляции (перфузионных значений), оксигенации в зонах костных повреждений имела особенности и коррелировала с восстановительными механизмами ауторегуляции мозгового кровотока. ■

Виноградова Н.Г. – врач отделения ЧЛХ МБУ ЦГКБ № 23, г. Екатеринбург; *Чертков А.К.* – профессор, д.м.н, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии катастроф, ГБОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; *Львов К.В.* – зав. отделением ЧЛХ МБУ ЦГКБ № 23, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - *Виноградова Н.Г.*, yagoda-77@mail.ru, тел. 89028723933.

Литература:

1. Аникеев Н. В. Научное обоснование мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пострадавшим с кранио-фасциальной травмой. Дис. ...к.м.н. Санкт-Петербург, 2007. - 149 с.
2. Беляевский А.Д., Лебедева Е.А., Белоусова М.Е. Цитокины, оксидантный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме // Общая реаниматология. - 2009 Т.VI ч 6. - с. 36 - 39.
3. Бухер М.М., Сакович В.П., Цех Д.В. Современные подходы к хирургическому лечению краниофасциальной травмы. // Гений ортопедии. - 2011. ч 3. С. 33-37
4. Долгих В.Т. Нарушение функций центральной нервной и иммунной систем при тяжелой механической травме / В.Т. Долгих, Т.Ф. Соколова, Н.Г. Гордиенко // Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи: сб. науч. тр.- СПб, 2002.- С. 198-210
5. Еолчинян С.А. Потапов А.А. Катаев М.Г. Караян А.С.,Рогинский В.В.,Пронин И.Н.,Серова Н.К., Капитанов Д.Н., Захаров В.О., Евсеев А.В. Мультидисциплинарный подход к хирургии краниофасциальной травмы.//// Мат-лы III Съезда нейрохирургов России, 4 - 8 июля 2002, Санкт-Петербург. — С.21.
6. Иващенко Н.И., Ипполитов В.П. Остеосинтез в лечении тяжелых сочетанных черепно-лицевых травм у юношей.// Клиническая стоматология. - 2007. ч 3. - С. 56-59.
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия: руководство для врачей. - М.: Медицина, 2005. - 125 с.
8. Соколов, В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медицина. 2006. - 512 с.:ил.
9. Шаргородский А.Г. Травмы мягких тканей и костей лица. - М.: «ГЭОТАР-МЕД», 2004. - 383 с.

Шестакова М.В., Кочетков И.В.

МРТ картина поражения головного мозга при хронической сердечной недостаточности

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Shestakova M.V., Kochetkov I.V.

MRI picture defeat of brain in patients with chronic heart failure

Резюме

Проведено МРТ головного мозга и исследование когнитивных функций у 40 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дисциркуляторной энцефалопатией. Когнитивные нарушения были выявлены у значительной части пациентов и варьировали от умеренных до деменции. Когнитивные нарушения при сосудистой энцефалопатии зависели от распространенности и регионального распределения лейкоареоза (в большей степени от субкортикального, перивентрикулярного лейкоареоза). Выраженность изменений белого вещества при сердечной недостаточности коррелировала со снижением фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, лейкоареоз

Summary

MRI and cognition in 40 patients with chronic heart failure and dyscirculatory encephalopathy was studied. Majority of persons have mild cognitive impairment and some of the patients have dementia. In vascular encephalopathy, the severity of cognitive disorders is related to the extent and regional distribution of leukoaraiosis (in the frontal lobe and periventricular particular). In patients with heart failure is associated with lower left ventricular ejection fraction and white-matter lesions.

Keywords: cognitive impairment, chronic heart failure, left ventricular ejection fraction, leukoaraiosis

Введение

В России, странах Европы и США отмечается рост распространенности острых и хронических форм цереброваскулярных заболеваний. Все большее значение приобретает увеличение доли пациентов с деменцией. От 5 до 25% пожилых людей страдают нарушением высших психических функций, что составляет не менее 30 млн. человек в мире [3,11]. Поскольку когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях мозга являются потенциально курабельными, большое значение приобретает их диагностика на начальной стадии [2,4]. В последние годы большой интерес вызывает нарушение когнитивных функций при заболеваниях сердца [1,7,9].

В отечественной клинической практике сосудистые когнитивные расстройства традиционно рассматриваются в рамках дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Важнейшим принципом диагностики ДЭ является констатация причинно-следственной связи между имеющимися у больного клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием, что позволяет избежать гипердиагностики ДЭ и провести дифференциальный диагноз с нейродегенеративными заболеваниями. Патоморфологические и нейровизуализационные исследования последних лет показали, что в осно-

ве хронических форм цереброваскулярной недостаточности лежат гетерогенные по происхождению и морфологическим характеристикам повреждения кортикальных и субкортикальных отделов мозга [20]. Была выявлена важная роль патологии белого вещества мозга в развитии психических и двигательных нарушений [13,18].

Цель - изучить МР-признаки ДЭ у пациентов с ХСН.

Материалы и методы

В исследование вошло 40 человек с ХСН I-IV ст. по НУНА (18 мужчин, 22 женщины), средний возраст которых составил $64,2 \pm 7,12$ лет. Критериями исключения из исследования были острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, злоупотребление алкоголем в анамнезе. Клинические проявления ХСН оценивались в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК "Четвертый пересмотр" (2013г.) [12]. Проведена эхокардиография по стандартной методике на аппарате "Logic-5 XP" (GE) с определением систолической и диастолической функции левого желудочка, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате Achieva 1.5T 16ch (Philips) с определением выраженности перивентрикулярного и субкортикального

лейкоареоза с помощью New Fazekas rating scale (LADIS ARWMC Scale), атрофии медиальных отделов височной доли с помощью Scheltens Scale, оценки индекса центральных отделов боковых желудочков и подсчет количества постинсультных кистозно-глиозных изменений в соответствии с рекомендациями NINDS-Canadian Stroke Standards для диагностики КН сосудистого генеза [7,16,19]. Для клинической оценки когнитивного статуса было выполнено нейропсихологическое обследование, основанное на 30 минутном комплексе тестов, рекомендованном NINDS-Canadian Stroke Standards для диагностики КН сосудистого генеза [6,19]. Для оценки взаимосвязи показателей ЭхоКС с МР-данными и результатами тестов использовался коэффициент корреляции Пирсона r . При сравнении средних величин использовался критерий Стьюдента с предварительной проверкой гипотезы о нормальности распределения и равенстве дисперсий. Для данных с распределением, отличающимся от нормального, использован критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

По результатам МР-исследования больных с ХСН были выявлены диффузные и/или очаговые изменения интенсивности сигнала различной локализации и церебральная атрофия. Наиболее частым видом поражения были изменения белого вещества – лейкоареоз (ЛА). Среди обследованных пациентов перивентрикулярный ЛА имел различную степень выраженности – от 0 баллов до 3 в соответствии со шкалой Фазекас (New Fazekas rating scale) [7,17]. Рис. 1.

Согласно полученным результатам, у пациентов с ХСН наиболее часто встречался перивентрикулярный ЛА в виде "шапочек" около рогов боковых желудочков и тонких линий вдоль желудочков, что соответствует 1 и 2 баллам соответственно (1 и 2 степень) согласно Fazekas rating scale. Пациенты с ЛА 1 степени составили 37% (n=15), 2 степени – 27% (n=11) случаев. Доля пациентов с наиболее выраженными изменениями белого вещества в виде ровных "галло" около желудочков, нерегулярных зон повышенной интенсивности сигнала, распространяющихся на глубинные отделы белого вещества – 3 балла (3 степень) составила так же 18% (n=7).

Субкортикальный ЛА был выявлен в виде локальных мелких и крупных очагов, а так же сливных очагов в лобной, теменной, височных областях, в меньшей степени - в затылочных. Изменения встречались как в правом, так и левом полушариях. В 100% случаях имелись очаги в лобных областях (у всех пациентов в правой и у 55%(n=22) в левой гемисфере). Поражение теменных и затылочных долей носило симметричный характер и встречалось в 83% (n=33) случаев в теменных долях и в затылочных - в 44%(n=18) случаев. Правая височная доля поражалась чаще – 83% (n=33), изменения в левой височной доле были выявлены в 44%(n=18) случаев. Оценка выраженности изменений соответствующих областей головного мозга проводилась путем подсчета среднего количества очагов ЛА (M±m) с оценкой в баллах по New Fazekas rating scale. Полученные данные представлены на рис. 2.

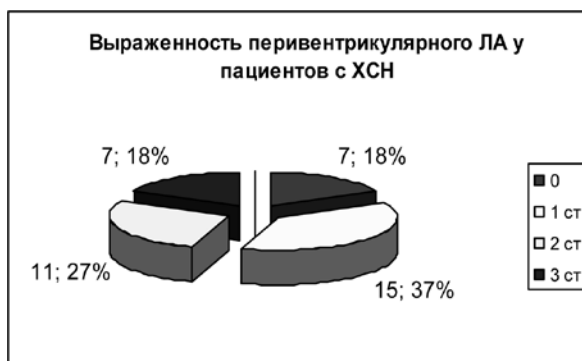


Рис. 1. Выраженность перивентрикулярного ЛА у пациентов с ХСН



Рис. 2. Количество очагов субкортикального ЛА у пациентов с ХСН

Наибольшее число очагов различного размера было выявлено в лобных долях и в меньшей степени в теменных долях. Менее вовлеченными в патологический процесс оказались затылочные и височные доли. Поражение головного мозга носило симметричный характер, без преобладания изменения в одном из полушарий. Чаще всего встречались очаги ЛА 2 степени (средние) в соответствии с классификацией Fazekas rating scale - единичные очаги размером 10-20 мм или очаги объединенные "мостиком". Наибольшее число очагов 2 степени было выявлено в лобных долях – $30,25 \pm 11,26$ справа и $31,0 \pm 10,52$ - слева. В теменных долях количество очагов среднего размера составило $19,4 \pm 11,22$ - справа и $23,5 \pm 7,89$ – слева. Отдельные повреждения или "сливные области"

Таблица 1. Корреляционная связь между количеством очагов субкортикального ЛА и ФВ ЛЖ, (r – коэффициент корреляции, Пирсон)

	Правая гемисфера	Левая гемисфера
Лобная доля	$r=-0,57^*$	$r=-0,53^*$
Височная доля	$r=-0,66^{**}$	$r=-0,61^*$
Теменная доля	$r=-0,49$	$r=-0,55^*$
Затылочная доля	$r=-0,52^*$	$r=-0,40$

**P<0,05, **P<0,001 – значимость корреляционной связи*

и очаги достигающие в максимальном размере 20 мм или более, относящиеся по классификации Fazekas rating scale к выраженным или очагам 3 степени были выявлены во всех областях головного мозга. Чаще всего выраженные очаги встречались в лобных долях – $20,0 \pm 14,14$ в правом полушарии и $17,5 \pm 10,6$ в – левом. Вторыми по частоте локализации очагов 3 степени оказались теменные доли. Среднее количество очагов в правой теменной доле составило - $19,4 \pm 11,22$, в левой - $12,58 \pm 11,67$. Меньше всего было выявлено очагов 1 степени (легкой) - единичные очаги повреждения менее 10 мм или группы повреждений менее 20 мм. В лобных долях их число составило $7,77 \pm 7,3$ справа и $8,5 \pm 8,36$ слева. В теменных $6,0 \pm 5,38$ в правом полушарии и $6,7 \pm 5,16$ - в левом.

Помимо ЛА были выявлены постинсультные кистозно-глиозные изменения – в 10% (n=4) случаях в левой гемисфере (лобные и теменные доли) определялись малые очаги (3-10 мм. в диаметре), количество очагов оставило $1,7 \pm 1,2$. Большие очаги (более 10 мм в диаметре) были выявлены 5% случаях (n=2), в теменной и лобных долях слева - по 1 очагу.

Атрофические изменения, оцененные помощью Scheltens Scale (атрофия височных долей) и желудочкового индекса (внутренняя атрофия) были выявлены в 93% случаев (n=37). Желудочковый индекс составил $0,24 \pm 0,06$. Атрофия височной доли была в пределах 0-2 баллов (легкие и средней степени). Выраженные и грубые изменения 3 и 4 балла по Scheltens Scale выявлены не были. Среди большинства пациентов преобладали атрофические изменения легкой 74% (n=30) и средней сте-

пени 18% (n=7). Доля пациентов без признаков атрофии составила 8% (n=3).

Оценка влияния систолической функции сердца на поражение головного мозга у больных с ХСН показала отрицательную корреляционную связь выраженности ЛА, атрофии и постинсультных кистозно-глиозных изменений с ФВ ЛЖ. Данные взаимосвязи количества субкортикальных очагов и ФВ ЛЖ представлены в таблице 1.

Количество очагов ЛА коррелировало с ФВ ЛЖ в лобных долях, левых височной и теменной, правой затылочной (p<0,05), левой теменной доле (p<0,001). Оценка количества субкортикальных очагов ЛА 1, 2 и 3 степени по New Fazekas rating scale у пациентов с ХСН выявила отрицательную корреляционную связь наличия средних очагов (2 степень) в лобных, левой височной, теменных и затылочных долях в обоих полушариях с ФВ ЛЖ (p<0,05), правой височной (p<0,001). Взаимосвязь крупных очагов (более 20 мм в диаметре, “сливные очаги” – 3 степень по New Fazekas ratings scale) с систолической функцией была на уровне тенденции. Оценка степени выраженности перивентрикулярного ЛА от ФВ ЛЖ показала отрицательную корреляционную связь $r=-0,63$ (p<0,001). Взаимосвязь выраженности перивентрикулярного и субкортикального ЛА и ФВ ЛЖ представлена на рисунках 3 и 4.

Оценка атрофических изменений медиальных отделов височных долей, проведенная с помощью Scheltens Scale показала взаимосвязь с систолической функцией на уровне тенденции $r=-0,40$ (p<0,06), желудочковый индекс (внутренняя атрофия) также имел тенденцию зависимости от ФВЛЖ - $r=-0,23$.

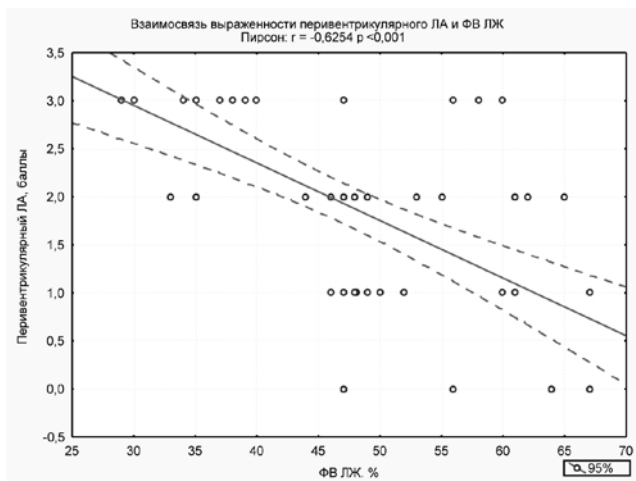


Рис. 3. Взаимосвязь выраженности перивентрикулярного ЛА и ФВ ЛЖ

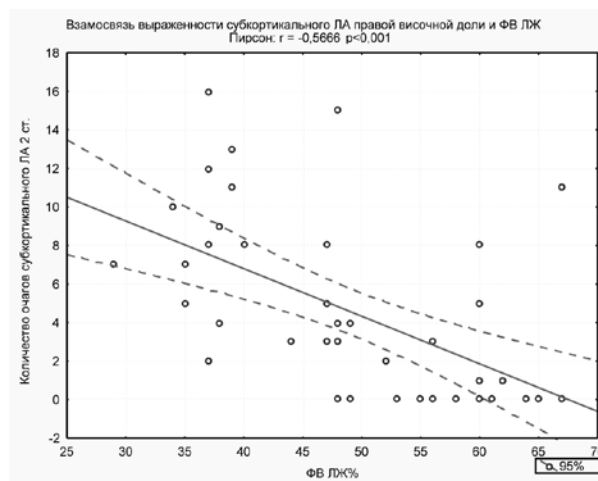


Рис. 4. Взаимосвязь выраженности субкортикального ЛА и ФВ ЛЖ

Анализ состояния высших мозговых функций показал, что у пациентов с ХСН имелись когнитивные нарушения различной степени выраженности. Ухудшение выполнения тестов в большей степени ассоциировалось с нарушением систолической функции сердца, чем диастолической. При снижении ФВ худшие показатели были выявлены при выполнении тестов семантической и фонематической беглости речи в первой части задания А ($p < 0,05$), теста фонематической беглости во второй части задания А ($p < 0,07$). Влияние ФВ было выявлено на выполнение тестов семантической и фонематической беглости речи в первой части ($p < 0,01$) и второй части заданий ($p < 0,05$), FAB ($p < 0,05$), MMSE ($p < 0,05$), теста рисования часов ($p < 0,05$), объема непосредственного воспроизведения слов ($p < 0,05$).

Проведенный анализ коррелятивных связей МР-признаков ДЭ и выполнения нейропсихологических тестов показал отрицательную взаимосвязь выраженности перивентрикулярного ЛА с общей оценкой когнитивных функций и интеллекта, мнестических и зрительно-пространственных функций, оцененных с помощью FAB ($r = -0,64$, $p < 0,001$). Была обнаружена связь ЛА с показателями, отражающими речевые расстройства — тест фонематической беглости (тест А, часть 1 $r = -0,76$ $p < 0,001$, часть 2 $r = -0,53$ $p < 0,05$, суммарный балл $r = -0,63$ $p < 0,01$; тест В, часть 2 $r = -0,55$, $p < 0,05$) и результатами оценки памяти из теста Хопкинса (отсроченное воспроизведение ($r = -0,59$ $p < 0,05$)). Выраженность субкортикального ЛА правой височной доли коррелировало с нейродинамическими и регуляторными нарушениями (тест слежения ТМТ В — $r = -0,71$; $p < 0,001$, речевой активностью — тест фонематической беглости (тест В, часть 1 $r = -0,78$ $p < 0,001$, часть 2 $r = -0,86$ $p < 0,001$, суммарный балл $r = -0,75$ $p < 0,01$). Показатели FAB коррелировали с выраженностью субкортикального ЛА височных долей ($r = -0,54$ $p < 0,05$).

Обсуждение. Нарушения когнитивных функций — одно из наиболее частых проявлений ДЭ, под которой понимается синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [2]. В основе постановки диагноза ДЭ лежит выявление объективных признаков органического поражения мозга, которые могут быть обнаружены при неврологическом или нейропсихологическом исследовании и констатация причинно-следственной связи между имеющимися у больного клиническими проявлениями и цереброваскулярным заболеванием [3,5]. Проведенное исследование когнитивных функций показало, что среди нейропсихологических нарушений

у обследованных больных с ХСН преобладали нейродинамические расстройства, связанные с дисфункцией "энергетического блока" по А. Р. Лурия, обеспечивающего процессы активации и регуляторные нарушения, связанные с дисфункцией блока программирования, регуляции и контроля психической деятельности, что отражает преимущественное поражение передних отделов головного мозга и их связей с субкортикальными структурами [8,10,14]. Полученные МР данные выявили преобладание ЛА над атрофическими изменениями с преимущественной локализацией очагов в лобных долях, в меньшей степени - в височных и теменных. В большинстве случаев был выявлен перивентрикулярный ЛА. Участи пациентов встречались постинсультные кистозно-глиозные изменения. Чаще всего причиной лейкоэнцефалопатии является артериосклероз, тесно связанный с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Ключевую роль может играть эндотелиальная дисфункция и нарушение реактивности мелких сосудов, лежащая в основе нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения, что приводит к сужению «коридора» допустимых изменений перфузии и делает эпизоды системной гипотензии, характерной для пациентов со сниженной систолической функцией, особенно опасными для белого вещества головного мозга [15,21]. Проведенное исследование выявило влияние ФВ ЛЖ на когнитивные функции, выраженность перивентрикулярного и субкортикального ЛА. Увеличение перивентрикулярного ЛА коррелировало с ухудшением мнестических, зрительно-пространственных, речевых функций. Выраженность субкортикального ЛА была связана с нейродинамическими и регуляторными нарушениями.

Заключение

Для пациентов с ХСН характерны нейровизуализационные признаки ДЭ с преобладанием перивентрикулярного и субкортикального ЛА лобных долей над атрофическими изменениями. Также выявляются постинсультные кистозно-глиозные изменения различной локализации. По мере снижения ФВ ЛЖ отмечается увеличение выраженности перивентрикулярного и симметричного субкортикального ЛА, преимущественно в височных долях, идет ухудшение общих когнитивных показателей и интеллекта, мнестических, речевых и зрительно-пространственных функций. ■

Шестакова М.В., Кочетков И.В., Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку – Мария Шестакова, maria_shes@mail.ru

Литература:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. М.: Медицина. 2006. 424 с.
2. Дамулин И. В., Захаров В. В. Дисциркуляторная энцефалопатия. Метод. рекомендации. Под ред. Н. Н.

- Яхно. /М.: ММА. 2000. 343 с.3
3. Захаров В.В., Т.Г. Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения. Диагностические тесты/ М. 2013. 315 с.
 4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей/ М. 2005. 71 с.
 5. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике/ М.: 2010. 255 с.
 6. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. / М.: Изд-во МГУ. 1973. 234 с.
 7. Норма при КТ-и МРТ исследованиях. / Торстен Б. Мцллер, Эмиль Райф. М.: «МЕДпресс-информ». 2008. 567 с.
 8. Патология головного мозга приатеросклерозе и артериальной гипертензии/ Верецагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. М.: Медицина. 1997. 435 с. 9. Хроническая сердечная недостаточность./ Калюжин В.В., Калюжин О.Ф., Тепляков А.Т., Караулов А.В. М.: 2006. 273 с.
 9. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к столетию первого описания/ Верецагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. // Журнал неврологии и психиатрии. 1995. ч 1. С. 98—103.
 10. Когнитивные расстройства в неврологической клинике/ Яхно Н.Н. //Неврологический журнал. 2006. ч 11. приложение 1. С. 4—12.
 11. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр).// Сердечная недостаточность. 2013. Том 14. ч 7(81). С. 379-472.
 12. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Когнитивные нарушения/ Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, О.С. Левин// Неврологический журнал. 2004. ч 3. с.10-19.
 13. Сосудистая деменция/ Дамулин И.В.// Неврологический журнал. 1999. ч 3. С. 4—11.
 14. A quantitative study of vascular dementia./ Liu C. K., Miller B. I., Cummings J. L. // 1992. Vol. 42. P. 138—143.
 15. Impact of white matter hypertensities scoring method on correlation with clinical data: the LADIS study./ Elisabeth C.W., Van Straaten et el.// Stroke. March 2006. 37. p. 836-40.
 16. Karin F. Hoth, PhD., Ahtena Poppas, MD. Cardiac dysfunction and cognition in older adults with heart failure. // Cog Behav Neurol. 2008. ч 2. Vol. 21. P. 65-72.
 17. Leuko-araiosis./ Hachinski V. C., Potter P., Merskey H. // Arch. Neurol. 1987. Vol. 44. P. 21—23.
 18. National Institute of Neurological Disorders and Stroke—Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Vladimir Hachinski, Costantino Iadecola, Ron C. Petersen, Monique M. Breteler, David L. Nyenhuis, Sandra E. Black, William J. Powers, Charles DeCarli, Jose G. // Stroke. 2006. ч 37. с. 2220-2241.
 19. Periventricular lesions in the white matter on MRI in the elderly./ Van Swieten J. C., van den Hout J. H., van Ketel B. A. // Brain. 1991. Vol. 114. Pt. 2. P. 761—774.
 20. Zuccala G., Cattel C., Gravina-Manes E. et al. Left ventricular dysfunction a clue to cognitive impairment in older patients with dysfunction heart failure. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997. 63. P. 509-512.

Ибрагимов М.С., Козлов П.А., Милащенко А.И. Ходыкина Л.П.

Сравнительный анализ показателей фактора виллебранда и мозгового натрийуретического пептида у больных с острым коронарным синдромом

Муниципальное бюджетное учреждение центральная городская клиническая больница № 24, отделение реанимации и интенсивной терапии, г. Екатеринбург.

Ibragimov M.S., Kozlov P.A., Mylashenko A.I., Khodykina L.P.

Comparative analysis of von willebrand factor and brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome

Резюме

Целью нашего исследования являлось изучение динамики изменения биомаркеров фВб, МНУП у больных с ОКС без подъема сегмента ST и с подъемом сегмента ST, в том числе подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). В исследование были включены 207 больных, из них 124 мужчины и 83 женщины. По результатам исследования мы сделали вывод что определение фВб, МНУП, имеет важное значение для коррекции терапии, а также для определения прогноза.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда, мозговой натрийуретический пептид, острый коронарный синдром

Summary

The aim of our study was to investigate the dynamics of changes in biomarkers von Willebrand factor, BNP in patients with ACS without ST-segment elevation and with ST-segment elevation, including patients with percutaneous coronary intervention (PCI). The study included 207 patients, including 124 men and 83 women. According to the results of investigation is we concluded that the definition of the FIB, BNP, is essential for the correct therapy and to determine the prognosis.

Keywords: von Willebrand factor, brain natriuretic peptide, acute coronary syndrome

Введение

Динамический контроль за некоторыми основными лабораторными биомаркерами является важным для оценки эффективности проведенной терапии и определения окончательной тактики ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). К таким биомаркерам относится фактор фон Виллебранда (фВб), мозговой натрийуретический пептид (МНУП). Несмотря на многочисленные исследования по изучению этих показателей на сегодняшний день нет единой концепции или стандартизированного подхода по назначению, определению и контролю данных биомаркеров при ОКС (1,4.) Также, малоизученным остается влияние какой либо терапии на эти показатели (2,5). В литературе мы нашли лишь немного данных по изучению динамики фВб, МНУП у больных с ОКС, особенно в зависимости от состояния сегмента ST (3,5,6.). Учитывая некоторые имеющиеся индивидуальные особенности патогенетического течения ОКС в зависимости от исходного состояния сегмента ST, актуальным является изучение динамики таких биомаркеров у этой категории больных с целью объективизации состояния сердечно сосудистой системы (ССС), оценки прогностического риска возможных сердечно

сосудистых осложнений (ССО), а также эффективности проводимой терапии.

Задачей нашего исследования являлось изучить динамику изменения биомаркеров фВб, МНУП у больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST) и с подъемом сегмента ST (ОКСПST), в том числе подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базах МБУ ЦКГБ №24 г. Екатеринбурга и Свердловской областной больницы №2. В исследование были включены 207 больных, из них 124 мужчины и 83 женщины, средний возраст составил $57,4 \pm 8,4$ лет.

Критерии включения и исключения из исследования.

Критериями включения больных в исследования являлись случаи подозреваемых ОКС с соответствующей клиникой и ЭКГ изменениями, характерными для ишемии, повреждения или инфаркта миокарда (в виде депрессии или подъема сегмента ST, резкого снижения амплитуды зубца R, инверсией зубца T, впервые или повторно возникшей острой блокады ножек пучка Гиса, со-

Таблица.

Критерий	Значение
Возраст, лет	57,4±8,4
Женщины	83
Мужчины	124
Длительность ИБС (ср. показатель), лет	6,3
Наличие АГ, %	68%
Отягощенный анамнез по ССЗ, %	81%
ПИКС, %	21%
Курение, %	41%
СД (компенсированный) , %	31%

четанная патология), возраст до 75 лет.

Не были включены в исследования больные с хронической сердечной недостаточностью III и IV ф.к. по NYHA, с тяжелыми формами сахарного диабета в период суб- или декомпенсации, больные с выраженной бронхолегочной патологией в фазе обострения.

Клиническая характеристика исследуемых больных приведено выше в таблице.

Изучение биомаркеров было осуществлено в лабораториях V уровня, врачами высшей категории с аппаратами микропланшетный ридер Antos 2020 (Австрия) для определения фактора Виллебранда и I-STAT (Abbot USA) для определения В-тип (мозговой) натрийуретического пептида (BNP или МНУП), которые предназначены для использования in vitro диагностике.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA 6.0. При оценке различий между группами использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Сравнение наблюдений внутри группы до и после терапии выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

В группе больных с ОКС первоначально была изучена динамика показателей фВб и МНУП.

Сравнительное изучение динамики фВб у больных с различными формами ОКС

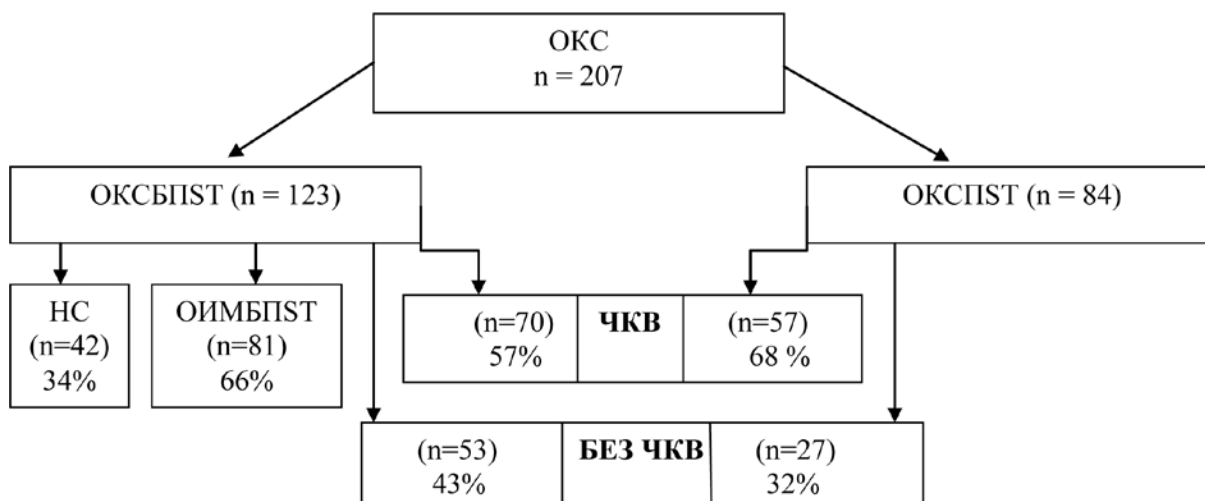
В процессе наблюдения за показателем фВб получено закономерное изменение соотношения в зависимости от времени на фоне проведенной терапии. Если при поступления нормальные показатели фВб констатированы у 12,5% больных, а повышенные у 87,5%, то через 7 дней получено достоверное изменение прежнего соотношения в пользу нормализации показателя фВб (68,4% норма, 31,6% повышенный $p < 0,005$). Необходимо отметить, что у некоторых больных даже на фоне активного лечения через 6 месяцев не отмечено снижение фВб до нормальных величин (15,2%). При анализе результатов выявлено, что основной процент повышенных показателей фВб констатирован у больных подвергающихся ЧКВ и не получающих адекватную медикаментозную терапию. Соотношение показателей фВб продемонстрировано на рисунке №1.

В процессе изучения динамики показателя фВб первое статистически достоверное снижение результатов $p < 0,005$ наблюдалось через 6,5 суток.

В дальнейшем отмечено закономерное динамическое снижение фВб, а второй пик статистически достоверного снижения фВб отмечено через 90 суток. При сравнении результатов показателей фВб между 90 (131) и 120 (124) сутками статистически достоверных различий не получено Рисунок 2.

Также была изучена сравнительная динамика фВб у

Схематический дизайн исследования.



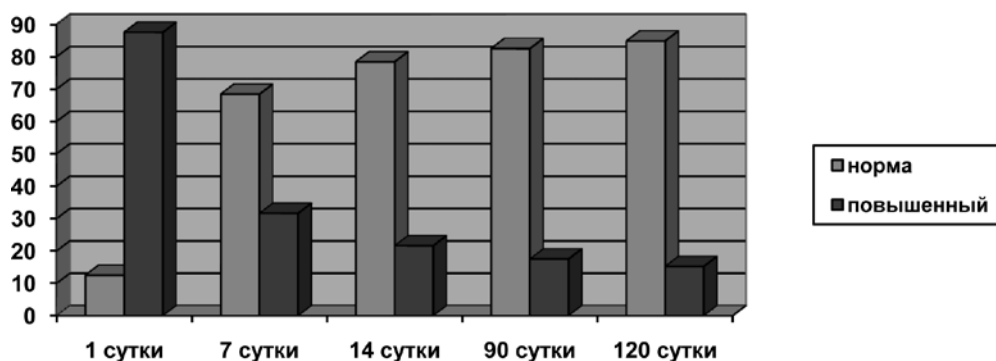


Рисунок 1. Изменения соотношения фВб в динамике у больных с ОКС

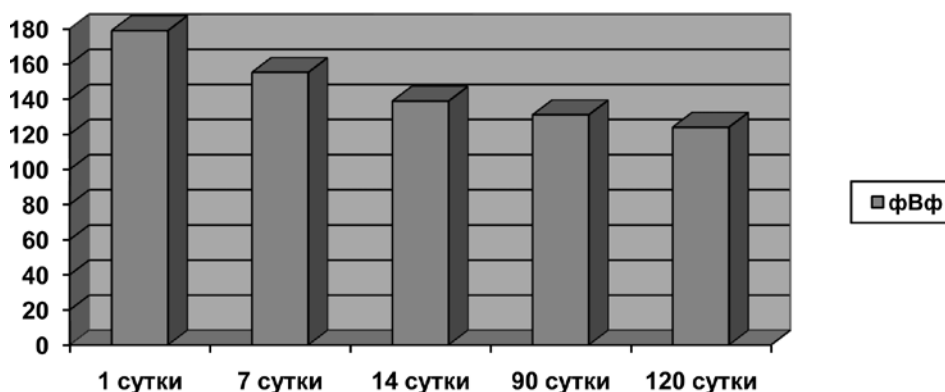


Рисунок 2. Динамика изменения показателя фВб у больных с ОКС

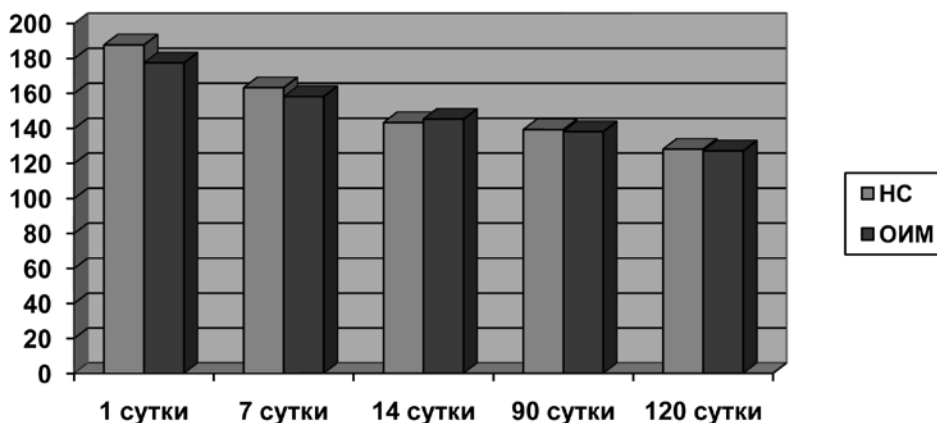


Рисунок 3. Динамика изменения показателя фВб у больных с различными вариантами ОКСБПСТ

больных с различными исходами ОКСБПСТ, подтвержденные инструментально лабораторными данными в виде окончательного диагноза ИБС нестабильная стенокардия (НС) или острый инфаркт миокарда (ОИМ).

При анализе полученных результатов выявлено следующее; у больных с ИБС НС имеет место относительно повышенный показатель фВб (187,8) по сравнению с ИБС ОИМ (177,6), но без статистически значимого различия ($p > 0,05$). В процессе дальнейшего наблюдения не получено существенной значимой разницы в показателях фВб у больных с ИБС НС и ИБС ОИМБПСТ. Рисунок № 3.

Данный факт имеет важное клиническое значение в плане определения стратегического подхода ведения больных с ИБС НС. Необходимо учесть то, что патогенетические основы ИБС НС ни чем не «лучше» чем ИБС ОИМ, а можно предположить, что в некоторых аспектах

даже «хуже» в плане недозавершившегося процесса атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции. Сказанное выше можно частично интерпретировать совместно с результатами следующего сравнения показателей фВб у разных групп больных с ОКСБПСТ подвергавшихся ЧКВ и без него. Из рисунка 4 наглядно видно, что у больных с ОКСБПСТ подвергающихся ЧКВ показатель фВб на протяжении 6 месяцев остается высокими (181,3 и 133,4) по сравнению с больными которым не проведено ЧКВ (179,8 и 124). На 20 сутки у больных с ОКСБПСТ с ЧКВ показатель фВб (168,4) был статистически значимо больше в сравнении с больными с ОКСБПСТ без ЧКВ (138,8) $p < 0,005$. В обеих группах наблюдалось достоверное статистическое снижение показателя фВб в течение срока наблюдения (до 120 суток).

При сравнении показателей фВб между группами

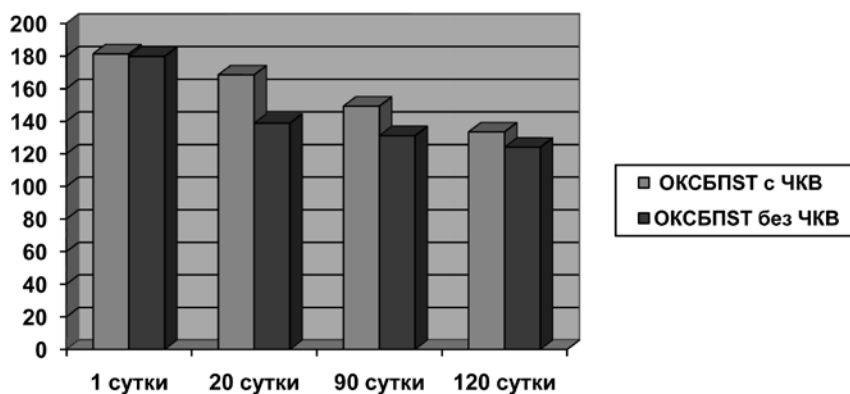


Рисунок 4. Динамика изменения показателя фВб у больных с различными вариантами терапии ОКСБПСТ

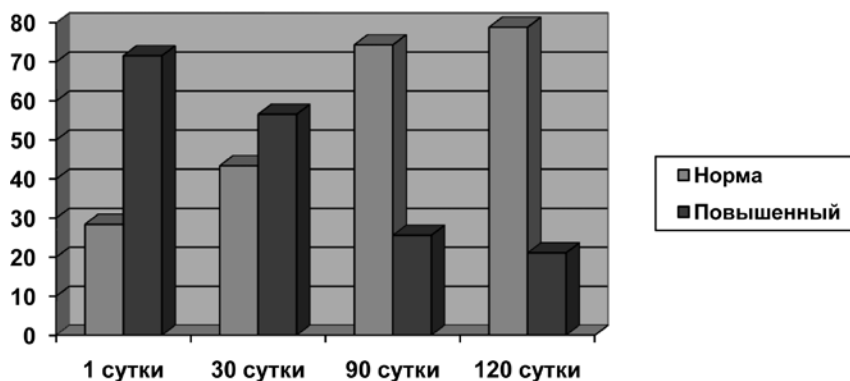


Рисунок №5. Изменения соотношения МНУП в динамике у больных с ОКС

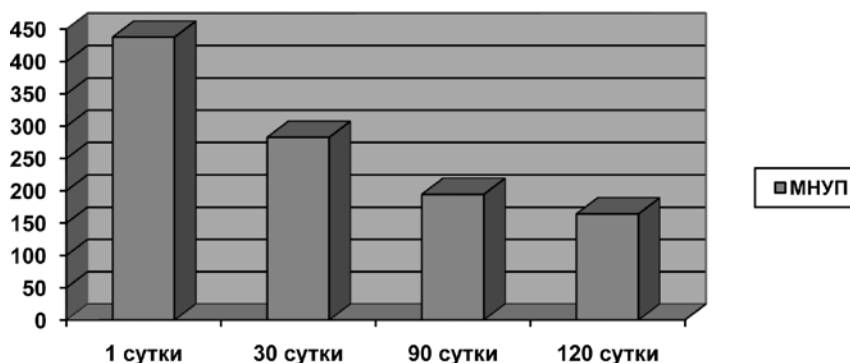


Рисунок №6. Динамика изменения показателя МНУП у больных с ОКС

на 120 сутки статистически значимого различия не получено.

По динамике показателя фВб можно предполагать т.н. травматизацию эндотелия на фоне ЧКВ и обоснованное назначение усиленной двойной антитромбоцитарной терапии и агрессивных максимальных доз антигиперлипидемических препаратов у больных с ОКСБПСТ. С другой стороны стабильно сохраненные повышенные показатели фВб у больных с ОКСБПСТ после ЧКВ подтверждает наличие «плохой» эндотелизации а в общей популяции ОКСБПСТ малой эффективности проводимой терапии.

При более глубокой детализации полученных данных статистически значимое улучшение (т.е. снижение) показателей фВб наблюдалось у пациентов получавшие комбинированную терапию низкомолекулярным гепарином – эноксапарином, ацетилсалициловой кислотой, кло-

пидогрелем и максимальными терапевтическими дозами аторвастатина.

При сравнении фВб у больных с ОКС с подъемом сегмента ST и без него констатировано следующее; фВб первые сутки статистически значимо выше у больных с подъемом сегмента ST, чем без подъема ST. В последующем отмечено прогрессивное его снижение на 7 сутки. У больных с ОКСБПСТ и ОКСПСТ на 7 сутки достоверных различий в показателях фВб не получено. В динамике нормализация показателей фВб более выражено наблюдалось у больных с ОКСПСТ (хотя статистически недостоверно при сравнении между группами).

Сравнительное изучение динамики МНУП у больных с различными формами ОКС.

В общей популяции больных с ОКС в течении срока наблюдения, т.е. до 120 суток, отмечено изменение первоначального соотношения показателей МНУП. То есть,

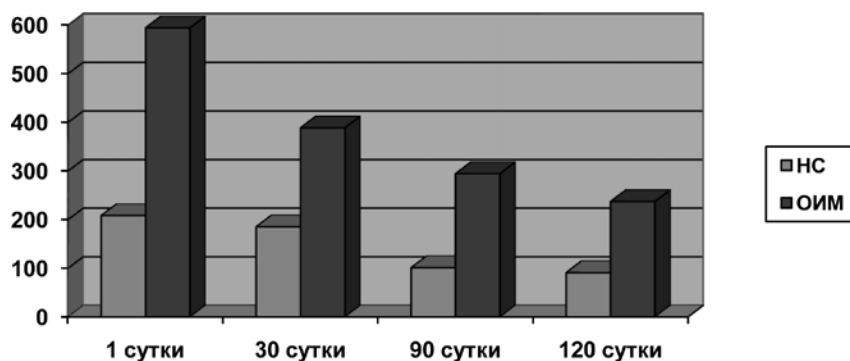


Рисунок №7. Динамика изменения показателя МНУП у больных с различными вариантами ОКСБПСТ

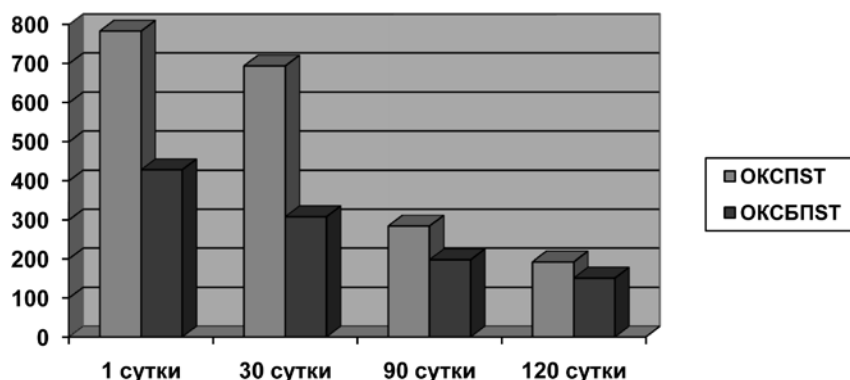


Рисунок №8. Динамика изменения показателя МНУП у больных с различными вариантами ОКС

если в первые сутки повышенные цифры МНУП отмечены у 71,6%, а нормальные у 28,4%, то через 120 дней нормальные показатели составляли у 78,9 %, а повышенные у 21,1% больных с ОКС, $p < 0,005$ (Рисунок 5). В литературе имеется достаточное количество исследований, подтверждающих неблагоприятный прогноз ОКС у больных с повышенными цифрами МНУП. Следует отметить, что выявление повышенного показателя данного маркера и его однократное измерение не имеет важной клинической значимости. В последние годы очень актуальным стало т.н. динамическое изучение показателя МНУП, или как указывают некоторые авторы мониторинг концентрации МНУП (мк МНУП).

У больных с ОКС в процессе наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня МНУП через 30 дней в сравнении с показателями первых суток (на 35,4%). В дальнейшем, на 90 и 120 сутки констатируется динамика статистически значимого снижения МНУП, по сравнению с предыдущими показателями (1 и 30 сутки). Рисунок 6.

Следует отметить, что при анализе данных, нами установлено, что наличие некоторых сопутствующих патологий, таких как мерцание предсердий, дилатация камер сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, клапанная болезнь сердца, анемический синдром у больных с ОКС сопровождается значимым повышением показателя МНУП. Поэтому при интерпретации показателей МНУП следует обязательно учитывать выше сказанное и проводить комплексную терапию как основной, так и сопутствующей патологии. Некоторые авторы подчеркивают незначительное повышение МНУП у больных с некардиальной

патологией. Основной областью рутинного определения МНУП является дифференцированная диагностика одышки, точнее ее генеза (кардиального или некардиального – иного генеза). Этот тест-метод и сам факт, неоспоримы ввиду большого масштаба доказательной базы и актуальны до сегодняшнего дня. Но это не может быть распространено на больных с ОКС, особенно в сочетании с выше указанными, сопутствующими патологиями, где показатели МНУП статистически значимо больше, чем у больных с т.н. «чистыми» ОКС без декомпенсации сопутствующих заболеваний.

При сравнении показателей МНУП у больных с лабораторно подтвержденными исходами ОКС, отмечено статистически значимо повышенные цифры МНУП у пациентов с ИБС ОИМ по сравнению с больными ИБС НС. В первые сутки у больных с ИБС ОИМ МНУП составлял 594,4, а с ИБС НС 208,4 $p < 0,005$. Несмотря на общие патогенетические основы ОИМ и НС, в окончательном этапе сформированный очаг некротического повреждения и окружающая его зона видимо больше перегружаются и растягиваются по сравнению с участком относительной хронической ишемией при НС. Статистически значимо повышенный уровень МНУП у больных с ОИМ по сравнению с пациентами НС наблюдался во всем периоде наблюдения до 120 суток (Рисунок 7).

Также интересным и не менее важным является определение МНУП при различных вариантах изменения сегмента ST у больных с ОКС. (Рисунок 8). С первых суток при ОКСПСТ отмечен повышенный средний уровень МНУП (783,4) по сравнению с больным ОКСБПСТ (428,2) $p < 0,005$. Это соотношение сохранялось на 30, 90 и 120 сутки.

Заключение

При детализации полученных данных выявлена важная корреляция между уровнем МНУП и проведенной терапией. В настоящее время убедительных и достоверных доказательств в пользу определенной терапии в отношении снижения МНУП у больных с ОКС не получено. Результаты проведенных пилотных исследований подтверждающих эффективность определенной терапии по снижению уровня МНУП у больных с ОКС носят дискуссионный характер. С другой стороны большинство экспертов указывают на преимущество мультимаркерного подхода при оценке прогностического риска у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в частности при ОКС). В настоящее время сочетанное определение МНУП и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) имеет принципиальную важность в оценке прогностического риска у больных с ОКС. Как в других исследованиях, так и в нашем исследовании полученные данные у больных ОКС в совокупности имеют некоторые следующие общие, принципиальные, важные значения:

1. При ОКС неблагоприятный прогностический исход в основном отмечается у больных с повышенным уровнем МНУП и с тенденцией к дальнейшему его нарастанию в динамике.

2. У больных с ОКС и со стабильным повышенным уровнем МНУП без нарастания в динамике и по-

степенным снижением его концентрации прогноз более благоприятный по сравнению с пациентами указанными в первом пункте.

3. При констатации повышенного уровня МНУП и как следствие отсутствие желаемого эффекта от проведенной терапии, следует пересмотреть базовую терапию или стратегию ведения пациента для снижения риска ССО и улучшения прогноза.

4. Динамическое наблюдение за уровнем МНУП или т.н. мк МНУП и определения ФВЛЖ (в сочетании), является обязательным для объективизации состояния ССС и оценки эффективности проводимой терапии. ■

Ибрагимов М.С., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Козлов П.А., аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Милащенко А.И., ординатор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Ходыкина Л.П., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УГМУ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Ибрагимов М.С., г. Екатеринбург, пер. Рижский 16/2, 620085, Тел.: +7-343-2978385, e-mail: ibragimovmd@yandex.ru

Литература:

1. Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, Е.И. Казначеева, Е.Г. Босых, Г.А. Ткачев, М.Я. Руда. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах терапии лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиологический Вестник том III(XV), ч2 2008, стр.44-53
2. М.Ю. Глияров, Н.А. Новикова Биохимические маркеры при остром коронарном синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. ч5, том2, 2009, стр.12-17.
3. Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, Е.Г. Босых, Г.А. Ткачев, М.Я. Руда Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах терапии лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиология 2,2010 Том 50. Стр. 15-20.
4. Плинер Т.П. Применение аторвастатина в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом. Кандидатская диссертация 2008. Стр 74-77.
5. Болезни сердца по Браунвальду (Руководство по сердечно-сосудистой медицине) Том 3, 2013г. стр. 1346-1351.
6. Березин А.Е., Самура Т.А. Роль элевации мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, как маркера раннего постинфарктного ремоделирования. Запорожский медицинский журнал ч1(70), 2012г. стр. 8-13

Козлов П.А., Ибрагимов М.С., Милащенко А.И., Андреев А.Н.

Сочетанное течение ишемической болезни и хронической обструктивной болезни легких, патогенетическая взаимосвязь, индивидуализация терапии в условиях сочетания ИБС ОКС и ХОБЛ

Муниципальное бюджетное учреждение центральная городская клиническая больница № 24, отделение реанимации и интенсивной терапии, г. Екатеринбург.

Kozlov P.A., PhD Ibragimov M.S., Mylashenko A.I., MD Andreev A.N.

A combination of ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease, pathogenetic relationship, individualization of therapy in ischemic heart disease with ACS and COPD

Резюме

Целью нашей работы является сравнение течения ОКС у пациентов с наличием и отсутствием ХОБЛ, а также сравнение эффективности терапии в группах пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ, получавших ивабрадин или блокаторы кальциевых каналов. В исследование были включены 95 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. В группах сравнивались показатели ЧСС, ФВД, КЩС, количество ангинозных приступов, показатели гемодинамики. По результатам работы мы сделали вывод что применение ивабрадина у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ позволяет достичь целевых показателей ЧСС, уменьшения количества ангинозных приступов, без отрицательного влияния на проходимость бронхов.

Ключевые слова: ОКС, ХОБЛ, ивабрадин, гемодинамика

Summary

The aim of our work is to compare the course of ACS in patients with and without COPD, as well as a comparison of the effectiveness of therapy in patients with ACS in combination with COPD treated with ivabradine or calcium channel blockers. The study included 95 patients with acute coronary syndrome without ST elevation. In the groups were compared heart rate, respiratory functions, acid-base balance, the number of angina attacks, hemodynamics. According to the results of study, we concluded that the use of ivabradine in patients with ACS in combination with COPD can achieve targets in heart rate, decrease the number of anginal attacks, without adversely affecting the patency of the bronchi.

Keywords: acute coronary syndrome, COPD, ivabradine, hemodynamics

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — заболевание, в основе которого лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его поступления в коронарным кровотоком.

Нестабильная стенокардия (НС) — патологическое состояние, нередко предшествующее инфаркту миокарда и характеризующееся появлением или учащением приступов стенокардии покоя, увеличением их продолжительности и силы, возникновением болей, не купируемых приемом нитроглицерина. Фактически НС представляет собой обострение ишемической болезни сердца и характеризуется высоким риском развития осложнений.

Обострения ИБС, или острые коронарные синдромы — крупнейшая проблема здравоохранения и одна из ведущих причин госпитализации. По данным Евро-

пейского регистра EuroHeart Survey, отсутствие стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ у больных с ОКС отмечается в 51% случаев и примерно у 7% больных возникшие изменения конечной части желудочкового комплекса оценить не удастся из-за блокады ножки пучка Гиса или функционирующего искусственного водителя ритма.

В Российской Федерации смертность от ССЗ ежегодно составляет порядка 1,2 млн. человек (55% от общей смертности). На долю ИБС в РФ приходится 56,6 % смертей среди мужчин и 40,4 % среди женщин [1]. Согласно регистру Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I, который охватывал 25 стран Европы, в 2000–2001 гг. смертность и развитие нефатального инфаркта миокарда в течение 6 мес после развития ОКС составляли 10,2% [2].

Полиморбидность — одна из основных особенностей современной клиники внутренних болезней. Существует ряд предположений о взаимосвязи ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

При наличии заболеваний бронхолегочной системы, вследствие дыхательной гипоксемии, активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), лежащее в основе развития атеросклероза. В легких, выполняющих множество важных метаболических функций и интенсивно участвующих в обмене белков, жиров, углеводов, на фоне воспалительного процесса еще больше активируются протеолитические ферменты и индуцируются цитокиновые реакции. Итогом этих процессов становится повышенный выброс провоспалительных цитокинов (С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-1, 6, 8), активация системного воспалительного ответа и дезорганизация основного вещества соединительной ткани.

На фоне окислительного стресса происходит стимуляция надпочечников с выбросом в кровь адреналина и, как следствие, вазоконстрикция, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и повышение АД, в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), суммарно ведущих к развитию ИБС.

У пациентов с ХОБЛ развитие эндотелиальной дисфункции происходит на фоне прогрессирования легочной гипертензии, ввиду артериальной гипоксемии. Повреждение эндотелия влечет за собой снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов, таких как простациклин (PGI₂), простагландин E₂ (PGE₂) и оксид азота (NO).

Развитие эндотелиальной дисфункции на фоне повышенного атерогенеза способствует спазмированию коронарных сосудов, что в свою очередь вносит свой вклад в развитие ИБС.

Наличие легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ также обуславливает перегрузку объемом правого желудочка сердца, правого предсердия, а затем и левых отделов сердца. По механизму Франка-Старлинга на растяжение миокарда в следствие перегрузки объемом, сердце отвечает увеличением силы сокращения, что в свою очередь влечет увеличение потребления миокардом кислорода, что несомненно отягчает состояние пациента с уже компрометированным коронарным кровотоком и недостаточной доставкой O₂ к сердечной мышце.

Еще одним из факторов отягощающих течение ОКС при ХОБЛ, является развитие полицитемии (у пациентов с ХОБЛ) также в следствие хронической артериальной гипоксемии. Полицитемия способна оказывать ингибиторное действие на эндотелий-зависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин [3]. Такой эффект связан со способностью высоких концентраций гемоглобина к связыванию NO. Таким образом усугубляется гипоксическая легочная вазоконстрикция.

Одной из особенностей течения ИБС в сочетании с ХОБЛ, является меньшая выраженность болевого син-

дрома при обострении ИБС, чаще встречаются эпизоды безболевого ишемии (по некоторым данным до 48-84 % случаев) [4, 9]. Это во многом связано с адаптацией миокарда к длительной гипоксемии вследствие стойкой бронхиальной обструкции и альвеолярной гипоксемии.

По данным некоторых авторов, у больных ХОБЛ также возрастает риск развития нарушений ритма сердечной деятельности (наджелудочковые тахикардии регистрируются у 70% пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, фибрилляция предсердий регистрируется у 8% пациентов). Это происходит вследствие ремоделирования миокарда, возникновения легочной гипертензии, формирования легочного сердца и в итоге развития легочно-сердечной недостаточности.

У пациентов сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) на 10% увеличивает на 14% вероятность смертельного исхода [5].

Известно что при длительном течении хронической обструктивной болезни легких, неизбежно развивается легочная гипертензия.

При ХОБЛ возникают регионарные расстройства кровотока, выражающиеся в неравномерности вентиляции и перфузии, что приводит к изменению газового состава артериальной крови.

Одним из ведущих факторов формирования легочной гипертензии является артериальная вазоконстрикция, вследствие альвеолярной гиповентиляции, это, так называемый, альвеолярно-капиллярный рефлекс. Вследствие уменьшения рO₂ в альвеолах развивается спазм легочных артериол, что вызывает повышение легочного сосудистого сопротивления [6].

Также имеет место развитие вторичного эритроцитоза, что в свою очередь может ухудшать реологические свойства крови и делать определенный вклад в формирование легочной гипертензии [7].

У больных ХОБЛ, на ранних этапах формирования хронического легочного сердца имеет место увеличение сердечного выброса за счет тахикардии. Тип кровообращения у таких больных соответствует гиперкинетическому. Однако при нарастании нагрузки на правый желудочек наблюдается снижение диастолической функции и сократительной функции миокарда, что приводит к снижению фракции выброса ЛЖ, с формированием гипокинетического типа гемодинамики [8]. Некоторые авторы выделяют влияние артериальной гипоксемии на функциональное состояние левого желудочка [9].

Таким образом в условиях хронической перегрузки правых отделов сердца постепенно формируется гипертрофия правого желудочка и прогрессирующая правожелудочковая недостаточность. Наблюдаются дистрофические изменения в миокарде, перегрузка объемом и давлением ведет к нарушению его функции и развитию процессов ремоделирования обоих желудочков.

С учетом вышеизложенного материала проблема сочетанной патологии ССС с компрометацией бронхолегочной системы имеет очень важное значение, и особенности лечения таких пациентов должны быть учтены для

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.

	Группа 1 (ОКС без ХОБЛ)	Группа 2 (ОКС с ХОБЛ, терапия ивабрадином)	Группа 3 (ОКС с ХОБЛ, терапия бл. Са-каналов)
Общее количество пациентов	29	34	32
Средний возраст	61,7±6,4	63,7±6,3	63±6,3
Мужчины	24 (76%)	32 (94%)	31 (97%)
Женщины	5 (24%)	2 (6%)	1 (3%)
Наличие АГ	27 (86%)	27 (79,4%)	30 (94%)
Курение	24 (72%)	32 (94%)	31 (97%)
Наличие СД 2 типа	5 (17%)	6 (17,6%)	5 (1,6%)
ИМ в анамнезе	6 (17%)	7 (20,6%)	9 (28%)
Ишемические изменения ЭКГ (в виде изменения сегм. ST, з. T)	4 (14%)	5 (14,7%)	6 (18,7%)

достижения максимального терапевтического эффекта и сведения к минимуму возможных побочных эффектов терапии.

Целью нашей работы является сравнение течения ОКС у пациентов с наличием и отсутствием ХОБЛ, а также сравнение эффективности терапии в группах пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ, получавших ивабрадин или блокаторы кальциевых каналов.

Материалы и методы

В исследование были включены 95 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, поступившие в отделение кардиологии и ПРИТ ЦГКБ №24 г. Екатеринбург.

Критериями включения служили: возраст до 70 лет, ХОБЛ II – III ст. в анамнезе, наличие клиники ОКС без подъема ST по ЭКГ, синусовый ритм или тахикардия. Критериями исключения служили: непереносимость ивабрадина, наличие фибрилляции предсердий и других нарушений ритма сердца (брадикардия <65 уд/мин, нарушения АВ проводимости), тяжелая печеночная, почечная недостаточность, тяжелая ХСН, СД декомпенсация, беременность лактация.

Диагностика ОКС у пациентов проводилась согласно национальным рекомендациям ВНОК и рекомендациям ЕОК [10,11], диагностика ХОБЛ по критериям GOLD. [12]

Всем пациентам при поступлении в стационар назначалась базовая терапия по стандарту лечения ОКС без подъема сегмента ST согласно рекомендациям ВНОК, включавшая в себя антикоагулянты, дезагреганты, нитраты, статины, ингибиторы АПФ. Согласно выбору пульсурежающего антиишемического препарата пациенты были разделены на три группы, в первой группе пациенты (в количестве 29 человек) с ОКС без бронхолегочной патологии получали бета-адреноблокатор (метопролола тартрат), во второй и третьей группе (в количестве по 34 и 32 человек соответственно) пациенты с ОКС в сочетании с ХОБЛ получали ивабрадин и недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов соответственно (верапамил).

Проведено сравнение особенностей течения ОКС у пациентов с ХОБЛ и в отсутствии последнего. Оцени-

вались такие показатели как частота возникновения нарушений ритма сердца, частота ангинозных приступов в неделю, типы гемодинамики (гипер-, гипо-, нормокинетический типы кровообращения).

В следующей части исследования мы сравнивали две группы пациентов: I группа – пациенты с ОКС в сочетании с ХОБЛ в комплексной терапии которых применялся ивабрадин, II группа – пациенты с ОКС в сочетании с ХОБЛ в комплексной терапии которых применялся недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (верапамил). Сравнивались следующие показатели: ЧСС, ФВД, КПС, количество ангинозных приступов в неделю, показатели гемодинамики.

После проведенного лечения в стационаре, пациенты продолжали лечение амбулаторно и повторно обследовались через 3 месяца.

На основании клинико-лабораторного обследования в 1, 14 день госпитализации в стационаре и через 3 месяца после выписки, проведена оценка эффективности терапии (ЧСС, количество ангинозных приступов в неделю, показатели ФВД, количество повторных госпитализаций).

Для оценки нормальности распределения количественных данных использовались критерии Шапиро – Уилка и Андерсон – Дарлинга. Для сравнения полученных в разных группах результатов терапии, выраженных в количественной шкале, использовался непараметрический дисперсионный анализ Крускалла – Уоллиса с критерием множественных сравнений Z Крускалла – Уоллиса. Статистический анализ проведен с использованием программного комплекса Number Cruncher Statistics Software 2011.

Результаты и обсуждение

В таблице №1 приведены характеристики групп пациентов.

На первом этапе исследования мы сравнивали течение ОКС у пациентов с ХОБЛ и без ХОБЛ. В таблице №2 приведены данные сравнительного анализа количества ангинозных приступов и частоты встречаемости различных нарушений ритма у поступающих пациентов с коронарным синдромом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и у пациентов с ОКС без ХОБЛ.

Таблица 2. Сравнение количества ангинозных приступов и частоты НРС у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ и без ХОБЛ.

	Группа ОКС без ХОБЛ	Группа ОКС + ХОБЛ
Количество ангинозных приступов в неделю	7,6±1,1	6,8±1,0
Частота встречаемости нарушений ритма сердца	12%	38%

($p < 0.005$)

Таблица 2.1. Структура выявленных нарушений ритма у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ и без.

Тип нарушения ритма	% в группе ОКС	% в группе ОКС+ХОБЛ
Желудочковая экстрасистолия	23%	47%
Наджелудочковая экстрасистолия	12%	36%
Мерцательная аритмия	18%	32%

($p < 0.005$)

Из таблицы №2 подтверждается мнение некоторых авторов о том, что у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ несколько реже наблюдается клинически выраженный ангинозный болевой синдром, данное явление можно объяснить адаптацией к условиям хронической гипоксемии и как следствие гипоксии в миокарде у пациентов с хронической бронхообструкцией и сниженной альвеолярной вентиляцией.

Более подробно структура нарушений ритма представлена в таблице 2.1.

При обследовании поступающих пациентов с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, различные нарушения сердечного ритма значительно чаще встречались у тех пациентов, которые имели сопутствующую патологию в виде хронической обструктивной болезни легких.

Такую ситуацию в первую очередь следует объяснять с точки зрения поражения сердечной мышцы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в виде прогрес-

сирующего ее ремоделирования на фоне перегрузки правых, а затем и левых отделов сердца. Достаточно часто у пациентов с ХОБЛ встречалось наличие такого нарушения ритма, как мерцательная аритмия, что является следствием изменений левого предсердия в процессе формирования легочного сердца.

В таблице №3 представлены данные сравнительного анализа типов гемодинамики в группах поступающих пациентов с ОКС с наличием и отсутствием сочетанной патологии ХОБЛ.

Как видно из таблицы 3, у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ, превалирует гипердинамический тип кровообращения ($p < 0.005$), что вызвано в первую очередь компенсаторной тахикардией у этих пациентов. При сравнении нормодинамического и гиподинамического типов гемодинамики статистически достоверных различий не получено.

Во второй части нашего исследования мы сравнивали некоторые клинические и гемодинамические особен-

Таблица 3. Общая характеристика типов гемодинамики у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ и в отсутствии ХОБЛ при поступлении.

	Группа ОКС без ХОБЛ	Группа ОКС + ХОБЛ
Гипердинамический тип кровообращения	29%	38%
Нормодинамический тип кровообращения	31%	28%
Гиподинамический тип кровообращения	40%	34%

($p < 0.005$)

Таблица 3.1. Сравнительная характеристика показателей гемодинамики в группах терапии ивабрадином или блокаторами кальциевых каналов у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ.

	Группа терапии ивабрадином			Группа терапии недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов		
	ГипоДн тип	НормоДн тип	ГиперДн тип	ГипоДн тип	НормоДн тип	ГиперДн тип
1 сутки	35%	29%	36%	39%*	27%*	34%*
7 сутки	31%	45%*	24%	36%	39%	25%
14 сутки	30%*	48%	22%*	34%*	45%*	21%*
3 мес	32%	45%	23%	35%	41%	24%

*- ($p < 0.005$)

ГипоДн – гиподинамический тип кровообращения

НормоДн – нормодинамический тип кровообращения

ГиперДн – гипердинамический тип кровообращения

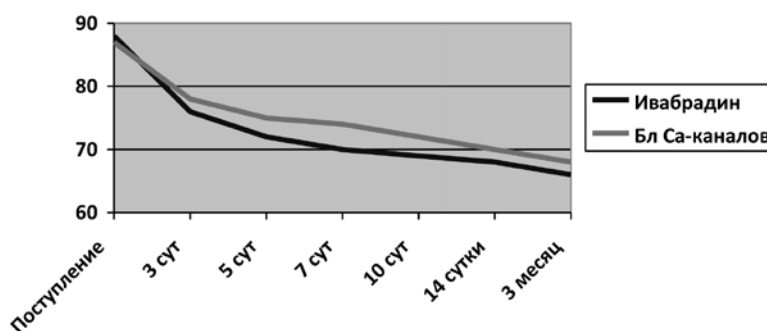


Рисунок 1. Динамика ЧСС в группах сравнения

ности в группах терапии, включающей ивабрадин или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов у пациентов с ОКС в сочетании с ХОБЛ.

В таблице 3.1. представлены сравнительные данные по типам гемодинамики в группах терапии ивабрадином и блокаторами кальциевых каналов на момент поступления, 7е, 14е сутки и через три месяца.

Из таблицы № 3.1 видно, что при поступлении в обеих группах терапии статистически значимых различий по типам гемодинамики не отмечено. На фоне проведения терапии в обеих группах на 14е сутки констатируется статистически достоверное увеличение доли нормодинамического типа кровообращения и уменьшение доли гипердинамического типа. Тенденция нормализации типа гемодинамики сохранялась на весь период исследования. При сравнении соотношения типов гемодинамики в группах терапии значимых различий не выявлено.

На рисунке №1 представлены данные сравнительного анализа частоты сердечных сокращений в течение всего исследования.

Как видно из рисунка 1, на фоне терапии в обеих группах достигалось значимое снижение ЧСС до целевых показателей, также видно что при сохранении приема назначенной терапии в течение трех месяцев ЧСС со-

храняется на целевых уровнях (в обеих группах). Первый пик статистически достоверного снижения ЧСС констатировался на 5 сутки, снижение ЧСС в среднем достигало 11,4% от исходного уровня (в среднем на 10 уд/мин) в обеих группах ($p < 0,005$).

На 5е сутки в группе терапии ивабрадином средняя ЧСС составила $72 \pm 6,8$, а в группе терапии недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов $75 \pm 6,5$, из чего следует, что статистически значимого различия снижения ЧСС в группах сравнения не получено.

Из таблиц 4-5 можно увидеть, что значимых клинических различий в группах сравнения не прослеживается. Как в группе терапии ивабрадином, так и в группе терапии блокатором Са каналов в течение исследования достигнуто значимое снижение количества ангинозных приступов и количества потребления нитроглицерина в неделю.

В таблице 6 представлены данные контроля ФВД (ОФВ1) в течение наблюдения пациентов в стационаре и на третий месяц терапии.

Из приведенной выше таблицы 6 видно, что в ходе исследования как при терапии ивабрадином так и при терапии верапамилом, значимого влияния на

Таблица 4. Динамика количества ангинозных приступов, потребности в нитроглицерине в группе терапии ивабрадином

Количество ангинозных приступов в неделю		Потребность в Ng в неделю (мг)	
На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца
6,8±1,1	3,3±1,0 ($p < 0,005$)	6,5±1,2	3,1±1,1 ($p < 0,005$)

Таблица 5. Динамика количества ангинозных приступов, потребности в Ng в группе терапии блокатором Са каналов

Количество ангинозных приступов в неделю		Потребность в Ng в неделю (мг)	
На момент поступления	Через 3 месяца	На момент поступления	Через 3 месяца
6,5±1,2	3,4±1,0 ($p < 0,005$)	5,8±1,1	3,2±1,1 ($p < 0,005$)

Таблица 6. Динамика ОФВ1 в группах сравнения

В группе терапии ивабрадином			В группе терапии блокатором Са каналов		
При поступлении, %	Через 14 дней, %	Через 3 месяца, %	При поступлении, %	Через 14 дней, %	Через 3 месяца, %
52±4,6	53±4,2	51,5±4,4	53,5±4,6	54±4,2	52,5±4,4

($p < 0.005$)

ОФВ1 оказано не было, следовательно можно сделать вывод что ивабрадин и блокаторы кальциевых каналов в средних терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на бронхиальную проходимость.

Заключение

В обеих группах терапии достигнуто статистически значимое снижение ЧСС, как независимого фактора риска сердечно-сосудистых катастроф, также достигнуто статистически значимое снижение количества ангинозных приступов и как следствие снижение потребления нитратов. Важно отметить, что при проведении контрольного исследования ФВД в группах сравнения не наблюдалось ухудшения показателей бронхопроводимости.

Таким образом, ивабрадин представляется весьма перспективным препаратом в индивидуализации лечения

пациентов с нестабильной стенокардией в сочетании с бронхообструктивным синдромом, когда назначение бета-адреноблокаторов ограничено опасением усугубления бронхообструктивного синдрома. ■

Козлов П.А., аспирант кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Ибрагимов М.С., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Милащенко А.И., ординатор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Андреев А.Н., проф., д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМУ Росздрава, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Ибрагимов М.С., г. Екатеринбург, пер. Рижский 16/2, 620085Тел.: +7-343-2978385, e-mail: ibragimovmd@yandex.ru

Литература:

1. Р.Г.Оганов, И.Г.Фомина. Болезни сердца: Руководство для врачей. М.: Литтерра. 2006; 22-34
2. К.Коваленко. Руководство по кардиологии. МОРИОН, 2008; 138-144
3. Defouilloy C, Teiger E, Sediame S et al. Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1452-60
4. Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова, Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола. // Пульмонология. 2006. - 2. - С.68-70
5. В.П. Куликов, Н.Л. Доронина. Клиническая патофизиология и функциональная диагностика: учебно-метод пособие / Барнаул: Параграф, 2004. 415 с.
6. Chen H., Hu C., Wu C. Nitric Oxide in Systemic and Pulmonary // Hypertension. J. Biomed. Science 1997;4:5:244-248.
7. Fonay K., Zambo K., Radnai B. The effect of high blood viscosity, caused by secondary polycythemia, on pulmonary circulation and gas exchange in patients with chronic cor pulmonale // Orv. hetil. 1994;135:19:1017-1038.
8. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце, - СПб., Медицинское информационное агентство. 1996;351
9. Задионченко В.С., Манцурова А.В., Свиридов А.А. и др. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности ее лечения // Российский кардиологический журнал. 2000;1:66-72
10. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ, 2006 г
11. Рекомендации ЕОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST 2011 г.
12. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD), 2011 г.

Левкина Е.Г.¹, Чистилина А.Н.², Петров И.М.², Дороднева Е.Ф.², Петрова Ю.А.³

Высоконормальное содержание тиреотропного гормона и маркеры атерогенеза у больных с ожирением и метаболическим синдромом

1-Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Тюменской области, г. Тюмень; 2-ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Тюмень; 3-ФГБОУ Тюменский государственный нефтегазовый университет, г. Тюмень

Levkina E.G., Chistilina A.N., Petrov I.M., Dorodneva E.F., Petrova Ju.A.

High normal serum thyrotropin and atherogenesis markers in patients with obesity and metabolic syndrome

Резюме

Цель исследования. Охарактеризовать влияние концентрации тиреотропного гормона, в пределах референтного диапазона, на уровень маркеров атерогенеза у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, проживающих в зоне средней йодной эндемии. Материалы и методы. Обследовано 233 пациента с абдоминальным ожирением и у 276 с метаболическим синдромом, в возрасте от 28 лет до 64 лет, в среднем 52,9 (95%CI 45-63,2) года. Результаты: В популяции жителей средней йодной эндемии средняя концентрация ТТГ у больных с АО составляет 1,93 (95% CI 1,25-2,93) мЕД/л, в группе с МС 2,03 (95% CI 1,37-2,98) мЕД/л ($p \geq 0,05$), общее число больных с повышенным содержанием ТТГ в группе с АО составила 9,0%, в группе с МС - 14,5%. В группе больных с АО и высококонормальным содержанием ТТГ значительно выше концентрация общего холестерина ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$), значения коэффициента атерогенности ($p < 0,05$) и толщина комплекса интима-медиа ($p < 0,05$). У больных с МС и высококонормальным содержанием ТТГ значительно ниже концентрация липопротеидов- α ($p < 0,05$) и ЛПВП ($p < 0,05$) на фоне увеличения и ТГ ($p < 0,05$) и отсутствия различий по содержанию и соотношению транспортных белков (АпоВ и АпоА1) и толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Заключение: Высоконормальное содержание ТТГ, у пациентов с АО, ассоциировано с увеличением атерогенности липидного профиля и утолщением комплекса интима, при присоединении других метаболических нарушений и формировании МС, данной взаимосвязи не отмечается, что диктует необходимость изучения ассоциации дисфункции щитовидной железы с другими модифицируемыми и не модифицируемыми факторами риска болезней системы кровообращения, особенно у пациентов молодого возраста.

Ключевые слова: тиреотропный гормон, липидный профиль, ожирение, метаболический синдром, интима-медиа

Summary

AIM: to describe influence of serum thyrotropin on atherogenesis markers in patients with obesity and metabolic syndrome, living in average iodine endemia region. Materials and methods. 233 centrally obese patients and 276 patients with metabolic syndrome have been investigated. Age - 28-64 years old (average - 52.9 (95%CI 45-63.2)). Results: In the average iodine endemia population mean TSH in patients with abdominal obesity (AO) is 1.93 (95% CI 1.25-2.93) mU/l ($p > 0.05$). Total amount of patients with raised TSH in the group of centrally obese was 9.0%, in the group of metabolic syndrome - 14.5%. In patients with AO and high normal TSH plasma level we found significantly higher total cholesterol plasma level ($p < 0,05$), TG plasma level ($p < 0,05$), atherogenic index ($p < 0,05$) and intima-media complex thickness ($p < 0,05$). In patients with MS and high normal TSH plasma level we found significantly lower lipoprotein- α plasma level ($p < 0,05$) and HDL ($p < 0,05$) plasma level. This was accompanied by TG - increase ($p < 0,05$) and no difference in both: apoB and apo A1 proteins plasma level and intima-media complex thickness. Conclusion: High normal TSH level in patients with AO is associated atherogeneity profile increase and intima-media complex thickness increase. When accompanied with another metabolic disorders and MS this correlation is not found. This makes important investigation of thyroid gland disorder association with other modifiable and non-modifiable risk factors of CVD, especially in young patients.

Key words: serum thyrotropin, lipid profile, obesity, metabolic syndrome.

Введение

Современные представления о гормональной регуляции гомеостаза базируются на наличии двусторонней взаимосвязи количества висцерального жира с уровнем гормонов щитовидной железы. Показано, что гипотиреоз ассоциируется с увеличением массы тела, в свою очередь сама жировая ткань влияет на уровень гормонов щитовидной железы, что позволяет говорить об интегрированной оси - гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа [1-3].

Особенности функционирования щитовидной железы у пациентов с ожирением и избытком массы тела, несколько последних лет находятся в фокусе внимания многих исследователей. Мета-анализ 29 исследований показал ассоциацию ТТГ и индекса массы тела (ИМТ) даже у пациентов с эутиреозом [4]. Некоторые данные свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к значениям референсного диапазона концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), в плане снижения верхней границы.

Роль субклинического гипотиреоза как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний также подтверждается результатами большого количества исследований [5]. Однако по-прежнему остается открытым вопрос, влияет ли гипотиреоз и особенно скрытая дисфункция щитовидной железы на атерогенез независимо от его воздействия на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия или артериальная гипертензия. Особую актуальность данные исследования имеют на эндемичных йододефицитных территориях, куда относится и Тюменская область [6, 7].

Цель исследования - охарактеризовать влияние концентрации тиреотропного гормона в пределах референсного диапазона, на уровень маркеров атерогенеза у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, проживающих в зоне средней йодной эндемии.

Материалы и методы

Всего обследовано 509 человек, проживающих на территории Юга Тюменской области, среди обследованной группы у 233 пациентов (45,78%) регистрировалось наличие абдоминального ожирения (АО) и у 276 (54,22%) отмечено наличие метаболического синдрома (МС). Возраст колебался от 28 до 64 лет и составил в среднем 52,9 года с 95% доверительным интервалом (95%CI) от 45 до 63,2 лет.

После изучения структуры пациентов по концентрации ТТГ, участники исследования были разделены на 4 группы: 1-я группа (n=119) – абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 90 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) в сочетании с низко нормальным уровнем ТТГ (0,4-2,0 мЕд/л); 2-я группа (n=89) - абдоминальное ожирение (АО) и высоко нормальный уровень ТТГ (2,1-4,0 мЕд/л), 3-я группа (n=121) – метаболический синдром (МС) в сочетании с низко нормальным уровнем ТТГ (0,4-2,0 мЕд/л) и 4-я группа (n=108) - МС и высоко нормальный уровень ТТГ (2,1-4,0 мЕд/л)

Метаболический синдром диагностировался на

основании рекомендаций Международной Диабетической Федерации (IDF), которые включали АО (окружность талии ≥ 90 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин) и, по крайней мере, два критерия: концентрация триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л (мужчины) или $< 1,29$ ммоль/л (женщины), или гиполипидемическая терапия; САД ≥ 130 мм рт.ст. или ДАД ≥ 85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия; концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л. В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и концентрацией холестерина более 7 ммоль/л.

Субклинический гипотиреоз диагностировался при концентрации ТТГ $> 4,0$ мЕд/л и уровне Т4 в пределах нормы и гипертиреоз определяется при концентрации ТТГ $< 0,4$ мЕд/л в сочетании с нормальным уровнем свободного Т3 и Т4. Помимо исследования антропометрических параметров и подробного анализа липидного профиля, выполнялось дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ ОСА) в ручном и автоматическом режиме.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10. Непрерывные переменные представлены в виде средней и значений 95% доверительного интервала (95%CI). Для определения статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп, для качественных признаков различия установлены методом χ^2 .

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ структуры пациентов с АО и МС, по уровню концентрации ТТГ показал (рисунок 1), что концентрация ТТГ $< 0,4$ мЕд/л определялась примерно у 3% пациентов обеих групп. Сопоставимые значения получены и по количеству пациентов с высоко нормальным содержанием ТТГ (2,1-4,0 мЕд/л) – 38,3% и 39,1% соответственно. При этом отмечены значимые различия ($p < 0,05$) по количеству больных с низко нормальным уровнем ТТГ (0,4-2,0 мЕд/л) и субклиническим гипотиреозом (ТТГ $> 4,0$), доля последних составила 9,0% и 14,5% соответственно.

При исследовании возраста пациентов установлено, что в 1-й группе значения данного параметра составили 50,5 (42,16-64,56) лет, во 2-й группе 51 (43,5-64,92) год, в 3-й группе - 54,46 (47,23-66,67) года и в 4-й группе - 54,5 (51,5-59,5), различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Сравнительный анализ антропометрических параметров с использованием критерия Стьюдента для независимых групп, также не показал значимых различий в зависимости от низко- или высоко нормального содержания ТТГ, как в группе с АО, так и у пациентов с МС (таблица 1).

Анализ липидного профиля (таблица 2) показал наличие статистически значимых различий между пациентами 1-й и 2-й группы по таким параметрам, как концентрация липопротеидов-а ($p < 0,05$), общего холестерина ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$) и значениям коэффициента

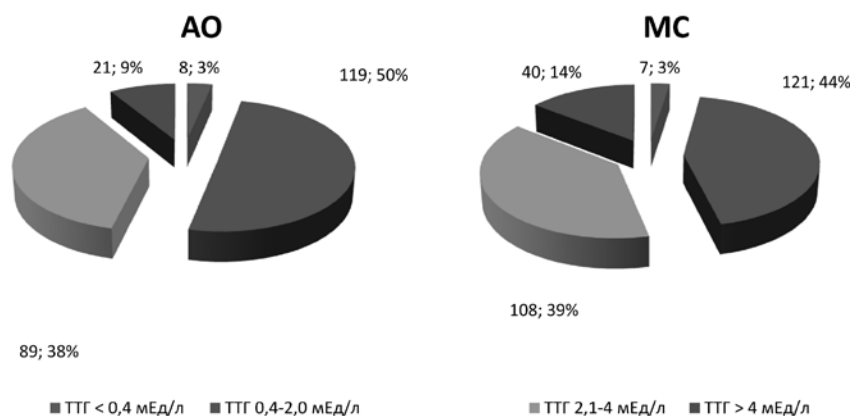


Рисунок 1. Структура пациентов ожирением и метаболическим синдромом по содержанию тиреотропного гормона.

Таблица 1. Возраст и антропометрические параметры пациентов с ожирением и МС в зависимости от уровня ТТГ(М (95%CI))

Показатель	АО (n=208)		МС(n=229)	
	1 группа (n=119)	2 группа (n=89)	3 группа (n=121)	4 группа (n=108)
Возраст, лет	50,5 (42,16-64,56)	51 (43,5-64,92)	54,46 (47,23-66,67)	55,44 (51,81-61,76)
Рост, см	163,57 (157,7-173,5)	161,31 (154,2-174,5)	162,85 (156-174,4)	165,42 (159,5-175,8)
Масса тела, кг	91,1 (81,5-107,35)	89,67 (81,5-104,86)	89,76 (77,6-110,32)	93,76 (82,81-112,8)
ИМТ, кг/м ²	33,96 (31,48-38,15)	34,57 (31,26-40,7)	33,81 (30,25-39,81)	34,28 (30,42-40,9)
ОТ, см	92,64 (82,94-109,0)	92,06 (82,1-110,5)	94,65 (85,56-110)	96,04 (85,7-114,08)
ОТ/ОБ, у.е.	0,87 (0,79-1,0)	0,86 (0,79-1,00)	0,9 (0,83-1,02)	0,89 (0,8-1,05)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с низко нормальным содержанием ТТГ в аналогичной группе, независимый-критерий Стьюдента.

Таблица 2. Параметры липидного профиля пациентов с ожирением и МС в зависимости от уровня ТТГ (М (95%CI))

Показатель	АО (n=208)		МС (n=229)	
	1 группа (n=119)	2 группа (n=89)	3 группа (n=121)	4 группа (n=108)
ЛП-а, мг/дл	24,65 (5,08-57,67)	19,33* (5,38-45,23)	26,21 (0,15-70,62)	19,35* (3,91-46,53)
АпоА ₁ , г/л	1,5 (1,32-1,82)	1,55 (1,36-1,9)	1,42 (1,23-1,73)	1,45 (1,26-1,8)
АпоВ, г/л	1,03 (0,8-1,42)	1,07 (0,9-1,37)	1,11 (0,89-1,48)	1,05 (0,78-1,51)
АпоВ/АпоА ₁ , у.е.	0,70 (0,51-1,033)	0,70 (0,55-0,98)	0,8 (0,62-1,1)	0,74 (0,53-1,11)
Холестерин, ммоль/л	5,1 (4,18-6,65)	5,33* (4,68-6,53)	5,27 (4,48-6,62)	5,08* (4,13-6,72)
ЛПВП, ммоль/л	1,49 (1,25-1,9)	1,48 (1,30-1,81)	1,36 (1,14-1,73)	1,26* (1,03-1,65)
ЛПНП, ммоль/л	3,61 (2,94-4,8)	3,59 (2,97-4,76)	3,55 (2,78-4,9)	3,37 (2,66-4,66)
Коэффициент атерогенности, у.е.	2,43 (1,96-3,23)	2,66* (2,04-3,82)	2,96 (2,35-4)	3,08 (2,43-4,19)
ТГ, ммоль/л	0,97 (0,66-1,48)	1,43* (0,68-2,81)	1,82 (1,25-2,78)	2,07* (1,14-3,68)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с низко нормальным содержанием ТТГ в аналогичной группе, независимый t-критерий Стьюдента.

Таблица 3. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (TimOca) справа (R) и слева (L) в ручном и автоматическом (Auto) режиме, у пациентов исследуемых групп Me (Q1-Q3)

Показатель	АО (n=208)		МС (n=229)	
	1 группа (n=119)	2 группа (n=89)	3 группа (n=121)	4 группа (n=108)
TimOcaR, мм	0,715 (0,632-0,86)	0,746* (0,667-0,897)	0,76 (0,632-0,998)	0,753 (0,671-0,909)
TimOcaL, мм	0,683 (0,608-0,82)	0,717* (0,642-0,859)	0,737 (0,584-1,019)	0,716 (0,641-0,857)
AutoTimOcaR, мм	0,658 (0,573-0,813)	0,685* (0,624-0,802)	0,736 (0,584-1,019)	0,716 (0,641-0,857)
AutoTimOcaL, мм	0,636 (0,564-0,769)	0,678* (0,614-0,802)	0,715 (0,588-0,951)	0,689 (0,597-0,862)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с низко нормальным содержанием ТТГ в аналогичной группе, независимый t-критерий Стьюдента.

атерогенности ($p < 0,05$). На фоне этого, 3-я и 4-я группа значительно различались по концентрации липопротеидов-а ($p < 0,05$), холестерина ($p < 0,05$), ЛПВП ($p < 0,05$) и ТГ ($p < 0,05$), тогда как по коэффициенту атерогенности различия не значимы. Также, как в группе с АО, так и с МС, отсутствовали различия в концентрации и соотношении транспортных белков (АпоВ и АпоА1).

Сравнительный анализ толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии показал значимо более высокие значения данного параметра ($p < 0,05$) у больных с АО и высоко нормальным содержанием ТТГ, как справа, так и слева, в ручном и автоматическом режиме (таблица 3), относительно группы пациентов с АО и низко нормальным содержанием ТТГ. На фоне этого, в группе больных с МС, ни по одной из перечисленных позиций значимых различий получено не было ($p \geq 0,05$).

Исследование взаимосвязи концентрации ТТГ (в пределах референсных значений) с толщиной комплекса «интима-медиа» (рисунок 2) показало, что в группе больных с АО регистрируется значимая ассоциация между данными параметрами, с наличием прямой взаимосвязи средней силы ($r = 0,32$; $p = 0,032$). Тогда как в группе больных с МС данная взаимосвязь не отмечается ($r = -0,057$; $p = 0,71$).

Всвязисширокимраспространениеможирения и имеющимися данными об ассоциации концентрации ТТГ-сколичеством висцерального жира, [8, 9], врачам необходимо быть особенно внимательным к возможной дисфункции щитовидной железы у пациентов с АО и МС [1]. Причинно-следственная связь между дисфункцией щитовидной железы и ожирением остается достаточно спорной, показано, что адипоциты и преадипоциты экспрессируют рецепторы ТТГ, при этом активация ТТГ-рецепторов вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты и усиливает адипогенез [10]. Однако, большинство данных свидетельствует, что увеличение ТТГ у пациентов с ожирением, является следствием, а не причиной ожирения [11]. По наиболее вероятной гипотезе повышение концентрации ТТГ ассоциировано с лептин-опосредованным синтезом про-тиреоидного релизг гормона [12].

Некоторые исследования показывают ассоциацию ТТГ с выраженностью метаболических нарушений [13], тогда, как полученные нами данные не подтверждают данную гипотезу. Установлено, что в популяции жителей средней йодной эндемии средняя концентрация ТТГ у больных с АО составляет 1,93 (95% CI 1,25-2,93) мЕД/л, тогда как в группе с МС 2,03 (95% CI 1,37-2,98) мЕД/л.

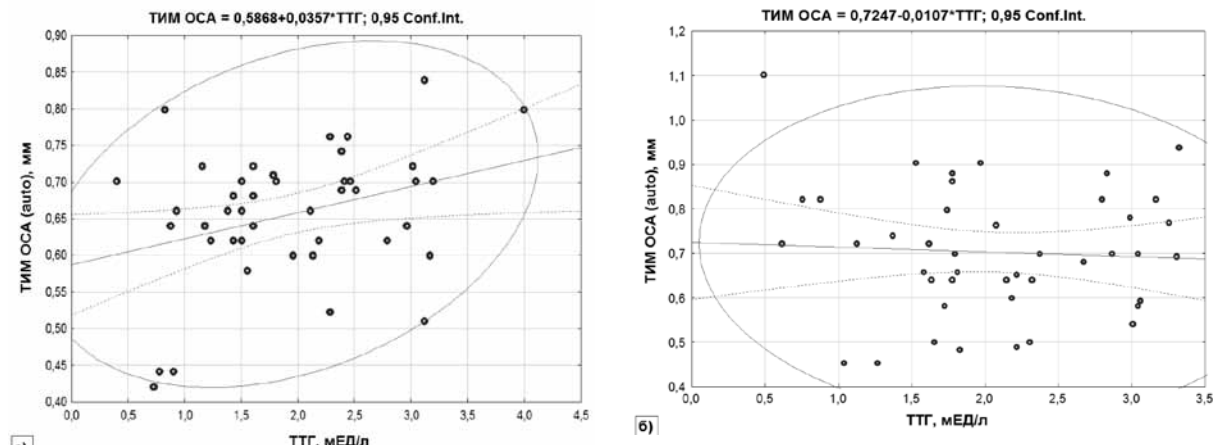


Рисунок 2. Взаимосвязь концентрации тиреотропного гормона с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с ожирением (а) и метаболическим синдромом (б)

Примечание: а) - $r = 0,3275$; $p = 0,03$, б) - $r = -0,0577$; $p = 0,7132$.

л ($p \geq 0,05$), при этом общее число больных с повышенным содержанием ТТГ в группе с АО составила 9,0%, тогда как в группе с МС - 14,5%.

Гипотиреоз рассматривается в качестве одной из основных причин вторичной дислипидемии, которая характеризуется гиперхолестеринемией и увеличением ЛПНП [14], тогда как некоторые исследования не показывают различия в уровнях маркеров липидного профиля между лицами с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом [15].

Наши данные показывают, что у больных с АО даже повышение концентрации ТТГ в пределах высоко-нормальных значений, ассоциируется с увеличением атерогенности липидного профиля и увеличением концентрации ТГ, тогда как у пациентов с МС, аналогичной тенденции не отмечено. Количество пациентов с гипертриглицеридемией в группе с АО и низко нормальным содержанием ТТГ составило 3,36% (4/119), тогда как в группе с высоко нормальным – 26,97% (24/84), различия статистически значимы ($p < 0,05$). У пациентов с МС количество больных в аналогичных группах составляло 63,64% (77/121) и 66,67% (72/108), соответственно.

На фоне этого доля лиц со снижением концентрации ЛПВП, напротив практически не различалась в группе с АО - в 1-й группе 19,33% (23/119), во 2-й группе - 17,98% (16/89), тогда как у пациентов с МС рост содержания ТТГ ассоциировалось с уменьшением ЛПВП. В 3-й группе количество таких пациентов составило 41,32% (50/121) и в 4-й группе – 59,26% (64/108), что значимо выше аналогичного параметра 3-й группы ($p < 0,05$).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой частоте развития атеросклеротических изменений в сосудах на фоне превышающего референсные границы содержания ТТГ [16]. В последних эпидемиологических исследованиях, предпринятых в регионах, как с нормальным потреблением йода, так и с йодным дефицитом, были получены данные, свидетельствующие в пользу использования более низкого верхнего показателя референсного диапазона для ТТГ [17, 18].

Полученные нами данные свидетельствуют о бо-

лее высокой толщине комплекса интима-медиа общей сонной артерии у больных с АО и высоко-нормальным содержанием ТТГ, относительно группы с низконормальным содержанием ТТГ. На фоне этого, в группе больных МС, ни по одной из перечисленных позиций значимых различий получено не было.

Заключение

Проведенное исследование показало, что средний уровень концентрации ТТГ у жителей средней йодной эндемии с АО и МС имеет сопоставимые значения, несмотря на значимо большую долю пациентов с повышением концентрации ТТГ $< 4,0$ мМЕ/л в группе с МС.

Анализ ассоциации высоко-нормального содержания ТТГ с такими маркерами атерогенеза как липидный профиль и толщина комплекса интима медиа показал наличие взаимосвязей у больных с АО, тогда как в группе с МС получены различия только в концентрации ЛПВП.

Полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения пациентов с АО и МС для исследования ассоциации дисфункции щитовидной железы с другими модифицируемыми и не модифицируемыми факторами риска болезней системы кровообращения и компонентами метаболического синдрома. ■

Левкина Елена Германовна – руководитель Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Тюменской области, г. Тюмень; Чистилина Алена Николаевна – ассистент кафедры теории и практики сестринского дела ТюмГМА, г. Тюмень; Петров Иван Михайлович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ТюмГМА, г. Тюмень; Дороднева Елена Феликсовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ТюмГМА, г. Тюмень; Петрова Юлианна Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры физического воспитания ТюмГНГУ, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Петрова Юлианна Алексеевна, 625007, г. Тюмень, ул. Одесская 52., тел.: 83452200563 (раб), 891993899089, pimttn@mail.ru.

Литература:

1. Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И. Ожирение и метаболизм. 2013;2(35): 54-58.
2. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlø A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *European Thyroid Journal*. 2012;1:159-167.
3. Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013;23:646-653.
4. deMoura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:11-15.
5. Chiche F, Jublanc C, Coudert M, Carreau V, Kahn JF, Bruckert E. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):269-276.
6. Суплотова Л.А., Туровина Е.Ф., Шаруха Г.В., Кретинина Л.П., Сметанина С.А., Михальчук В.В. Система мониторинга йоддефицитных состояний в Западно-Сибирском регионе. *Проблемы эндокринологии*. 2008;54(3):14-17.
7. Чистилина А.Н., Левкина Е.Г., Петрова Ю.А., Дороднева Е.Ф. Маркеры атерогенеза и дисфункция щитовидной железы: данные скринингового обследования жителей средней йодной эндемии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2014;3(79):39-43.
8. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):4019-4024.
9. Zhang J, Jiang R, Li L, Li P, Li X, Wang Z, Li L, Teng W. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents. *Int J Endocrinol*.

- 2014;2014:289503.
10. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoğlu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Medical Weekly*. 2007;137:431-434.
 11. Shalitin S., Yaacobovitch-Gavan M., Phillip M. Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Hormone Research*. 2009;71(3):155-161.
 12. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23(4):415-420.
 13. Y. Lai, J. Wang, F. Jiang et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocrine Journal*. 2011;58(1):23-30.
 14. Althaus BU, Staub J-J, Ryff-de Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clinical Endocrinology*. 1988;28(2):157-163.
 15. Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints. *Circulation Journal*. 2007;71(2):191-195.
 16. Hamilton OA, Davis S, Onstad L. et al. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(4):1224-1230.
 17. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSHT(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
 18. Vitzke H, Alte D, Kohlmann T et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005;15:279-85.

Мостовой А.В.¹, Романенко К.В.³, Аверин А.В.³, Карпова А.Л.¹, Гараев В.Р.²,
Шашилев В.А.², Гаева А.А.³, Романенко В.А.⁴

Применение двухуровневого назального СРАР с переменным потоком у недоношенных новорожденных после экстубации: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование

1 - «ГБОУ ВПО ЯГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации», 2 - Детская городская больница №1, Санкт-Петербург; 3 - Детская городская клиническая больница № 8, г. Челябинск; 4 - ГБОУ ВПО ЮУГМУ, Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии ФДПО, г. Челябинск

Mostovoy A.V., Romanenko K.V., Averin A.V., Karpova A.L., Garaev V.R., Shashilev V.A., Gaeva A.A., Romanenko V.A.

Use be-level nasal cpap with variable flow in preterm infants after extubation: a multicentred randomized clinical trial

Резюме

С целью определения оптимальных методов экстубации недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 граммов нами был обследован 121 ребенок, переведенный сразу после искусственной вентиляции легких на неинвазивную респираторную терапию: СРАР (n=55) и двухуровневый СРАР с переменным потоком или BiPhasic (n=66). Было доказано, что недоношенные дети, экстубированные на BiPhasic, имеют меньший риск реинтубации в течение первых 72 часов (p=0,032). В итоге мы пришли к заключению, что использование BiPhasic с переменным потоком представляется более эффективным методом в сравнении с традиционным СРАР с переменным потоком у недоношенных детей, нуждавшихся в длительной механической вентиляции легких.

Ключевые слова: экстубация, недоношенные новорожденные, СРАР, неинвазивная ИВЛ

Summary

In order to determine optimal methods of extubation in preterm infants who less than 1500 grams we studied 121 infants, who transferred after mechanical ventilation to noninvasive respiratory therapy: CPAP (n=55) and bi-level CPAP with variable flow or BiPhasic (n=66). It has been proven that premature infants were extubated on BiPhasic, have less risk of reintubation within the first 72 hours (p = 0.032). As a result, we concluded that the use of BiPhasic with variable flow is more efficient method compared to conventional CPAP with variable flow in preterm infants who required prolonged mechanical ventilation.

Key words: extubation, premature infants, CPAP, noninvasive ventilation

Введение

Респираторный дистресс синдром вследствие первичного дефицита сурфактанта развивается у большинства недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 28 недель и может представлять собой серьезную проблему у многих новорожденных вплоть до 34 недели беременности. Механическая ИВЛ, проводимая через ЭТТ связана с значительными повреждениями легких, которые играют важную роль в развитии хронических бронхолегочных заболеваний у недоношенных – в частности бронхолегочной дисплазии. Исследователями предпринимаются разнообразные попытки сократить продолжительность механической инвазивной ИВЛ, с целью разорвать порочный круг легочного повреждения.

Для этого применяются разнообразные формы неинвазивной респираторной поддержки. Метод проведения СРАР с помощью генератора переменного потока на сегодняшний день представляется как один из наиболее эффективных способов. За счет особой аэродинамики в генераторе переменного потока удается достоверно снизить работу дыхания пациента и таким образом уменьшить зависимость от кислорода и быстрее перевести ребенка на самостоятельное дыхание.

Ранее, в проводимых исследованиях, методика проведения назального СРАР сразу после экстубации недоношенных пациентов, представлялась как эффективная мера по предотвращению возврата к ИВЛ. Однако примерно 25% недоношенных пациентов все же

требовали реинтубации и продолжения ИВЛ через эндотрахеальную трубку [1]. Во многих работах неинвазивная респираторная поддержка показала себя как менее травматичная и эффективная методика [2]. Для детей с экстремально низкой массой тела при рождении применение назального СРАР также снижало воздействие на легочную ткань и продолжительность механической ИВЛ через трубку [3]. В нашем исследовании мы выдвигаем гипотезу, что применение двухфазного назального СРАР с переменным потоком (BiPhasic) может быть эффективной мерой для более успешной экстубации пациентов в сравнении с назальным СРАР с переменным потоком. Неинвазивная ИВЛ с перемежающимся положительным давлением исследования показала свое преимущество в сравнении с обычным СРАР [4]. У новорожденных с массой тела при рождении менее 2000 граммов и определенным дефицитом сурфактанта при использовании режима NIPPV – (англ. - nasalintermittentpositivepressureventilation) – назальной перемежающейся вентиляции с положительным давлением достоверно снижается работа дыхания в сравнении с обычным СРАР [5]. В обоих исследованиях работа проводилась на аппарате «InfantStar», который обеспечивает СРАР с постоянным потоком, а для синхронизации NIPPV используется брюшная капсула «StarSynch». Основное условие синхронизации при NIPPV это специализированный аппарат, способный работать в подобных режимах. «InfantFlowAdvance» или «InfantFlowSiPAP» предлагает менее сложный и менее инвазивный способ проведения неинвазивной ИВЛ. Назальный СРАР с генератором переменного потока также может оказаться более эффективным, чем СРАР с постоянным потоком в улучшении оксигенации и снижении работы дыхания.

Аппарат «InfantFlowSiPAP» позволяет подавать в легкие положительное давление на двух уровнях или VIPAP. Верхний уровень давления устанавливается на 3-5 см вод.ст. выше базового, также в параметрах определяется время вдоха (длительность верхнего уровня давления) и «частота вдохов». Таким образом, ребенок может совершать дыхательные движения на двух уровнях давления. На сегодняшний день в литературе опубликовано ограниченное число исследований, описывающих использование режима «BiPhasic» [6, 7].

Migliori C и соавторы провели небольшое перекрестное исследование, в котором были исследованы показатели газообмена у 20 новорожденных детей с гестационным возрастом от 24 до 32 недель в течение шести часов после отлучения от ИВЛ. Более значимое улучшение показателей оксигенации, определяемой чрезкожным датчиком, а также элиминация углекислого газа отмечалась именно в режиме «BiPhasic». Также в исследовании отмечалось достоверное снижение частоты спонтанного дыхания в группе пациентов, находящихся в режиме двухфазного СРАР с переменным потоком [6].

List G и соавторы провели другое рандомизированное контролируемое исследование, в котором изучили 40 новорожденных детей. В исследовании дети распределялись в две группы «СРАР» или «BiPhasic» сразу после

проведения стратегии «INSURE» (интубация – сурфактант – экстубация). В результате было показано достоверное снижение продолжительности респираторной поддержки, длительности терапии кислородом, а также постконцептуального возраста на момент выписки из стационара [7].

Согласно опросу врачей неонатологов и анестезиологов-реаниматологов, оказывающих помощь новорожденным детям, аппараты «InfantFlow» являются наиболее распространенными в России. Почти треть учреждений в своей практике используют данное оборудование для проведения неинвазивной респираторной поддержки [8].

Цель исследования - наша рабочая гипотеза состояла в том, что большинство недоношенных детей рождающихся на сроке до 32 недель гестации, могут быть экстубированы более успешно на двухфазный СРАР с переменным потоком (BiPhasic) или, так называемый, режим неинвазивной ИВЛ «BiPhasic» и будут дышать самостоятельно с меньшим риском реинтубации в возрасте 72 часов после прекращения ИВЛ через эндотрахеальную трубку в сравнении с переводом на самостоятельное дыхание через систему СРАР с переменным потоком. Для подтверждения данной гипотезы было организовано данное исследование.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование было включено 121 недоношенный новорожденный, получавший терапию в учреждениях третьего уровня в Санкт-Петербурге и Челябинске. Набор пациентов продолжался в течение двух лет в период с 01 января 2009 года по 31 декабря 2011 года. В исследование включались дети с гестационным возрастом от 24-6 до 32+6 недель, массой тела при рождении от 500 до 1500 граммов, тяжелым или среднетяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС), где требовалось проведение ИВЛ как минимум в течение трех часов. Мы исключали пациентов родившихся с тяжелой асфиксией, которая могла повлиять на результаты с оценкой по шкале Апгар на пятой минуте менее трех баллов, различными врожденными пороками развития, а также детей, где наблюдались серьезные расхождения между действиями лечащих докторов и основным протоколом исследования. Распределение и клиническая характеристика пациентов по группам представлены в таблице 1.

Протокол проведения исследования

Исследование разделено на два основных этапа. Первый этап начинался с момента рандомизации и экстубации и в течение первых семи дней. Оценивалась потребность в необходимости повторной экстубации в течение 72 часов. Зависимость от кислорода оценивалась на 28 сутки жизни и определялась как бронхолегочная дисплазия. Рандомизация производилась непосредственно перед экстубацией, при условии, что ребенок подходил по критериям включения, а также имел все необходимые критерии для экстубации. На втором этапе ребенок оценивался ретроспективно в момент выписки из ста-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	CPAP N = 55	NBiPAP N = 66	p
Челябинск, N (%)	15 (27,27)	25 (37,88)	0,299*
Санкт-Петербург, N (%)	40 (72,73)	41 (62,12)	0,299*
Масса тела, граммы (M±SD)	1112,82±196,62	1141,18±225,87	0,461**
Гестационный возраст, недель (M±SD)	28,12±2,24	28,04±1,98	0,825**
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, баллы (M±SD)	4,43±1,49	4,62±1,56	0,516**
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, баллы (M±SD)	5,92±0,93	5,65±1,47	0,231**
Мальчик, N (%)	27 (49,10)	34 (51,51)	0,935*
Полный курс антенатальных стероидов в группе, N (%)	10 (18,18)	17 (25,76)	0,437*
Кесарево сечение, N (%)	30 (54,54)	37 (56,06)	0,989*
Введение сурфактанта, N (%)	53 (76,37)	66 (100)	0,398*

* - χ^2 -тест, ** - непарный t-критерий Стьюдента

Таблица 2. Начало неинвазивной респираторной поддержки

	Группа 1 CPAP	Группа 2 BiPhasic
РЕЕР нижний уровень, см вод.ст.	5	4,5
РЕЕР верхний уровень, см вод.ст.	-	8,0
Поток, л/минуту	8	8
Частота раздувания, вд/мин	-	как при вспомогательной ИВЛ
Время вдоха, секунд	-	0,8 – 1,2
Целевой уровень сатурации, %	88 – 94	88 – 94
Целевой уровень PaO ₂ , мм рт.ст.		40 – 90
Целевой Уровень PaCO ₂ , мм рт.ст.		35 – 65

ционара, производился сбор информации, заполнение регистрационных форм и анкет. Перекрест в группах не предполагался. Если, пациент в группе 1 требует интубации трахеи, то вначале предпринималась попытка перевода на неинвазивную ИВЛ, при отсутствии эффекта – интубация трахеи с последующей вспомогательной ИВЛ. В группе 2 при нарастании дыхательной недостаточности осуществлялся перевод на вспомогательную ИВЛ сразу. Перевод с CPAP на BiPhasic в исследовании нами трактовался как неудачный для группы CPAP.

Мы считали целевым уровнем сатурации кислорода, определяемой транскутанным способом в исследовании, если значения определялись в пределах 88 – 94%.

Экстубация пациентов осуществлялась при следующих критериях: MAP < 7 см вод.ст., FiO₂ < 0,35, принудительная частота, установленная на аппарате ИВЛ не более 20-25 вдохов в минуту, наличие стабильного клинического состояния, и эффективных попыток дыхания. Стартовые параметры для начала неинвазивной ИВЛ

представлены в таблице 2.

В таблице 3 представлены параметры, при достижении которых прекращалось проведение CPAP или BiPhasic в группах исследуемых пациентов.

Показаниями для реинтубации была дыхательная недостаточность, при которой чтобы поддержать целевой уровень сатурации и/или газов крови требовалось увеличение параметров до следующих величин: РЕЕР более 8 см вод.ст., PIP = 12 см вод.ст., FiO₂ более 0,6-0,8, Частота дыхания на аппарате более 60 в минуту, а также лабораторные показатели при указанных выше параметрах: SpO₂ менее 85%, PaO₂ менее 40 мм рт.ст., PaCO₂ > 65 мм рт.ст. (если нет хронического заболевания легких), апноэ недоношенных с самостоятельным выходом чаще пять раз в течение 60 минут, апноэ с брадикардией с выходом после тактильной стимуляции чаще 3-4 раз в течение 60 минут, глубокое апноэ, при котором ИВЛ через маску не эффективна, шок, при котором перевод больного на ИВЛ является всегда абсолютным показанием.

Таблица 3. Уход от CPAP или неинвазивной ИВЛ

	Группа 1 CPAP	Группа 2 BiPhasic
РЕЕР нижний уровень, см вод.ст.	3 – 4	3 – 4
РЕЕР верхний уровень, см вод.ст.	-	8,0
Поток, л/минуту	8	8
Частота раздувания, вдохов/мин	-	< 15 в минуту
Время вдоха, секунд	-	0,8 – 1,2
Целевой уровень сатурации, %		88 – 94
Целевой уровень PaO ₂ , мм рт.ст.		40 – 90
Целевой Уровень PaCO ₂ , мм рт.ст.		35 – 65

Плановая интубация трахеи для проведения наркоза или иной манипуляции в исследовании не считалась реинтубацией. Последующие экстубации данного больного не учитывались и не рандомизировались в исследовании. Если с момента плановой экстубации до момента последующей плановой интубации трахеи прошло более 7 дней, результаты могут быть оценены в исследовании как ранний исход, но не учитываются при оценке отсроченного исхода.

Особенности вскармливания

Для всех пациентов, участвующих в исследовании, был разработан и принят к исполнению единый протокол парентерального и энтерального питания. Основная цель протокола – унификация подходов к вскармливанию недоношенных новорожденных, минимизация влияния нутритивных факторов на результаты исследования.

Аминокислоты: Дети 500 – 1000 г в дозе 2,5 – 3,0 г/кг/сутки с первого дня

Дети 1000 – 1500 г в дозе 2,0 – 2,5 г/кг/сутки с первого дня

Жировые эмульсии: по 0,5 г/кг/сутки с первого дня с последующим увеличением дозы по 0,5 г/кг/сутки (при условии получения сурфактанта в первые сутки).

Углеводы – цель поддержать темп введения глюкозы 4 – 8 мг/кг/мин

Энтеральное кормление начинается с трофического и дальнейшее увеличение объема грудного молока (смеси) по мере стабилизации состояния.

Осмотр специалистов и инструментальные методы обследования

Ультразвуковое исследование головного мозга у участников исследования проходило согласно общепринятой схеме:

1. Первый осмотр – 2-3 сутки жизни
2. Второй – конец первой недели жизни
3. Далее один раз в неделю для оценки динамики
4. Внеочередной осмотр при ухудшении состояния или по показаниям.

Эхокардиографическое исследование проводилось по следующей схеме: первый осмотр – 1-2 сутки жизни всем пациентам. В дальнейшем, при наличии гемодинамически значимого артериального протока проведение консервативной терапии (ограничение объема, по возможности, отказ от лазикса и дофамина, наблюдение), контроль и увеличение уровня РЕЕР. Далее осмотр один

раз в день или через день, решение вопроса о медикаментозном на 3-4 день или хирургическом закрытии ОАП после 7 дня жизни. Осмотр офтальмолога на 34 – 36 неделе постконцептуального развития ребенка, согласно общепринятым канонам. Рентгенографическое исследование проводилось при поступлении в стационар и далее по показаниям.

Оборудование и медикаменты

Для заместительной терапии применяется натуральный сурфактант – PoractantAlfa (Curosurf – Куросурф; ChiesiFarmaceutici, Parma, Italy), разрешенный для применения в неонатальной практике в Российской Федерации. Для проведения традиционной искусственной вентиляции легких применяются любые аппараты, с возможностью контроля дыхательного объема и объема минутной вентиляции легких. Для проведения неинвазивной ИВЛ и СРАР используется аппарат InfantFlowAdvance (EME, VIASYSHealthcareinc., CA, USA) или InfantFlowSiPAP (CardinalHealth, USA). Для ВЧОИВЛ применяется аппарат SensorMedics 3100A (VIASYSHealthcareinc., CA, USA). Увлажнение кислородно-воздушной смеси осуществляется с помощью увлажнителя Fisher&PaykelMR730. Мониторинг витальных функций (ЧСС, АД, TcSpO2) проводится на любых прикроватных мониторах, разрешенных в неонатологии. Для определения газов артериальной или капиллярной крови применяется газоанализатор ABL-500 (Radiometer, Sweden), ABL 830 или любой другой (отметить в карте).

Результаты и обсуждение

Длительность неинвазивной респираторной терапии, госпитализации в целом и в родильном доме в частности, а также некоторые показатели, отражающие исходный респираторный статус (перед переводом на неинвазивную дыхательную поддержку) в обеих подгруппах были практически одинаковыми (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, исходно все обследованные дети на момент перевода на неинвазивную респираторную терапию были одинаковы по потребности в дополнительном кислороде. Среднее давление в дыхательных путях также было практически идентичным и в среднем находилось в пределах 5-6 см вод. ст. Не получено различий между сравниваемыми способами экстубации по длительности госпитализации детей в родильном доме, длительности транспортировки и общей продолжитель-

Таблица 4. Длительность выхаживания и респираторный статус (M±SD)*

Показатель	CPAP N = 55	Biphasic N = 66	p
Длительность госпитализации в родильном доме, часы	47,64±45,58	61,80±52,08	0,113
Длительность транспортировки, часы	62,16±50,75	49,36±26,62	0,095
Длительность госпитализации в детском стационаре, дни	53,95±32,94	47,23±30,66	0,251
Среднее давление в дыхательных путях на фоне CPAP / Biphasic, см вод. ст.	5,40±0,64	5,59±0,72	0,136
Фракция ингаляционного кислорода, %	0,30±0,08	0,29±0,09	0,722

* - непарный t-критерий Стьюдента

Таблица 5. Возраст первой интубации, длительность ИВЛ и респираторной терапии (М)

Показатель	CPAP N = 55	Biphasic N = 66	p*	p**
Длительность ИВЛ, часы	234,60	221,52	0,741	0,995
Возраст первой интубации, часы	13,53	7,76	0,963	1,000
Длительность неинвазивной дыхательной поддержки, часы	60,44	70,77	0,064	0,083

* - U-тест Манна-Уитни, ** - критерий Колмогорова-Смирнова

Таблица 6. Возраст первой интубации, длительность ИВЛ и неинвазивной респираторной терапии

Подгруппа		Возраст первой интубации, часы	Длительность ИВЛ, часы	Длительность CPAP / Biphasic, часы
1 CPAP	m	2,00	144,00	35,00
	5%	1,00	14,00	3,80
	95%	72,00	852,00	245,00
	95% ДИ*	-0,3 – 27,35	165,73 – 303,47	37,13 – 83,74
2 NBiPAP	m	2,00	125,50	53,00
	5%	1,00	7,10	7,05
	95%	40,00	739,10	168,00
	95% ДИ*	3,25 – 12,27	163,63 – 279,41	53,67 – 87,87

* - ДИ - доверительный интервал

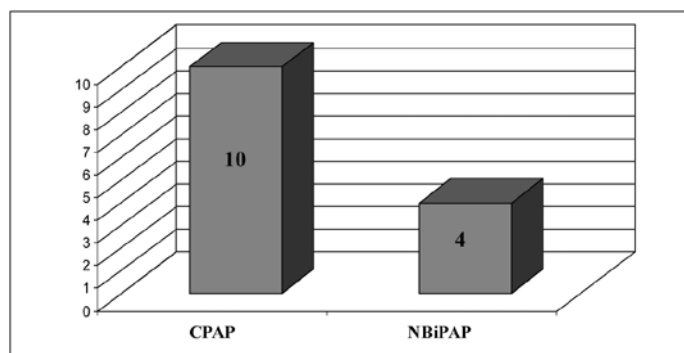


Рисунок 1. Потребность в повторном переводе на ИВЛ (NBiPAP = Biphasic).

ности выхаживания детей в стационаре. В среднем обследованные новорожденные находились в детском стационаре от 47 до 54 дней. Из них в проведении традиционной ИВЛ нуждалось около половины включенных в исследование детей (41,82% и 40,91% в первой и второй группах соответственно), остальным выполнялась ВЧО ИВЛ.

Учитывая неправильное распределение признаков для сравнительного анализа возраста первой интубации, длительности ИВЛ и неинвазивной респираторной терапии таблица 5 нами был выполнен расчет медианы, перцентильных значений и 95% доверительного интервала таблица 6.

Как правило, интубация новорожденных и перевод на ИВЛ осуществлялись в возрасте двух часов жизни таблица 6. Продолжительность ИВЛ чаще всего в первой группе составляла 144 часа, во второй – 125,5 часа. Минимальная длительность ИВЛ среди всех обследованных детей соответствовала 7,10 часу, максимальная – 852,00 часа. Длительность проведения неинвазивной дыхательной поддержки после экстубации в обеих подгруппах составляла в среднем от 35 до 53 часов, минимальная продолжительность CPAP / Biphasic соответствовала 3,80 – 7,05 часам, максимальная – 245,00 – 245,00 часов.

В ходе проведения инвазивной и неинвазивной респираторной терапии был зарегистрирован только один случай синдрома утечки воздуха (пневмоторакс), который развился в группе детей с Biphasic. Частота обнаружения гемодинамически значимого открытого артериального протока была практически одинаковой в обеих группах и составила 23 случая (41,82%) в первой группе и 24 случая (36,36%) во второй. Потребность в проведении хирургического закрытия ГЗОАП в группе детей с CPAP составила 25,45% (14 детей), в группе Biphasic – 19,70% (13 детей).

Потребность в повторном переводе на ИВЛ после экстубации представлена на рисунке 1. В группе с CPAP 10 новорожденных из 55 (18,18%) потребовали перевода на ИВЛ или в режим неинвазивной ИВЛ NBiPAP. В группе 2 (Biphasic) четыре ребенка из 66 (6,06%) были реинтубированы (p=0,038).

Анализ исходов в зависимости от способа экстубации показал, что частота бронхолегочной дисплазии (БЛД), ретинопатии недоношенных (РН), некротизирующего энтероколита (НЭК), внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) 3-4 степени и перивентрикулярных лейкомаляций (ПВЛ) существенно не различалась в обеих группах, данные приведены в таблице 7.

Таблица 7. Исходы в зависимости от способа экстубации, N (%)*

Показатель	CPAP N = 55	Biphasic N = 66	p
Бронхолегочная дисплазия при выписке	14 (25,45)	20 (30,30)	0,698
Ретинопатия недоношенных, хирургическое лечение	1 (1,82)	5 (7,58)	0,303
НЭК, хирургическое лечение	5 (9,09)	3 (4,55)	0,526
ВЖК 3-4 степени	2 (3,64)	2 (3,03)	0,989
ПВЛ, кистозная форма	4 (7,27)	4 (6,06)	0,989

* - χ^2 -тест

Таблица 8. Основные клинические характеристики детей с массой тела при рождении менее 1000 граммов

Способ экстубации	Масса тела	N	Масса тела, граммы (M±SD)	Срок гестации, недели (M±SD)	Мальчик, N (%)
CPAP	ЭНМТ	21	914,29±86,69	26,19±0,98	10 (47,62)
	ОНМТ	34	1235,44±134,66	29,18±1,53	17 (50,00)
Biphasic	ЭНМТ	25	897,60±93,33*	26,08±1,32*	12 (48,00)**
	ОНМТ	41	1289,71±134,10*	29,37±1,70*	18 (43,90)**

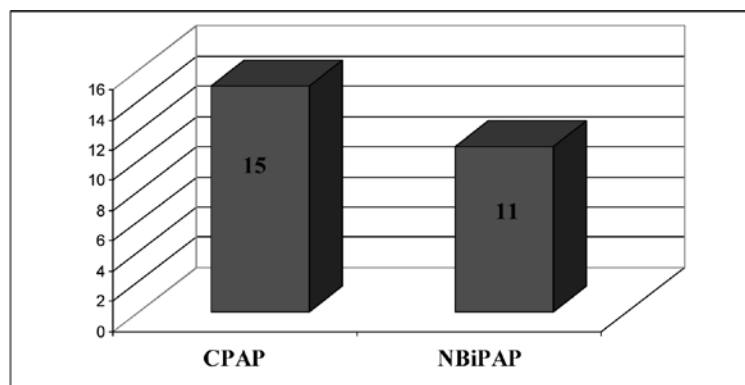
* - непарный t-критерий Стьюдента, ** - χ^2 -тест

Рисунок 2. Частота развития ретинопатии недоношенных у детей с ОНМТ при экстубации на различные режимы неинвазивной респираторной поддержки.

В ходе анализа полученных данных каждая из подгрупп в свою очередь была разделена на две категории новорожденных в зависимости от массы тела при рождении – на ЭНМТ и ОНМТ (таблица 8).

Как видно из таблицы 8, внутри подгрупп, разделенных в зависимости от массы тела при рождении, различий по основным клиническим характеристикам не выявлено. Анализ исходов в выделенных подгруппах не выявил достоверных различий между способами экстубации в зависимости от массы тела. Частота развития открытого артериального протока (ОАП), ПВЛ, БЛД, РН, ВЖК и НЭК была сопоставима между группами. Однако, следует отметить, что среди новорожденных с ОНМТ имела место тенденция к более частому развитию ретинопатии недоношенных (рисунок 2). В случае экстубации детей с ОНМТ через CPAP у них в дальнейшем несколько чаще регистрировалась РН в отличие от новорожденных, переведенных с ИВЛ на режим неинвазивной респираторной поддержки Biphasic (15 детей – 44,12% против 11 детей – 26,83% соответственно), однако данные различия не достоверны (относительный риск – 1,64; 95% доверительный интервал 0,82-3,27; $p = 0,057$; чувствительность и специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность соответственно 58%, 27% и 83%).

В то же время, согласно установленным высоким значениям отрицательной прогностической ценности в отношении РН, можно сделать предположение о том, что при сочетании режима Biphasic и ОНМТ, удастся избежать развития РН в 83% случаев. Однако данное обстоятельство требует дальнейшего изучения.

В нашем исследовании лишний раз было подтверждено то, что тяжесть выраженности дыхательных нарушений и прогноз в первую очередь зависят от степени зрелости новорожденного ребенка. Чем меньше масса тела и ниже срок гестации при рождении, тем выше риск более тяжелого течения ДН, развития ГЗОАП, БЛД, НЭК, ВЖК и ПВЛ.

Как видно из таблицы 9, нередко исходы у детей с ЭНМТ и ОНМТ зависели от длительности госпитализации новорожденных в родильном доме, длительности транспортировки, а также от параметров ИВЛ и её продолжительности. Чем меньше ребенок находился в родильном доме (менее 24 часов), тем чаще у него регистрировалось развитие синдрома утечки воздуха (пневмоторакс) и тяжелых неврологических заболеваний (ВЖК, ПВЛ). Более продолжительный этап транспортировки в свою очередь повышал риск развития пневмоторакса, а также увеличивал частоту гемодинамически значимого ОАП, требующего хирургического закрытия.

Таблица 9. Корреляционные взаимосвязи между длительностью госпитализации и исходами

Показатели	Коэффициент корреляции, г	Уровень значимости, р
Длительность пребывания в родильном доме менее 24 часов / Наличие у ребенка тяжелых неврологических заболеваний ВЖК и/или ПВЛ	0,305	0,023
Длительность пребывания в родильном доме менее 24 часов / Наличие пневмоторакса у ребенка	0,305	0,023
Общая продолжительность транспортировки между госпиталями / Наличие у пациента гемодинамически значимого артериального протока, требующего хирургического лечения	0,307	0,022
Продолжительность транспортировки между госпиталями более 60 минут / Наличие пневмоторакса у ребенка	0,454	0,000
Инвалидизирующее заболевание на момент выписки (глаза, легкие, нервная система) / Фракция кислорода, применявшаяся в течение неинвазивной респираторной поддержки после экстубации	0,360	0,006
Среднее давление в дыхательных путях в детском госпитале при проведении ИВЛ / Общая продолжительность неинвазивной респираторной поддержки после экстубации	0,314	0,019
Общая продолжительность респираторной терапии в роддоме и госпитале / Инвалидизирующее заболевание на момент выписки (глаза, легкие, нервная система)	0,269	0,046

Фракция ингаляционного кислорода, применявшаяся в ходе проведения неинвазивной респираторной терапии, а также общая продолжительность дыхательной терапии оказывали существенное влияние на развитие тяжелых инвалидизирующих заболеваний глаз, легких, нервной системы, характерных для недоношенных детей. Важно заметить, что продолжительность неинвазивной респираторной поддержки находилась в прямой зависимости от среднего давления в дыхательных путях на фоне предшествовавшей ИВЛ ($r = 0,314$, $p = 0,019$).

Таким образом, в нашем исследовании было доказано, что использование Biphasic с переменным потоком представляется более эффективным методом экстубации в сравнении с традиционным СРАР с переменным потоком у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, нуждавшихся в продленной механической вентиляции легких. Кроме того, нами было обнаружено, что использование Biphasic несколько уменьшает риск развития ретинопатии недоношенных у детей с ОНМТ. Однако данное обстоятельство требует дальнейшего изучения.

Также нами было доказано, что положительное влияние на прогноз у глубоко недоношенных детей оказывает полный курс пренатальной стероидной профилактики, родоразрешение путем операции кесарево сечение, отрицательное – более ранняя перегоспитализация, которая выполняется в первые 24 часа после рождения, а также более длительный этап транспортировки (более 60 минут).

Эффективность неинвазивной респираторной поддержки с переменным потоком обсуждается в небольшом количестве исследований. Сравнивая два основных режима СРАР с переменным потоком, можно предположить, что для пациентов, нуждавшихся в длительной искусственной вентиляции легких, оптимальное лечение после экстубации может быть эффективнее на Biphasic в сравнении с традиционным СРАР с переменным потоком. В нашем исследовании мы обнаружили тенденцию к большей потере веса в период неинвазивной поддержки

в группе традиционного СРАР, не смотря на одинаковые режимы вскармливания косвенно, может быть признаком большей работы дыхания больных при обычном режиме СРАР. Эта гипотеза требует дальнейших исследований и большего количества пациентов.

В заключении можно сказать, что применяемая методика экстубации недоношенных пациентов с очень и экстремально низкой массой тела не влияет на долгосрочные исходы у большинства пациентов, однако, снижая потребность в более жесткой респираторной терапии, препятствуя реинтубации, позволяет снизить потенциальный риск от интубации трахеи и возможной механической инвазивной вентиляции легких. Возможно, данный метод экстубации проявит свой положительный эффект на большом количестве пациентов, для чего также потребуются дополнительные крупномасштабные исследования с четким соблюдением единого протокола терапии.

Заключение

Использование Biphasic с переменным потоком представляется нам как более эффективный метод в сравнении с традиционным СРАР с переменным потоком у недоношенных детей, нуждавшихся в длительной механической вентиляции легких. ■

Мостовой А.В. – к.м.н., заведующий кафедрой неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО БГОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный неонатолог Министерства Здравоохранения Российской Федерации в Северо-Западном Федеральном Округе, Санкт-Петербург; *Романенко К.В.* – к.м.н., главный неонатолог Челябинской области, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных МБУЗ «Детская городская клиническая больница №8», Челябинск; *Аверин А.В.* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и

интенсивной терапии новорожденных МБУЗ «Детская городская клиническая больница №8», Челябинск; **Карпова А.Л.** – к.м.н., доцент кафедры неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; **Гараев В.Р.** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург; **Шашилев В.А.** - врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург;

и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург; **Гаева А.А.** – врач анестезиолог-реаниматолог, Челябинск; **Романенко В.А.** – д.м.н., профессор кафедры педиатрии, ГБОУ ВПО ЮУГМУ, Министерства здравоохранения Российской Федерации Челябинск; Автор, ответственный за переписку: **Мостовой Алексей Валерьевич**, 194320, Санкт-Петербург, Проспект Энгельса, 121/1 - 97, телефон: +79219896510, valmost@mail.ru.

Литература:

1. Davis PG, Henderson-Smart DJ: Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003.
2. Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, et al. Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 2004, 169:1054-1062.
3. Booth C, Premkumar MH, Yannoulis A, et al. Sustainable use of continuous positive airway pressure in extremely preterm infants during the first week after delivery. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006, 91:F398-F402.
4. Davis PG, Lemyre B, Paoli AG: Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001.
5. Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). Pediatr Pulmonol 2006, 41:875-881.
6. Migliori C, Motta M, Angeli A, Chirico G. Nasal bilevel vs. continuous positive airway pressure in preterm infants. Pediatr Pulmonol 2005, 40:426-430.
7. Lista G, Casoldi F, Fontana P, et al. Nasal CPAP versus bi-level nasal CPAP in preterm babies with respiratory distress syndrome: a randomised control trial. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2010, 95(2):F85-F89.
8. Мостовой А.В. Состояние проблемы выхаживания недоношенных новорожденных в России сегодня: результаты опроса врачей неонатологов. Акушерство и гинекология, 2013; 7: 72 - 80

Петров И.М.

Эффективность неинвазивных интервенционных программ у жителей Крайнего Севера с метаболическим синдромом: результаты 5-и летнего проспективного наблюдения

ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Тюмень

Petrov I.M.

Non-invasive interventional programs efficacy in Far North settlers with metabolic syndrome. 5-year survey results

Резюме

Цель исследования. По результатам пятилетнего проспективного наблюдения жителей Крайнего Севера оценить эффективность неинвазивных интервенционных программ на динамику массы тела и структуру факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы и методы. Обследовано 192 пациента с ожирением, относящихся к категории пришлого населения Крайнего Севера, в возрасте от 28 до 54 лет, медиана 43 (38-47) года, 148 женщин (77,1%) и мужчин 44 (22,9%). Критерии эффективности: снижение массы тела, окружность талии, динамика параметров липидного профиля и поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска. Результаты. За первые 3 месяца наблюдения все интервенционные программы показали значимое влияние на массу тела, снижение составило в группе с использованием профилактического консультирования (Школа коррекции веса) 4,58(1,8-6,5)%, в группах с индивидуальным обучением 7,04(3,5-8,2)% и 7,4(3,6-8,1)%. Через 12 месяцев снижение массы тела составило 1,0(0,4-2,1)%, 4,07(1,9-5,7)% и 4,3(1,7-5,5)%, через 24 месяцев в группе школы коррекции веса масса тела увеличилась на 1,2(0,2-3,6)%, в группе с однократным индивидуальным обучением снижение 1,4(0,4-1,9)% в группе с повторным обучением снижение 5,8(3,5-6,4)%, через 36 месяцев в группе с повторным обучением снижение массы тела – 4,9(2,3-5,6)% и через 5 лет – 2,2(1,1-2,9)%, тогда как у пациентов других групп отмечено увеличение данного показателя. Все программы сопровождалось снижением атерогенности липидного профиля, уменьшением доли пациентов с нарушениями состава суточного рациона и низкой физической активности в течение первых 3-х месяцев наблюдения. В более отдаленном периоде только повторное индивидуальное обучение сопровождалось документированным снижением распространенности поведенческих факторов риска. Заключение. Структурированные нехирургические интервенционные программы на основе редукации состава суточного рациона и дополнительных обучающих модулей являются эффективным средством для лечения ожирения и коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, однако их использование в условиях отделений профилактики амбулаторно-поликлинических учреждений в виде Школы коррекции веса ограничено краткосрочным эффектом.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, факторы риска, коррекция веса, Крайний Север

Summary

Aim: To estimate non-invasive interventional programs efficacy in Far North settlers with metabolic syndrome during 5 years of monitoring. Materials and methods. 192 obese patients, Far North new comers, aged 28-54 years old (Me - 43 (38-47)) were investigated. Among them 148 (77,1%) – women, 44 (22,9%) – men. Efficacy criteria – body mass reduction, waist circumference reduction, lipid profile dynamics and behavioral factors of cardiovascular risk changes. Results. For the first 3 months of monitoring all non – interventional programs showed significant influence upon body mass reduction. The reduction was in the group of preventive consulting (body mass correction school) – 4.58 (1.8-6.5) %, in the group of individual consulting – 7.04 (3.5-8.2)% and 7.4 (3.6-8.1) %. After 12 months body mass reduction was – 1.0 (0.4-2.1) %, 4.07 (1.9-5.5) %, after 24 months – in the “body mass correction school group” body mass increased for 1.2 (0.2-3.6) %. In the group with single individual consulting, body mass reduction was 1.4 (0.4-1.9) %. In the group of multiple consulting – 5.8 (3.5-6.4)%. After 36 months of monitoring in the group of multiple consulting body mass reduction was 4.9 (2.3 – 5.6) %. After 5 years – 2.2 (1.1-2.9) %,

while in patients of other groups this parameter increased. All the programs showed lipid profile atherogeneity reduction, daily meal ratio disorders correction, decrease of amount of patients with low physical activity during the first 3 months of monitoring. Further results showed that only repeated individual consulting was accompanied by reduction of behavioral factors prevalence. Conclusion. Structured nonsurgical interventional programs based on daily ration reduction and additional educational modules are effective method for obesity treatment and chronic noninfectious diseases risk factors correction, although its utilization in ambulatory healthcare link as weight reduction schools has short time effect.

Key words: obesity, metabolic syndrome, risk factors, correction of weight, Far North

Введение

Результаты большого количества исследований выполненных в различных странах, этнических группах и климатогеографических регионах свидетельствуют об отчетливом и многолетнем тренде, к неуклонно возрастающей распространенности ожирения, к настоящему времени, доля взрослого населения с избытком массы тела составляет около 36,9% в популяции мужского населения и около 38,0% в группе женщин [1,2]. Результаты данных биоимпедансных измерений, выполненные в 500 центрах здоровья РФ за 2010- 2012 гг. показали, что стандартизованная частота встречаемости ожирения у взрослых людей составила 21,9% для лиц мужского и 29,7% для женского пола [3]. При этом проведенные ранее нами исследования показывают, что у жителей Крайнего Севера Тюменской области избыточная масса тела отмечается более чем у 50% взрослого населения с интеллектуальным характером трудовой деятельности [4, 5].

Пристальное внимание к данной проблеме обусловлено имеющимися данными, что избыточный вес и ожирение, предрасполагают к метаболическим и сердечно-сосудистым заболеваниям и являются непосредственной причиной более 3,5 млн. летальных исходов ежегодно [6, 7].

Актуальность изучения особенностей частоты и структуры факторов кардиометаболического риска жителей высоких широт связана с тем, что система кровообращения при миграции человека на Крайний Север, одной из первых включается в реакцию адаптации с развитием патологических изменений [8, 9].

С учетом популяционной стратегии профилактики, именно немедикаментозная терапия, направленная на коррекцию избыточной массы тела и сопутствующих метаболических нарушений, нормализацию образа жизни и физической активности является терапией «первой линии» у больных с ожирением и метаболическим синдромом. Широкое внедрение оптимизации образа жизни больных, как лечебного фактора, приводящего к самостоятельным и очень значимым терапевтическим целям будет способствовать коррекции метаболических нарушений и профилактике кардиоваскулярных и метаболических заболеваний.

Цель исследования - по результатам пятилетнего проспективного наблюдения жителей Крайнего Севера оценить эффективность неинвазивных интервенционных программ на динамику массы тела и структуру факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 192 пациента с ожирением в ассоциации с метаболическими нарушениями, относящихся к категории пришлого населения Крайнего Севера. Набор проводился в ходе проведения профилактических осмотров среди лиц с интеллектуальным характером трудовой деятельности проживающих в г. Новый Уренгой в 2008-2009 году.

Возраст участников исследования варьировал от 28 до 54 лет, медиана данного параметра составила 43 года (интерквартильный размах от 38 до 47 лет). Количество обследованных женщин – 148 (77,1%) человек и мужчин 44 (22,9%), возраст мужчин - 42 (38-44) года и женщин - 45(36-47) лет ($p \geq 0,05$).

Критерием включения в исследование явилось наличие абдоминальной формы ожирения (АО): окружность талии 94 см и более для мужчин и 80 см и более для женщин. МС диагностировался на основании рекомендаций IDF 2005 [10], в соответствии с которыми, помимо АО необходимо, как минимум, 2-х компонентов: систолическое артериальное давление (АД сист.) ≥ 130 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (АД диаст.) ≥ 85 мм рт.ст., или антигипертензивная терапия; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,04 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или гиполипидемическая терапия; содержание триглицеридов (ТГ) в плазме более 1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия; уровень глюкозы более 5,6 ммоль/л или СД 2 типа. Критерии исключения из исследования: возраст старше 60 лет; СД 2 типа; ишемическая болезнь сердца; симптоматические варианты артериальной гипертонии; сердечная недостаточность; заболевания почек; отказ от участия в исследовании.

Для изучения эффективности нехирургических интервенционных программ по коррекции избыточной массы тела и факторов кардиометаболического риска, были сформированы три группы: 1 группа (n=67) – больные с АО, медиана возраста - 42,5 (37,5-49) года, в том числе 17 мужчин и (25,4)% и 50 женщин (74,6%), вмешательство – профилактические консультирование; 2 группа (n=64) - больные с МС возраст 44,5 (39-50) года, мужчин 15 (23,4%) и женщин 49 (75,6%) - структурированная нехирургическая интервенционная программа на основе редукции суточного рациона и дополнительных обучающих модулей по индивидуальной программе; 3 группа (n=61) - больные с МС возраст 43 (37-52) года, состав данной группы - 12 мужчин (19,7%) и 49 женщин (80,3%), использовалось аналогичное для 2-й группы вмешательство с повторным обучением через 12 месяцев.

Профилактическое консультирование (Школа здоровья для больных избыточной массой тела и ожирением) проводилось на базе Центральной городской больницы г. Новый Уренгой. Программа разрабатывалась на основе рекомендованных программ государственного научно-исследовательского института профилактической медицины по организации Школ здоровья для пациентов с избытком массы тела и ожирением [11, 12] и включала 8-10 часов занятий (5-7 занятий по 80-90 минут каждое), участники исследования были разделены на открытые группы по 10-12 человек.

Программа занятий пациентов с использованием индивидуального консультирования включала назначение редуцированной по калорийности диеты (в среднем 1500 ккал в сутки) на протяжении 12 недель, на фоне обучающих модулей по вопросам питания и изменения образа жизни, включая рекомендации по аэробной физической нагрузке (быстрая ходьба в течение 45 минут 3 раза в неделю), кроме этого проводились профилактические лекции о негативном влиянии на состояние здоровья курения и избыточного потребления алкоголя, тематика занятий аналогична, рекомендованная для пациентов с артериальной гипертензией, на данном этапе участники исследования были разделены на закрытые группы по 6-8 человек.

Анализ антропометрических параметров и структура факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы проводился на нескольких временных интервалах: T₀– исходные данные; T₁– через 3 месяца; T₂– через 12 месяцев; T₃– через 24 месяца; T₄– через 36 месяцев; T₅ – через 5 лет.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75 перцентиль). Сравнительный анализ двух независимых групп проведен с использованием критерия Mann-Whitney, зависимых - критерия Wilcoxon. Для качественных признаков различия установлены по критерию Fisher для независимых групп и критерию «MacNemar Chi-square» для связанных групп.

Результаты и обсуждение

В момент включения в исследование в группе пациентов с АО повышение АД до $\geq 130/85$ мм.рт.ст отмечено у 32 пациентов (25,6%), в группе с МС у 71 (56,8), снижение концентрации ЛПВП у регистрировалось у 12 (9,6%) и 39 (31,2%) больных соответственно, увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у 18 (14,4%) и 84 (67,2%) пациентов, уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л у 9 (7,2%) и 78 (62,4%) больных и содержание глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л у 2 (1,6%) и 29 (23,2%) больных соответственно.

Все пациенты с верифицированным диагнозом артериальной гипертензии, кроме рекомендованной диеты получали антигипертензивную терапию: лизиноприл по 5 мг 1 раз в день вечером и индапамид 2,5 мг по 1 таблетке утром 1 раз в день, при необходимости доза лизиноприла увеличивалась до 10 или 20 мг/сут.

Динамика антропометрических параметров у больных с ожирением и МС на фоне неинвазивных интервенционных программ по результатам 5-и летнего проспективного наблюдения представлена в таблице 1. Установлено, что у пациентов 1-й группы индекс массы тела за 3 месяца снизился с 31,28 (30,2-34,2) кг/м² до 29,1 (27,9-32,1) кг/м², что составило практически 8% от исходных значений ($p < 0,05$), однако уже через 12 месяцев значимых различий относительно исходных данных и пациентов без вмешательства не получено. У пациентов 2-ой и 3-ой группы также отмечена статистически значимая динамика по таким параметрам, как масса тела ($p < 0,05$), ИМТ ($p < 0,05$) и ОТ ($p < 0,05$). Однако через 12 месяцев статистически значимых различий по данным параметрам не наблюдалась, несмотря на сохранение незначительно-го снижения параметров отражающих наличие АО.

В динамике дальнейшего наблюдения, у пациентов 2-ой группы отмечено прогрессивное увеличение массы тела, значение медианы которого, через 36 месяцев, превысило исходные параметры ($p < 0,05$). У пациентов 3-ой группы через 36 месяцев значения массы тела, ИМТ и ОТ значительно отличались от исходных параметров ($p < 0,05$), при этом через 5-лет наблюдения данные параметры достигли исходных уровней, но были ниже аналогичных значения 2-й группы ($p_{2-3} < 0,05$).

Динамика относительной потери веса (RWL) в процентах ($100 \times \Delta$ массы тела в кг / исходную массу тела в кг) и относительной динамики ОТ (RWCL) в процентах ($100 \times \Delta$ ОТ м / исходный ОТ в м), представлена на рисунке 1. Показано, что у пациентов 3-й группы даже после 5-и лет наблюдения сохраняется снижение массы тела, тогда как у пациентов 1-й группы после 12 месяцев данные значения имеют тенденцию к увеличению исходных уровней (рисунок 1).

Количество пациентов с низкой физической активностью (НФА) в 1-й группе через 3 месяца с 92,5% снизилось до 41,8% ($p < 0,05$), через 12 месяцев различия статистически не значимы, в интервале визитов T₂-T₅ количество пациентов с данным ФР возросло с 77,6% до 95,5%. Обучение в Школе коррекции веса сопровождалась снижением частоты регистрации не-достаточного потребления овощей и фруктов через 3 месяца ($p < 0,05$) показатели частоты курения и избыточного потребления алкоголя значимой динамике не подверглись ни за один исследуемый период.

Индивидуально обучение сопровождалось уменьшением доли больных с НФА как через 3 месяца ($p < 0,05$), так и через 12 месяцев ($p < 0,05$) наблюдения, относительно исходных данных, при этом у участников 3-й группы в аналогичные временные периоды, данные параметр был ниже как исходных данных ($p < 0,05$), так параметров 2-ой группы ($p_{2-3} < 0,05$). Кроме этого, неинвазивные интервенционные программы приводили к более чем двукратному снижению недостаточного потребления свежих овощей и/или фруктов.

При анализе динамики параметров липидного профиля (таблица 2) установлено, что в 1-й группе в течение первых 3-х месяцев значительно снизилась концентрация

Таблица 1. Динамика антропометрических параметров у больных с ожирением и метаболическим синдромом на фоне невазивных интервенционных программ

Показатель	1 группа (n=67)					
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
Масса тела, кг	89,5 (81,9-93,9)	85,9* (75,2-90,1)	88,6 (74,3-92,2)	90,4 (79,5-94,1)	91,8 (80,4-97,1)	92,4 (81-90,9)
ИМТ, кг/м ²	31,28 (30,2-34,2)	29,1 (27,9-32,1)	31,39 (31,1-33,5)	32,03 (31,9-34,1)	32,53 (31,6-34,8)	32,74 (31,9-35)
ОТ, м	1,02 (0,97-1,07)	0,99 (0,95-1,03)	1,0 (0,96-1,12)	1,1 (1,04-1,17)	1,11 (1,05-1,18)	1,14 (1,1-1,2)
Показатель	2 группа (n=64)					
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
Масса тела, кг	90,5 (78,4-97,6)	85,4* (75-87,9)	87,8 (80-98,6)	89,5 (79-98,6)	93,2 (79-98,6)	94,3 (79-98,6)
ИМТ, кг/м ²	32,84 (30,9-33,4)	30,99* (27,7-31,3)	31,8 (29,7-33,3)	32,47 (29,9-34,2)	33,82 (30,2-34,3)	34,1 (31,0-35)
ОТ, м	1,15 (0,99-1,23)	1,07* (0,95-1,11)	1,09 (0,96-1,16)	1,14 (1,01-1,18)	1,16 (0,99-1,2)	1,15 (1,01-1,21)
Показатель	3 группа (n=61)					
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
Масса тела, кг	91,7 (82,5-93,8)	84,9* (74-89,1)	88,7 (82,4-98,6)	86,6* (79-94,4)	87,1* (79-98,6) p ₁₋₂ <0,05	89,6 (83,5-95,7) p ₁₋₂ <0,05
ИМТ, кг/м ²	33,68 (29,7-33,3)	31,18* (29,7-33,3)	32,58 (29,7-33,3)	31,8* (29,7-33,3)	31,5* (29,7-33,3) p ₁₋₂ <0,05	31,9 (30,1-33,3) p ₁₋₂ <0,05
ОТ, м	1,19 (1,03-1,26)	1,08* (0,96-1,13)	1,12 (1,01-1,15)	1,11* (0,98-1,15)	1,14* (0,97-1,23)	1,16 (1,04-1,2)

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с исходными данными, критерий Wilcoxon; p₁₋₂<0,05 – в сравнении с группой сравнения двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.

ОХС (p<0,05) и ТГ (p<0,05). Данные изменения привели к снижению коэффициента атерогенности (p<0,05), дальнейшее наблюдение показало отрицательную динамику, характеризующуюся увеличением атерогенности липидного профиля (p<0,05) с наличием статистически значимого увеличения концентрации ТГ p<0,05) и снижением уровня ЛПВП через 5 лет наблюдения (p<0,05).

У пациентов 2- группы значимая динамика концентрации ОХС и ТГ сохранялась в течение 12 месяцев, тогда как у пациентов 3-й группы данные изменения отмечены и через 24 месяца, а уменьшение уровня ТГ и через 36 месяцев наблюдения. При этом через 5 лет уровень ОХС, ЛПВН и ТГ значимо отличался от аналогичных данных пациентов 2-й группы.

Вопрос, касающийся сохранения здоровья человека в условиях Приполярного и Крайнего Севера особенно актуален для России, где около 64 % площади страны относятся к разряду северных территорий [13]. Рост распространенности АО и ассоциированных с ним заболеваний, включая СД у жителей Крайнего Севере происходит не

только за счет неблагоприятных воздействий внешних факторов на пришлое населения, определенный вклад обеспечивается развитием «болезни цивилизации» у коренных народов Севера из-за изменения характера питания с полярного на углеводный тип, что продемонстрировала в своих работах Т.Н. Василькова [14]. В настоящее время в экономическом освоении северных территорий задействовано примерно 8 млн чел., живущих в этих регионах, при этом необходимо отметить, что основная часть этих людей – это пришлое население, переехавшее сюда из средних широт [15]. Таким образом, изучение заболеваемости и разработка системы профилактики, в том числе с использованием нехирургических интервенционных программ именно в популяции пришлого населения, имеет большое медико-социальное значение.

Динамика индекса массы тела у пациентов 1-й группы, скорее всего, связана со снижением калорийности пищевого рациона и снижением доли жиров в суточном рационе на фоне некоторого повышения физической активности. Гипотеза о большей эффективности снижения

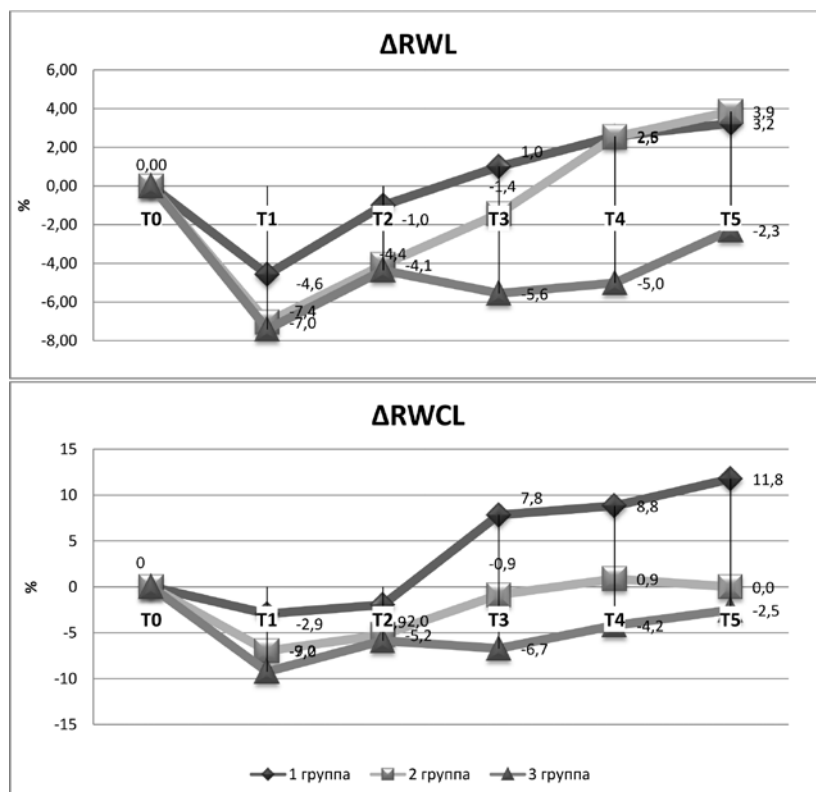


Рисунок 1. Динамика относительной потери веса (RWL%) и ОТ (RWCL%) у больных с ожирением и метаболическим синдромом на фоне невазивных интервенционных программ

Таблица 2. Динамика параметров липидного профиля у больных с ожирением и метаболическим синдромом на фоне невазивных интервенционных программ

Показатель	1 группа (n=67)					
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
ОХС ммоль/л	5,82 (5,01-6,33)	5,59* (4,76-5,8)	5,65 (5,1-6,11)	5,7 (4,9-6,0)	5,81 (5,11-6,3)	5,88 (5,21-6,4)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,46 (1,21-1,8)	1,53 (1,41-1,76)	1,5 (1,39-1,93)	1,48 (1,15-1,7)	1,42 (1,16-1,67)	1,34* (1,1-1,61)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41 (3,12-3,99)	3,19(2,87-3,29)	3,22(2,98-3,52)	3,3 (3,1-3,6)	3,32 (3,07-3,7)	3,39 (3,1-4,1)
ТГ, ммоль	1,34 (0,87-2,03)	1,08* (0,73-1,2)	1,11 (0,8-1,25)	1,25 (0,99-1,6)	1,41* (1,1-1,73)	1,42* (1,2-1,8)
Показатель	2 группа (n=64)					
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
ОХС ммоль/л	5,89 (5,47-6,12)	5,62* (4,9-6,3)	5,6* (5,01-5,7)	5,69 (5,1-5,9)	5,9 (5,4-6,2)	5,96 (5,37-6,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28 (1,11-1,43)	1,43 (1,18-1,57)	1,4 (1,41-1,7)	1,37 (1,3-1,63)	1,27 (1,09-1,6)	1,15* (1,09-1,6)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,25 (2,36-3,46)	3,03* (3,0-3,39)	3,19 (2,8-3,29)	3,22 (2,98-3,5)	3,3 (3,0-3,4)	3,4* (3,1-3,52)
ТГ, ммоль	1,82 (1,33-2,2)	1,59* (1,19-1,92)	1,66* (1,3-1,95)	1,7 (1,4-2,0)	1,9 (1,3-2,4)	1,89 (1,4-2,32)
Показатель	3 группа (n=61)					
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
ОХС ммоль/л	5,8 (4,75-6,4)	5,57* (5,1-5,8)	5,59* (4,76-5,8)	5,65* (5,1-6,11)	5,7 (4,9-5,9) p ₂₋₃ <0,05	5,8 (4,97-6,0) p ₂₋₃ <0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,09-1,5)	1,38 (1,25-1,6)	1,34 (1,21-1,5)	1,36 (1,39-1,93)	1,30 (1,2-1,5)	1,21 (1,12-1,4)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,21 (2,9-3,85)	2,98* (2,75-3,1)	3,15 (2,6-3,12)	2,76* (2,6-3,12)	2,84 (2,65-3,56) p ₂₋₃ <0,05	3,1 (2,76-3,6)
ТГ, ммоль	1,9 (1,47-3,12)	1,55* (0,77-1,93)	1,48* (1,4-1,87)	1,34* (1,23-1,5) p ₁₋₂ <0,05	1,4* (1,35-1,6) p ₁₋₂ <0,05	1,66 (1,43-2,1) p ₁₋₂ <0,05

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными, критерий Wilcoxon; $p_{2-3} < 0,05$ – в сравнении с данными 2-й группы, критерий Mann-Whitney.

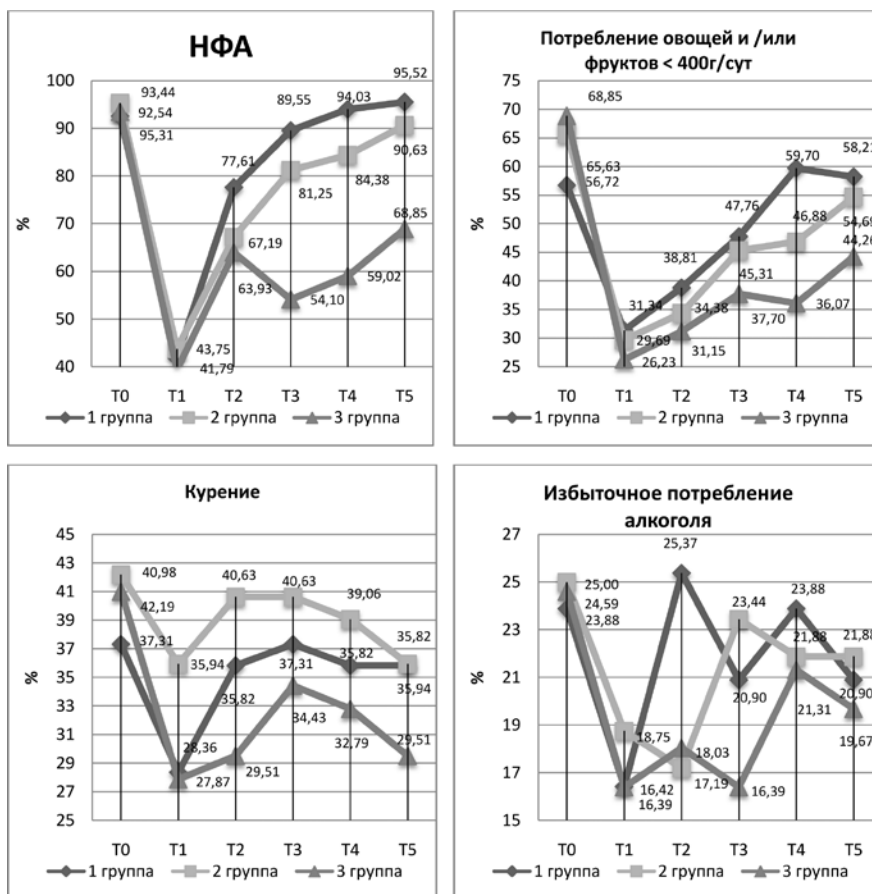


Рисунок 2. Динамика частоты факторов риска у больных с ожирением и метаболическим синдромом на фоне невазивных интервенционных программ

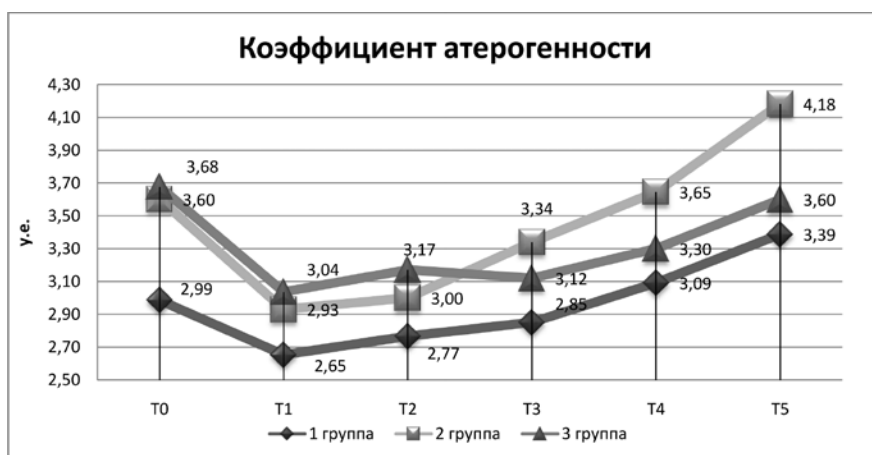


Рисунок 3. Динамика коэффициента атерогенности у больных с ожирением и метаболическим синдромом на фоне невазивных интервенционных программ

жиров в рационе, чем вмешательство, направленное на снижение калорийности рациона не подтвердилась, тем не менее, по мнению многих авторов, диета с ограничением жиров является более удобной и привлекательной для пациентов, чем простое ограничение калорийности [16].

Полученные данные позволяют сделать вывод, что нехирургические интервенционные программы с использованием индивидуального обучения пациентов в течение 3 месяцев проводят к снижению

массы тела на 6-7% от исходных значений, таким образом, около 50% больных с МС достигают целевых значений снижения массы тела (7% от исходного). В течение 12 месяцев наблюдения число больных с целевым снижением массы тела снижается до 30%, после однократного обучения, через 24 месяца только 17% больных поддерживают массу тела на уровне рекомендованных значений и через 36 месяцев число больных снижается до 10% и через 5 лет практически нивелируется.

На фоне этого повторное обучение через 1 год наблюдения приводит к увеличению числа больных с МС поддерживающих целевые уровни массы тела до 35% через 24 месяца и через 36 месяцев каждые четвертый больной – около 25%, прошедший два курса обучения поддерживает массу тела на целевом уровне.

Анализ динамики частоты регистрации наиболее значимых модифицируемых факторов риска в исследуемых группах показал, что нехирургические интервенционные программы сопровождаются уменьшением частоты НФА и недостаточного потребления свежих овощей и фруктов в течение первых 3-х месяцев с сохранением результата на протяжении 12 месяцев наблюдения, однако, через 24 месяца и 36 месяцев, только повторное индивидуальное обучение сопровождается значимой динамикой по данным ФР.

Полученные данные о влиянии нехирургических интервенционных программ на такие факторы риска как НФА и атерогенных характер липидного профиля имеют очень большое практическое значение, так попытки объяснить генез значительного увеличения распространенности ожирения за последние 30 лет привели к определению нескольких потенциальных факторов, которые включают увеличение средней калорийности питания, изменения в составе суточного рациона, снижение уровня физической активности и изменения в кишечнике-микробиоты. Обращает на себя внимания тот факт, что более 50% всех пациентов с избытком массы тела и/или ожирением в мире проживают в десяти странах, которые в порядке убывания количества людей, страдающих ожирением распределились следующим образом: Соединенные Штаты Америки, Китай, Индия, Россия, Бразилия, Мексика, Египет, Германия, Пакистан и Индонезии [17].

Еще одним важным результатом снижения массы тела у больных с ожирением необходимо рассматривать повышение самооценки и снижение выраженности депрессии. При этом депрессия часто требует дальнейшего лечения, в основе указанного постулата лежат данные о том, что многие пациенты с тяжелым ожирением часто используют пищу по эмоциональным причинам, на фоне этого многие исследования показывают наличие документально подтвержденных ассоциаций между расстройствами пищевого поведения, с одной стороны, и тревожными расстройствами и депрессией [18].

Таким образом, на фоне имеющихся данных о сложностях ведения пациентов после бариатрической хирургии, что ограничивает область их применения [17,19], изучение отдаленного влияния нехирургических интервенционных программ на заболеваемость болезнями системы кровообращения, СД 2 типа, качество жизни, выраженность депрессии и определение прогностически неблагоприятных факторов, снижающих эффективность обучения, представляет значительный практический и научный интерес.

Заключение

Структурированные нехирургические интервенционные программы на основе редукции состава суточного рациона и дополнительных обучающих модулей являются эффективным средством для лечения ожирения и коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, что характеризуется снижением атерогенности липидного профиля, уменьшением доли пациентов с нарушениями состава суточного рациона и низкой физической активности в течение первых 3-х месяцев наблюдения, на фоне всех программ.

Использование нехирургических интервенционных программ в условиях отделений профилактики амбулаторно-поликлинических учреждений в виде Школы коррекции веса, ограничено краткосрочным эффектом, а индивидуальные программы, использование которых сопровождается документированным снижением распространенности поведенческих факторов риска в более отдаленном периоде, а также значимой динамикой массы тела на протяжении года при однократном вмешательстве и на протяжении 3-х лет при повторном обучении требуют наличие диетолога и больших затрат рабочего времени, что крайне затруднительно компенсировать предусмотренными в рамках обязательного медицинского страхования тарифами. ■

Петров Иван Михайлович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ТюмГМА, г. Тюмень; Адрес для переписки - 625007, г. Тюмень, ул.Одесская 54., тел.: 83452202191, petrov@tyumsma.ru.

Литература:

1. Schauer P.R., Kashyap S.R., Wolski K., Brethauer S.A. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1567–1576.
2. Akesson A., Larsson S.C., Discacciati A., Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J Am CollCardiol* 2014; 64: 1299–1306.
3. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А. с соавт. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. *Российский медицинский журнал.* 2014;4:4-13.
4. Петров И.М., Шоломов И.Ф., Медведева И.В. Трехлетняя эффективность обучения больных с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях организованной популяции промышленного города крайнего севера. *Ожирение и метаболизм.* 2013;3:37-43.
5. Гамзатова З.А., Петров И.М., Васильева И.Н. Оценка отдаленных результатов профилактического консультирования пациентов с избытком массы тела и абдоминальным ожирением. *Медицинская наука и образование Урала.* 2011;12(2):21-24.

6. Nguyen N.T., Masoomi H., Magno C.P., Nguyen X.M., et al. Trends in use of bariatric surgery, 2003-2008. *J Am Coll Surg*. 2011;213:261-266.
7. Chalasani N./Younossi Z., Lavine J.E. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:811-26.
8. Губин Д.Г., Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И. с соавт. Хроно-биологический и стандартный анализ данных суточного мониторирования артериального давления и частоты сердечных сокращений у вахтовиков в мала (п. Ямбург, Тюменская область). *Успехи современного естествознания*. 2013;6:27-33.
9. Хаснулин В.И., Артамонова О.Г., Хаснулина А.В., Павлов А.Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на севере. *Экология человека*. 2014;7:24-29.
10. Alberti K.G. Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
11. Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия. Школа здоровья: руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа 2008;188с.
12. Профилактическое консультирование пациентов с избыточной массой тела и ожирением: - пособие для врачей. Под ред. Р.Г. Оганова М. 2010;118с.
13. Ревич Б.А., Шапошников Д.А., Кершенгольц Б.М. Климатические изменения как фактор риска здоровья населения Российской Арктики. Проблемы здравоохранения и социального развития Арктической зоны России. М., 2011;68с.
14. Василькова Т.Н., Матаев С.И. Влияние техногенной нагрузки на формирование метаболического синдрома у коренных жителей Крайнего Севера. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2009;39(172):58-60.
15. Грибанов А.В., Джос Ю.С. О стратегических направлениях медико-биологических исследований. *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки*. 2013;1:10-14.
16. Smith R.D., Jeffery R.W., Hellerstedt W.L. et al. A randomized trial of counseling for fat restriction versus caloric restriction in the treatment of obesity. *International Journal of Obesity*. 1995;19:132-137.
17. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766-781.
18. Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:491-497.
19. Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F., Halla-ji S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319-327.

Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Сорокина Н.Д., Костерина Н.Е.

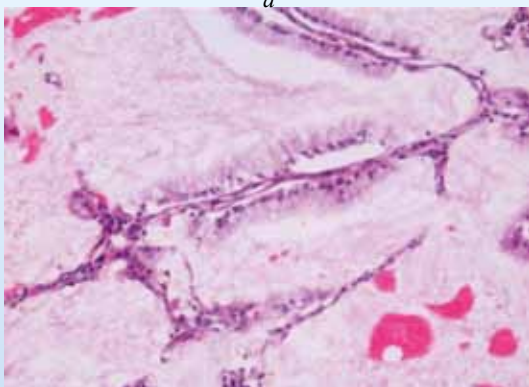
Эволюция представлений о бронхиолоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого



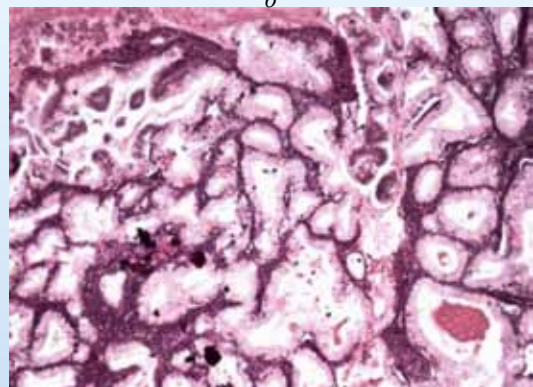
а



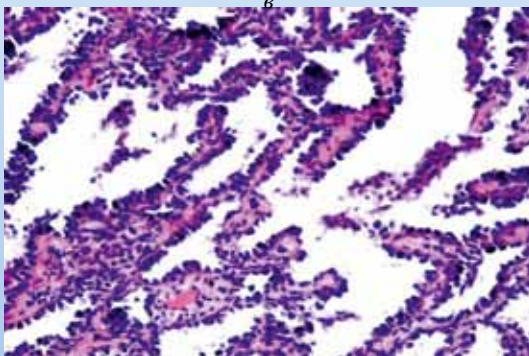
б



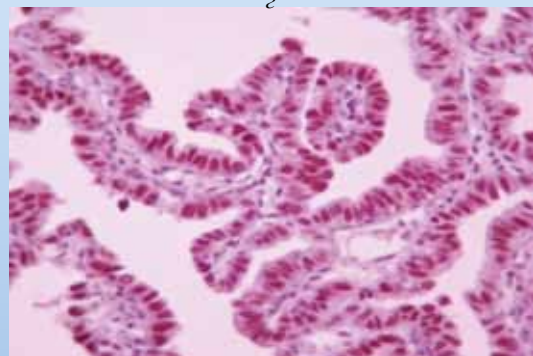
в



г



д



е

Рис.1 Патоморфология «бывшего БАР». Резектаты легкого.

А. Узловая форма. Нефиксированный макропрепарат. Б. Пневмониеподобная форма. Макропрепарат. В. Муцинозная инвазивная аденокарцинома (бывший БАР-1). Окр. Г-Э. X400. Г. То же. Окр. пикрофуксином и фукселином. X200. Д. Немуцинозная минимально инвазивная аденокарцинома (бывший БАР-2). Окр. Г-Э. X200. Е. Инвазивная аденокарцинома с участками стелющегося и микропапиллярного роста (бывший смешанный тип, БАР-3). TTF1, ядерная реакция. X400.

Кайгородова Е.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Богатюк М.В., Слонимская Е.М., Чойнзонов Е.Л.
Функциональное состояние шаперона Hsp27 как молекулярный маркер лимфогенного метастазирования рака молочной железы

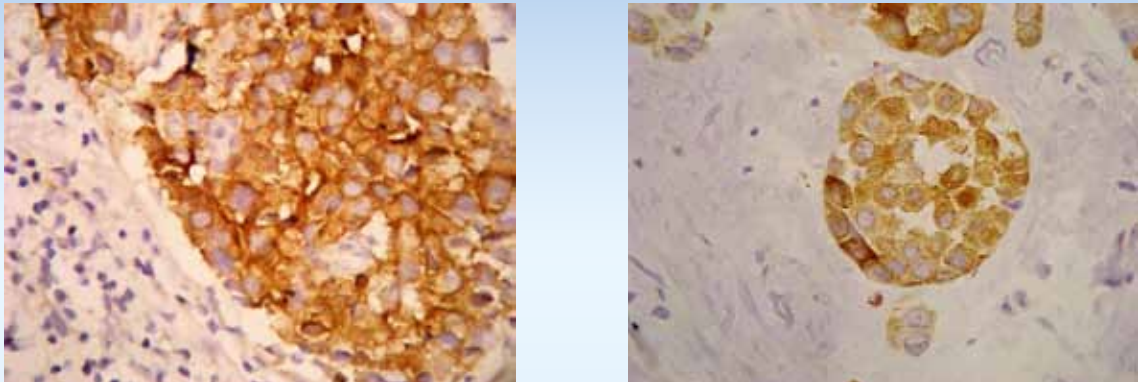


Рис. 1. Различные варианты экспрессии Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы (ув. 400)
 Примечание: а) Цитоплазматическая локализация Hsp27; б) ядерная локализация шаперона Hsp27 (указана стрелкой) в опухолевых клетках рака молочной железы. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием моноклональных антител Anti-Hsp27 (клон G3.1, рабочее разведение 1:500).

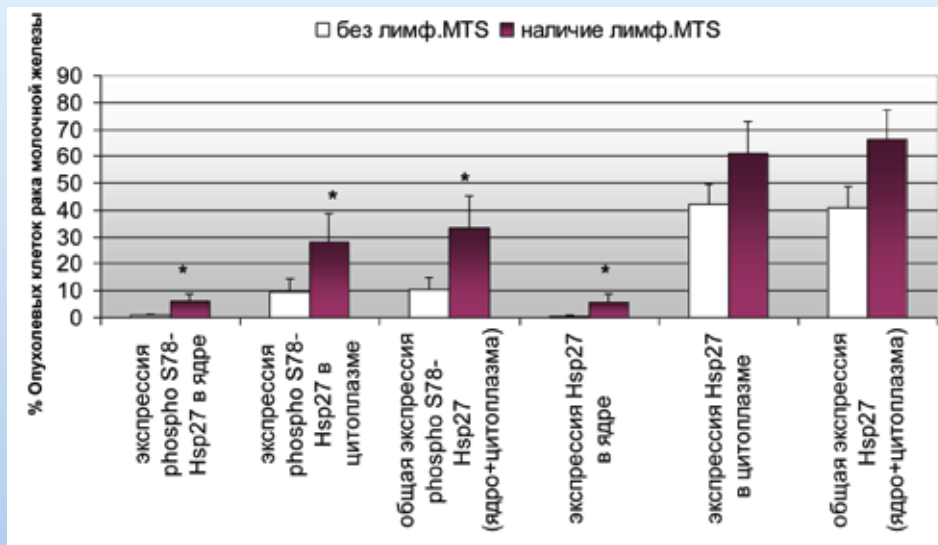
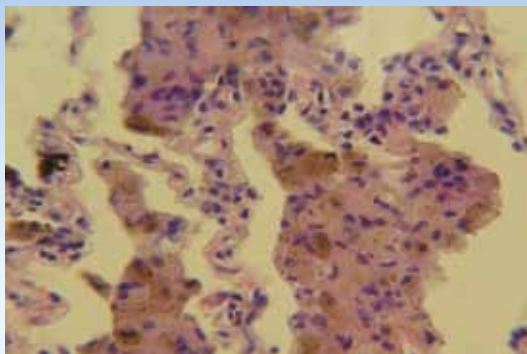


Рис.2. Особенности внутриклеточной локализации фосфорилированных и нефосфорилированных форм Hsp27 в опухолевых клетках инвазивной карциномы неспецифического типа
 Примечание: * - уровень значимости, по сравнению с группой без лимфогенных метастазов, $p < 0,01$

Гринберг Л.М., Валамина И.Е., Мещерякова Е.Ю.

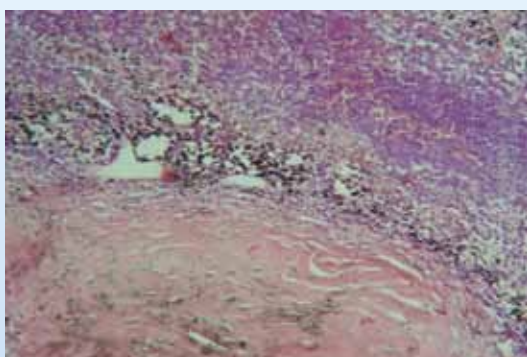
Патоморфология пылевых поражений органов дыхания при раке легкого по данным резекций



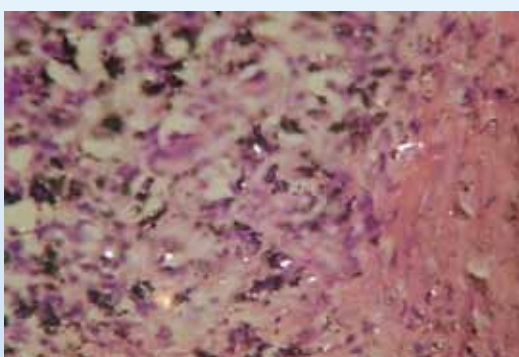
а



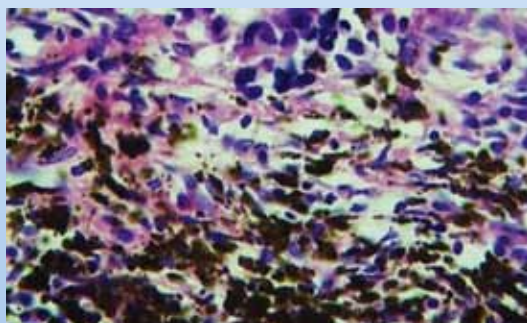
б



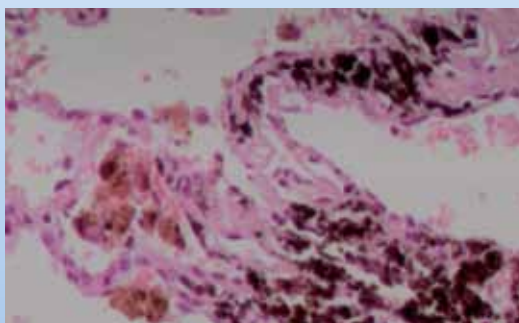
в



г



д



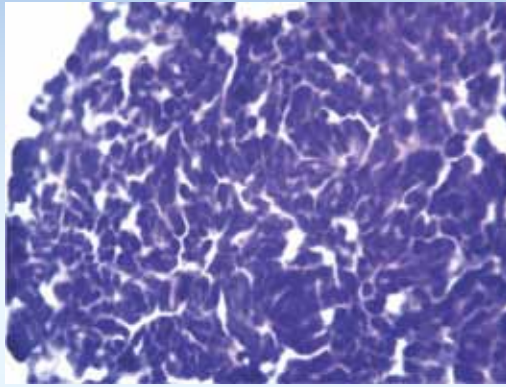
е

Рис.1. Патоморфология пылевых поражений при раке легкого. Окргематоксилин – эозин.

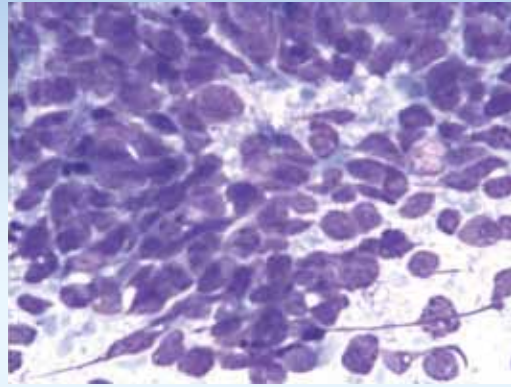
А- макрофаги курильщика. X400. Б- Асбестовое тельце. X1000. В. Неактивный кониотуберкулезный очаг в лимфатическом узле. X100. Г. То же. Анизотропные кварцсодержащие кристаллы. Поляризованный свет. X400. Д. Бокситовый фиброз легкого. Грубодисперсная пыль в участках фиброза. X200. Е. Пневмокониоз электросварщика. Кониофаги и железосодержащие тельца. X200.

Костерина Н.Е. Гринберг Л.М.

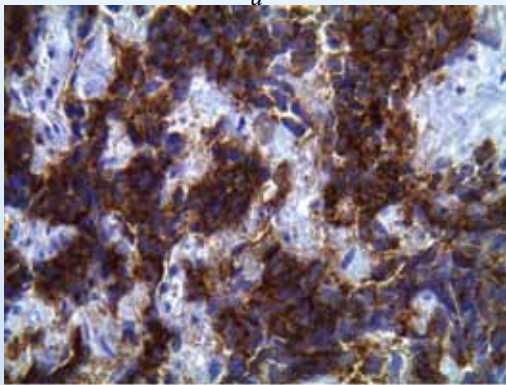
Алгоритм морфологической диагностики мелкоклеточного рака легкого по данным биопсий бронхов



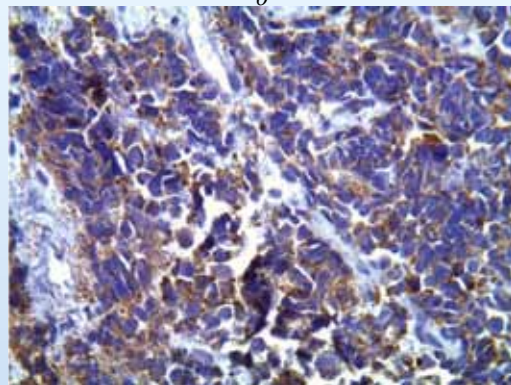
а



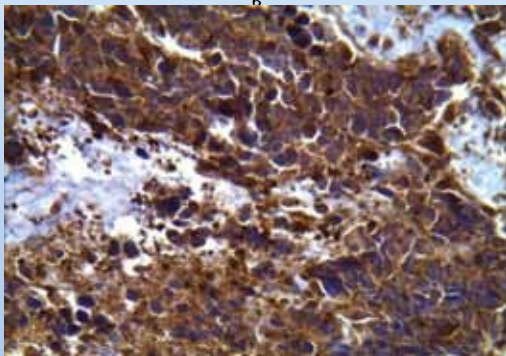
б



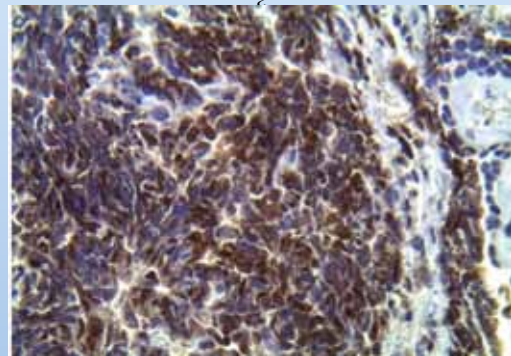
в



г



д



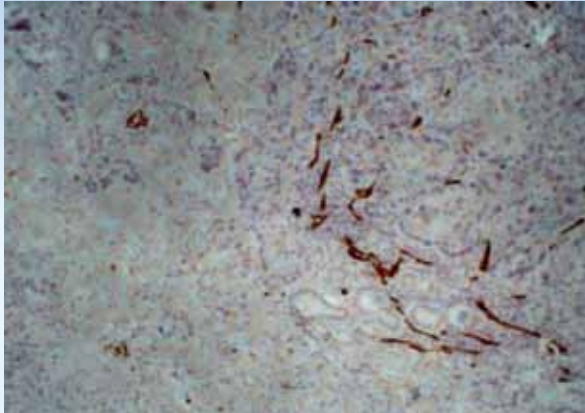
е

Патоморфология мелкоклеточного рака легкого.

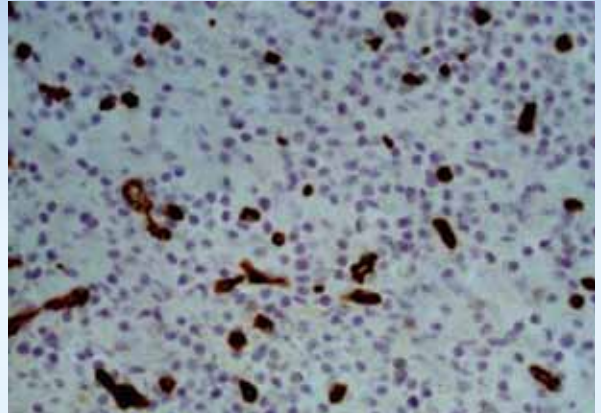
а – гистологическое исследование, биоптат опухоли бронха (гематоксилин-эозин, X400), б – цитологическое исследование, отпечаток биоптата опухоли бронха (азур-эозин, X1000), ИГХ-исследование: в – экспрессия CD-56 (X400), г – экспрессия SP (X400), д – экспрессия NSE (X400), е – экспрессия TTF-1 (X400).

Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Семенова А.Б.

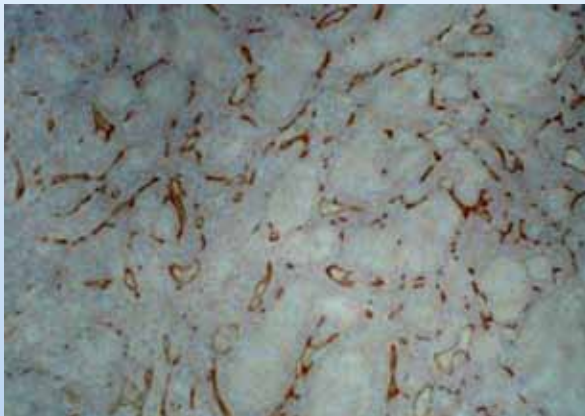
Сосуды и лимфоцитарный инфильтрат как компоненты микроокружения опухоли при местнораспространенном раке гортани



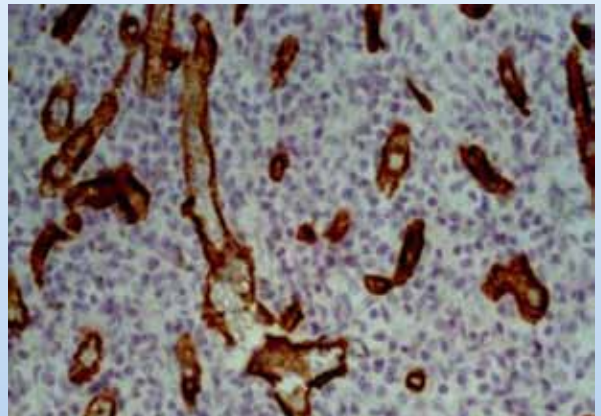
**Рисунок 1. Рак гортани I клинической стадии (T1N0M0).
Сосуды МЦР параканкротической зоны, ув.10x10
Иммуногистохимическое исследование (CD34).**



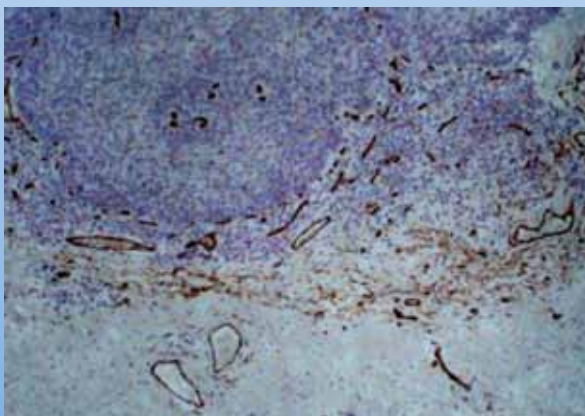
**Рисунок 2. РГ I клинической стадии (T1N0M0).
Сосуды МЦР параканкротической зоны, ув.10x40
Иммуногистохимическое исследование (CD34).**



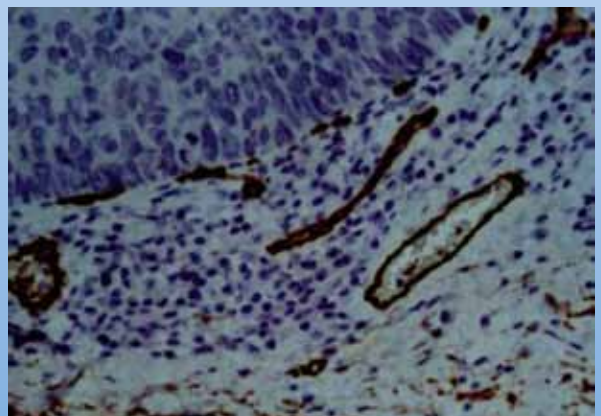
**Рисунок 3. РГ II клинической стадии (T2N0M0).
Сосуды МЦР параканкротической зоны, ув.10x10
Иммуногистохимическое исследование (CD34).**



**Рисунок 4. РГ II клинической стадии (T2N0M0).
Сосуды МЦР параканкротической зоны, ув.10x40
Иммуногистохимическое исследование (CD34).**



**Рисунок 5. РГ III клинической стадии (T3N0M0).
Сосуды МЦР параканкротической зоны, ув.10x10
Иммуногистохимическое исследование (CD34).**



**Рисунок 6. РГ III клинической стадии (T3N0M0).
Сосуды МЦР параканкротической зоны, ув.10x40
Иммуногистохимическое исследование (CD34).**

Спирин А.В., Гринберг Л.М., Игнатова К.Ю.
Феномен мегакариоцитоза легких в практике морфолога: факты и концепции

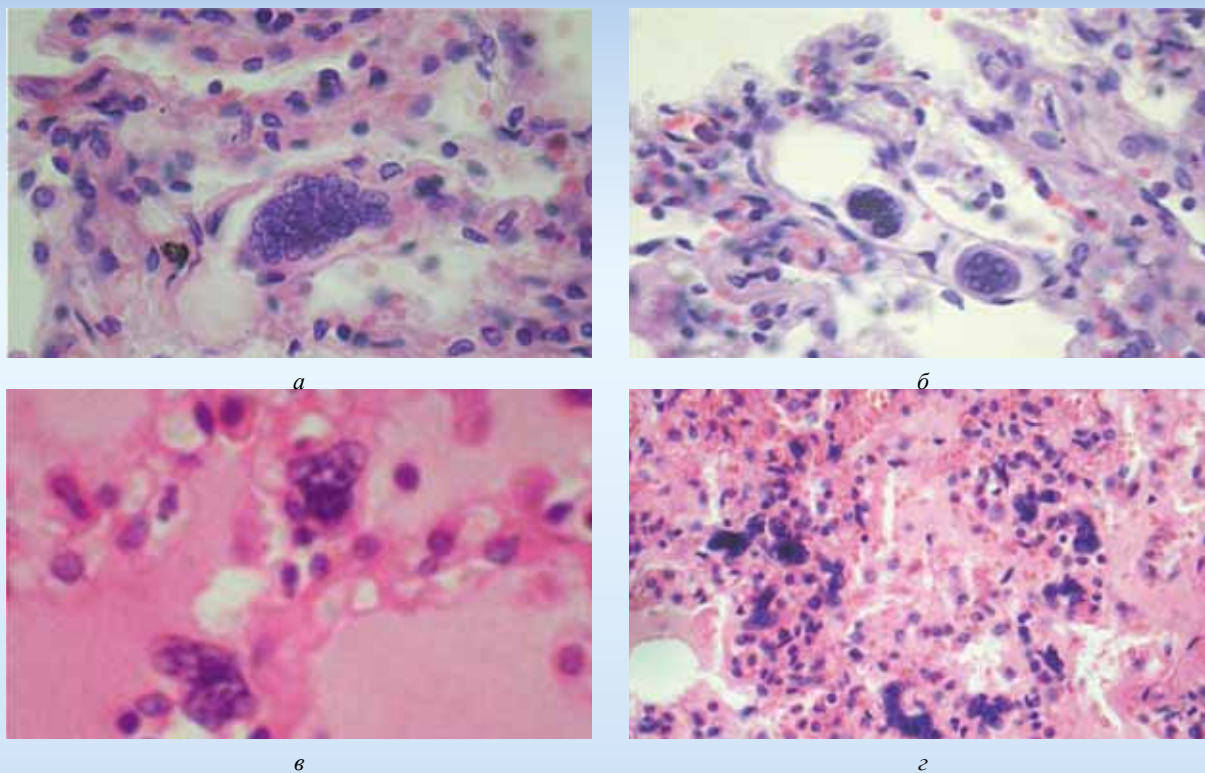
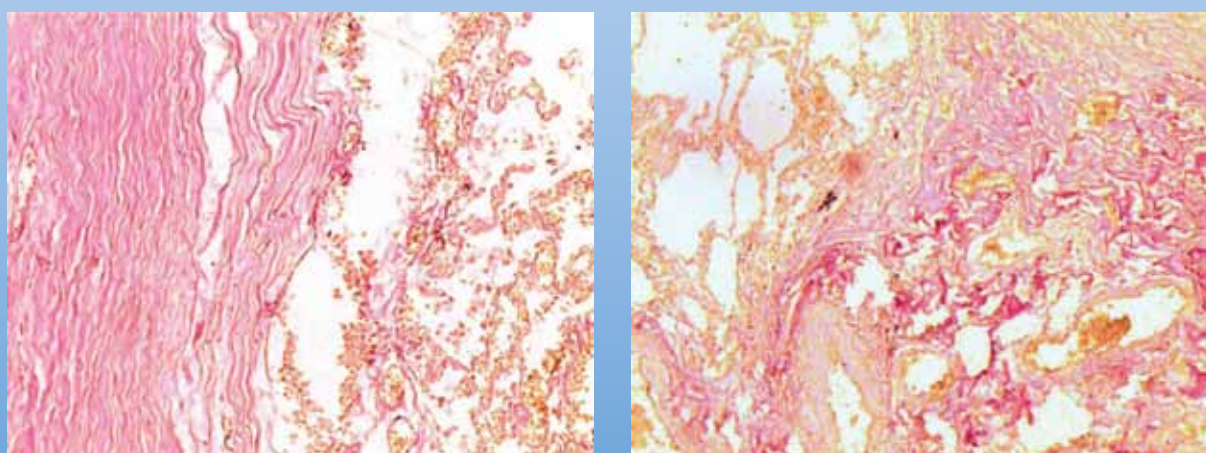


Рисунок 2. Мегакарициты в просвете микроциркуляторного русла лёгких. Окр. гематоксилином и эозином.
а), б) зрелые мегакарициты с сохранённой цитоплазмой. а)×400, б)×200.
в) «голаядерные» мегакарициты без цитоплазмы. ×400.
г) большое количество «голаядерных» мегакарицитов в одном поле зре-ния. ×100.

Сычугов Г.В., Казачков Е.Л., Азизова Т.В., Теплякова О.В., Ревина В.С.
Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства



**Рис. 1. Выраженный очаг фиброза при ^{239}Pu ПФ (слева), периваскулярный очаг фиброза при ПФДГ (справа).
Окраска по ванГизону, x200.**

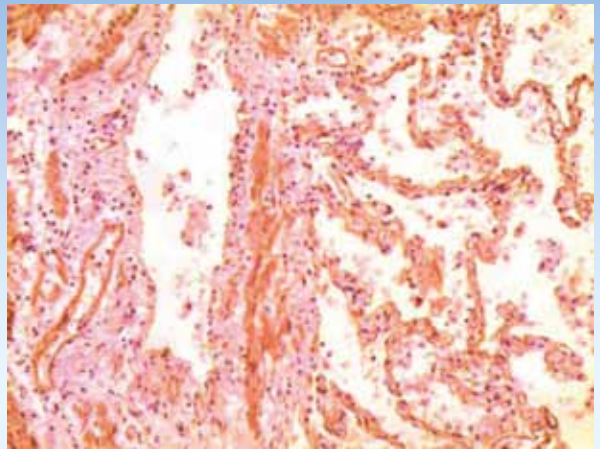
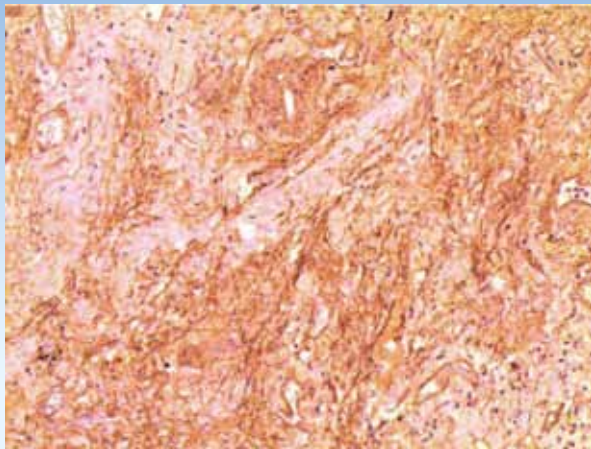


Рис. 2. Экспрессия коллагена IV типа в строме соединительно-тканного рубца при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Иммуногистохимический метод с AT collagen IV, полимерная тест-система, x200.

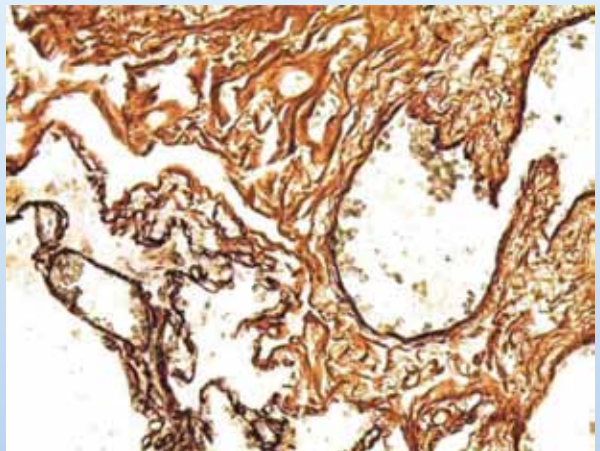
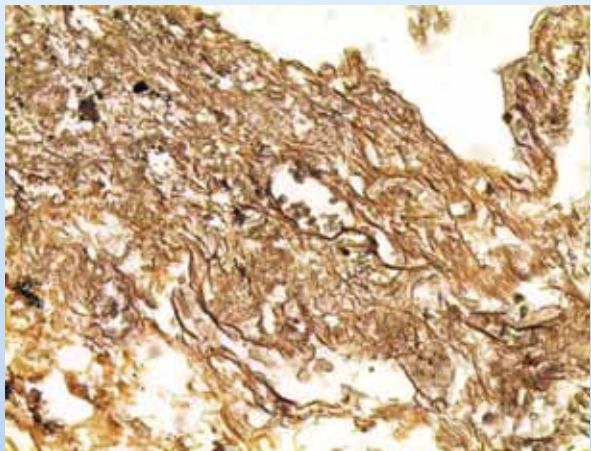


Рис. 3. Снижение плотности и очаговое огрубение ретикулиновых волокон при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Окраска по Гомори, x400.

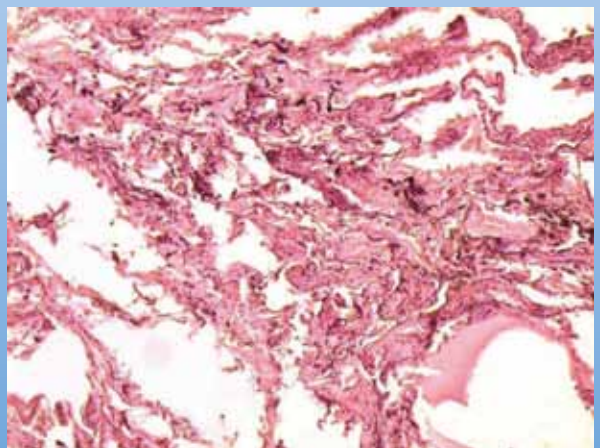
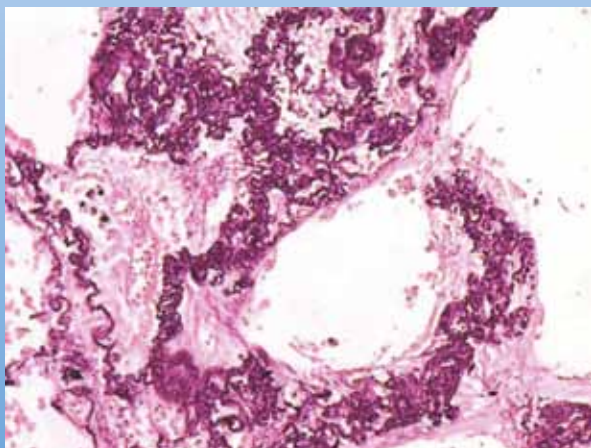


Рис. 4. Деформация, очаговая деструкция, разволокнение эластических волокон при $^{239}\text{PuPF}$ (слева) и ПФДГ (справа). Окраска по Вейгерту, x200.

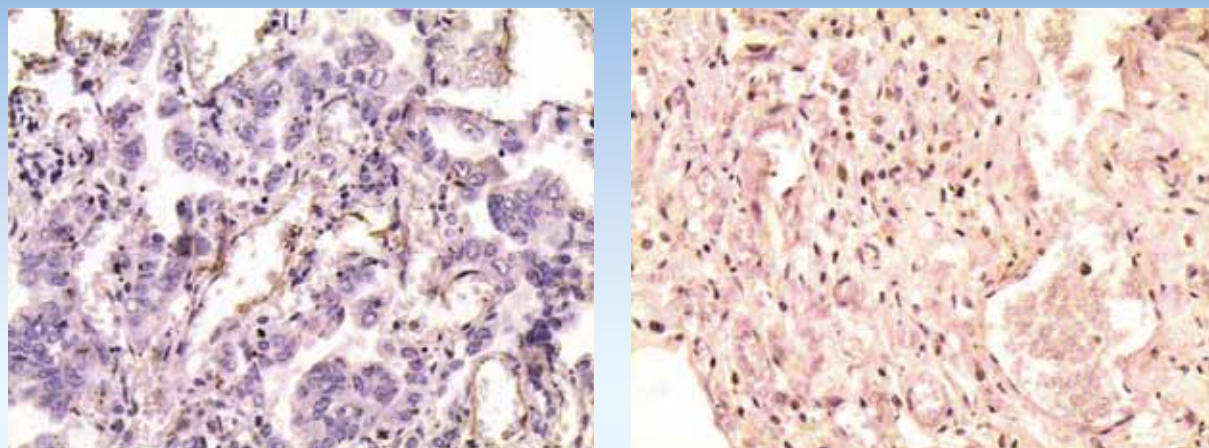


Рис 5. Экспрессия каспазы 3 в эпителиальных клетках в «эпителиальных щелях» в толще соединительно-тканного рубца при 239PuPF (слева) и ПФДФ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ сrr32, полимерная тест-система, х400.

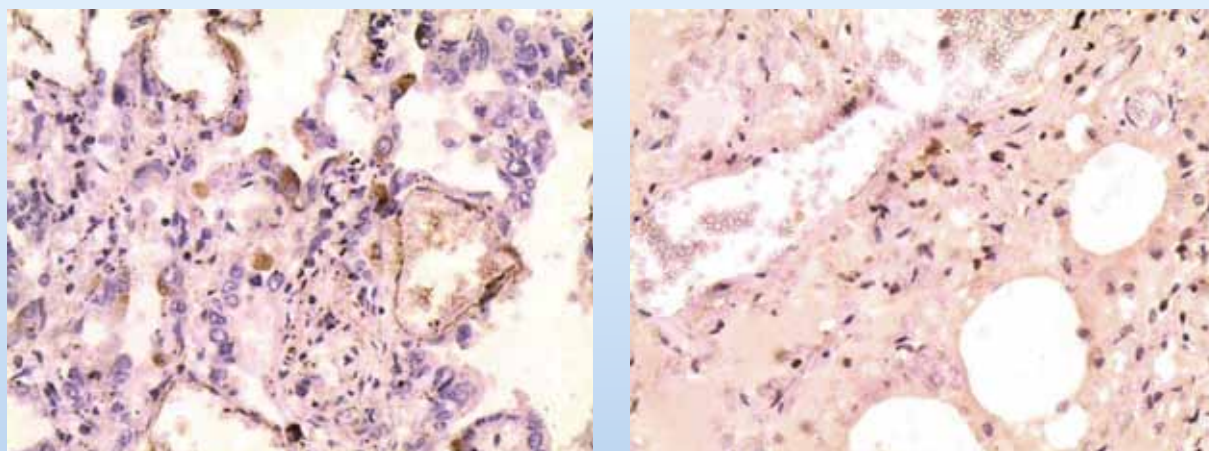


Рис. 6. Экспрессия онкобелка bcl-2 в эпителиальных клетках в «эпителиальных щелях» в толще соединительно-тканного рубца при 239PuPF (слева) и ПФДФ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ против bcl-2, полимерная тест-система, х400.

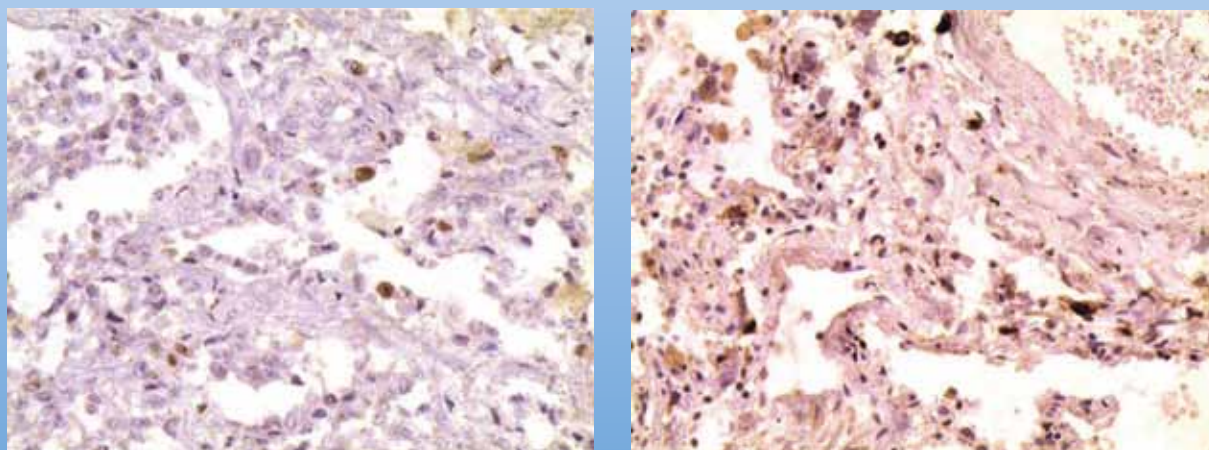
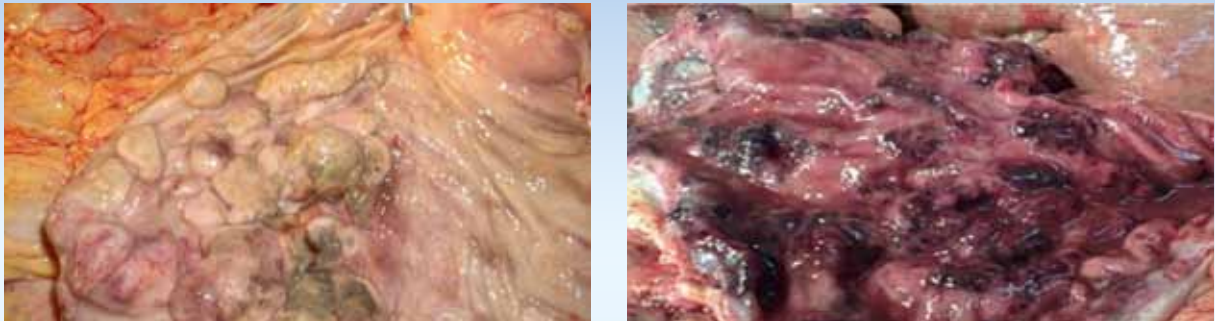


Рис. 6. Экспрессия онкобелка bcl-2 в эпителиальных клетках в «эпителиальных щелях» в толще соединительно-тканного рубца при 239PuPF (слева) и ПФДФ (справа). Иммуногистохимический метод с АТ против bcl-2, полимерная тест-система, х400.

Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д.

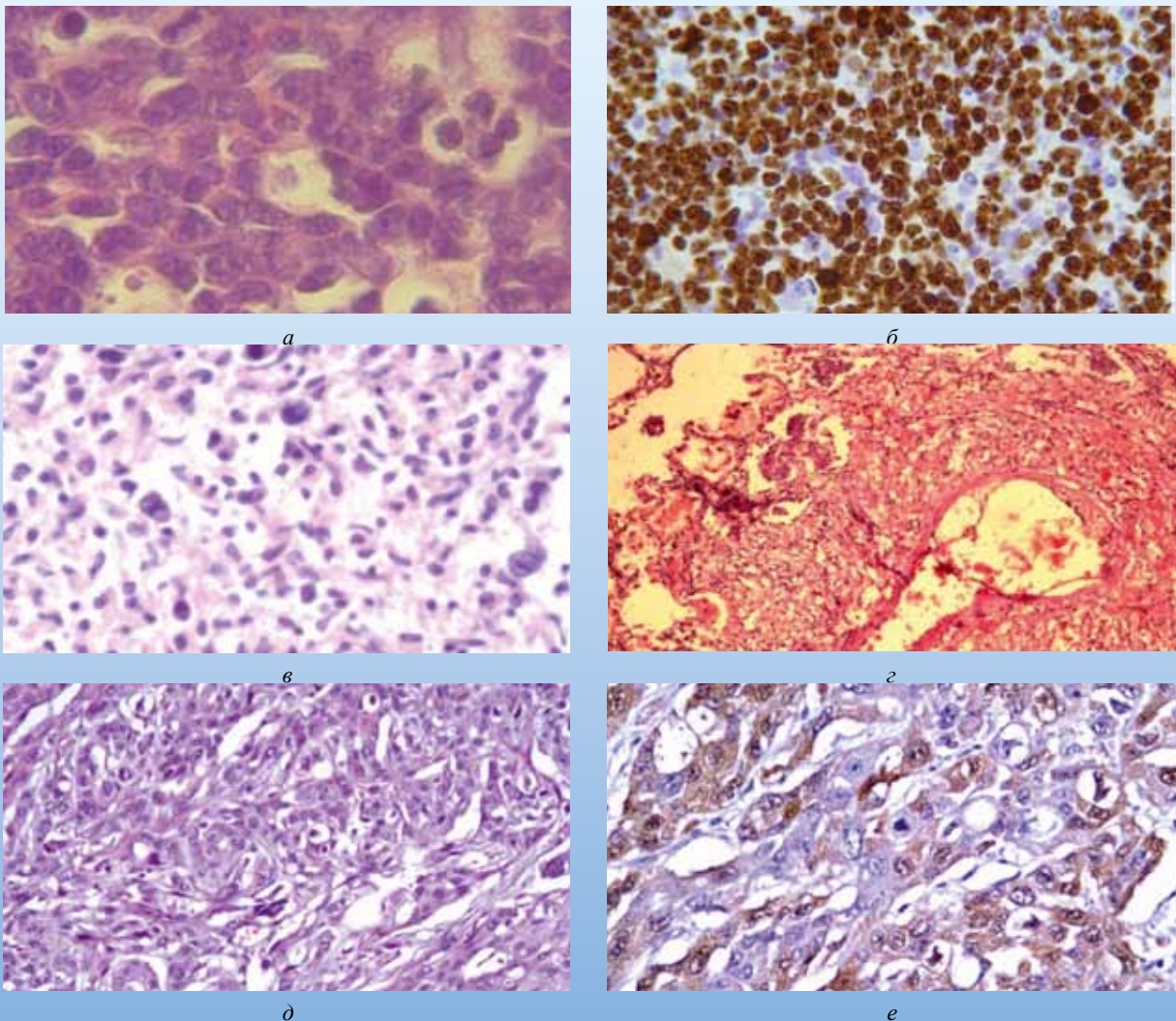
Опухоли в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции по данным аутопсий специализированного фтизиопульмонологического отделения



а

б

Рис. 1. Многоочаговое опухолевое поражение желудка у ВИЧ-инфицированных. Нефиксированные макропрепараты. а) Лимфома желудка. б) Саркома Капоши с поражением желудка.



а

б

в

г

д

е

Рис. 2. Микроскопическая характеристика опухолей при ВИЧ-инфекции. а) Лимфома Бёркитта. Макрофаги придают опухолевой ткани картину «звёздного неба». Окраска гематоксилин и эозин, $\times 400$ б) Лимфома Бёркитта. ИГХ-исследование. Ki-67 экспрессируют практически 100% опухолевых клеток. $\times 100$. в) Лимфома Ходжкина. Многоядерная опухолевая клетка. Окраска гематоксилин и эозин, $\times 400$. г) Метастаз саркомы Капоши в лёгком, периваскулярный рост опухоли. Окраска гематоксилин и эозин, $\times 100$. д) Мезотелиома плевры. Примитивные железистые структуры в опухоли. Окраска гематоксилин и эозин, $\times 400$. е) Мезотелиома плевры. ИГХ-исследование. Calretinin. $\times 400$.

Дифференциальная диагностика узлового зоба и фолликулярной аденомы щитовидной железы

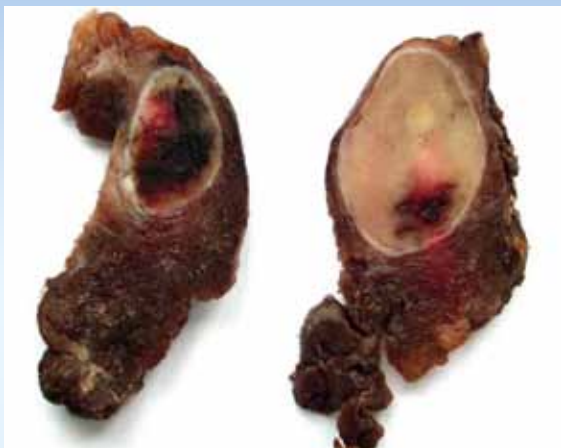


Рис.1. Микрофолликулярная аденома щитовидной железы. Макропрепарат. Инкапсулированный узел желтоватого-серого цвета с обширным кровоизлиянием.



Рис. 2. Узловой зоб. Макропрепарат. Многочисленные узелки тесно прилежат друг к другу, некоторые из них окружены тонкой фиброзной капсулой.

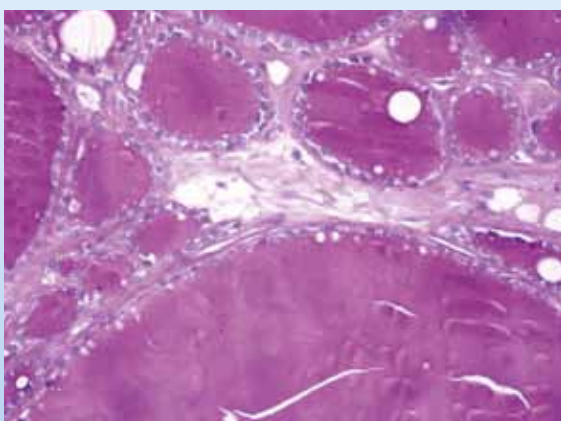


Рис. 3. Макрофолликулярная аденома. Коллоид интенсивно окрашивается реактивом Шиффа, содержит мелкие периферические и крупные центральные очаги резорбции. PAS-реакция. Ув. 400.



Рис. 4. Гиперпластический узелок при узловом зобе. Клетки фолликулярного эпителия уплощены, цитоплазма малозаметна. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

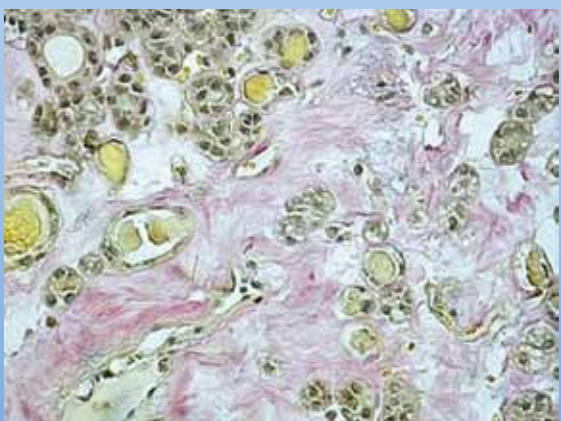


Рис. 5. Микрофолликулярная аденома. Пучки коллагеновых волокон в строме опухоли. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400.

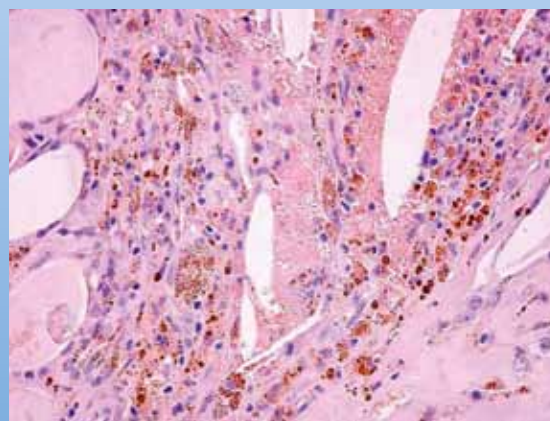


Рис. 6. Микрофолликулярная аденома. Гемосидерин в участке кровоизлияния в центральной зоне опухолевого узла. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.

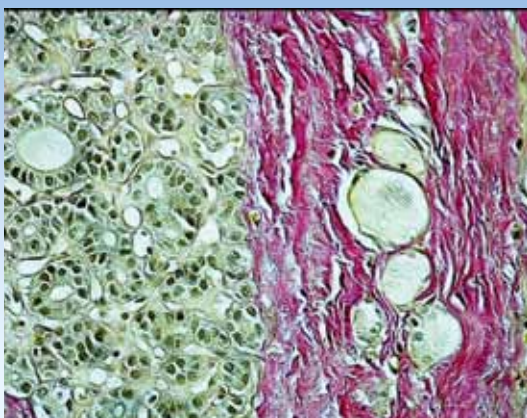


Рис. 7. Микрофолликулярная аденома. Группа нормальных тиреоидных фолликулов в толще капсулы аденомы. Окраска пикрофуксином по ван Гизону. Ув. 400.

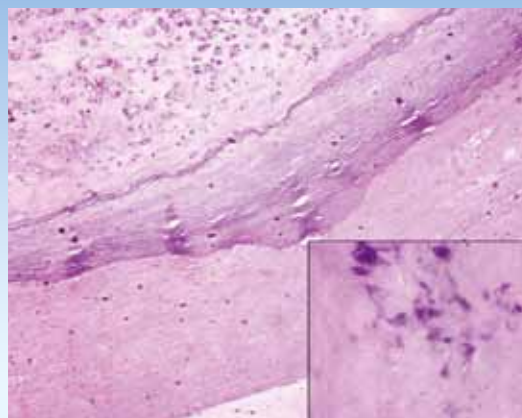


Рис. 8. Микрофолликулярная аденома. Петрификаты в соединительнотканной капсуле опухолевого узла. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Надеев А.П., Жукова В.А.

Редкий случай аденомы гортани у новорожденного

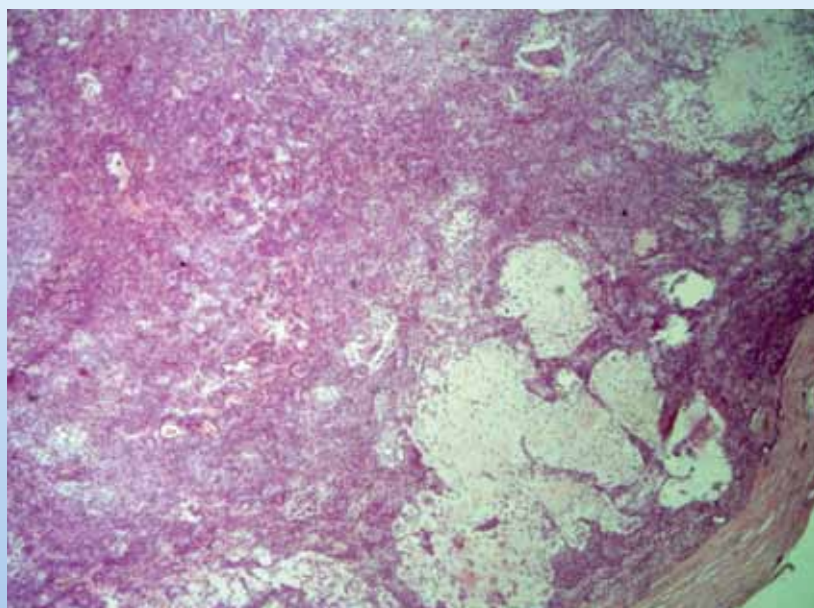


Рис. Плеоморфная аденома. В опухоли тяжи и пласты овальной и кубической формы эпителиальных клеток и беспорядочно расположенных желез тубулярного типа со зрелыми эпителиоцитами; часть желез имеет строение слюнных ацинусов с розовым секретом, среди которых располагались миксоидные и хондроидные зоны с клетками, напоминающие хондроциты (показано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 50.

Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы:
структурно-биохимические сопоставления

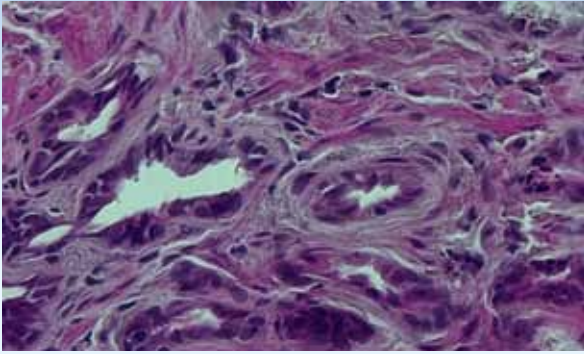


Рисунок 1. Атипичная мелкоацинарная пролиферация: мелкие очаги атипичных желез, эпителиоциты желез с умеренной атипией, несколькими ядрышками, цитоплазма бледная. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

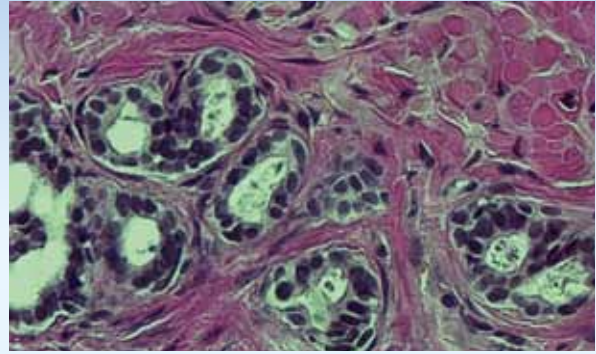


Рисунок 2. Атипичная мелкоацинарная пролиферация: структурная железистая атипия, увеличение и гиперхроматизация ядра и ядрышек, наличие пенящего секрета в просвете желез. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

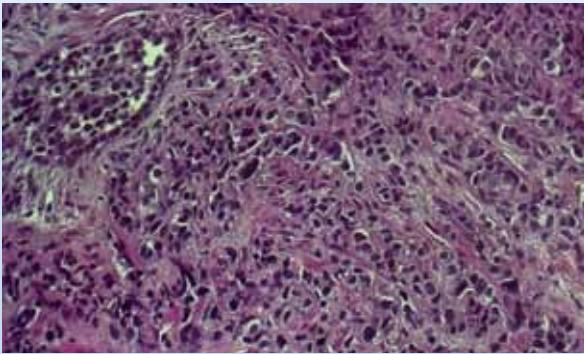


Рисунок 3. Аденокарцинома предстательной железы, низкая степень дифференцировки, градация по Глиссону 8. В полях зрения круглые и неправильные по очертаниям кривозные опухолевые структуры с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра гиперхромные, причудливой формы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

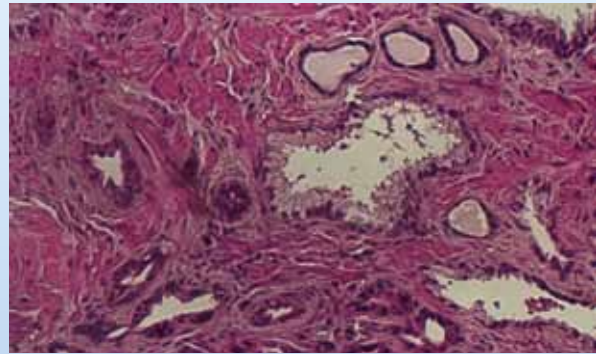


Рисунок 4. Атипичная мелкоацинарная пролиферация в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В поле зрения несколько желез с существенной атрофией. Невозможно оценить атипию ядра и наличия ядрышек. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

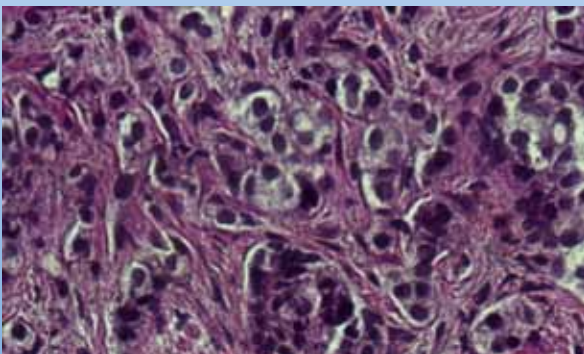


Рисунок 5. Аденокарцинома предстательной железы, низкая степень дифференцировки, градация по Глиссону 8. Низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение, ядра гиперхромные, неправильной формы с неотчетливо визуализируемыми, но в большинстве случаев с увеличенными ядрышками. Изредка наблюдаются гигантские уродливые клетки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

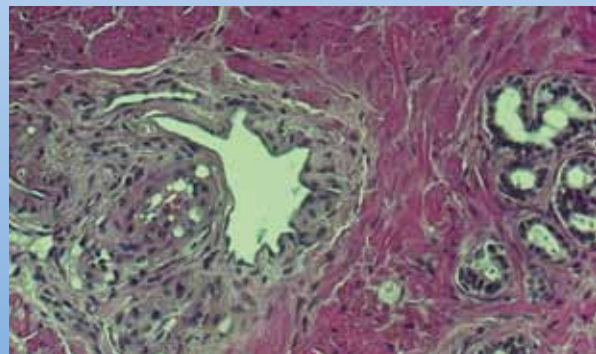


Рисунок 6. Атипичная мелкоацинарная пролиферация в сочетании с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени. В поле зрения группа желез с признаками архитектурной и тканевой атипией. В просвете данных желез наличие пенящего секрета, ядерная гиперхроматизация. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$



Дата
производства
2009 г.

Аппараты новые,
в употреблении
не были

Цена за штуку

1.000.000 руб.

MICRO MAXX

Продаются АППАРАТЫ МЕДИЦИНСКИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ.
Производитель SonoSite (США), модель MicroMAXX.

Описание

Стационарно-переносной полностью цифровой ультразвуковой диагностический аппарат универсального назначения с доплеровскими режимами и возможностью одновременного подключения 3 датчиков через стационарную стойку. Полностью цифровая система с технологией цифровой широкополосной визуализации.

- Прочность: создана для работы в экстремальных условиях.
- Простота использования, интуитивно понятный интерфейс
- Фазированные технологии
- Расширенные возможности диагностики
- Исследования костно-мышечной системы
- Транскраниальные исследования

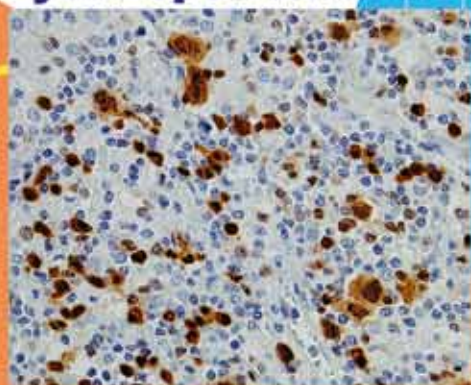
Принадлежности

Латчики 6 шт. (конвексный, линейный, фазированный 2шт, внутривидеостойкой, интраоперационный линейный), мобильная стойка, принтер черно-белый, защитный футляр.

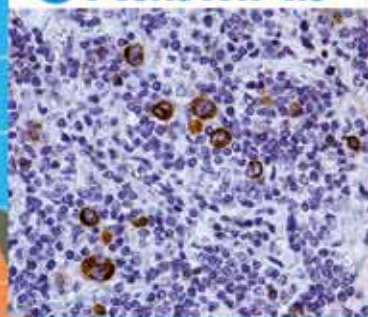
ЗАО «Строй-комплект»

ИНН 6670055655 КПП 667301001
620017, г. Екатеринбург, ул. Бабушкина, 5 а
Р/с 40702810000000023342 в ОАО «СББ-банк»
К/с 301 01 810 800 000 000 756
БИК 046577756

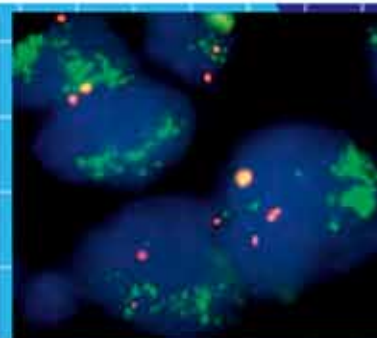
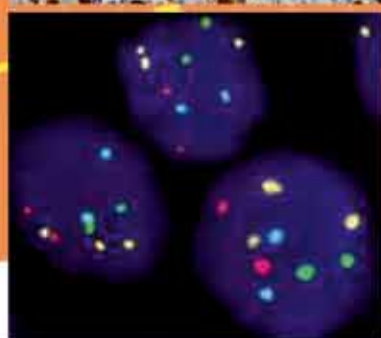
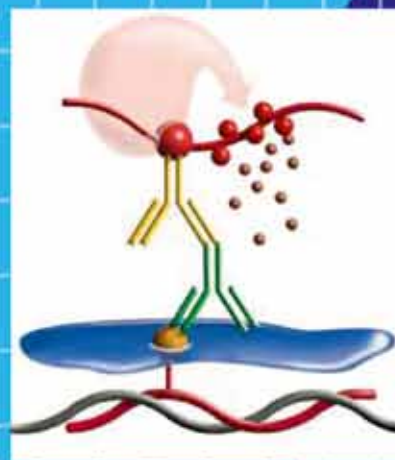
N - Histofine®
универсальная полимерная система.



RabMAb®



N-Nichirei



Высокачественные лабораторные реактивы для современных методов микроскопической диагностики:

- обзорной и специальной микроскопии,
- иммуногистохимии (антитела, контроли, вспомогательные реактивы);
- гибридизации *in situ* (зонды и контроли, наборы реагентов для пробоподготовки, пост-гибридизации).



microtesty.ru

Микротесты б.м.в.

Авторизованная дистрибуция (Сел Марк Корп., ZytoVision GmbH, Ничирей Биосайенсис, Эпитомикс Инк.). Услуги по подбору и составлению спецификаций разных направлений.

**+7 (495) 969-98-26,
info@microtesty.ru**