

Общероссийская общественная организация
«Российское общество патологоанатомов»

Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

МАТЕРИАЛЫ XIV ПЛЕНУМА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

24–25 МАЯ 2024 г.

г. Уфа



Под общей редакцией д.м.н., заслуженного врача Российской Федерации Ф.Г. Забозлаева.

Материалы XIV Пленума Российского общества патологоанатомов / Под общей редакцией Ф.Г. Забозлаева. – М.: ИД «АБВ-пресс», 2024. – 73 с.

Сборник материалов XIV Пленума Российского общества патологоанатомов содержит материалы по вопросам участия патологоанатомической службы в реализации приоритетных направлений развития здравоохранения РФ, таких как борьба с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями, инфекциями, проблемами младенческой и материнской смертности. Показана роль патологоанатомической службы в контроле качества оказания медицинской помощи, оптимизации прижизненной и посмертной патологоанатомической диагностики с внедрением в патологоанатомическую практику современных инновационных технологий и результатов научных разработок с целью выработки конструктивных предложений для органов здравоохранения.

Ряд публикаций содержит материалы по наиболее актуальным вопросам цифровизации патологоанатомических исследований, возможностей использования искусственного интеллекта в диагностике ряда заболеваний, а также по проблемам организации патологоанатомической службы с привлечением к обсуждению ведущих специалистов отрасли.

Содержание

*Ариэль Б.М., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Ремезова А.Н., Юдинцева Н.А.,
Кириллов Ю.А., Тимофеев С.Е., Яблонский П.К.*

**Мезенхимные стволовые клетки и внеклеточные везикулы в лечении нефротуберкулеза
(экспериментальное исследование на оригинальной модели) 7**

*Борисов А.В., Чернов И.А., Авдалян А.М., Тимофеев С.Е., Ничипоров А.И., Кукушкин В.И.,
Субекин А.Ю., Кириллов Ю.А.*

**Морфологические особенности и значение оценки реализаций эндогенных пигментаций
в диагностике поверхностно распространяющихся меланом кожи 8**

*Бычков В.Г., Мишагин В.П., Чернов И.А., Лазарев С.Д., Урузбаев Р.М., Галенко О.В., Куликова С.В.,
Тверская О.Н., Киви Д.А.*

Методология инициации регенеративных процессов тканей животных и человека 10

Гутырчик Н.А.

**Морфологические эквиваленты фибрилляции предсердий
на кардиохирургическом материале 12**

Дивеева Г.Д., Мустафин Т.И.

Опыт организации учебного процесса на кафедре патологической анатомии 13

Забозлаев Ф.Г.

Сложившиеся условия организации патологоанатомической службы 15

Забозлаев Ф.Г.

**Участие патологоанатомической службы в государственной программе
Российской Федерации и национальном проекте по развитию здравоохранения до 2030 г. 17**

Зайратьянц О.В.

**Нормативно-правовой вакуум в клинико-экспертной работе от правил сопоставления
диагнозов до проведения клинико-анатомических конференций 18**

Зайратьянц О.В.

Ревизия учения о диагнозе в новых нормативных документах, рекомендациях и на практике. 19

Казачков Е.Л., Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Холопова А.Ю., Алиева А.А.

**Иммуногистохимические особенности плаценты у беременных женщин
при COVID-19 с критическим поражением легких 21**

Кактурский Л.В., Мишнев О.Д.

Современные тренды морфологического изучения патологии сердца. 21

Калекулина О.В., Кузнецов А.С.

**Характеристика летальных исходов маловесных и недоношенных детей
в Удмуртской Республике. 24**

Каниболоцкий А.А., Седнева О.А.

Роль патологоанатома и значение правил формулировки диагноза в экспертной оценке дефектов оказания медицинской помощи при расследовании «врачебных» дел 25

Карнаухов Н.С.

Плюсы и минусы применения искусственного интеллекта в прижизненной патологоанатомической диагностике 27

Кононченко А.П., Туманова Е.Л., Туманов В.П., Омарова Ж.Р.

Методы исследования изменений в последе при новой коронавирусной инфекции COVID-19 28

Конопаткина О.Д., Троицкий Ф.Э., Куликов С.В.

Опыт дифференциальной морфологической диагностики лимфопролиферативных и миелолиферативных заболеваний в Ярославской области 29

Куликов И.А., Артемьева К.А., Алексанкин А.П., Степанова И.И., Степанов А.А., Пономаренко Е.А., Низяева Н.В.

Морфофункциональные и биохимические изменения в плаценте и периферической крови при вращении плаценты 30

Мидибер К.Ю., Бирюков А.Е., Михалева Л.М.

Значение идентификации бактерий и вирусов в раке желудка диффузного типа. 32

Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Мидибер К.Ю., Шахпазян Н.К.

Первый Референс-центр инфекционной и вирусной онкопатологии в системе Минобрнауки Российской Федерации. 34

Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Гринберг Л.М.

Патологическая анатомия сепсиса при вирусных инфекциях (вирусный сепсис) 36

Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Гринберг Л.М.

Проблемы современной патологоанатомической диагностики сепсиса у взрослых 38

Мнихович М.В., Лозина М.В., Ширипенко И.А., Безуглова Т.В., Сидорова О.А., Малыгин Б.В., Ахсанова П.А., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Бакланов П.П.

Особенности преаналитики при работе с биоматериалом с целью создания коллекции препаратов для преподавательской и научно-издательской деятельности в патологии и нормальной морфологии. 40

Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Лозина М.В., Ахсанова П.А., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Сотникова Т.Н., Громов П.О., Бочков В.В.

Морфологический музей как кафедральная организационная структура: от препарирования к преподаванию 41

Надеев А.П.

Кадровый дефицит врачей-патологоанатомов: пути решения на примере Новосибирской области 42

Павлова Т.В., Павлов И.А., Леонтьева И.В., Поваляева И.И., Сучалкин Е.Б.

Роль инновационных методов исследования в патологоанатомической диагностике гериатрической направленности 44

Пацан О.И., Атякшин Д.А., Михалева Л.М.

Возможности мультиплексного иммуногистохимического исследования для морфологической диагностики и фундаментальной патологии 46

Пачуашвили Н.В., Порубаева Э.Э., Урусова Л.С.

Иммунный ландшафт аденокарциномы: исследование прогностической значимости опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток в различных морфологических подтипах 46

Проценко Д.Д., Демура Т.А., Коган Е.А., Пауков В.С.

175 лет первой российской кафедре патологической анатомии (1849–2024). Краткий обзор истории кафедры в XIX и XX веках с отдельными событиями жизни ее заведующих 48

Савва О.В., Туманова У.Н., Быченко В.Г., Щеголев А.И.

Изменения магнитно-резонансных характеристик печени умерших новорожденных с пороками сердца в зависимости от давности смерти 50

Савва О.В., Туманова У.Н., Щеголев А.И.

Применение иммуногистохимических методов для посмертного определения гипоксических поражений головного мозга 51

Сазонов С.В., Дерябина С.С., Бараник Д.Н., Казанцева Н.В., Демидов Д.А., Демидов С.М.

Влияние хранения парафиновых блоков на количество и качество ДНК в ткани люминального А подтипа рака молочной железы 53

Сергеева Е.К., Лазарева Е.Н., Русских Е.П.

Опыт морфологического исследования предстательной железы в условиях многопрофильной больницы 55

Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А.

Роль NF-κB в реализации нейровоспаления при диабетической энцефалопатии 56

Тебенькова А.А., Гюева З.В.

Патоморфологические особенности и иммуногистохимическое типирование амилоида в биоптатах двенадцатиперстной кишки 57

Тележникова И.М., Дуканич Л.В., Сетдикова Г.Р.

Централизация как направление стратегического развития онкологической патоморфологической службы Московской области 59

Тележникова И.М., Жукова Л.Г., Сетдикова Г.Р.

Цифровая рентгенография в практике патоморфолога – фундамент эффективной диагностики лечебного регресса рака молочной железы 60

Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Козан Е.А.

**Внедрение цифровой патологии и искусственного интеллекта в диагностику
воспалительных заболеваний кишечника 61**

Толибова Г.Х., Траль Т.Г.

**Особенности экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов
в эутопическом эндометрии при наружном генитальном эндометриозе 63**

Траль Т.Г., Толибова Г.Х.

**Морфологические особенности плацент
при разных типах сахарного диабета 64**

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

Возможности и ограничения минимально инвазивного вскрытия 65

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

Звенья патогенеза и органопатология беременных при преэклампсии 67

Урусова Л.С., Порубаева Э.Э., Пачуашвили Н.В.

**Морфологическая характеристика и транскриптомный профиль
подтипов аденокортикального рака 68**

Чернов А.Н., Бочкарев А.Н., Кирьянов Н.А., Сергеева Е.К.

Проблемы патологоанатомической службы на региональном уровне 70

Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П.

**Сравнительный анализ частоты ранней неонатальной смерти без установленной причины
в Российской Федерации в 2017–2019 и 2020–2022 гг. 71**

Мезенхимные стволовые клетки и внеклеточные везикулы в лечении нефротуберкулеза (экспериментальное исследование на оригинальной модели)

Ариэль Б.М.¹, Муравьев А.Н.¹, Виноградова Т.И.¹, Ремезова А.Н.¹, Юдинцева Н.А.², Кириллов Ю.А.³,
Тимофеев С.Е.³, Яблонский П.К.¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург

³НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ

«Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Актуальность. Применение мезенхимных стволовых клеток (МСК) и их производных в виде внеклеточных везикул (ВВ) признано многообещающим методом лечения в урологии [1]. А priori надо полагать, что при нефротуберкулезе, завершающемся выраженными фиброзными изменениями вплоть до формирования гидро-нефроза, трансплантация MSCK и их ВВ способна оказать существенное влияние на воспалительный процесс в целом, в том числе на репаративные изменения.

Цель. На оригинальной модели нефротуберкулеза (патент на изобретение RU № 2776130 от 13.07.2022 г.) изучена эффективность использования MSCK и ВВ в комплексной терапии экспериментального нефротуберкулеза.

Материалы и методы. Наблюдения проведены на 80 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла массой 3457 ± 262 г, которым вводили культуры *M. tuberculosis* с различной лекарственной чувствительностью в дозе 10^6 микробных клеток в 0,2 мл физиологического раствора путем тонкоигольной пункции коркового слоя паренхимы нижнего полюса левой почки.

Контроль прогрессирования туберкулеза осуществляли с помощью Диаскинтеста.

Были поставлены 3 серии экспериментов: 1-я серия – заражение лекарственно чувствительной *M. tuberculosis* H37RV и противотуберкулезная терапия с использованием MSCK; 2-я серия – заражение лекарственно устойчивой *M. tuberculosis* 5582 генотипа Beijing и химиотерапия с использованием MSCK; 3 серия – заражение лекарственно чувствительной *M. tuberculosis* H37RV и химиотерапия с использованием MSCK-ВВ.

Противотуберкулезную химиотерапию изониазидом, пирразинамидом и другими препаратами начинали через 21 день после заражения с учетом чувствительности штаммов МБТ.

Через 2 мес после начала стандартной противотуберкулезной химиотерапии кроликам 1-й и 2-й серий вводили суспензию MSCK в дозе 5×10^7 в 2 мл PBS в латеральную вену уха, а кроликам 3-й серии – 0,2 мл суспензии MSCK-ВВ (концентрация белка 0,2 мг/мл) в латеральную вену уха. Выделение MSCK, их культивирование, маркировка и пути распространения *in vivo* описаны ранее [2].

Общая продолжительность наблюдения составила 4 мес. Эффективность терапии оценивалась по динамике массы тела, биохимическим показателям периферической крови, результатам лучевого, гистологического и морфометрического исследований. Для оценки фильтрационной способности почек определяли площадь внутренней поверхности капсулы Шумлянско-Боумана, площадь поверхности капсулярного пространства и площадь, занимаемой капиллярами. Оценивали также обратное всасывание воды и электролитов и эффективность выведения мочи по собирательным трубочкам по результатам измерения высоты эпителиальных клеток проксимальных и дистальных извитых канальцев, а также собирательных трубочек.

Результаты. Новая экспериментальная модель туберкулеза почки отличается от ранее предложенных малотравматичным хирургическим доступом, точной дозировкой микобактериальных клеток, используемых для заражения, доступностью для воспроизведения, возможностью персонифицированного прижизненного мониторинга патофизиологических изменений у экспериментальных животных. Это позволяет использовать ее для разработки различных аспектов профилактики, диагностики и лечения нефротуберкулеза в соответствии с задачами практической фтизиатрии и урологии.

У всех зараженных животных развиваются высокоактивная общая воспалительная реакция и специфические изменения в почках, что подтверждается данными лучевого, микробиологического, гистологического и биохимического исследований, а также результатами Диаскинтеста. При этом MSCK обнаруживаются преимущественно в тканях почек.

Изменения биохимических параметров у кроликов 2-й и 3-й серий носят аналогичный характер и свидетельствуют о том, что применение МСК в комплексе с противотуберкулезными препаратами приводит к снижению распространенности специфического воспаления в почках, уменьшению его активности и ускорению репаративной реакции с формированием зрелой соединительной ткани.

Специфическое воспаление в почках у кроликов 2-й и 3-й серий носит продуктивный характер; некротические очаги у них гораздо более мелкие, чем у кроликов 1-й группы. Есть также различия в развитии фиброзных изменений, отсутствовавших у кроликов 1-й группы, лишь намечавшихся у кроликов 2-й группы и отчетливо выраженных у кроликов 3-й группы.

Однократное введение МСК через 14,5 нед после начала противотуберкулезной терапии способствует повышению эффективности лечения. Отмечается снижение распространенности специфического воспаления, уменьшение его активности и ускорение репаративной реакции с формированием зрелой соединительной ткани.

Однократное применение ВВ, выделенных из МСК, в составе химиотерапии нефротуберкулеза повышает уровень в крови противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, сокращает распространенность воспалительного процесса в почке и уменьшает его активность.

Почечная недостаточность при нефротуберкулезе способствует развитию отчетливой компенсаторной реакции со стороны клубочков, извитых канальцев и собирательных трубочек, что обнаруживается при морфометрическом исследовании.

Выводы. Таким образом, результаты эксперимента продемонстрировали, что даже однократное введение МСК или МСК-ВВ в схемы лечения туберкулеза почек способствует ограничению очага специфического воспаления и его ускоренному замещению рубцовой тканью. Важным этапом дальнейших исследований является анализ отдаленных результатов применения МСК и МСК-ВВ в экспериментах, моделирующих всевозможные патологические процессы в почках, с оценкой возможности их использования в клинике.

Литература

1. Grange C., Skovronova R., Marabese F., Bussolati B. Stem cell-derived extracellular vesicles and kidney regeneration. *Cells* 2019;8(10):1240. DOI: 10.2290/cells8101240
2. Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Remezova A.N. et al. The use of mesenchymal stem cells in the complex treatment of kidney tuberculosis (experimental study). *Biomedicines* 2022;10(12):3062. DOI: 10.3390/biomedicines10123062

Морфологические особенности и значение оценки реализаций эндогенных пигментаций в диагностике поверхностно распространяющихся меланом кожи

Борисов А.В.¹, Чернов И.А.¹, Авдалян А.М.², Тимофеев С.Е.², Ничипоров А.И.², Кукушкин В.И.³, Субекин А.Ю.³, Кириллов Ю.А.^{1,2,4}

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», г. Москва

³ФГБНУ «Институт физики твердого тела им. Ю.А. Осипяна РАН», г. Черноголовка, Московская область

⁴НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Актуальность. Сложившийся в течение последних полутора десятилетий после выхода в свет фундаментальной работы Р. Вирхова (1863 г.) алгоритм идентификации меланом кожи модифицировался незначительно и топовое значение меланина в формировании фенотипа данной опухоли никем и никогда не оспаривалось [1]. Вместе с тем, в условиях абсолютного или относительного дефицита меланина цветовая гамма новообразования может обуславливаться и прочими хромопротеидами [2].

Цель. Изучение особенностей проявления в поверхностно распространяющихся меланомах кожи эндогенных пигментаций, вызванных протеиногенными и некоторыми липидогенными пигментами.

Материалы и методы. В исследование включили 90 случаев поверхностно распространяющейся меланомы кожи, изученных в 2023–2024 гг. как проспективно, так и ретроспективно из архивного материала ПАО. В каждом случае оценивали следующие признаки: возраст, пол, локализацию опухолевого процесса, результаты классификации по TNM, наибольший размер опухоли, наличие изъязвления. Среди микроскопических признаков: уровень инвазии по Кларку, толщину по Бреслоу, митотическую активность на 1 мм^2 опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии. Для ведения базы данных по включенным в исследование случаям и статистической обработки информации использовали специализированное программное обеспечение: R-4.3.0 (The R Foundation, Вена, Австрия), RStudio Desktop (Version 2023.06.1, RStudio Inc, США). Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали χ^2 -тест. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Все наблюдения были распределены на две группы: 1-я группа ($n = 57$) – с преобладанием радиальной фазы роста меланомы, 2-я ($n = 33$) – с преобладанием фазы вертикального распространения опухоли с сохранением отдельных прерогатив (векторы несовершенного круга) фазы радиального роста. Контрольную группу ($n = 10$) составили образцы кожи лиц (секционный материал) с отсутствием каких бы то ни было проявлений кожной патологии. Образцы кожи исследовали гистологически, гистохимически в соответствии со стандартными технологическими процедурами при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала, а также электронно-микроскопически и спектроскопически (спектрометр «ИнСпектр М», вариант исполнения: М-532 (ПУ от 18.06.2021 № РЗН 2015/2419, производитель: ООО «РамМикс», Россия)) [3].

Результаты. В 1-й группе наблюдали максимально второй уровень инвазии по Кларку при толщине по Бреслоу не более 1,0 мм, сосредоточение атипичных меланоцитов и формируемых ими комплексов в области дерматоэпидермального абриса, эпидермисе и частично сосочковом слое дермы, фенотипические характеристики атипичных меланоцитов, а также число и примерные размеры формируемых ими опухолевых кластеров, локализованных в эпидермисе и дерме, в основном корреспондировали друг другу. Митозы на 1 мм^2 площади опухоли либо отсутствовали, либо их число не превышало 1–2. При электронно-микроскопическом исследовании и меланин, и липофусцин были идентифицированы в виде электронно плотных образований. Первый в цитоплазме меланоцитов, второй – в эндотелиоцитах и макрофагах. Спектр исследуемых образцов, как и спектры образцов контрольной группы, характеризовался гетерогенностью аналитов тирозин-триптофановых и липидогенных хромопротеидов, характеризующих как сами пигменты, так и их прекурсоры (рис. 1). Во 2-й группе наблюдали более значительный по сравнению с 1-й полиморфизм патогистологических признаков. Уровень инвазии по Кларку превышал второй, а толщина опухоли по Бреслоу была более 1,0 мм. Опухолевые комплексы, расположенные в дерме, превышали локализовавшиеся в эпидермисе и по числу отдельных атипичных меланоцитов, и по количеству и размерам формируемых ими комплексов. Число митозов на 1 мм^2 площади опухоли было не менее 3–4. На ультраструктурном уровне меланин идентифицировался как в клетках, так и внеклеточно, включения липофусцина были обнаружены лишь в двух наблюдениях. Спектры исследуемых образцов ожидаемо характеризовались относительной гомогенностью пигментных аналитов тирозин-триптофановых хромопротеидов и/или их прекурсоров (рис. 2).

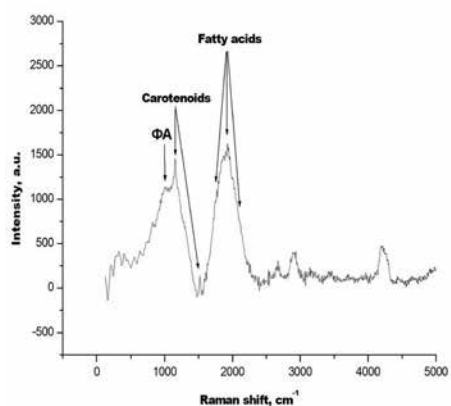


Рис. 1. Спектр образца кожи контрольной группы (фенилаланин – 1003 см^{-1} , каротиноиды (липофусцин, цероид) – $1155\text{--}1516 \text{ см}^{-1}$)

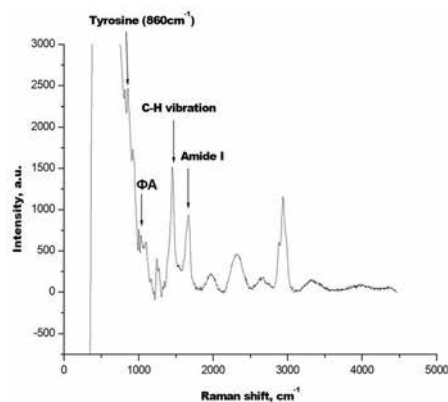


Рис. 2. Спектр образца кожи пациента с поверхностно распространяющейся меланомой в фазу вертикального роста (тирозин – 860 см^{-1} , фенилаланин – 1003 см^{-1})

Выводы. Проведенное исследование показало широкие возможности использования результатов мультиплексного анализа, полученных при спектроскопическом исследовании биологического образца, по оценке степени реализации злокачественного потенциала меланом, а также продемонстрировало его преимущества по сравнению с традиционными морфологическими методами (простота пробоподготовки, учет не только морфологических, но и биохимических изменений исследуемой ткани, безопасность для пациента даже в случае необходимости проведения повторных процедур) [4].

Литература

1. Virchow R. Die krankheiten Geschwulste. Berlin, 1863. Bd. 24. S. 369–434.
2. Kim J.H., Kim M.M. The relationship between melanin production and lipofuscin formation in Tyrosinase gene knockout melanocytes using CRISPR/Cas9 system. *Life Sci* 2021;284:119915. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119915
3. Пальцев М.А., Мальков П.Г., Франк Г.А. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала: руководство. *Архив патологии* 2011;73. Приложение.
4. Qiu X., Wu X., Fang X. et al. Raman spectroscopy combined with deep learning for rapid detection of melanoma at the single cell level. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2023;286:122029. DOI: 10.1016/j.saa.2022.122029

Методология инициации регенеративных процессов тканей животных и человека

Бычков В.Г., Мишагин В.П., Чернов И.А., Лазарев С.Д., Урузбаев Р.М., Галенко О.В., Куликова С.В., Тверская О.Н., Киви Д.А.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Актуальность. Развитие регенеративной медицины в XXI веке приобретает взрывной характер, причем разработка стволовых клеток (СК) как направление оптимизации регенерации имеет приоритетное значение. Академик В.А. Ткачук – президент Общества на V Национальном конгрессе по регенеративной медицине 23–25 ноября 2022 г. отметил основные научные тематики Форума: механизмы обновления клеток организма, регуляция процессов репарации и регенерации органов и тканей. Сотрудники кафедры патологической анатомии в течение многих лет занимаются выявлением особенностей регенеративных процессов после воздействия экзогенных и эндогенных факторов [1, 2]. При аппликации нитинола изучали морфогенез анастомозов на различных уровнях кишечной трубки и билиарного тракта, заживления ожоговой раны.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнили на сирийских хомяках ($n = 275$) массой 96,6–110,3 г. Поджелудочную железу ($n = 25$) при суперинвазионном описторхозе (СО) изучали у погибших от случайных причин в условиях гиперэндемичного очага описторхоза. Анализ препаратов проводили после использования гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, ультраструктурных и статистических методов: окраски HE, по ван Гизону, Футу, Слинченко, Самсонову, Куприянову; ставили ШИК-реакцию, ИГХ-реакцию с антителами к Ki-67, c-Kit, Oct 4, CD 117, CD 34, инсулину, хромогранину A, α -фетопротейну.

Результаты. *Регенерация печени после частичной гепатэктомии на фоне СО.* При СО в острой и хронической стадиях происходит инициация СК, расположенных диффузно по всей территории печени. После 16 сут наблюдается дифференцировка СК в элементы холангиоцеллюлярного дифферона (ХЦД), преимущественно в перипортальной зоне и строме органа; одновременно СК дифференцируются в элементы ГЦД – гепатоцеллюлярного ростка (симпласты, гепатобласты, дуктулярные гепатоциты, гепатоциты). Неоангиогенез реализуется путем ангиогенеза, однако наибольший прирост сосудов осуществляется путем васкулогенеза: источник – СК печени. Было отмечено, что при регенерации печени после резекции на фоне СО наблюдается прямой цитогенез из СК, клеток ниш СК в элементы паренхимы и стромы органа, включая васкулогенез, причем, образование сосудов опережает развитие структур ГЦД и ХЦД. СО стимулирует регенеративный процесс: масса печени к 240 сут превышает таковую в контрольной группе (ЧГЭ без СО) на 24,7 % [3].

Динамика преобразования почек у животных с СО показала пролиферацию переходного эпителия в мочевом пузыре, мочеточнике, инициацию СК в корковом слое органа и формирование клубочков на 24 сут опыта (патент на изобретение № 2757151 от 11 октября 2021 г.).

Прослежена динамика преобразований поджелудочной железы при СО у лиц гиперэндемичных очагов (интенсивность инвазии – средняя). Отмечается инициация пролиферации СК железы и дифференцировка их по нескольким трендам: клетки экскреторного дифферона, инкреторного ростка и фиброгенеза. В результате созревания СК формировали инкреторные островки Каннаямми, протоковые структуры и сосуды. Клетки новых островков синтезировали инсулин (патент на изобретение № 2748382 от 25 мая 2021 г.).

Изучение регенерации костной ткани при СО в эксперименте и клинике показало ускорение реституции переломов бедра на 16,8 %, голени – на 17,5 % [4].

Изучены регенераторные реакции в ожоговой ране после воздействия супернатанта нитинола: отмечались гиперемия сосудов, активный неоангиогенез – преимущественно васкулогенез, пролиферация клеток эпидермиса, клеток волосных фолликулов, что привело к более раннему уменьшению площади поражения в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой. Супернатант нитинола ускоряет заживление ожоговых ран, формирование соединительнотканного остова с преобладанием эластического каркаса над коллагеновым. В ране отмечено развитие и рост волос из СК гиподермы [5].

При воздействии супернатанта сплава никелида титана на кожу сирийских хомяков выявлены выраженные структурные преобразования, преимущественно в гиподерме: на 3-и сутки эксперимента проявляются единичные клетки с крупными ядрами, ядерно-цитоплазматический индекс – 0,48. К 16-м суткам число инициированных клеток резко увеличивается, они заполняют практически всю территорию гиподермы. Кроме того, определяется выраженная дифференцировка их в элементы волос с участием клеток ниш СК. Посредством ИГХ-реакций установлено, что клетки ниш СК обладают стволовостью. В более поздние сроки опытов (46 сут) наблюдается окончательное формирование волос, наступает стадия катагена. К 240-м суткам в экспериментальных моделях волосы стадии телогена не достигают.

Выводы. Таким образом, выявлены 2 субстрата, иницирующие СК к пролиферации и дифференцировке. Установлено, что секретом описторхисов обладает универсальными свойствами инициации: СК участвуют в регенерации многих тканей организма животных и человека. Иницирующая роль супернатанта никелида титана установлена у СК единичных тканей, что требует продолжения исследований в данном направлении. Феномен инициации СК к пролиферации и дифференцировке открывает новые возможности в регенеративной медицине.

Литература

1. Бычков В.Г., Зиганьшин Р.В., Гладышев С.П. и др. Морфогенез компрессионных анастомозов пищеварительного тракта, созданных при помощи имплантатов с «памятью» формы. I съезд Международного союза ассоциации патологоанатомов. Тезисы. М., 1995. С. 22–23.
2. Бычков В.Г., Ярославский В.Е. Комплексный анализ описторхоза как болезни пролиферации. Описторхоз. Современное состояние проблемы, перспективы развития. Юбилейная конференция. Сборник тезисов. Тюмень, 1991. С. 8–9.
3. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Урузбаев Р.М. и др. Гиперрегенерация как механизм восстановления ткани печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Материалы VI съезда Российского общества патологоанатомов. Новосибирск, 2022. С. 25–27.
4. Вакулина О.Э. Морфофункциональные параллели состояния печени и регенерации скелетных тканей при описторхозной инвазии (Клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2008.
5. Бычков В.Г., Урузбаев Р.М. Супернатант никелида титана в регенерации термических поражений кожи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.

Морфологические эквиваленты фибрилляции предсердий на кардиохирургическом материале

Гутырчик Н.А.

НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

ГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва

Актуальность. Одним из серьезных осложнений при операциях на сердце является фибрилляция предсердий (ФП), опасная в плане тромбоэмболических осложнений и широко распространенная в общей популяции населения [1]. При кардиохирургических операциях часто производят удаление ушек предсердий, что способствует предотвращению ФП, снижает риск тромбоэмболий и устраняет необходимость пожизненного применения антикоагулянтной терапии [2]. Сведения о гистоструктуре предсердий на материале кардиохирургических операций освещены в литературе недостаточно. К существенным факторам, ведущим к ФП, относят признаки воспаления и эндокардиальный фиброз стенки предсердий [3, 4]. С целью предотвращения ФП используют инструментальные и хирургические вмешательства: фиброзную ткань эндокарда удаляют методом эндоскопической абляции, блокируют анатомическую связь ушек сердца с полостью предсердий [4, 5]. В большинстве публикаций не найдено специфических морфологических изменений, свойственных ФП, что требует дальнейших поисков в этом направлении с использованием дополнительных методов морфологического анализа.

Цель. Охарактеризовать гисто- и ультраструктуру ткани ушек сердца с послеоперационной ФП, удаленных при кардиохирургических операциях.

Материалы и методы. В исследовании использовался операционный биопсийный материал 52 ушек левого предсердия, удаленных у пациентов 55–75 лет при кардиохирургических операциях (протезирование клапанов, аортокоронарное шунтирование, митральная комиссуротомия, рестернотомия, протезирование аорты). Из них 30 случаев с ФП и 22 без ФП (группа сравнения). Гистологические срезы для световой микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по Маллори, по Lie. Проводили иммуногистохимические реакции с антителами к S-100, CD-117 и десмину. 12 случаев исследовали с помощью трансмиссионной электронной микроскопии.

Результаты. У пациентов с ФП отмечали мукоидный отек миокарда с базофильным окрашиванием межточной субстанции, на фоне которого имелись контрактурные повреждения кардиомиоцитов в виде полос пересокращения, а также обширные участки миоцитолизиса кардиомиоцитов с вакуолизацией их саркоплазмы. В капиллярах миокарда обнаруживалось набухание и пролиферация эндотелиоцитов. В строме имелись одиночные лимфогистиоцитарные скопления. В группе без ФП перечисленные признаки были выражены в минимальной степени. В обеих группах отмечены хронические проявления ишемической болезни сердца – диффузно-мелкоочаговый кардиосклероз, склероз стенок интрамуральных сосудов, периваскулярный склероз. В группе ФП со стороны эпикарда отмечалась инвазия ткани жировой клетчатки в толщу миокарда. Эндокард был неравномерно склерозирован с отдельными участками отека.

Иммуногистохимически выявляли элементы цитоскелета и вставочные диски кардиомиоцитов с антителами к десмину. Реакциями с антителами к S-100 и CD-117 определяли присутствие в строме миокарда телоцитов. Этим клеткам в последнее время уделяется большое внимание в аспекте их роли в поддержании электрической стабильности миокарда. Единичные телоциты определялись также на ультраструктурном уровне. Настоящее исследование телоцитов представляет предварительные результаты, требующие дальнейшего изучения относительно межгрупповых различий.

Электронно-микроскопически в ткани ушек при ФП выявлены следующие патологические изменения: интерстициальный отек с усилением пиноцитарной активности эндотелиоцитов капилляров, деструкция миофибрилярного аппарата в виде миоцитолизиса и единичных контрактурных повреждений, расширение саркоплазматического ретикулама, некроз отдельных кардиомиоцитов.

Выводы. Представленные результаты операционного материала ушек предсердий, удаленных при кардиохирургических операциях, демонстрируют в случаях ФП выраженные гистоструктурные изменения миокарда и эндокарда, характеризующиеся обширными участками миоцитолитического кардиомиоцитоза, признаками нарушения сосудистой проницаемости с мукоидным отеком интерстиция, наличием отдельных очагов воспалительно-клеточных инфильтратов, неравномерно выраженным склерозом эндокарда с участками отека. Обращено внимание на наличие телецитов, требующих дальнейшего изучения.

Литература

1. Brundel B.J.J.M., Ai X., Hills M.T. et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):21. DOI: 10.1038/s41572-022-00347-9
2. Hara H., Virmani R., Holmes D.R. et al. Is the left atrial appendage more than a simple appendage? *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74(2):234–42. DOI: 10.1002/ccd.21983
3. Ma N., Lu R., Zhao D. et al. Left atrial appendage fibrosis and 3-year clinical outcomes in atrial fibrillation after endoscopic ablation: a histologic analysis. *Ann Thorac Surg* 2020;109(1):69–76. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.05.055
4. Harada M., Nattel S. Implications of inflammation and fibrosis in atrial fibrillation pathophysiology. *Card Electrophysiol Clin* 2021;13(1):25–35. DOI: 10.1016/j.ccep.2020.11.002
5. Price M.J., Valderrábano M. Left atrial appendage closure to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130(2):202–12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009060

Опыт организации учебного процесса на кафедре патологической анатомии

Дивеева Г.Д., Мустафин Т.И.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ) является современным учреждением, в котором реализуется многоуровневая система медицинского образования. БГМУ занимает достойные позиции в мировых рейтингах, активно участвует в федеральной программе «Приоритет 2030». В вузе также налажено обучение иностранных студентов. Для них предоставляется возможность обучения с использованием языка-посредника (английского).

Учебный процесс предполагает изучение этиологии, морфогенеза, патогенеза, макро-, микроскопических проявлений, исхода, осложнений и причины смерти при органопатологии. Значительное внимание посвящено морфогенезу и патоморфозу тех или иных заболеваний. Учебный план специалитетов «Лечебное дело» и «Педиатрия» предполагает изучение клинической патологической анатомии отдельным циклом на IV курсе. Обучающиеся изучают организацию патологоанатомической службы в Российской Федерации, вопросы построения и оформления диагнозов. Значительное внимание уделено прижизненной морфологической диагностике, ятрогениям и врачебным ошибкам. Обучение завершается написанием протокола патологоанатомического вскрытия, медицинского свидетельства о смерти, заполнением направления и протокола прижизненного морфологического исследования.

Основная часть практических занятий проходит на базе кафедры патологической анатомии, располагающейся в отдельном здании на территории ГКБ № 21 г. Уфы. В ходе практических занятий преподаватель имеет возможность вместе с обучающимися перейти в биопсийный, аутопсийный залы, принять участие в аутопсии с последующим клинико-анатомическим анализом случая. Как было отмечено выше, одновременно осуществляемая нами учебная работа и работа патологоанатомического отделения улучшает качество подготовки обучающихся, предоставляя возможность предметного освоения патологической анатомии и клинической патологической анатомии. Некоторая часть практических занятий проходит на базе лаборатории морфологии Института фундаментальной медицины.

На практических занятиях контроль освоения материала обучающимися проводят в несколько этапов – текущий, рубежный и промежуточный. Согласно Положению о проведении текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся в БГМУ (Приложение № 7 к приказу ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России от 04.12.2018 г. № 209), студенты выполняют тестовые задания. При этом контрольное тестирование по определенной программе налажено в начале практического занятия в компьютерном классе. На всех этапах

практического занятия преподаватель ведет активную работу с участием обучающихся. Разбор материала проводят в виде опроса, собеседования, разбора ситуационных задач, анализа тематических докладов. На практических занятиях активно используют возможности музея кафедры, в котором представлены типичные и редкие экспонаты макропрепаратов. Преподаватель демонстрирует характерные изменения органа (органов) при тех или иных патологических процессах. В итоге обучающиеся визуально оценивают возникшие изменения, определяют клиническое значение патологического процесса. После разбора темы студенты приступают к изучению патологического процесса на светооптическом уровне. Затем следует зарисовка микропрепаратов в альбом с соответствующими обозначениями. На данном этапе обучающиеся активно используют атласы, а также разработанное приложение для мобильных устройств на платформе Android "General Pathology" (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023669543 от 15.09.2023). Под качеством зарисовки подразумевают не «художественную» ценность, а отраженную суть процесса, насколько достоверно обучающийся передал характерные микроскопические признаки патологических изменений. При этом, если обучающийся не счел важным зарисовку микропрепарата после изучения его на светооптическом уровне, не указал морфологические особенности или не смог объяснить структурно-функциональную единицу органа, патоморфологические изменения в рисунке, то данный раздел практического занятия считают неосвоенным и он подлежит отработке во внеаудиторное время. Критериями оценки были способность описать микропрепарат, количество и качество зарисованных микропрепаратов с обозначениями.

Рубежный контроль (контрольно-диагностическое занятие) освоения материала состоит из тестовых заданий, собеседования, приема практических навыков. К сдаче контрольно-диагностического занятия допускают обучающихся, не имеющих академической задолженности по пройденным темам. Знание практического материала оценивают по результатам ответа на макропрепараты, микропрепараты и решения ситуационной задачи. Работа обучающегося с макропрепаратами обусловлена необходимостью воспроизведения целостной картины патологического процесса, что составляет основу рубежного контроля. Теоретические знания оценивают при собеседовании, однако при выставлении оценки принимают во внимание насколько полно обучающийся смог раскрыть суть патологического процесса при ответе на ситуационную задачу, описании микро-, макропрепаратов. Оценки, полученные обучающимися на практических и контрольно-диагностических занятиях, учитывают при составлении семестрового и годового рейтингов. Нами признаны приоритетными оценки, полученные при сдаче контрольно-диагностических занятий (их доля при расчете рейтинга составляет 75 %). Последнее необходимо для мотивации обучающегося к своевременному и качественному выполнению условий контрольно-диагностических занятий.

Промежуточный контроль оценки освоенных знаний, умений и компетенций также проходит в 4 этапа. Первоначально обучающиеся проходят тестирование в компьютерном классе, затем выбирают экзаменационный билет, получают 2 микропрепарата и ситуационную задачу. В билетах и ситуационных задачах указываются осваиваемые профессиональные компетенции. При подборе экзаменационных микропрепаратов для обучающегося учитываются следующие критерии – необходимо, чтобы патологический процесс имел разную этиологию и локализацию (например, сочетания аденокарцинома толстой кишки + лимфоузел при болезни Ходжкина, печень при хроническом миелолейкозе + «мускатная» печень, бронхопневмония + флегмонозный аппендицит являются нежелательными). По такому же принципу для наиболее полного определения степени освоения обучающимся дисциплины подбираются вопросы в экзаменационном билете.

Таким образом, методика преподавания дисциплины при контактном и дистанционном форматах остается комплексной, единой, включающей разбор темы, освоение характерных морфологических изменений внутренних органов, зарисовку и обозначение микроскопических признаков патологического процесса. При комплексном подходе к образовательному процессу закладываются основы клинического мышления у обучающихся, закрепляются профессиональные компетенции будущего специалиста, что востребовано в системе здравоохранения.

Сложившиеся условия организации патологоанатомической службы

Забозлаев Ф.Г.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

Деятельность патологоанатомической службы РФ регламентируется Федеральным законодательством № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказами Минздрава России № 354н от 06.06.2013 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий», № 179н от 24.03.2016 «О правилах проведения патологоанатомических исследований», № 158н от 25.03.2019 «О внесении изменений в Правила проведения патологоанатомических исследований, утвержденные приказом МЗ от 24.03.2016 № 179н».

Вместе с тем, в ходе исполнения этих документов, естественно, возник ряд вопросов правоприменительной практики, требующих дальнейшего совершенствования законодательного и нормативного регулирования деятельности патологоанатомической службы, в частности это касается имеющихся неточностей, упущений и противоречий в названных документах.

Данные вопросы неоднократно обсуждались на рабочих совещаниях и Пленумах Российского общества патологоанатомов (X-2018 г.; XI-2019 г.; XII-2021 г.; XIII-2023 г.); на V и VI съездах Российского общества патологоанатомов (2017, 2022 гг.); Конгрессе Национальной медицинской палаты «Российское здравоохранение сегодня: проблемы и пути решения» (2017 г.), XVI–XVIII Ассамблеях «Здоровье Москвы» (2017–2019 гг.), на заседаниях Круглого стола Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ (26.03.2018; 17.05.2023) «Совершенствование законодательного регулирования деятельности патологоанатомической службы. Проблемы и пути решения».

Примером может служить исчезновение из новых приказов Минздрава РФ по патологоанатомической службе клиничко-анатомических конференций как важнейшего инструмента клиничко-экспертной работы. Статус комиссий по исследованию летальных исходов и клиничко-анатомических конференций в действующем законодательстве неоднозначен: отсутствуют упоминания о необходимости данных мероприятий как в ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г., так и в приказах Министерства здравоохранения.

Несовершенство существующей законодательной базы и изданных нормативных документов повлияло на исключение из профессионального стандарта «Врач-патологоанатом», принятого Министерством труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 131н, трудовой функции по контролю качества диагностики и лечения на основе клиничко-морфологических сопоставлений по материалам прижизненных патологоанатомических исследований и патологоанатомических вскрытий.

Штрафные санкции ФФОМС (приказ от 01.12.2010 № 230 в редакции от 22.02.2017 № 45 п. 3.14) за расхождение заключительного клиничко-анатомического диагнозов 2–3-й категорий, подтвержденные приказом Минздрава России от 19.03.2021 № 231н в редакции от 21.02.2022 № 100н п.3.10, при фактически отмененной нормативной базе с 2016 г. (приказ Минздрава России от 16.09.2016 № 708) практически свели к нулю функцию внутреннего контроля качества медицинской помощи патологоанатомической службой. Из-за этого искажается статистическая отчетность и органы управления здравоохранением не получают объективной информации о причинах смертности населения.

Имеются прямые противоречия между ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и некоторыми положениями приказа Минздрава РФ № 354н от 06.06.2013 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий». Так, выделение в приказе Минздрава РФ № 354н первой категории вскрытия – «макроскопическое исследование без проведения гистологического исследования» – противоречит п. 4 статьи 67 ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и п. 16 самого приказа Минздрава РФ № 354н от 06.06.2013 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий», согласно которым гистологическое исследование при проведении патологоанатомического вскрытия является неотъемлемой частью диагностического процесса. Учетная форма № 013-1/у (приложение 3 приказа Минздрава РФ № 354н от 06.06.2013) является поверхностным документом, не отражающим специфику и методологические возможности патологической анатомии детского возраста и не учитывающим современные клиничко-патологические потребности в квалифицированном патологоанатомическом исследовании плодов, мертворожденных и умерших новорожденных.

Из-за редакционных неточностей формулировки в п. 3 (подпункт 1) статьи 67 ФЗ 323 патологоанатомам ошибочно вменяется в обязанность производить патологоанатомические вскрытия в случаях «подозрения на насильственную смерть», в то время как в этих случаях патологоанатомическое вскрытие категорически запрещено, а тело умершего следует передавать только на судебно-медицинское исследование (экспертизу). Из-за неточностей в подпункте 5а той же статьи 67 исключена обязанность проведения патологоанатомических вскрытий при послеоперационной летальности.

Во многом вследствие этого нерешенные организационные проблемы и ошибочные управленческие решения последних лет привели к кризисной ситуации в работе патологоанатомической службы, особенно ее первичного звена. Работа врача-патологоанатома в условиях действующей законодательной базы и нормативных документов неэффективна, ведет к быстрому профессиональному выгоранию и падению профессионального уровня.

Средняя суммарная нагрузка в расчете на одного врача-патологоанатома составила 4,60 ставочных нормы, а средняя суммарная нагрузка в расчете на одного среднего медицинского работника составила 3,85 ставочных нормы в 2022 г. – из отраслевого статистического исследования за 2022 г. «Состояние и основные задачи развития патологоанатомической службы Российской Федерации» (в целом по стране не хватает 2825 врачей-патологоанатомов и 2163 лаборанта – с учетом коэффициента совместительства 2,5). Какое качество патологоанатомических исследований возможно при таком нормировании труда? В результате понятие патологоанатомической службы терминологически утратило право на существование в нормативных документах, сама служба отличается острым дефицитом и низкой квалификацией кадров и крайне неоднородно оснащена (средний показатель оснащенности 43,5 – из отраслевого статистического исследования за 2022 г.).

Однако, как и в 2018 г. в письме стат-секретаря – заместителя Министра Минздрава РФ от 19.03.2018 № 17-2/10/7-359 отмечено, что «предложений по внесению изменений в указанные нормативные правовые акты в сфере охраны здоровья [в Минздрав РФ] не поступало», так и в 2023–2024 гг. в ответных письмах в Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации и в Российское общество патологоанатомов от 07.12.2023 № 13-2/1174 (заместителя директора Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения) указано об отсутствии необходимости внесения изменений в Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в части 67 и 68 статей, а также об отсутствии необходимости актуализации приказов Минздрава России № 354н от 06.06.2013 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий», № 179н от 24.03.2016 «О правилах проведения патологоанатомических исследований», указывая о постоянной и систематической работе по совершенствованию деятельности патологоанатомической службы.

Внесение поправок в Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также актуализация вышеназванных приказов Минздрава России, направленные именно на совершенствование деятельности патологоанатомической службы РФ, позволят выполнить Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года в части II «Состояние национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан» п. 18 и в части IV «Цели, основные задачи и приоритетные направления развития здравоохранения в Российской Федерации» п. 27, а также Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года».

Участие патологоанатомической службы в государственной программе Российской Федерации и национальном проекте по развитию здравоохранения до 2030 г.

Забозлаев Ф.Г.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

Работа, проводимая врачами-патологоанатомами по прижизненной и посмертной патологоанатомической диагностике, изучению этиологии, патогенеза и танатогенеза болезней, способствует оценке качества лечения, выявлению дефектов в обследовании больных на догоспитальном этапе, в стационаре и при диспансерном наблюдении. В соответствии со стратегическими приоритетами в сфере реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (в редакции 01.04.2024), определена ведущая диагностическая роль патологоанатомической службы в борьбе с онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями. Болезни системы кровообращения, онкологические заболевания по-прежнему остаются главными причинами смертности населения и закономерно имеют наибольший потенциальный вклад в значение показателя ожидаемой продолжительности жизни. В целях повышения уровня ранней выявляемости онкологических заболеваний и доступности медицинской помощи по профилю «онкология» осуществляется организация централизованной патологоанатомической диагностики биопсийного материала в областных онкологических диспансерах, полученного из региональных центров амбулаторной онкологической помощи.

В связи с сохраняющейся угрозой распространения инфекционных заболеваний, «возвращением старых» инфекций особое внимание уделяется мерам их патологоанатомической диагностики с применением современных инновационных методов исследования. Патологоанатомическая служба детского возраста имеет большое значение в решении многих организационно-методических, статистических и диагностических задач, при оказании медицинской помощи роженицам и новорожденным.

Это позволяет принять адекватные государственные меры по обеспечению демографической безопасности, сформировать государственные социальные стандарты в области здравоохранения.

Важным направлением в развитии кадрового потенциала остается применение широкого спектра мер социальной поддержки медицинских работников, в том числе имеющих материальный характер. Отдельное место занимает реализация программы «Земский доктор». Однако данные меры довольно редко и порой в недостаточном виде распространяются как на практикующих врачей-патологоанатомов, так и на средний медицинский персонал.

Приоритетным направлением является развитие телемедицинских технологий. Важную роль в улучшении качества оказываемой медицинской помощи играет цифровизация в здравоохранении, в том числе в патологоанатомических исследованиях.

Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2024 г. № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» определены национальные цели развития Российской Федерации на данный период, в числе которых «Сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей», «Устойчивая и динамичная экономика», «Технологическое лидерство», «Цифровая трансформация государственного и муниципального управления, экономики и социальной сферы». Решение указанных задач патологоанатомической службой будет способствовать достижению национальных целей развития Российской Федерации к 2030 г.

Нормативно-правовой вакуум в клинко-экспертной работе от правил сопоставления диагнозов до проведения клинко-анатомических конференций

Зайратьянц О.В.

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

Экспертиза качества медицинской помощи по результатам патологоанатомических/судебно-медицинских вскрытий не теряет актуальности, несмотря на внедрение в медицинскую практику новейших высокоточных методов прижизненной диагностики заболеваний. Высказывается мнение о том, что на фоне развития прижизненной диагностики причина смерти часто уже известна и значимость аутопсий в настоящее время уже не столь высока [1]. Однако расхождения между заключительными клиническими диагнозами и результатами аутопсии сохраняются, что по-прежнему позволяет считать аутопсию важнейшим источником верификации причины смерти, не говоря уже о ее роли в медицинском образовании и научных исследованиях [2]. В среднем в европейских странах показатель расхождения диагнозов находится в пределах 10–40 %, причем частота ошибочного клинического диагноза, который мог повлиять на тактику лечения и выживание больного (I класс расхождений диагнозов по международной системе Гольдмана), составляет 2,4–10,7 % [2, 3]. Так, в стационарах Берлина за период с 1988 по 2008 гг. процент расхождений диагнозов I и II классов по системе Гольдмана снизился с 43,4 до 27,1 %, но с учетом коморбидных и сопутствующих заболеваний наоборот вырос с 16,4 до 33,0 % [4]. В крупных клиниках США расхождения диагноза I класса составляют 9,9–16 % [5].

Важной задачей является разработка и внедрение единых правил сопоставления (сличения) заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов. В настоящее время в нормативно-правовых документах фигурирует только требование установления расхождения диагнозов и дефектов оказания медицинской помощи, причем по результатам патологоанатомических вскрытий (но не судебно-медицинских, если такая задача не поставлена правоохранительными органами). При этом, что считать расхождением диагнозов, как его квалифицировать (по категории, причинам) и какова роль врачей-патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов и врачебных подкомиссий по изучению летальных исходов медицинских организаций, нормативными документами Минздрава России не регламентировано, а различные рекомендации противоречивы. Методические рекомендации по сопоставлению заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов Минздрава России, подготовленные в 2019 г. Российским обществом патологоанатомов и Ассоциацией судебно-медицинских экспертов, как и ранее подготовленные в 2006 г. Российским обществом патологоанатомов и утвержденные Росздравнадзором стандарты патологоанатомической службы, не были поддержаны Минздравом России и внедрены в практику. В то же время Фонд обязательного медицинского страхования (ФОМС) в своих приказах ввел штрафные санкции для медицинских организаций при расхождении диагнозов II и III категорий, ссылаясь на стандарты Росздравнадзора от 2006 г. В результате юридически не регламентированные и крайне субъективные причины (а для II категории расхождений – противоречащие ее определению) стали поводом для санкций ФОМС, причем превышающих по величине штрафа даже отказ от проведения аутопсии в нарушении статьи 67 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Другим итогом нормативно-правового вакуума этих аспектов клинко-экспертной работы стала субъективность статистики показателей расхождений диагнозов и их причин, не отражающих реальное положение дел и уже много лет являющаяся предметом обсуждения на самом разном уровне, вплоть до Комитета по охране здоровья Государственной Думы (2018 г.).

Правила сопоставления диагнозов, традиционно применяемые в России, отличаются от международных (системы Гольдмана и ее модификаций). Важно провести сравнительный анализ этих правил и систем для выбора наиболее объективных и легко воспроизводимых в практической работе. Субъективность ряда положений этих правил затрудняет включение их в нормативную базу, а существенные различия между ними не позволяют сравнивать полученные показатели в России и за рубежом. Требуется подготовить и утвердить нормативные документы, регламентирующие правила и порядок сопоставления заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов; роль врачей-патологоанатомов,

судебно-медицинских экспертов и врачебных подкомиссий по изучению летальных исходов медицинских организаций в проведении клинико-экспертной работы. Особенно актуален также вопрос о возврате в нормативно-правовое поле клинико-анатомических конференций, задачи которых отличаются от клинико-экспертных комиссий и которые полностью «выпали» из нормативно-правовой базы.

Литература

1. Beardmore S., Adeley J., Brookes A. et al. Impact of changing from autopsy to post-mortem CT in an entire HM Coroner region due to a shortage of available pathologists. *Clin Radiol* 2023;78(11):797–803. DOI: 10.1016/j.crad.2023.08.001
2. Goldman L., Sayson R., Robbins S. et al. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med* 1983;308(17):1000–5.
3. Wittekind C., Gradistanac T. Post-Mortem Examination as a Quality Improvement Instrument. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(39):653–8. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0653
4. Marshall H.S., Milikowski C. Comparison of clinical diagnoses and autopsy findings: six-year retrospective study. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(9):1262–6. DOI: 10.5858/arpa.2016-0488-OA
5. Early C.A., Gilliland M.G.F., Kelly K.L. et al. Autopsy standardized mortality review: a pilot study offering a methodology for improved patient outcomes. *Acad Pathol* 2019;6:2374289519826281. DOI: 10.1177/2374289519826281

Ревизия учения о диагнозе в новых нормативных документах, рекомендациях и на практике

Зайратьянец О.В.

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

В 2024 г. исполняется 126 лет учению о диагнозе – признанному в мире отечественному достижению в медицине и здравоохранении, которое, наряду с учением Н.А. Семашко о первопричинах болезней, легло в основу международной классификации болезней (МКБ). Родоначальником учения о диагнозе по праву считается великий российский терапевт Г.А. Захарьин (1829–1897 гг.), который впервые ввел в практику понятие «главная» и «второстепенные» болезни, рубрифицировав таким образом диагнозы. Основной вклад в учение о диагнозе внесли в середине XX века отечественные патологоанатомы Г.Г. Автандилов, И.В. Давыдовский, А.И. Струков, А.М. Вихерт, А.В. Смольяников, Д.С. Саркисов, В.В. Серов, О.К. Хмельницкий, Н.К. Пермьяков и др. В результате впервые в истории мировой медицины Приказом МЗ СССР от 03.01.1952 № 4 были внедрены в практику 3 рубрики диагноза (основное заболевание, осложнения и сопутствующие заболевания). В последующем, к 1971 г., в основном благодаря работам Г.Г. Автандилова, А.В. Смольяникова и О.К. Хмельницкого к этим рубрикам добавились коморбидные заболевания – конкурирующие, сочетанные и фоновые (одновременно с аналогичным предложением американского терапевта из Йельского университета А.Р. Feinstein, который считается основоположником учения о коморбидности). Ряд положений о правилах формулировки диагноза к 2011 г. (например, о «комбинированном основном заболевании», «полипатиях») вошел в противоречие с требованиями современной статистики, ВОЗ, МКБ и статьи 2 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». В результате многолетних междисциплинарных дискуссий по инициативе руководства Российского общества патологоанатомов с участием Минздрава России были согласованы современные правила формулировки диагноза, утвержденные профильной комиссией по патологической анатомии Минздрава России в 2015 г. и нашедшие отражение в рекомендациях Российского общества патологоанатомов. Как итог в 2019 г. Минздравом России были утверждены методические рекомендации по сопоставлению заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов Минздрава России, подготовленные Российским обществом патологоанатомов и Ассоциацией судебно-медицинских экспертов. В них впервые Минздравом России были согласованы современные рубрики клинического, патологоанатомического или судебно-медицинского диагноза: основное заболевание, коморбидные заболевания (конкурирующие, сочетанные, фоновые – при наличии), осложнения основного (и коморбидных – при наличии) заболевания, реанимационные мероприятия и интенсивная терапия (подрубрика, при наличии), сопутствующие заболевания. Такое оформление диагноза прошло проверку на практике, позволяет наиболее объективно отразить персонифицированный «портрет» больного

(умершего), полностью соответствует требованиям статистики, позволяет использовать цифровые технологии, отвечает нормативно-правовой базе и рекомендациям ВОЗ. Подробно современные правила формулировки диагнозов изложены в руководстве, подготовленном в 2023 г. Российским обществом патологоанатомов и Ассоциацией судебно-медицинских экспертов.

Однако в методических рекомендациях статистиков, начиная с 2011 г. и до последних, изданных в 2022 г. и рекомендуемых письмами Минздрава России для практического использования, сохраняется иной подход. Из перечня коморбидных заболеваний, без убедительных причин, исключены сочетанные заболевания (предложенные еще О.К. Хмельницким в 1971 г.), а рубрику с конкурирующими и фоновыми заболеваниями рекомендовано указывать после рубрики осложнений основного заболевания. В результате утрачивается логика диагноза, например во многих случаях теряется неразрывная связь многих осложнений как с основным, так и с коморбидными заболеваниями; исключается возможность указания в диагнозе их осложнений; отсутствует важная в юридическом плане подрубрика «реанимационные мероприятия и интенсивная терапия».

Внедрение цифровых технологий добавило новые проблемы: появились абсурдные термины «основной диагноз», «осложнения основного диагноза», рубрики диагноза либо вернулись к трем базовым от 1952 г., либо стали соответствовать рекомендациям статистиков. В электронном реестре нормативно-справочной информации Минздрава России (<https://nsi.rosminzdrav.ru/#!/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1077>) вместо термина «рубрики» диагноза появилось бессмысленное понятие «виды нозологических единиц диагноза», включая «осложнения сопутствующих заболеваний».

Проблема усугубляется также многочисленными изданными за последние годы рекомендациями по формулировке диагнозов, подготовленными различными клиническими профессиональными ассоциациями, наличием в библиотеке врача многих устаревших рекомендаций и руководств, изданных до 2019 г. В результате врачи, в том числе патологоанатомы, оказываются дезориентированы, причем нередко реализуют на практике собственные представления о структуре и правилах оформления диагнозов. Определенное значение имеет и экономическое давление на формулировку диагноза, особенно оформление основного заболевания. Как итог анализ, например патологоанатомических диагнозов (не говоря уже о клинических), оформленных за последние годы, демонстрирует, что подавляющее большинство из них не соответствует рекомендациям ни Российского общества патологоанатомов, ни статистиков.

Своего пика ревизия отечественного учения о диагнозе достигла в Приказе Минздрава России от 05.08.2022 № 530н (вступил в силу с 01.03.2023, переход на новые формы до 2025 г.) «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях...». В отличие от рекомендаций, это нормативный документ, который с 2025 г. утверждает следующие «строки» (рубрики) диагноза и их порядок: 1) основное заболевание, 2) осложнения основного заболевания, 3) внешняя причина при травмах, отравлениях, 4) сопутствующие заболевания, 5) дополнительные сведения о заболевании. В строке (рубрике) «дополнительные сведения о заболевании» при необходимости указываются дополнительные сведения о диагнозе (при наличии), в том числе сведения о сочетанных, конкурирующих и фоновых заболеваниях, а в случае злокачественного новообразования, код классификации по TNM, стадия онкологического заболевания». Фактически произошел возврат к приказу МЗ СССР от 1952 г. с необоснованными и некорректными дополнениями в виде пп. 3 и 5, причем структура диагноза не соответствует действующим рекомендациям Минздрава России, статистиков, Российского общества патологоанатомов и Ассоциации судебно-медицинских экспертов.

Не вызывает сомнения, что внедрение таких правил формулировки диагноза нанесет ущерб качеству оказания медицинской помощи, приведет к искажению статистики заболеваемости и смертности населения, затруднит дальнейшее внедрение цифровых технологий и искусственного интеллекта в здравоохранение. Необходим междисциплинарный консенсус, который стал бы основой для экстренного принятия единых и современных нормативно-правовых документов по формулировке диагноза.

Иммуногистохимические особенности плаценты у беременных женщин при COVID-19 с критическим поражением легких

Казачков Е.Л., Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Холопова А.Ю., Алиева А.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Цель. Определить уровень экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1 α) в плацентах при COVID-19 и критическом поражении легких (КПЛ) в сравнительном аспекте.

Материалы и методы. Проведено иммуногистохимическое изучение уровня AIF и HIF-1 α в плацентах женщин с COVID-19. 1-я группа – плаценты 25 женщин с COVID-19 и КПЛ (более 75 % КТ-4), 2-я – плаценты 25 пациенток с COVID-19 и поражением легких 25–50 % (КТ-2). У пациенток 1-й группы уровень экспрессии AIF был выше аналогичного параметра в плацентах женщин 2-й группы ($p = 0,000$), что могло свидетельствовать об энергетическом дефиците клеток цито- и синцитиотрофобласта, обусловленном тяжестью состояния женщин с КПЛ. Напротив, уровень экспрессии HIF-1 α в структурах плацент женщин 1-й группы оказался более чем в 2 раза ниже, чем в плацентах пациенток 2-й группы ($p = 0,000$). Это согласуется с мнением других авторов о возможной роли гипоксии в качестве триггера подавления функциональной полноценности митохондрий и активации апоптоза [1]. Формирующийся дисбаланс про- и антиапоптотических факторов запускает механизмы повреждения ДНК. По данным литературы, повышенная экспрессия HIF-1 α свидетельствует об усилении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на активацию ядерных факторов транскрипции при гипоксии [2]. Кроме того, показано, что при длительной высокой экспрессии HIF-1 α формируются изменения дифференцировки плаценты, что потенцирует нарушение процессов ветвления и ремоделирования спиральных артерий этого органа [3]. По нашим данным, при КПЛ, напротив, имеет место статически значимо менее выраженное гипоксическое повреждение плаценты, что может быть обусловлено своевременным родоразрешением пациенток с COVID-19 и КПЛ, что предупредило тяжелые гипоксические изменения в плаценте этих беременных.

Выводы. Таким образом, наше исследование показало разнонаправленность накопления AIF и HIF-1 α в структурах плаценты женщин с COVID-19 и поражением легких различной распространенности.

Литература

1. Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Имплантационная несостоятельность эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом. Клиническая и экспериментальная морфология 2023;12(1):24–33.
2. Большакова М.В., Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г. и др. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия-индуцируемого фактора (HIF). Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга 2019;(1):19–24.
3. Albers R.E., Kaufman M.R., Natale B.V. et al. trophoblast-specific expression of hif-1 α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction. Sci Rep 2019;9(1):2742.

Современные тренды морфологического изучения патологии сердца

Кактурский Л.В.¹, Мишнев О.Д.²

¹НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.П. Пирогова», г. Москва

В последние годы достигнут существенный прогресс в изучении патологии сердца. Во многом это связано с общей тенденцией углубленного исследования морфологического субстрата болезней на тонких структурных уровнях, а именно по пути интеграции клеточной морфологии с клеточной биологией, молекулярной медициной и медицинской генетикой. Беглый запрос публикаций в системе PubMed по ключевым словам «молекулярный» и «патология» сразу выдает ссылки на более 100 тыс. статей, из них 1613 – только за один 2022 г. [1]. Благодаря этому в изучении кардиопатологии отмечен ряд существенных достижений, углубляющих и в чем-то модифицирующих существующие устоявшиеся представления.

Один из главных трендов в кардиопатологии касается представлений об инфаркте миокарда. Уже прочно вошел в клиническую и патологоанатомическую практику 3-й международный пересмотр классификации инфаркта с выделением 5 основных его типов. Наибольшее внимание привлекает 1-й тип, при котором главным критерием его выделения, признанным и клиницистами, и патологоанатомами, является деструкция нестабильной атеросклеротической бляшки коронарных артерий. Разработаны четкие клинко-морфологические критерии идентификации деструктивной бляшки, и требования ее морфологического подтверждения становятся обязательными. Что касается 2-го типа инфаркта миокарда, то его критерии также достаточно четко определены, чего нельзя сказать о 3-м типе. Следует обратить внимание на не совсем правильную тенденцию расширения границ инфаркта миокарда 3-го типа, что иногда делается в угоду улучшению статистических показателей. В 4-м пересмотре международной классификации справедливо указано на необходимость выделения из категории инфарктов миокарда так называемых некоронарогенных повреждений и некрозов миокарда, возникающих на почве метаболических, электролитных, токсических нарушений, а также хирургических манипуляций [2]. Здесь клиницисты разработали достаточно четкие критерии, на которые следует опираться морфологам в процессе клинко-анатомических сопоставлений, так как чисто морфологические критерии без привлечения клинко-лабораторных данных недостаточно убедительны.

Следует позитивно расценить выделение острого коронарного синдрома (ОКС) как отдельной острой формы ИБС, так как это нацеливает на поиски ранних ишемических изменений миокарда в рамках нестабильной стенокардии. Однако вопрос о нозологической самостоятельности ОКС пока остается открытым. Есть тенденция поглощения ОКС инфарктом миокарда в ишемической стадии под шифром МКБ-10 I21. Наряду с этим, ОКС часто выступает в роли острой коронарной смерти под рубрикой I24.8. В любом случае в патологоанатомическом диагнозе ОКС в настоящее время не принято употреблять, хотя он достаточно широко используется клиницистами. В ноябре 2018 г. Российский национальный конгресс кардиологов предложил включить в понятие ОКС все острые формы ИБС, включая нестабильную стенокардию, внезапную коронарную смерть, инфаркт миокарда, т. е. идентифицировать ОКС как групповое понятие, а не как нозологию. Вышеназванное показывает, что консенсусные позиции в отношении ОКС еще не до конца определены.

Несомненно, прогрессивным является выделение самостоятельной формы инфаркта миокарда без атеросклеротической обструкции коронарных артерий – MINOCA (Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries). Он имеет целый ряд клинко-морфологических особенностей, что служит предметом специального рассмотрения и расценивается как разновидность инфаркта миокарда 2-го типа.

Важным трендом в изучении кардиопатологии является раскрытие тонких структурно-функциональных механизмов аритмий сердца. В этой области достигнут определенный существенный прогресс, касающийся наиболее опасных форм аритмий – фибрилляции желудочков и фибрилляции предсердий. Установлено, что триггерным (пусковым) механизмом фибрилляции желудочков является реперфузия ишемизированного миокарда, причем речь идет о глубокой, необратимой ишемии, при которой в поврежденном миокарде накапливаются аритмогенные субстанции (лизофосфолипиды, свободные жирные кислоты, перекисные радикалы, цАМФ и др.). Реперфузия вымывает в кровоток эти субстанции, провоцируя электрическую нестабильность миокарда. Важным фоном для возникновения фибрилляции является наследственно обусловленный дисбаланс белков клеточной адгезии (кадгеринов, коннексинов, десминов и др.) во вставочных дисках кардиомиоцитов, сопровождающийся деструкцией дисков с нарушением прохождения через них электрического импульса с исходом в результате в электрическую нестабильность миокарда. В фибрилляции предсердий кроме того важную роль играет дисбаланс белков клеточной адгезии эндотелиоцитов VCAM-1 и ICAM-1 в ушках, способствующий пристеночному тромбообразованию.

Во взглядах на хронические формы ИБС тоже имеются определенные изменения. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, по-другому атеросклеротический кардиосклероз (код МКБ-10 I25.1), длительное время доминировал в статистических отчетах патологоанатомической службы в нашей стране, зашкаливая все допустимые пределы. Здесь мы были впереди планеты всей. В соответствии с международными рекомендациями и достижениями в изучении ИБС было решено не использовать этот диагноз в посмертной диагностике, он допустим только для прижизненных состояний. При летальном исходе в случаях диффузного мелкоочагового кардиосклероза под маской этой патологии могут скрываться два состояния. Либо это острая коронарная смерть, которую патологоанатомы часто недооценивают и упускают из виду из-за трудностей ее посмертной

диагностики, либо это ишемическая кардиомиопатия с обязательными для нее известными клинико-морфологическими признаками хронической декомпенсации сердца. И то, и другое состояние необходимо объективно подтверждать результатами вскрытия. Для ишемической кардиомиопатии характерно ремоделирование сердца с дилатацией полостей за счет фиброза миокарда, который приводит к снижению сердечной функции, аритмии и возможному нарушению проводящей системы сердца [3].

Еще одной тенденцией в изучении патологии сердца является расширение спектра кардиомиопатий. В дополнение к известным формам первичных и вторичных кардиомиопатий появились такие формы, как некомпактный миокард (губчатая кардиомиопатия), стрессорная кардиомиопатия (синдром Такоцубо). Интерес к синдрому Такоцубо, который раньше считался достаточно редким основанием для летального исхода, увеличился в связи с тем, что роль его в структуре кардиальной смертности оказалась достаточно существенной и была недооценена лишь из-за того, что случаи смерти при синдроме Такоцубо ошибочно расценивались как смерть от острого коронарного синдрома. В последние годы чаще стали появляться публикации о существовании сочетанных форм кардиомиопатий, которые обозначают как их конвергенцию [4]. Кроме того, значительно расширился спектр медико-генетических данных, объясняющих наследственную природу большинства кардиомиопатий.

На основе глубокой разработки патогенетических механизмов кардиальной патологии предлагаются новые методы лечебных воздействий таргетной терапии, направленной непосредственно на конкретные клеточные и субклеточные структуры. В частности, при разных формах ИБС у больных получен положительный эффект паракринного воздействия на кардиомиоциты при использовании клеточной терапии стволовыми клетками с помощью экзосом [5]. Описан новый способ протекции кардиомиоцитов путем блокирования процесса ферроптоза, новой разновидности клеточной гибели, отличной от апоптоза и обычного некроза. Ферроптоз возникает в результате разрушения гема гемоксигеназой-1, вследствие чего высвобождается свободное железо в кардиомиоцитах, активирующее перекисное окисление липидов. Путем хелатирования ионов железа удается заблокировать этот процесс и предотвращать гибель кардиомиоцитов при доксорубициновой кардиомиопатии [6]. Обсуждаются возможности внедрения в клиническую практику, в том числе в кардиологическую, экспериментальных результатов внутриклеточной трансплантации изолированных интактных митохондрий с целью восстановления популяции поврежденных митохондрий в кардиомиоцитах и восстановления функции сердца, в частности при инфаркте миокарда [7].

Литература

1. Brundel B.J.J.M., Ai X., Hills M.T. et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):21. DOI: 10.1038/s41572-022-00347-9
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF). Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
3. Bhandari B., Quintanilla Rodriguez B.S., Masood W. Ischemic cardiomyopathy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537301/>
4. Mendpara V., Endreddy J.K.R., Gajula S. et al. Overlapping phenotypes of alcoholic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction: a case report and discussion of converging cardiomyopathies. *Cureus* 2023;15(11):e48220. DOI: 10.7759/cureus.48220
5. Zhang Z., Zou Y., Song C. et al. Advances in the study of exosomes in cardiovascular diseases. *J Adv Res* 2023;52090-1232(23)00402-2. DOI: 10.1016/j.jare.2023
6. Fang X., Wang H., Han D. et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(7):2672–80. DOI: 10.1073/pnas.1821022116
7. Hosseinian S., Ali Pour P., Kheradvar A. Prospects of mitochondrial transplantation in clinical medicine: Aspirations and challenges. *Mitochondrion* 2022;65:33–44. DOI: 10.1016/j.mito.2022.04.006

Характеристика летальных исходов маловесных и недоношенных детей в Удмуртской Республике

Калекулина О.В., Кузнецов А.С.

БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро Минздрава Удмуртской Республики», г. Ижевск

Актуальность. Вопрос снижения младенческой смертности всегда актуален, в связи с чем большое значение приобретают вопросы выхаживания недоношенных и маловесных детей в условиях перинатального центра, изучение вопросов акушерской и соматической патологии у женщин во время беременности, приводящих к нарушениям в системе мать–плацента–плод, в частности к хронической плацентарной недостаточности. Оценка причин смерти маловесных и недоношенных детей позволяет получить информацию для неонатологов с целью разработки мероприятий по увеличению продолжительности жизни таких детей.

Цель. Провести анализ летальных исходов маловесных недоношенных детей в перинатальном центре Удмуртии за 2 года – 2013 и 2023 гг.

Материалы и методы. В работу включены 36 протоколов вскрытия недоношенных и маловесных детей, родившихся живыми: в 2013 г. – 26 детей и в 2023 г. – 10 детей. При сравнении этих показателей оказалось, что за 10 лет младенческая смертность в перинатальном центре сократилась с 6,9 до 2,4 ‰.

Причинами досрочного родоразрешения послужили преэклампсия тяжелой степени, преждевременный разрыв плодных оболочек, предлежание или отслойка плаценты, прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода, преждевременные роды, а в 2013 г. – еще и прерывание беременности по поводу врожденных пороков развития. Кесарево сечение произведено у 16 женщин в 2013 г. и у 7 женщин в 2023 г.

Результаты. Продолжительность жизни детей в эти годы оказалась различной. Так, в 2013 г. до 6 сут прожили 15 (57,7 %) детей, до 28 сут – 8 (30,7 %), и лишь 3 (11,5 %) дожили до 2 мес. Другие показатели оказались в 2023 г.: до 6 сут дожили 4 (40,0 %) ребенка, до 28 сут – 6 (60,0 %). Судя по этим данным, медицинские мероприятия в перинатальном центре привели к увеличению продолжительности жизни недоношенных и маловесных детей.

Среди причин смерти детей в эти периоды существенной разницы не отмечалось. На первый план вышли перинатальные болезни – тяжелая асфиксия при рождении, внутриутробная инфекция, сепсис новорожденного и др. Второе место занимали болезни органов дыхания – врожденная пневмония, синдром дыхательного расстройства. Другие причины смерти – болезни нервной системы (аноксическое поражение головного мозга) и врожденные anomalies (центральной нервной системы, сердца, почек и др.) встречались реже и преобладали в 2013 г.

Среди серьезных осложнений основного заболевания в эти периоды чаще всего встречались массивные субэпендимарные кровоизлияния с прорывом в желудочки мозга. Практически у всех детей диагностирована отягчающая фоновая патология, часто в сочетании между собой: недоношенность, врожденная гипотрофия, врожденные пороки развития, внутриутробная неуточненная инфекция. Многоплодная беременность в 2023 г. встречалась чаще.

У женщин диагностированы различные патологические процессы, часто сочетающиеся между собой: инфекции, передающиеся половым путем (специфические и неспецифические), экстрагенитальная патология (артериальная гипертония, сахарный диабет), гепатит С, ВИЧ-инфекция, туберкулез, вредные привычки, фибромиома матки.

При морфологическом исследовании плацент выявлены патологические процессы, как правило, сочетающиеся друг с другом: гематогенная инфекция высокой и средней степени выраженности, бактериальная инфекция (плацентарная и пуповинная стадии) высокой и средней степени выраженности, хроническая плацентарная недостаточность высокой и средней степени выраженности, острая плацентарная недостаточность высокой и средней степени выраженности, причем, последняя встречалась в единичных наблюдениях.

Особое внимание мы уделили ятрогенной патологии, которая регистрировалась в большом количестве наблюдений. Среди этой патологии были обнаружены эндофлебит и эндоартериит после катетеризации пупочных сосудов, низкое стояние катетера, очаговая альвеолярная эмфизема с разрывом перегородок, серозный медиастинит. Кроме этого, встречалась и более тяжелая патология – гемо- и пневмоторакс, гемоперикард,

внутрибольничная инфекция, очаговые некрозы ткани легких, прободение стенки пупочной вены при катетеризации. Наличие тяжелой ятрогенной патологии происходит по причине выраженной недоношенности и незрелости плодов. Количество ятрогений значительно снизилось в 2023 г., что свидетельствует о растущих профессиональных навыках медперсонала.

Выводы. Приведенные данные показывают, что младенческая смертность в перинатальном центре за 10 лет снизилась в 2,5 раза, что безусловно связано с развитием медицинских технологий и приводит к прогрессивному увеличению продолжительности жизни недоношенных и маловесных детей. Однако причинами смерти по-прежнему являются респираторно-кардиовакулярная патология и ишемическо-геморрагические поражения центральной нервной системы, возникающие вследствие выраженной морфофункциональной незрелости детей, которая, в свою очередь, является результатом плацентарной недостаточности из-за патологии матери. В большинстве случаев это были инфекции, передающиеся половым путем, несколько реже – экстрагенитальная патология. Тяжелая преэклампсия, родовое отхождение околоплодных вод, преждевременная отслойка плаценты в большинстве случаев по-прежнему приводят к необходимости проведения родоразрешения кесаревым сечением. Морфологическая характеристика плацент в эти периоды изменилась незначительно. Однако в последние годы стала преобладать восходящая бактериальная инфекция. Следует подчеркнуть, что высокая и средняя степень хронической плацентарной недостаточности регистрируется в большинстве плацент на протяжении 10 лет.

Роль патологоанатома и значение правил формулировки диагноза в экспертной оценке дефектов оказания медицинской помощи при расследовании «врачебных» дел

Каниболоцкий А.А., Седнева О.А.

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва

ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ», г. Москва

ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы ДЗМ», г. Москва

Патологоанатомический диагноз имеет важное значение с позиций решения юридических вопросов и, прежде всего, вопросов, связанных с ятрогенными патологическими процессами, причинами, приведшими к их развитию, а в случае дефектов оказания медицинской помощи – в установлении причинно-следственной связи дефектов и смерти пациента.

Нередки случаи возбуждения правоохранительными органами проверок, уголовных и гражданских дел на основании заявлений родственников пациента, инициированных неаккуратной оценкой действий лечащего врача его же коллегами, выданным свидетельством о смерти пациента, где в графе «основное заболевание» указан ятрогенный патологический процесс. В связи с этим, от каждого патологоанатома требуются не только профессиональные навыки в умении установить патологический процесс, приведший к неблагоприятному исходу лечения, но и умение анализировать причины ятрогенных патологических процессов и роль в их развитии дефектов медицинской помощи (при их наличии), заболеваний, по поводу которых проводилось лечение и (или) обследование, примененных лечебно-диагностических методик, индивидуальных особенностей организма на медицинские манипуляции. И только на основании такого комплексного врачебного анализа подходить к формулировке патологоанатомического диагноза и определять, в какой рубрике патологоанатомического диагноза разместить ятрогенный патологический процесс.

Знание основных принципов формулирования патологоанатомического диагноза при ятрогенных патологических процессах важно в оценке качества медицинской помощи, определении причинной связи между дефектом медицинской помощи и наступлением смерти пациента.

Основные правила формулировки заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов, оформления медицинского свидетельства о смерти, кодирования причин смерти при ятрогенных патологических процессах в соответствии с требованиями МКБ-10 даны в ряде работ, опубликованных за последние 20 лет [1–4].

В соответствии с указанными рекомендациями, ятрогенные патологические состояния, заболевания могут, в зависимости от их роли в танатогенезе, быть указаны в любых рубриках диагноза.

Основное заболевание – если ятрогенный патологический процесс возник при клинико-морфологически доказанных передозировке, неправильном назначении лекарственного средства, дефектах на этапе диагностики или лечения, в случаях смерти от анафилактического шока, во время наркоза и анестезии, в результате проведения профилактических медицинских мероприятий, в результате косметологических медицинских мероприятий. Заболевание или травма, по поводу которых проводились медицинские мероприятия, вызвавшие ятрогенный патологический процесс, указываются либо как фоновое заболевание, либо после записи проявления ятрогенного патологического процесса и вида медицинского вмешательства в рубрике «Основное заболевание». Само медицинское вмешательство не может быть указано в диагнозе вместо ятрогенного патологического процесса. Следует представить именно патологический процесс, вызванный данным вмешательством.

Осложнения основного заболевания – ятрогенные патологические процессы, обусловленные правильно проведенными медицинскими манипуляциями, либо многофакторные патологические процессы в результате сочетанного влияния самого заболевания, особенностей реактивности организма и медицинских манипуляций (проведенных как правильно, так и с дефектами).

Отдельно в диагнозе выделяется рубрика «Осложнения реанимации и интенсивной терапии» – в случае, если ятрогенные патологические процессы вызваны правильно, по показаниям проведенными реанимационными мероприятиями. Так, переломы ребер, грудины во время реанимационных мероприятий не рассматриваются как причинение вреда здоровью, поскольку являются частыми осложнениями правильно проведенного реанимационного пособия, и не играют роль в наступлении смерти, поскольку причиняются в период наступившей клинической смерти при выполнении реанимационных мероприятий.

Сопутствующие заболевания – в этой рубрике могут быть указаны ятрогенные патологические процессы, заболевания, возникшие как в результате правильно оказанных медицинских манипуляций, так и вызванных дефектами при оказании медицинской помощи, если их роль в наступлении ухудшения состояния здоровья либо смерти пациента незначима.

Для экспертной оценки медицинской помощи при расследовании «врачебных» дел одной из главных задач является установление причинно-следственной связи между дефектами оказания медицинской помощи и неблагоприятными исходами лечения, в том числе смертью пациента, которая может быть установлена при соблюдении следующих условий:

- если при оказании медицинской помощи развился ятрогенный патологический процесс, явившийся причиной наступления смерти пациента;
- если ятрогенный патологический процесс развился вследствие клинико-морфологически доказанных дефектов на этапе диагностики, лечения, профилактики;
- если ятрогенный патологический процесс (заболевание) указан в рубрике диагноза «Основное заболевание» и причиной его развития явились дефекты при оказании медицинской помощи.

Таким образом, патологоанатомический диагноз выступает одним из важных критериев для объективной оценки медицинской помощи, что требует тщательного подхода к его формулировке и рубрификации.

Литература

1. Зайратьянц О.В., Поляно Н.И. Формулировка диагноза при ятрогенных патологических процессах (проект предварительного стандарта). М.: МГМСУ, 2005.
2. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Методические рекомендации № 56. М., 2019.
3. Варясин В.В., Зайратьянц О.В., Ильинский И.М. и др. Оформление диагнозов при кардиохирургических операциях в соответствии с требованиями Международной классификации болезней (МКБ-10). Сердце 2008;7(6):375–9.
4. Клевно В.А., Зайратьянц О.В., Забозлаев Ф.Г. и др. Правила формулировки судебно-медицинского и патологоанатомического диагнозов, выбора и кодирования причин смерти по МКБ-10: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.

Плюсы и минусы применения искусственного интеллекта в прижизненной патологоанатомической диагностике

Карнаухов Н.С.

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», г. Москва

Цифровая патология – раздел патологии, посвященный анализу данных на основе информации, полученной из оцифрованных предметных стекол [1].

Стеклянные микропрепараты преобразуются в цифровые слайды (сканы), которые можно просматривать, проводить измерения, совместно использовать и анализировать на экране компьютера. Благодаря практике визуализации всего слайда (WSI), направление цифровой патологии стремительно развивается и находит применение в диагностике для достижения более эффективной и экономически выгодной работы, способствует поиску новых прогностических параметров и улучшению воспроизводимости, в том числе при помощи технологий машинного обучения и искусственного интеллекта (ИИ) [2].

В зависимости от потребностей инструменты ИИ могут быть встроены в рабочий процесс патологоанатомического отделения до или после формирования заключения [3]. До того, как врачи-патологоанатомы получают стекла или сканы для исследования, алгоритм ИИ может быть использован для сортировки случаев (например, случаи рака, обнаруженные ИИ, получают более высокий приоритет для исследования). Врачи-патологоанатомы также могут использовать инструменты ИИ для выполнения конкретных задач в процессе исследования изображений (например, для подсчета фигур митоза в опухоли и т. д.). Наконец, инструменты ИИ могут работать в фоновом режиме, постоянно выполняя контроль качества и другие рутинные задачи (например, проведение цитологических и гистологических сопоставлений) [4].

Многие исследователи участвуют в разработке новых моделей применения ИИ, которые кажутся очень перспективными. Мы находимся на переломном этапе, когда разработанные алгоритмы начинают выходить на рынок услуг, и возникает вопрос: «Готово ли сообщество патологоанатомов внедрить ИИ в рабочий процесс?». Для этого необходимо оценить все возможные плюсы и критически отнестись к ожидаемым или предположительным минусам.

Плюсы применения ИИ:

- хороший алгоритм может обладать большей чувствительностью, чем врач-патологоанатом с небольшим опытом работы;
- экономия времени сотрудников патологоанатомического отделения;
- экономия затрат (реактивов) за счет сокращения количества дополнительных исследований;
- диагностика становится более воспроизводимой и «прозрачной»;
- алгоритмы ИИ могут работать круглосуточно и 7 дней в неделю.

Минусы применения ИИ:

- повышенный риск утраты данных;
- завышенные ожидания от алгоритмов первого поколения;
- психологическое давление на врачей (страх что ИИ заменит врачей);
- алгоритмы могут быть предвзяты из-за сложности формирования обучающих выборок;
- отсутствие регулирующих органов в РФ, проверяющих работу алгоритмов ИИ в патологической анатомии;
- алгоритмы ИИ для эффективной работы требуют полностью цифрового рабочего процесса;
- сложность (а иногда и невозможность) внедрения алгоритмов ИИ в патологоанатомическое отделение с различными протоколами окрашивания и разными сканирующими системами;
- алгоритмы ИИ дорогостоящи и вряд ли окупятся;
- реализация проектов сложна, большинство проектов, которые посвящены применению ИИ в патологической анатомии, не дойдут до практической реализации [5].

Список плюсов и минусов можно еще продолжить, но сообщество врачей-патологоанатомов должно быть хорошо информировано о преимуществах и потенциальных рисках, связанных с ИИ. Не стоит избегать новых технологий, а опыт участия в разработке проектов поможет лучше понять проблему и снизить риски, которые могут быть предотвращены.

Мы полагаем, что несмотря на пока еще несовершенство предлагаемых алгоритмов, ИИ может значительно улучшить рабочий процесс в патологоанатомическом отделении, что приведет к более качественной диагностике в перспективе. Несмотря на множество преимуществ, крайне важно обратить внимание на недостатки и сложность внедрения алгоритмов ИИ, которые кажутся поправимыми.

Таким образом, ИИ может улучшить диагностический процесс, обеспечивая более высокую точность, улучшенную воспроизводимость, улучшение сроков проведения прижизненных патологоанатомических исследований, повышение удовлетворенности работой врачей-патологоанатомов и, в конечном итоге, улучшение результатов лечения пациентов.

Литература

1. Pantanowitz L., Sharma A., Carter A.B. et al. Twenty years of digital pathology: an overview of the road travelled, what is on the horizon, and the emergence of vendor-neutral archives. *J Pathol Inform* 2018;21(9):40. DOI: 10.4103/jpi.jpi_69_18
2. Hanna M.G., Parwani A., Sirintrapun S.J. Whole slide imaging: technology and applications. *Adv Anat Pathol* 2020;27(4):251–9. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000273
3. Griffin J., Treanor D. Digital pathology in clinical use: where are we now and what is holding us back? *Histopathology* 2017;70(1):134–45.
4. Cheng J.Y., Abel J.T., Balis U.G. et al. Challenges in the development, deployment, and regulation of artificial intelligence in anatomic pathology. *Am J Pathology* 2021;191(10):1684–92.
5. Van Diest P.J., Flach R.N., van Dooijeweert C. et al. Pros and cons of artificial intelligence implementation in diagnostic pathology. *Histopathology* 2024;84(6):924–34. DOI: 10.1111/his.15153

Методы исследования изменений в последе при новой коронавирусной инфекции COVID-19

Кононченко А.П., Туманова Е.Л., Туманов В.П., Омарова Ж.Р.

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.П. Пирогова», г. Москва

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызвавшая пандемию в 2020 г., является системным заболеванием, поражающим сосуды, в том числе в провизорном органе (плаценте). Изучение влияния возбудителя на систему мать–плацента–плод остается актуальным на данный момент, так как дает возможность оценить, а в дальнейшем возможно и предотвратить риски для состояния здоровья матери и новорожденного, связанные с заражением данной инфекцией.

Изменения в последе при новой коронавирусной инфекции COVID-19, определяющиеся при макроскопических и гистологических исследованиях, представляют собой неспецифические нарушения кровообращения. К макроскопическим признакам относятся ишемические и геморрагические инфаркты в плаценте, ретроплацентарные кровоизлияния, а также изменения массы и размера, как гипоплазия, так и гиперплазия плаценты. При гистологическом исследовании отмечены признаки материнской и фетальной сосудистой мальперфузии, к которым относятся тромбоз межворсинчатого пространства, ускоренное созревание ворсин, повышенное отложение периворсинчатого и межворсинчатого фибриноида, инфаркты ворсин, увеличение количества синцитиальных почек, дистрофические и некротические изменения эндотелия сосудов. Обнаруживаются и воспалительные изменения, такие как интервиллусит, хориоамнионит, субхорионит, фуникулит и васкулит пуповины. Реже выявлялись кальций и меконий [1–3].

Для идентификации возбудителя использовались методы, выявляющие вирусные РНК (метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)), шиповидный белок SARS-CoV-2 (гибридизация *in situ*) и нуклеокапсидный белок (иммуногистохимическое исследование) [4].

Метод ПЦР использовался при исследовании плаценты, пуповины, пуповинной крови, а также амниотической жидкости, в которых был обнаружен генетический материал вируса. Матричные РНК (мРНК) вирусного нуклеокапсидного белка и шиповидного белка были идентифицированы в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, стромальных клетках, эндотелиальных клетках ворсин хориона и макрофагах межворсинчатого пространства, в децидуальных эндотелиальных клетках и железах эндометрия [4].

Иммуногистохимическое исследование проводилось с антителами ACE-2 и TMPRSS-2, коэкспрессия которых отмечалась в экстарвиллезном трофобласте, синцитиотрофобласте и цитотрофобласте, помимо этого ACE-2 экспрессировался также в нейтрофилах и макрофагах, а TMPRSS-2 – в строме ворсин, децидуальных и плацентарных клетках. Были исследованы и другие маркеры, влияющие на восприимчивость плаценты к коронавирусу. К ним относятся катепсин L (CTSL), CD147, фурин, DPP4, сиалоадгезин (CD169), нейролипин 1 (NRP1), IFITM1-3 и LY6E. Установлено, что DPP4, катепсин L, нейролипин 1, фурин и базигин способствуют проникновению вируса SARS-CoV-2 в клетку, а LY6E и IFITM1-3 наоборот, препятствуют [3].

При *иммуофлуоресцентном анализе и вестерн-блоттинге* плацент разного гестационного возраста ACE-2 был обнаружен в ворсинах, строме материнской части, а также в пуповине [3].

Методом просвечивающей электронной микроскопии были обнаружены вирусные частицы в цитозоле синцитиотрофобласта, микровосинков, фибробластах терминальных ворсин, эндотелиальных клетках капилляров плода, внутрисосудистых мононуклеарных клетках, материнских макрофагах и клетках Кащенко–Хофбауэра [4].

Нами было проведено исследование плацент с маркерами CD3, CD20, CD34, CD68, CD99, Ki-67, Vcl-2, p53. Были сформированы 3 опытные группы в зависимости от сроков (триместров) беременности, в течение которых произошло заражение коронавирусом, а также одна контрольная группа, включавшая ретроспективный материал (плаценты от женщин, роды у которых были в марте-мае 2019 г., т. е. до наступления пандемии). Изменения были выявлены в оболочках, ворсинах и стенках сосудов плаценты при окраске с CD99, Vcl-2, p53 и Ki-67. Было подсчитано количество окрашенных клеток, проведена статистическая обработка и установлено, что экспрессия данных маркеров в опытных группах значительно превышала таковую в контрольной группе. Различия же между 3 опытными группами не являлись статистически значимыми. Исследование с CD3, CD20, CD34, CD68 показало, что уровень их экспрессии в плаценте не имеет прямой связи с инфицированием SARS-CoV-2.

Таким образом, анализ методов исследования показывает, что идентифицировать коронавирус SARS-Cov-2 в плаценте позволяют молекулярно-генетические методы и электронная микроскопия. При помощи иммуногистохимического исследования можно визуализировать пути проникновения возбудителя в плаценту и ее восприимчивость к нему (ACE-2, TMPRSS-2, CTSL, CD147, фурин, DPP4, CD169, NRP1, IFITM1-3 и LY6E), оценить реакции местного иммунитета (CD99, Vcl-2, p53 и Ki-67). Макроскопическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования с CD3, CD20, CD34, CD68 не выявили патогномичных для данной инфекции признаков. Результаты проведенных нами оригинальных исследований не противоречат изученным данным литературы.

Литература

1. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S. et al. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020;154(1):23–32. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.07.009
2. Hosier H., Farhadian S.F. et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020;130(9):4947–53. DOI: 10.1172/JCI139569
3. Gesaka S.R., Moses M.O., Wanyoro A. Coronavirus disease 2019 and the placenta: a literature review. *Placenta* 2022;126:209–23. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.07.007.
4. Wong Y.P., Khong T.Y., Tan G.C. The effects of COVID-19 on placenta and pregnancy: what do we know so far? *Diagnostics* 2021;11(1):94. DOI: 10.3390/diagnostics11010094

Опыт дифференциальной морфологической диагностики лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваний в Ярославской области

Конопаткина О.Д., Троицкий Ф.Э., Куликов С.В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль

Актуальность. Сложности морфологической диагностики лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваний связаны с большим разнообразием онкоонкологических форм и их внутривариантных вариантов, а также сходством их с реактивными, воспалительными и опухолеподобными процессами в лимфатических узлах и костном мозге. Решение диагностических задач в онкогематологии требует

от патоморфологов профессиональных компетенций, опыта, медицинской эрудиции, а также соответствующей технической оснащенности патогистологической лаборатории.

Цель. Дифференциальная диагностика и определение распространенности лимфо- и миелопролиферативных заболеваний с использованием иммуногистохимического метода на операционном и биопсийном материалах различных локализаций в условиях патологоанатомического отделения Ярославской областной клинической больницы.

Материалы и методы. С 2020 г. на базе патологоанатомического отделения Ярославской областной клинической больницы, являющейся клинической базой кафедры патологической анатомии ЯГМУ, осуществлено внедрение морфологического исследования трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов лимфатических узлов с широким применением иммуногистохимических маркеров. Необходимо отметить, что много лет единственным в регионе гематологическое отделение, располагающееся в областной больнице, не имело возможности в короткие сроки получить своевременное морфологическое заключение, в сжатые сроки определить схему лечения, тактику ведения пациентов и назначить таргетную терапию без гистогенетических морфологических заключений, которые долгое время возлагались на патоморфологические отделения г. Москвы.

Результаты. За текущий 3-летний период 49 % исследованного биопсийного и операционного материала составляли биопсии лимфатических узлов, 17 % – трепанобиоптаты костного мозга, 10 % – биопсии органов желудочно-кишечного тракта и носоглотки, 6 % составляли образования кожи и 10 % являлись сборной группой прочих локализаций. С 2020 г. было исследовано 560 трепанобиоптатов костного мозга, 30 % из которых оценивались в динамике изменения миелопоэза, что позволило своевременно определить и скорректировать проводимую терапию и исключить прогрессирование заболеваний. За 3 года было проведено 561 иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров производства Cell marque и DAКО. Если стартовая панель в 2020 г. включала 34 основных антитела, то в 2024 г. она составляла 52 антитела, что позволяет на сегодняшний день диагностировать до 80–90 % лимфом, среди которых лидирующее положение занимают В-клеточные лимфомы, составляющие 46 %. Лимфомы в данной группе относились как к впервые выявленным, так и к повторно исследованным, для исключения опухолевой трансформации и прогрессирования заболевания. Группа В-крупноклеточных лимфом включает первичную медиастинальную, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому GCB-/nonGCB-типа, IRF4, а также варианты с подозрением на формы с высокой степенью злокачественности и наличием генетических мутаций дабл/трибл. В структуре распространенности лимфом на нашем материале после В-клеточных лимфом следуют лимфома Ходжкина (9 %) и Т-клеточные лимфомы (4 %). В то же время большую группу также составляют реактивные процессы – 21 % и прочие – 20 %. Так, в 114 случаях были исключены лимфопролиферативные заболевания и диагностированы реактивные, хронические воспалительные и аутоиммунные процессы в лимфатических узлах.

Выводы. Таким образом, благодаря внедрению морфологического исследования биоптатов костного мозга и лимфатических узлов в Ярославской области с использованием иммуногистохимических методов увеличилась доступность и своевременность получения пациентами с онкогематологической патологией высокоспециализированной помощи, что улучшило прогноз и качество их жизни.

Морфофункциональные и биохимические изменения в плаценте и периферической крови при вращении плаценты

Куликов И.А.¹, Артемьева К.А.², Алексанкин А.П.², Степанова И.И.², Степанов А.А.²,
Пономаренко Е.А.², Низяева Н.В.²

¹Видновский перинатальный центр, г. Видное

²НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Актуальность. Вращением плаценты (placenta accreta spectrum, PAS) называют аномальную инвазию ворсин трофобласта в миометрий. PAS является одним из основных осложнений, приводящих к материнской смертности и серьезным неблагоприятным исходам беременности. Ведущим фактором риска развития PAS

служит повреждение матки, в основном связанное с предшествовавшим кесаревым сечением. Наиболее часто встречаются 2 гистологических подтипа PAS: приращение к миометрию – placenta accreta и врастание в мышечный слой матки – placenta increta.

Трофобластическая миграция и инвазия находятся под взаимовлиянием факторов роста, цитокинов, гормонов, молекул адгезии и различных ферментов. Плацентарные белки, такие как плацентарный лактоген (ПЛ), трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ), плацентарный альфа-1-микроглобулин (ПАМГ), контролируют функции плаценты и отдаленные мишени в материнском организме, адаптируют кровообращение, развитие молочных желез и обеспечивают питание плода. Легкое провоспалительное состояние, ассоциированное с беременностью, усиливается при ее патологии и сопровождается активацией циркулирующих нейтрофилов и их протеаз.

Цель. Исследование морфофункциональных и биохимических изменений в плаценте и периферической крови при различных типах врастания плаценты.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие беременные, у которых по данным УЗИ было выявлено приращение (pl. accreta) ($n = 15$) или врастание (pl. increta) ($n = 15$) плаценты в стенку матки, и женщины контрольной группы без врастания плаценты с рубцом на матке после перенесенного кесарева сечения ($n = 15$). Сроки гестации составляли 35–38 нед. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Гистологическое исследование. Фрагменты ткани плаценты вне зоны врастания фиксировали в 10 % растворе формалина, затем заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Исследовали не менее 10 фрагментов.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполняли на парафиновых срезах плаценты. В качестве первичных антител были использованы мышинные моноклональные антитела к ПАМГ, ТБГ, ПЛ, протеиназе 3 (Пр 3) и фактору некроза опухоли α (ФНО- α). Интенсивность ИГХ-окрашивания оценивали в единицах оптической плотности (ЕОП) на микрофотографиях ворсин хориона при помощи графического планшета и программы ImageScopeM (Leica Microsystems GmbH, Германия) при $\times 400$.

Иммуноферментный анализ (ИФА) для ПЛ, ТБГ, ПАМГ человека и Пр 3 проводили методом количественного ИФА.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Мы установили, что PAS сопровождается достоверным увеличением интенсивности ИГХ-окрашивания всех исследуемых маркеров в сравнении с группой физиологической беременности, максимальную интенсивность окрашивания ПАМГ выявили в группе pl. increta (табл. 1). В сыворотке крови беременных с диагнозом PAS обнаружили значимое повышение концентрации Пр 3, снижение уровня ПАМГ (маркера децидуальных клеток), а также увеличение содержания ПЛ в группе pl. increta (табл. 2).

Таблица 1. Интенсивность ИГХ-окрашивания плаценты, ЕОП

Группа	ТБГ	Пр 3	ПАМГ	ПЛ	ФНО- α
Физиологическая беременность	54,96 (32,40;84,00)	33,64 (29,83;37,50)	61,48 (54,00;64,00)	64,30 (58,18;77,53)	29,40 (21,00;35,04)
Pl. accreta	72,24* (62,00;79,00)	68,50* (52,70;73,23)	85,28* (63,93;94,47)	78,87* (73,00;82,00)	35,46* (29,50;41,42)
Pl. increta	64,28* (52,89;72,93)	70,06* (63,83;73,23)	99,61** (90,43;107,70)	73,59* (65,29;81,53)	36,81* (25,95;42,00)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой физиологической беременности.

** $p < 0,05$ по сравнению с группой pl. accreta.

Таблица 2. Уровень плацентарных белков и протеиназы 3 в сыворотке крови

Группа	ТБГ, мкг/мл	Пр 3, нг/мл	ПАМГ, нг/мл	ПЛ, мг/л
Физиологическая беременность	237,15 (144,10;349,20)	7,14 (5,03;8,25)	33,35 (26,65;59,4)	10 (7,1;14)
Pl. accreta	310,4 (164,20;345,48)	13,1* (9,18;16,43)	15,25* (7,15;21,53)	13 (5,8;15,4)
Pl. increta	202,6 (139,60;244,08)	15,6* (9,65;31,5)	24,1* (16,9;31,98)	17* (14,35;19,25)

**p* < 0,05 по сравнению с группой физиологической беременности.

Выводы. При PAS в ворсинах вне зоны врастания отмечается функциональная избыточность плацентарных белков, а также локальное и системное усиление провоспалительного статуса. В то же время содержание ПАМГ в крови значительно ниже, чем при физиологической беременности. Возможно, выявленные нами изменения носят не только патологический, но и компенсаторный характер, способствуя сохранению беременности и улучшению трофики плода.

Значение идентификации бактерий и вирусов в раке желудка диффузного типа

Мидибер К.Ю., Бирюков А.Е., Михалева Л.М.

НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Проблема рака желудка остается чрезмерно актуальной для России и всего мира в целом, ведь несмотря на все имеющиеся достижения в области диагностики и лечения, статистически рак желудка продолжает занимать лидирующие позиции как по частоте встречаемости, так и по высокой летальности среди всех злокачественных заболеваний.

По данным Globocan от 2022 г., Российская Федерация занимает 1-е место по обнаружению рака желудка у пациентов в возрасте от 0 до 29 лет среди европейских государств. Основной вклад в данную возрастную группу приходится на рак желудка диффузного типа.

Изучение микробиоты как предиктора злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта – бурно развивающееся направление в науке и медицине. В литературе встречается не так много исследований, посвященных определению бактериальной флоры опухолей, однако существует предположение, что именно наличие вирусных и бактериальных агентов играет немаловажную роль в развитии злокачественных новообразований того или иного органа пищеварительной системы ввиду изменения генома инфицированных клеток при вирусной инвазии и развитии мощной воспалительной реакции при бактериальных инфекциях.

Микробиота влияет на множество аспектов канцерогенеза и развития опухолей, в том числе способствует пролиферации эпителиальных клеток, созданию воспалительного микроокружения, стимуляции метастазирования и развитию резистентности к терапии. С другой стороны, микробиота может формировать среду наблюдения за опухолью, усиливая клеточную активность и повышая чувствительность опухолевых клеток к иммунной терапии [1].

H. pylori на сегодняшний день все еще рассматривается как основной патоген, вызывающий гастрит, пептические язвы, рак желудка и MALT-лимфому. Доказано, что *H. pylori* связан с обоими гистологическими типами рака желудка (согласно классификации Lauren). Низкий титр *H. pylori* IgG чаще связан с развитием интестинального типа, в то время высокий титр *H. pylori* IgG коррелирует с развитием рака желудка диффузного типа.

В эксперименте, проведенном Y. Yang и соавт., было продемонстрировано расщепление E-cadherin штаммами *H. pylori* SS1 и 26695, ими выявлено, что штамм SS1 более эффективно расщепляет E-cadherin, что в очередной раз доказывает вклад *H. pylori* в развитие рака желудка диффузного типа [2].

За последние годы накопилось большое количество данных, которые показывают, что помимо *H. pylori* канцерогенезу способствует и другая желудочная микробиота. К основным типам микробиоты желудка относятся *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Состав микробиоты при раке желудка варьирует в зависимости от гистологического подтипа. Так, количество типов *Fusobacteria*, *Bacteroidetes* и *Patescibacteria* увеличивается при перстнеклеточной карциноме, тогда как *Proteobacteria* и *Acidobacteria* в основном идентифицируются при аденокарциноме (по классификации ВОЗ 2019), аналогично с этим преобладание *Fusobacterium nucleatum* было обнаружено при раке желудка диффузного типа (по классификации Lauren).

Роль EBV в развитии рака желудка достаточно хорошо изучена, уже приведены механизмы инициации канцерогенеза. Роль других герпес-вирусов на сегодняшний день мало изучена, хотя, по данным научной литературы, существует статистически значимая разница в обнаружении CMV и HHV-6 в тканях опухоли больных раком желудка в сравнении с другими заболеваниями желудка. Частота инфекций EBV, CMV и HHV-6 выше в опухолевых тканях пациентов с раком желудка и гастритом по сравнению с соседними нормальными тканями, хотя значительная разница между показателями обнаружения наблюдается только для EBV и CMV в раке желудка и CMV при гастрите [3].

Нами был проведен полный диагностический комплекс у 52 пациентов с раком желудка диффузного типа, включающий гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, молекулярно-генетический методы. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к EBV мы не обнаружили положительной экспрессии, подтверждающей наличие EBV в нашей группе. Противоречивые, на первый взгляд, данные, полученные нами в ходе диагностики вируса EBV методом ИГХ и ПЦР в режиме реального времени, обусловлены более высокой специфичностью метода ПЦР в режиме реального времени ввиду определения частиц ДНК, оставшихся в клетках памяти человека после перенесенной EBV-инфекции, зачастую протекающей в латентной форме. Наряду с EBV, при ПЦР были выявлены фрагменты ДНК к CMV у 15,38 % пациентов и к HHV6 – у 7,69 %. Так, сочетание EBV/CMV было выявлено у 6 пациентов, EBV/HHV6 – у 3, CMV/HHV6 – у 2.

Нами был проведен статистический анализ с использованием χ^2 -критерия с поправкой Йейтса, который не выявил различий по наличию вирусов EBV, CMV и HHV6 в группах с наличием и отсутствием MSI, а также с различными вариантами экспрессии p53 и E-cadherin.

Дальнейшее углубленное изучение вклада вирусных агентов является перспективным направлением для понимания путей влияния на развитие и распространение рака желудка диффузного типа.

На базе НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» приказом от декабря 2023 г. открыт Референс-центр инфекционной и вирусной онкопатологии. На сегодняшний день полностью укомплектован штат сотрудников, лаборатории оснащены современным оборудованием, с помощью которого будет продолжено изучение всех аспектов влияния бактериальных и вирусных патогенов.

Литература

1. Li Q. Bacterial infection and microbiota in carcinogenesis and tumor development. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1294082. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1294082
2. Yang Y., Du J., Liu F. et al. Role of caspase-3/E-cadherin in helicobacter pylori-induced apoptosis of gastric epithelial cells. *Oncotarget* 2017;8(35):59204–16.
3. Tavakoli A., Monavari S.H., Solaymani Mohammadi F. et al. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):493.

Первый Референс-центр инфекционной и вирусной онкопатологии в системе Минобрнауки Российской Федерации

Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Мидибер К.Ю., Шахпазян Н.К.

НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Референс-центр инфекционной и вирусной онкопатологии (далее – Референс-центр) был создан в декабре 2023 г. в НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». Цель создания – изучение вопросов влияния на онкогенез у человека инфекционных и вирусных агентов посредством патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

Задачи Референс-центра:

- проведение экспертных исследований онкологического материала;
- разработка и стандартизация методических рекомендаций (протоколов) по выявлению инфекционных и вирусных агентов в онкологическом материале;
- оказание методических консультаций и осуществление взаимодействия с субъектами Российской Федерации;
- создание и внедрение в единую базу данных результатов исследований инфекционной и вирусной онкопатологии.

Роль вирусов в канцерогенезе:

- вирус, потенциально приводящий к развитию опухоли, называется онкогенным вирусом или онковирусом;
- онкогенные вирусы могут осуществлять свой вклад на различных этапах онкогенеза, степень их вклада в развитие итогового заболевания варьирует, по разным данным, от 15 до 100 % [1]. Все известные онкогенные вирусы могут передаваться и вызывать инфекционные заболевания без инициации развития неоплазий;
- в нормальных условиях инфицированная клетка реагирует на инфекцию, иницируя остановку клеточного цикла и запуская процесс запрограммированной гибели; также с большой долей вероятности элиминируется и озлокачествленная клетка.

Таким образом, вполне вероятно, что вирусные онкогены также служат генами уклонения от иммунного ответа, которые не позволяют клетке-хозяину иницировать эти стереотипные ответы на инфекцию [2, 3]. Вероятность развития неоплазий при инфицировании в значительной мере связана как с наследственной предрасположенностью к тем или иным видам рака, так и с сочетанным действием различных факторов внутренней и внешней среды, усугубляющих эффекты вируса.

Вирус-ассоциированные онкологические заболевания [4]

Вирус	Клеточный тропизм	Подтверждена связь с опухолью	Предполагаемая связь с опухолью
Вирус Эпштейна–Барр	Эпителиальные клетки ротоглотки, В-клетки	Лимфома Беркитта; назофарингеальная карцинома; лимфома Ходжкина; неходжкинская лимфома, ассоциированная с иммуносупрессией; экстранодальная НК-/Т-клеточная лимфома; лейомиосаркомы	Лимфоэпителиома-подобная карцинома
Вирус гепатита В (HBV)	Гепатоциты, лейкоциты	Гепатоцеллюлярная карцинома	Холангиокарцинома, неходжкинская лимфома

Вирус	Клеточный тропизм	Подтверждена связь с опухолью	Предполагаемая связь с опухолью
Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа	Т-клетки	Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых	–
Вирус папилломы человека	Сквамозный эпителий	Карциномы аногенитальной области, ротовой полости, ротоглотки и миндалин	Рак гортани, некоторые опухоли головы и шеи
Вирус гепатита С	Гепатоциты	Гепатоцеллюлярная карцинома; неходжкинская лимфома	Холангиокарцинома
Вирус герпеса человека 8-го типа	В-клетки	Саркома Капоши; первичная выпотная лимфома	Мультицентрическая болезнь Кастлемана
Полиомавирус клеток Меркеля	Клетки Меркеля	Карцинома Меркеля	–

Последние исследования показывают, что важное влияние на развитие и патогенез опухолей может оказывать микробиота, которая представлена совокупностью микроорганизмов, принадлежащих к разным доменам, включая археи, бактерии, грибы, простейшие, вирусы. Особенности взаимодействия микробиома кишечника с нормальными и опухолевыми клетками кишечной стенки является как выраженное локальное действие – путем прямого контакта микроорганизмов с эпителиальными клетками, так и опосредованного – через внешние факторы вирулентности и метаболиты.

Влияние микробиоты на канцерогенез является многогранным. Микроорганизмы могут индуцировать канцерогенез разными путями, включая влияние на целостность клеточной ДНК, активацию проканцерогенных клеточных сигнальных путей, нарушения барьерной функции кишечного эпителия, прямое и опосредованное влияние на иммунный противоопухолевый ответ. Также важную роль в канцерогенезе может играть нарушение видового баланса микробиоты, способствующее развитию хронического воспалительного ответа. Роль вирусного компонента микробиома при опухолях толстой кишки до конца не ясна. Имеющиеся данные о роли папилломавирусов, некоторых видов полиомавирусов, таких как вирусы JCV и BKV, и цитомегаловируса требуют дальнейшего изучения, в том числе в составе общего микробиома кишки.

Противоопухолевое влияние кишечного микробиома может быть основано на «тренировке» иммунной системы. Ряд микробных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые кишечной микрофлорой при ферментации пищевых волокон, бактериальные пептидогликаны, микробные полисахариды, включая β -глюканы, биоактивные пептиды, индолы и их производные могут стимулировать иммунную систему и продемонстрировать противоопухолевую активность. Также потенциальными факторами защиты являются поддержание микроорганизмами барьерной функции, конкурентное исключение патогенных бактерий и прямое противовоспалительное воздействие на иммунные клетки.

Литература

1. De Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
2. Spurgeon M.E. Small DNA tumor viruses and human cancer: preclinical models of virus infection and disease. *Tumour Virus Res* 2022;14:200239. DOI: 10.1016/j.tvr.2022.200239
3. Arga K.Y., Kori M. Current status of viral biomarkers for oncogenic viruses. *Oncogenic Viruses Academic Press* 2023;221–52. DOI: 10.1016/B978-0-12-824156-1.00009-1
4. Al-Sayegh H., Al-Zadjali S., Al-Moundhri M. Analyzing cancer incidence trends in oman from 1996 to 2019: a comprehensive study of the national cancer annual reports. *JCO Glob Oncol* 2024;10:2300337. DOI: 10.1200/GO.23.00337

Патологическая анатомия сепсиса при вирусных инфекциях (вирусный сепсис)

Мишнев О.Д.¹, Зайратьянц О.В.², Гринберг Л.М.³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», г. Москва

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Актуальность. В инфекционной патологии, мы полагаем, нет более дискуссионного вопроса, чем сепсис, а в проблеме сепсиса наиболее спорный вопрос – первичный или собственно вирусный сепсис, когда именно вирусы, а не присоединившиеся бактериальная или микотическая инфекции, являются основным этиологическим и патогенетическим фактором развития сепсиса. Для патологоанатома важно знать, имеется ли возможность морфологической диагностики вирусного сепсиса, в том числе дифференциальной диагностики с бактериальным сепсисом. Учитывая сказанное, мы полагаем целесообразным обсудить аргументы «за» и «против» в проблеме вирусного сепсиса.

Цель. Представить и обсудить дискуссионные вопросы проблемы вирусного сепсиса с учетом современных реалий и опыта отечественной патологической анатомии.

Определение сепсиса, принятое в 2016 г. в Орландо, отличается от предыдущих дефиниций тем, что оно акцентировано на дисрегуляторной реакции организма, при которой происходит повреждение собственных структур клеток, тканей и органов: ««Сепсис – это опасное для жизни состояние, которое возникает тогда, когда ответ макроорганизма на инфекцию повреждает его собственные ткани и органы». Авторы консенсуса Sepsis-3 среди этиологических факторов традиционно, наряду с бактериями и грибами, называют вирусы, а также простейших и животных паразитов [1].

В наших работах, посвященных патологоанатомической характеристике сепсиса и его определению, начиная с 2004 г. и по 2016 г. при обсуждении этиологических факторов сепсиса мы использовали для роли вирусов такие выражения, как «возможно», «по-видимому», «по мнению зарубежных исследователей», «как предлагают ряд авторов» и др. В принятом РОП в 2016 г. документе под названием «Формулировка патологоанатомического диагноза при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях (Класс I МКБ-10). Клинические рекомендации RPS 4.1 (2016)» авторы согласованно и достаточно жестко настаивают на том, что септический шок во всех случаях является осложнением основного заболевания, а «генерализованные формы вирусных инфекций не следует относить к сепсису» (хотя этому противоречат клинические данные многих зарубежных исследователей) [2]. Сепсис как основное заболевание (нозологическая единица) у взрослых диагностируется редко, чаще он является критическим состоянием, по своей сути тяжелым и гетерогенным синдромом, осложнением различных заболеваний и травм. Но при этом следует учитывать и возможное септическое течение, клиническое проявление самих инфекционных болезней: менингококковой инфекции, сибирской язвы, чумы, других бактериальных и микотических инфекций, а также герпетической инфекции, – единственной вирусной инфекции, получившей в МКБ-10 право на диагноз «вирусный сепсис». При инфекционных болезнях этиологический фактор развития сепсиса может быть различным: либо это возбудитель инфекции (речь идет о варианте течения болезни, его клинико-анатомической форме), либо – вторичная инфекция (внебольничная или чаще нозокомиальная). Септическое течение вирусных инфекций не является «тайной за семью печатями», и это наш главный аргумент «за». Подавляющее большинство наблюдений сепсиса у взрослых до пандемии COVID-19 было связано с бактериальными, реже микотическими инфекциями, а собственно вирусный сепсис у взрослых встречался редко. Так, известно септическое течение таких вирусных инфекций, как натуральная оспа, в том числе «черная оспа», геморрагические лихорадки Эбола, Ласса, Чикунгунья, Западного Нила Денге и др. В нашей стране вирусно-бактериальный сепсис у взрослых был отмечен нередко при гриппе H1N1, однако, судя по данным литературы, даже не возникал вопрос о возможном собственном вирусном сепсисе в наблюдениях септического шока при гриппе. Значительно большее значение имеет вирусный сепсис в неонатологии и педиатрии.

Многое изменила пандемия COVID-19, и проблема вирусного сепсиса приобрела свою чрезвычайную актуальность не только в связи с показателями смертности, сопоставимыми с септическими, но и с изменившимся

качеством жизни у многих выживших после тяжело протекавшего COVID-19, которое соответствует так называемому «постсептическому синдрому». В 2020 г. мы со «смелой осторожностью» высказались о септической форме COVID-19, и в это же время росло число зарубежных публикаций на эту тему [3], на заседаниях высокоавторитетных World Sepsis Congress и Global Sepsis Alliance решение о COVID-19 как вирусном сепсисе было принято без возражений. В августе 2023 г. в издательстве Elsevier вышла монография “COVID-19 Viral Sepsis” [4]. Такое единодушное мнение коллег существенно пополнило нашу копилку аргументов «за». В итоге сегодня мы являемся свидетелями трансформации представлений о вирусном сепсисе при COVID-19 в современных клиниках, что подтверждают и ведущие российские специалисты в области реанимации и интенсивной терапии (Д.Н. Проценко, 2024). Так же, как при бактериальных инфекциях, речь идет, по крайней мере, о двух вариантах септического течения COVID-19: собственно вирусном сепсисе SARS-CoV-2 как наиболее тяжело протекающей форме болезни по типу септического шока (или сепсиса без дистантных гнойных очагов) и вирусно-бактериальном (а также микотическом) сепсисе как осложнении заболевания. Возможен и третий казуистический вариант – вирусно-бактериальный/вирусно-микотический сепсис (имеется описание герпетического сепсиса, осложнившего течение SARS-CoV-2). Следует подчеркнуть, что многие патогенетические моменты, подробно описанные при тяжелых случаях COVID-19, вполне укладываются в теорию сепсиса. Здесь следует отметить развитие выраженной системной воспалительной реакции, ДВС-синдрома, ОРДС, четкие признаки поражения эндотелия, что вообще характерно для вирусов. Однако, несмотря на большое число публикаций, авторы не приводят данных, которые могли бы аргументированно заключить о собственно вирусном сепсисе. Пока такие заключения мы считаем предположительными. Казалось бы, все очень убедительно, однако мы не смогли найти ни одного аутопсийного случая с тщательным клинико-морфологическим исследованием, с применением современных методов лабораторной диагностики, включая бактериологический, вирусологический и другие методы, который можно было бы расценить как первичный вирусный сепсис, послуживший причиной смерти больного. По-видимому, причина этого феномена заключается в том, что подавляющее большинство больных, ставших объектом патологоанатомического исследования, умирали в стационарах и определенное время получали интенсивную терапию, в том числе ИВЛ, при которой возрастает риск присоединения вторичной инфекции, и могли выявляться признаки уже вирусно-бактериального сепсиса.

Выводы. Таким образом, даже весьма краткое изложение проблемы говорит о том, что мы очень далеки от ее решения. Мы полагаем, что понятие первичный вирусный сепсис имеет полное право на существование. При этом научное обоснование этого положения возможно только при мультидисциплинарном клинико-морфологическом подходе к проблеме с применением самых современных методов исследования. Первичный вирусный сепсис при его тяжелом течении, очевидно, проявляется картиной септического шока, а также деструкцией эндотелия, выраженной сосудистой реакцией, развитием синдромов СВР, ОРДС, ДВС, цитокинового шторма, массивной активации макрофагов. Высказанные авторами положения следует рассматривать как весьма дискуссионные, при этом авторы искренне надеются на продолжение дискуссии, что, как мы полагаем, будет весьма полезно и своевременно.

Литература

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Формулировка патологоанатомического диагноза при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях (Класс I МКБ-10). Клинические рекомендации. Российское общество патологоанатомов. М.: Практическая медицина, 2016.
3. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J., Kyrianiou M. et al. Coronavirus disease 2019 as cause of viral sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2021;49(12):2042–57. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005195
4. Uzma Syed, Cindy Hou [eds]. COVID-19 Viral Sepsis. Elsevier. Academ Press, 2023.

Проблемы современной патологоанатомической диагностики сепсиса у взрослых

Мишнев О.Д.¹, Зайратьянц О.В.², Гринберг Л.М.³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», г. Москва

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Более 40 лет назад Д.С. Саркисов и А.В. Смольяников в передовой статье в журнале «Архив патологии» писали: «Можно без преувеличения утверждать, что ни одна проблема инфекционной патологии так долго не задерживалась в своей конкретной разработке, как это случилось с проблемой сепсиса. Несмотря на все усилия, до сих пор в этой проблеме много нерешенных вопросов, и многолетние дискуссии по ним и сегодня не потеряли своей остроты и актуальности» [1]. Эти слова во многом соответствуют сегодняшней ситуации с той лишь разницей, что с клинико-диагностических позиций проблема сепсиса у взрослых за прошедшие годы подверглась и подвергается значительной разработке. В поисках ясности и осмысленности проблемы сепсиса у взрослых в течение последних 30 лет принимались согласованные решения (Sepsis-1, Sepsis-2, Sepsis-3, конференции РАСХИ). Однако, как констатировалось редакцией журнала JAMA, специально посвященного материалам согласительного комитета SCCM/ESICM (2016, Sepsis-3), в Орlando были определены «новые дефиниции для сепсиса и септического шока: эволюция продолжается, но еще многое предстоит сделать» [2]. В наибольшей степени это подтвердилось во время пандемии COVID-19, когда, по словам главврача больницы «Коммунарка» Д.Н. Проценко, в полной мере проявилась актуальность проблемы сепсиса у взрослых. В подтверждение этому в августе 2023 г. в издательстве Elsevier вышла в свет коллективная монография специалистов из США «COVID-19 Viral Sepsis» [3].

В исторической ретроспективе начало эволюции научных представлений о сепсисе заложил в 1914 г. Н. Schottmüller [4], который определил значение постоянной или периодической инвазии патогенных бактерий из местного очага в кровотока в развитии объективных и субъективных симптомов болезни. Именно микробный фактор и бактериемия получили статус *conditio sine qua non* (того, без чего нельзя) поставить диагноз сепсис. Догма о ведущей и решающей роли микробного фактора в патогенезе сепсиса десятилетиями во всем мире считалась непоколебимой. Так было и в нашем здравоохранении, однако наши учителя – И.В. Давыдовский, А.В. Смольяников, А.П. Авцын, Н.К. Пермьяков и другие – указывали на первоочередное значение макробиологической составляющей в патогенезе сепсиса, не забывая при этом об этиологической роли возбудителей инфекции. Так, И.В. Давыдовский считал проблему сепсиса, в первую очередь, макробиологической и отстаивал это положение в многочисленных дискуссиях: «Инфекционная болезнь – это своеобразное отражение двусторонней деятельности; она не имеет ничего общего ни с банальной интоксикацией, ни с нападением «агрессора», пускающего в ход отравляющие вещества... Причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба»

Своего рода «прозрение» зарубежных специалистов произошло в 1991 г., когда они с «легкой руки» R. Bone, предложившего патобиологический подход к изучению проблемы, обратили пристальное внимание на роль макроорганизма и положили в основу патогенеза сепсиса CCBP (SIRS), причем изначально без выделения степени выраженности системного воспаления, что не могло не способствовать гипердиагностике сепсиса. Начиная с 2001 г. последовательно проходили консенсусы, исправляющие и дополняющие эту концепцию с целью разработки оптимальной схемы патогенеза и надежной системы лечебных мероприятий.

В итоге в настоящее время выделены 2 формы сепсиса (септический шок и собственно сепсис) и предложены их современные определения (Sepsis-3), принятые и адаптированные в РФ: 1. «Сепсис – это опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию. Опасную для жизни органную дисфункцию определяют при увеличении по шкале последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) на 2 балла или более». 2. «Септический шок – это клинический вариант течения сепсиса, при котором тяжесть циркуляторных, клеточных и метаболических нарушений повышает риск летального исхода. Септический шок определяют по обусловленной инфекцией артериальной гипотензии, не устраняемой посредством инфузии и требующей использования катехоламинов для поддержания среднего

артериального давления выше 65 мм рт. ст., с уровнем лактата >2 ммоль/л (18 мг/дл)» (Д.Н. Проценко: КР ФАР «Септический шок», 2022). Варианты течения сепсиса без гнойных метастазов и с наличием дистантных гнойных (пиемических) очагов отражают особенности возбудителей инфекции и имеют место быть в клинической и патологоанатомической практике, однако, к сожалению, термины «септицемия» и «септикопиемия» исключены из формулировок диагнозов. Таким образом, в системе взаимодействия «инфект–макроорганизм» можно выделить:

- локальную инфекцию = инфекционный очаг + ССВР;
- сепсис = инфекционный очаг + ССВР + СПОН ± дистантные очаги;
- септический шок = инфекционный очаг + ССВР + необходимость применения КХА.

Для патологоанатома при анализе летальных наблюдений термины «дисфункция», «патологический процесс», «генерализованная воспалительная реакция» не приемлемы для обозначения обнаруженных морфологических изменений. Однако мы, патологоанатомы, видим, что так долго ношенный «шоттмюллеровский костюмчик» сепсиса изрядно поизносился и трещит по швам. Наше стремление сохранить нозологическую целостность сепсиса как гетерогенного заболевания (а это в нынешних условиях у нас, несомненно, пока остается необходимым!) сталкивается с новыми реалиями, в которых сепсис проявляется как критическое состояние и по сути является синдромом, требующим ургентной помощи.

Парадоксально, но и сама клиническая картина сепсиса сегодня рассматривается как интегральная совокупность различных ургентных по своей сути синдромов (SIRS, CARS, MARS, эндотелиальной дисфункции, шока, ДВС, ARDS/SARS, каждого вида органной недостаточности и ПОН, массивной активации макрофагов, вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, цитокинового шторма и др.). Выявление морфологических проявлений этих синдромов должно входить в алгоритм работы патологоанатома для обоснования диагноза сепсиса как осложнения основного заболевания или, в редких случаях, как самого основного заболевания.

Выводы. Современная патологоанатомическая диагностика сепсиса должна учитывать доказательные клинико-лабораторные признаки и представлять собой полноценный и многосторонний анализ (см. схему Russi Ch., 2020 – адапт. ОДМ).



Литература

1. Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Н.И. Пирогов – великий ученый, врач, гражданин. Архив патологии 1982;44(3):3–13.
2. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock continuing evolution but with much still to be done. JAMA 2016;315(8):757–9. DOI: 10.1001/jama.2016.0290
3. Uzma Syed, Cindy Hou [eds]. COVID-19 Viral Sepsis. Elsevier. Academ Press, 2023.
4. Schottmüller H. Wesen und behandlung der sepsis. Inn Med 1914;31:257–80.

Особенности преаналитики при работе с биоматериалом с целью создания коллекции препаратов для преподавательской и научно-издательской деятельности в патологии и нормальной морфологии

Мнихович М.В.¹, Лозина М.В.^{1,2}, Ширипенко И.А.^{1,2}, Безуглова Т.В.¹, Сидорова О.А.², Малыгин Б.В.², Ахсанова П.А.³, Снегур С.В.⁴, Павлова Ю.Г.⁴, Бакланов П.П.⁴

¹НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва

⁴ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань

Музейная анатомическая коллекция – это коллекция тех или иных биоматериалов, сохраняющих на протяжении длительного периода свои визуальные свойства. В качестве образцов препаратов в музейных анатомических коллекциях могут быть представлены образцы нормальной, топографической и патологической анатомии. Музейная анатомическая коллекция является подспорьем для ведения научной, научно-просветительской и педагогической работы. Коллекция анатомических препаратов, доступная для обозрения смежных специалистов, биологов и антропологов, посетителей без естественнонаучного образования, а также школьников и абитуриентов, может стать точкой притяжения интереса к медицинской науке.

При этом система музейной анатомической коллекции обладает собственной инфраструктурой, предполагающей использование современных материалов и соответственно методов предварительной обработки биоматериала, сохранения, экспонирования и анализа. Необходимым также является поддержание существующей коллекции в надлежащем для демонстрации виде. При этом консервационная деятельность должна основываться на методах с доказанной безопасностью и эффективностью.

На сегодняшний момент существуют различные вариации консервирующих растворов. Известны методы изготовления влажных анатомических препаратов по методам Кайзерлинга, Мельникова–Разведенкова, Жореса, Пику, Шору, Выводцева и других авторов [1, 2], которые должны быть известны сотрудникам музейных подразделений. Однако на современном этапе развития науки и техники химическая промышленность позволяет снабдить музейные подразделения материалами, соответствующими требованиям нашего времени. Применение комплекса современных расходных средств позволяет обеспечить музейной анатомической коллекции ряд свойств, а именно: удобство в транспортировке; минимальная токсическая нагрузка на научного сотрудника или обучающегося; простота изготовления и удобство использования.

В свете возможностей современных методов химической обработки, препарирования и анализа биоматериала, для создания полноценных анатомических коллекций требуется методологическое обновление препаратного дела и, как следствие, качественное улучшение анатомического искусства, а именно внедрение новых способов макроскопической окраски препарата, сохранения готового образца, сочетающихся в ряде случаев с возможностями исследования посредством инструментов лучевой диагностики, создания специальных типов анатомических препаратов, в том числе пироговских распилов и коррозионных препаратов.

При этом для полноценного изучения анатомического устройства органа или топографической области как научными сотрудниками, так и обучающимися необходимо комплексное привлечение элементов микроанатомии и эмбриональной анатомии совместно с макроанатомией. Объединение этих звеньев возможно в рамках иллюстрированного издания. Включение в состав анатомического атласа материала, представленного топографической анатомией, патологической анатомией и рентгеноанатомией, подкрепляет фундаментальное медицинское значение морфологии клиническими аспектами, востребованными в хирургии, терапевтической медицинской практике и лучевой диагностике. Комплексность представленных методик приготовления анатомических препаратов позволит разработать атлас, подходящий как для первоначального знакомства с морфологией человека, так и для подкрепления профессиональных компетенций специалистов в соответствующих областях практической медицины.

Дополнить классические анатомические изображения возможно при помощи привлечения иллюстративного материала КТ-последовательностей, полученных в рамках исследований с элементами виртопсии [3].

Дополнение макроскопических образцов анатомических препаратов изображениями, соответствующими рентгеноанатомии, необходимо для обеспечения соответствующих научно-исследовательских проектов, а также с целью изучения рентгенологических аспектов анатомии на практике в рамках педагогических, профориентационных и просветительских проектов.

Дальнейшее внедрение предложенных методов в препараторскую практику и их модификация позволят в значительной мере реактуализировать морфологическое музейное дело.

Литература

1. Ярославцев Б.М. Анатомическая техника: Руководство по изготовлению анатомических и биологических препаратов. М.: Фрунзе, 1961.
2. Привес М.Г. Методы консервирования анатомических препаратов. М.: Медгиз, Ленинградское отделение, 1956.
3. Мнихович М.В., Лозина М.В., Ширипенко И.А. и др. Неинвазивные методы аутопсии в практике патологоанатома и судебно-медицинского эксперта: от появления до современности. Журнал анатомии и гистопатологии 2023;12(2):79–89.

Морфологический музей как кафедральная организационная структура: от препарирования к преподаванию

Мнихович М.В.¹, Ширипенко И.А.^{1,2}, Лозина М.В.^{1,2}, Ахсанова П.А.³, Ерофеева Л.М.¹, Безуглова Т.В.¹, Сотникова Т.Н.⁴, Громов П.О.², Бочков В.В.¹

¹НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 23 им. И.В. Давыдовского ДЗМ», г. Москва

Непростые условия функционирования медицинских служб в целом и патологоанатомической службы в частности заставляют организаторов здравоохранения обращать внимание на состояние кадрового резерва. Существующий дефицит врачей-патологоанатомов хорошо известен, в то же время обеспечить укомплектованность медицинских учреждений на уровне, близком к 100 %, в ближайшее время, по всей видимости, не станет возможным. Таким образом, беря в расчет невозможность массового выпуска специалистов в области патологической анатомии, остро стоит вопрос о необходимости совершенствования преподавания на кафедрах морфологического профиля. Углубление знаний и представлений в области морфологии (как макроскопической, так и микроскопической; как нормальной, так и патологической), с одной стороны, укрепит значение этих дисциплин для клинических специалистов, обеспечит значительно большую выживаемость знаний в виде остаточных представлений о морфологии, с другой стороны, усилит потенциал профориентации и профессиональной подготовки. В рамках решения этой проблемы предлагается комплексный подход преподавания на кафедрах морфологического профиля (нормальная анатомия; топографическая анатомия и оперативная хирургия; патологическая анатомия).

Комплексный подход включает сочетание классических, современных и инновационных методов преподавания. Классические методы, общепринятые в медицинских образовательных учреждениях и на медицинских факультетах многих знаменитых университетов, такие как работа с трупным материалом, участие в препарировании, самостоятельное изготовление анатомических препаратов (как нормальной, так патанатомии), внесли свой вклад в формирование профессиональных компетенций многих великих морфологов, заложивших фундамент целых направлений медицинской науки [1]. Современные методы преподавания ориентируются на многообразие учебной иллюстрированной литературы, доступной благодаря онлайн-библиотекам, и на демонстрацию отдельных препаратов, как правило, без вовлечения студентов в препараторскую деятельность. Инновационные инструменты преподавания еще больше связаны с цифровыми образовательными технологиями и включают обучающие платформы в виде интерактивных досок, столов (например, интерактивный 3D-атлас, представленный анатомическим столом «Пирогов») и иными подобными цифровыми инструментами. Важно отметить, что существующий перекоп в сторону попыток внедрить инновационные инструменты и методы преподавания вместо классических имеет определенную негативную тенденцию,

приводящую к замещению обучения «на натуре», т. е. с реальными объектами, обучением при помощи обобщенных цифровых копий. Этот подход нивелирует возможности изучения вариантной и аномальной анатомии, редких патоморфологических состояний, а также создает основу для упущений реальной специфики работы с биоматериалом, с его органолептическими особенностями, непривычными для студента-медика, который никогда не обучался на нативном материале.

В качестве одного из способов решения этой проблемы предлагается вовлечение в преподавательскую деятельность работников музейных, коллекционных и реставрационных групп музейного подразделения. При отсутствии музейного подразделения в рамках основной организации возможно его воссоздание в качестве подструктуры кафедры. Специфика общеорганизационного музейного подразделения и кафедральной музейной подструктуры в контексте препараторских, коллекционных, реставрационных и аналитических работ может различаться в зависимости от кафедральных и общеучебных требований. Параллельно с внесением вклада в дело преподавания на морфологических кафедрах, создание новых или развитие существующих музейных подразделений обеспечит постепенное формирование коллекционного фонда, имеющего педагогическую, научно-просветительскую, научную и историческую ценность.

При этом модернизация кафедр и музейных подразделений посредством современных цифровых интерактивных образовательных платформ и инструментов может быть дополнена новаторством в препараторском деле. Так, применение модифицированной методики «Ледяной анатомии» Н.И. Пирогова может снабдить топографо-анатомическими препаратами соответствующие кафедры, что подчеркнет их клинико-анатомическую направленность [2]. Разработка новых методик обработки, препарирования, сохранения и экспонирования анатомических препаратов может сохранить и усилить классическое направление преподавания на морфологических кафедрах.

Литература

1. Bonnel F., Lavabre-Bertrand T., Bonnel C. The teaching of anatomy in Montpellier University during VIII centuries (1220-2020). *Surg Radiol Anat* 2019;41(10):1119–28. DOI: 10.1007/s00276-019-02289-6
2. Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Лозина М.В. и др. Н.И. Пирогов и его «Ледяная анатомия»: современная модификация метода распилов замороженных органов и новейшие способы их сохранения. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия* 2024;8(1):59–68. DOI: 10.17116/operhirurg2024801159

Кадровый дефицит врачей-патологоанатомов: пути решения на примере Новосибирской области

Надеев А.П.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

В патологоанатомической службе имеется значительный кадровый дефицит врачей-патологоанатомов, касающийся практически всех регионов Российской Федерации. Так, по данным аналитического доклада «Состояние и основные задачи патологоанатомической службы Российской Федерации», в 2020 г. показатель укомплектованности штатных должностей врачей-патологоанатомов составил в России 78,9 % при среднем коэффициенте совместительства 2,3, а потребность в подготовке врачей-патологоанатомов оценена в 2 тыс. специалистов [1].

Патологоанатомическая служба Новосибирской области представлена 42 патологоанатомическими отделениями, 12 из которых находятся в г. Новосибирске [2]. Динамика патологоанатомических вскрытий и патологоанатомических исследований за период 2016–2023 гг. (за исключением 2020–2022 гг., связанных с эпидемией новой коронавирусной инфекции) демонстрирует возрастание количества патологоанатомических вскрытий почти в 2 раза, при относительно стабильном показателе прижизненных патологоанатомических исследований (табл. 1).

Таблица 1. Динамика патологоанатомических исследований в Новосибирской области

Показатель	2023 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Патологоанатомические вскрытия, из них в возрасте 0–17 лет	17 634 129	9804 244	10 538 197	10 154 188
Прижизненные патологоанатомические исследования	138 581	149 852	118 450	137 479
Количество исследований (объектов)	774 495	741 432	584 524	742 504

Кадровый состав врачей-патологоанатомов в Новосибирской области представлен следующим образом: 2016 г. – 54; 2017 г. – 51; 2018 г. – 58; 2023 г. – 68 врачей-патологоанатомов. Количество штатных должностей для патологоанатомических отделений составило в 2016 г. 147; в 2017 г. – 123,75; в 2018 г. – 128,75; в 2023 г. – 143. Таким образом, количество физических лиц и ставочный фонд в патологоанатомической службе возросли к 2023 г. в сравнении с 2018 г. на 10 врачей и 15 ставок. При этом занятых ставок в патологоанатомической службе оказалось в 2016 г. 121,75; в 2017 г. – 108,25; в 2018 г. – 103,5; в 2023 г. – 126,5; занятость составила 85 %. Таким образом, на 1 физическое лицо (врача) приходится 2,2–2,4 ставки.

Основные пути решения проблемы кадрового дефицита врачей-патологоанатомов связаны с медицинским университетом как центром обучения студентов и подготовки молодых специалистов по патологической анатомии. Дефицит кадров врачей-патологоанатомов потребовал проведения целенаправленной политики по привлечению студентов в специальность. Наш опыт свидетельствует, что основными путями для решения указанной проблемы являются:

- привлечение студентов в студенческий научный кружок (СНК) кафедры патологической анатомии;
- подготовка клинических ординаторов по специальности «патологическая анатомия»;
- профессиональная переподготовка специалистов смежных специальностей;
- информационное сопровождение (интервью, выступления в средствах массовой информации, популярные статьи).

На базе кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ) расположено патологоанатомическое отделение многопрофильного лечебно-профилактического учреждения ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска, которое является централизованным. Ежегодно в нем проводится около 1505 патологоанатомических вскрытий и исследуется около 150 тыс. объектов операционно-биопсийного материала (по данным 2023 г.). Таким образом, на кафедре патологической анатомии НГМУ сложился уникальный учебно-производственный комплекс, который обеспечивает подготовку кадров для патологоанатомической службы Новосибирской области.

На кафедре патологической анатомии функционирует СНК, в работе которого существует ряд направлений НИРС: участие в проведении патологоанатомических вскрытий с последующим написанием протоколов вскрытия и клинико-анатомическим разбором; статистический анализ нозологических форм по протоколам патологоанатомического вскрытия и операционно-биопсийного материала; знакомство с высокотехнологическими методами (иммуногистохимический, молекулярно-генетический) патологоанатомического исследования; участие в экспериментальной научной работе, проводимой на кафедре патологической анатомии и в лабораториях НИИ СО РАН; изготовление макропрепаратов для музея кафедры патологической анатомии; обучение методам гистологической техники; олимпиадные соревнования по патологической анатомии и патологии.

Результаты морфологических исследований студенты докладывают на научно-практических конкурсах-конференциях студентов и молодых ученых, проводимых как НГМУ, так и другими вузами.

В последние годы в Новосибирской области отмечается неуклонный рост числа молодых специалистов в возрасте до 36 лет (табл. 2), доля которых за 4 года достигла 40 % (2018 г.).

Таблица 2. Возрастная характеристика врачей-патологоанатомов в Новосибирской области, *n* (%)

Год	До 36 лет	36–45 лет	46–50 лет	51–55 лет	56–60 лет	61 год и более
2016	14 (25,9)	11 (20,4)	10 (18,5)	7 (12,9)	2 (3,7)	10 (18,5)
2017	17 (33,3)	11 (21,6)	7 (13,7)	7 (13,7)	3 (5,88)	6 (11,8)
2018	23 (39,7)	12 (20,7)	7 (12,1)	7 (12,1)	3 (5,2)	6 (10,3)
2023	17 (25)	16 (20,5)	11 (16,2)	12 (17,6)	2 (4,6)	11 (16,1)

Вместе с тем, проблема дефицита врачей-патологоанатомов сохраняется в сельских районах Новосибирской области, где одним из путей решения этой проблемы стало совмещение врачами-судмедэкспертами должностей врача-патологоанатома.

Таким образом, сочетание традиционных и научно-инновационных методов для практического обучения студентов и привлечение их к НИРС позволяет отбирать будущих специалистов для патологоанатомической службы. В настоящий момент по итогам 2023 г. острый кадровый дефицит врачей-патологоанатомов в г. Новосибирске решен.

Литература

1. Состояние и основные задачи патологоанатомической службы Российской Федерации. Отраслевое статистическое исследование за 2020 год. Под ред.: Г.А. Франка, В.И. Стародубова. М., 2021.
2. Надеев А.П., Новоселов В.П., Савченко С.В. Анализ состояния патологоанатомической службы Новосибирской области за 4 года и основные задачи по ее развитию. Вестник судебной медицины 2019;8(4):45–50.

Роль инновационных методов исследования в патологоанатомической диагностике гериатрической направленности

Павлова Т.В., Павлов И.А., Леонтьева И.В., Поваляева И.И., Сучалкин Е.Б.

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

Актуальность. Увеличение в мире доли лиц старшего трудоспособного возраста и особенности демографической ситуации в РФ требуют поиска новых маркеров процессов физиологического и патологического старения. Это является актуальной задачей, направленной на оценку ряда заболеваний эндокринной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и ряда других систем, в том числе при имеющейся полиморбидности процессов. На их характеристику с целью выработки тактики диагностики и лечения должен быть направлен всесторонний поиск новых методов и критериев, в том числе морфологических [1]. При этом первостепенным вопросом является изучение преждевременного старения в контексте именно тех заболеваний или патологических состояний, которые влияют на эти процессы, осложняют их и приводят к инвалидности и смертности. Особые сложности могут возникать при патологоанатомической диагностике у лиц различного возраста. Характеристики интима-медиа системы во взаимодействии с клетками крови отражают процессы, происходящие в организме. У больных пожилого и старческого возраста наблюдается изменение реологических свойств крови, а также нарушение состояния эндотелия, что приводит к развитию ряда заболеваний, а также обуславливает тяжесть их течения и прогноз [2]. Критерии, которые разработаны на данный момент, не всегда можно применить в практической деятельности в патоморфологии.

Цель. Разработать патоморфологические подходы с применением инновационных методов исследования для оценки процессов старения у пациентов с патологией гериатрической направленности (сердечно-сосудистой, эндокринной (сахарный диабет), заболеваний предстательной железы) на основе изучения системы кровообращения.

Материалы и методы. В дизайне исследования присутствовало 2 направления. Первое состояло в исследовании эритроцитов. Изучены следующие группы реципиентов: практически здоровые люди среднего (7 человек) и пожилого (6) возраста; пациенты с возраст-ассоциированными заболеваниями: гипертоническая болезнь (ГБ) (8 и 7 человек соответственно возрасту), сахарный диабет (СД) 2-го типа (5 и 8), аденома предстательной железы (8 – пожилого возраста). Материалом для изучения служила венозная кровь (эритроциты). Морфометрия и фотографирование клеток выполнялись в растровом микроскопе FEI Quanta 200 3D (Нидерланды). Клетки также изучались с применением атомно-силового микроскопа Ntegra-Aura (Россия). Обработку и построение АСМ-изображений проводили при помощи программного обеспечения NOVA (ИТ-МДТ, Россия) и ImageAnalysis (ИТ-МДТ, Россия).

Второе направление – патоморфологическое исследование сосудов и миокарда. Исследование было проведено на аутопсийном материале (50 случаев, объект анализа – сосуды и миокард) умерших от хронической сердечной недостаточности на фоне ГБ пациентов среднего (10 человек) и пожилого возраста (25). Контрольную группу составили 15 человек (5 и 10 соответственно возрасту; летальность в результате дорожной травмы). Иммуногистохимические параметры изучали с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений (микроскоп Nikon Eclipse E400, цифровая камера Nikon DXM1200).

Для оценки апоптоза в качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к p53 (Novocastra, RTU-p53-DO7), bcl-2 (Novocastra, RTU-bcl-2), Ki-67 (Novocastra RTU-Ki-67-MM1), каспазу 3 (Novocastra, 1:25 -CPP32 JHM62). В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применяли NovostainUniversalDetectionKit (Novocastra, NCL-RTU-D). Докраску ядер осуществляли гематоксилином.

Результаты. Данные гемосканирования показали, что у пациентов по мере увеличения возраста происходят возраст-ассоциированные морфофункциональные изменения в эритроцитах: снижение содержания микроцитов и рост числа макроцитов, а после 65 лет – и мегалоцитов. Выявлен полиморфизм эритроцитов. Преобладали патологические формы клеток. Число необратимо измененных клеток прогрессировало с возрастом в большей степени при СД. Объем частицы и значение показателей локального максимума имели наибольшее значение при ГБ. Периметр сечения в различных группах отличался незначительно. Эффективный диаметр эритроцитов был меньше в группе с СД. В изменении микроархитектоники эритроцитов следует также отметить увеличение отростков плазмолеммы, нарушение количества, формы и величины пор (особенно при СД), деструкцию плазмолеммы. При этом изменения находились в прямой зависимости как от длительности заболевания, так и от его тяжести.

В ходе изучения клинко-морфологической корреляции при старении сердечно-сосудистой системы были получены достоверные корреляции между уровнем ET-1, толщиной комплекса интима-медиа, изменениями эритроцитов и экспрессией NO-синтазы у пациентов среднего и пожилого возраста. При этом корреляция по толщине комплекса интима-медиа у пациентов среднего возраста была достоверно выше, чем у пациентов пожилого возраста. При исследовании участков аорты, полученных от пациентов с ГБ, была обнаружена повышенная экспрессия NO-синтазы по сравнению с такими же фрагментами аорты у пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

При отсутствии соматической патологии миокард остается интактным к процессам старения как в среднем, так и в пожилом возрасте. Однако в случае ГБ патологические процессы в миокарде характеризуются нарастающей дистрофией и базофилией миокардиальных волокон, изменением ядер кардиомиоцитов, выраженной экспрессией проапоптозного маркера p53. При этом тяжесть изменений в миокарде коррелирует с уровнем эндотелиальной дисфункции, степенью поражения комплекса интима-медиа сосудов и морфофункциональных свойств эритроцитов, а суммарное поражение в паре целевых органов «миокард–сосудистая стенка» является в пожилом возрасте достоверно более выраженным, чем в среднем возрасте.

Выводы. Таким образом, преждевременное старение организма, крови и системы кровообращения являются взаимосвязанными процессами, при этом возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки, миокарда, эритроцитов носят не нозоспецифический, а общепатологический характер. Комплекс интима-медиа артерий, миокард, форменные элементы крови можно рассматривать как геротропные органы.

Литература

1. Pavlova T.V., Kulikovskij V.F., Pavlova L.A. et al. New aspects in the study of clinical and morphological new aspects in the study of blood in type II diabetes mellitus. *Eur J Mol Clin Med* 2020;7(2):128–33.
2. Pavlova T.V., Bukhvalov I.B., Kaplin A.N. et al. Restructuring of erythrocytes in persons of mature and elderly age on the background of diabetes mellitus. *Res Results Biomed* 2021;7(4):400–9. DOI: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-6

Возможности мультиплексного иммуногистохимического исследования для морфологической диагностики и фундаментальной патологии

Пацап О.И.^{1,2}, Атякшин Д.А.¹, Михалева Л.М.³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», г. Москва

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства», г. Москва

³НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

Методы анализа отдельных клеток, такие как проточная цитометрия, секвенирование отдельных клеток и др., позволяют дифференцировать различные типы клеток и их функциональные состояния, что помогает исследовать разнообразие фенотипа на уровне одной клетки. Пространственная биология добавляет еще одно измерение к анализу отдельных клеток. Пространственное фенотипирование с помощью мультиплексного иммуногистохимического исследования выявляет пространственные закономерности строения тканевого микроокружения и межклеточного взаимодействия путем визуализации целых срезов ткани с детекцией и анализом отдельных клеток. Методы пространственной протеомики, основанные на мультиспектральной визуализации, позволяют проводить пространственный анализ множества белковых маркеров по всему срезу ткани с учетом состояния отдельных клеток (от 2 до 100 и более) [1]. Большинство фармакологических мишеней – протеины, поэтому белковые биомаркеры обладают большим потенциалом для разработки методов лечения и диагностических алгоритмов [2]. Сочетание пространственной протеомики с другими подходами, в том числе с пространственной транскриптомикой, обеспечивает мультиомиксный подход и более полное понимание биологии тканей, открытие новых трансляционных биомаркеров.

Литература

1. Locke D., Hoyt C.C. Companion diagnostic requirements for spatial biology using multiplex immunofluorescence and multispectral imaging. *Front Mol Biosci* 2023;10:1051491. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1051491
2. Atiakshin D., Patsap O., Kostin A. et al. Mast cell tryptase and carboxypeptidase A3 in the formation of ovarian endometrioid cysts. *Int J Mol Sci* 2023;24(7):6498. DOI: 10.3390/ijms24076498

Иммунный ландшафт аденокортикального рака: исследование прогностической значимости опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток в различных морфологических подтипах

Пачушвили Н.В., Порубаева Э.Э., Урсова Л.С.

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Аденокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная эндокринная опухоль из клеток коры надпочечника с частотой встречаемости 0,7–2 случая на 1 млн населения в год [1]. При местно-распространенных случаях АКР 5-летняя выживаемость пациентов составляет около 80 %, в то время как при распространенном нерезектабельном или метастатическом процессе данный показатель составляет менее 15 %. Единственным вариантом полного излечения заболевания является операция, однако она эффективна лишь у 10 % больных.

За последние годы стратегия терапии АКР не изменилась, а используемая в настоящее время цитотоксическая химиотерапия включает препараты, которые демонстрируют ограниченную эффективность и высокую токсичность, что свидетельствует о необходимости поиска новых мишеней для таргетной терапии АКР.

Согласно данным литературы, АКР является гетерогенной группой заболеваний с различными патоморфологическими и геномными особенностями, что обуславливает вариативность клинической картины и прогноза для данных пациентов. На протяжении многих лет с целью выявления новых прогностических маркеров проводилось множество исследований, однако большинство из них включали лишь небольшие ретроспективные выборки пациентов.

Известно, что состав микроокружения опухоли имеет решающее значение для разработки стратегий иммунотерапевтического лечения рака [2]. Одним из компонентов микроокружения опухоли являются иммунные клетки, наличие которых нередко ассоциируется с лучшим прогнозом для пациентов при многих злокачественных новообразованиях.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа за последние годы продемонстрировали впечатляющую клиническую эффективность при ряде злокачественных новообразований, в то же время опубликован ряд исследований, которые свидетельствуют о значимой роли PD-L1 в патогенезе прогрессирования АКР и возможностях успешного применения анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапии при данном заболевании. Однако результаты клинических испытаний также демонстрируют, что экспрессия PD-L1 не всегда является надежным предиктором ответа пациента на иммунотерапию.

Таким образом, в настоящее время остается нерешенным вопрос поиска соответствующих биомаркеров при АКР для прогнозирования биологического поведения опухоли и определения персонализированной тактики ведения пациентов, которые потенциально могут получать пользу от назначения иммунотерапевтических препаратов, а также от комбинированной терапии для преодоления резистентности.

Цель. Оценка субпопуляционного состава и прогностического значения иммунного микроокружения опухоли в различных гистологических подтипах АКР.

Материалы и методы. В исследовании использованы образцы операционного материала от 73 пациентов с верифицированным диагнозом АКР, которым была выполнена адреналэктомия в период с 2005 по 2022 г. в НМИЦ эндокринологии: 38 (52,1 %) случаев классического, 18 (24,7 %) – онкоцитарного, 9 (12,3 %) – миксоидного и 8 (11,0 %) смешанного подтипов АКР. Все образцы опухолевой ткани верифицировали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2022 г.). Каждому из 73 пациентов проведена серия иммуногистохимических (ИГХ) окрашиваний на маркеры основных субпопуляций иммунных клеток: CD45, CD3, CD4, CD8 и CD68, а также к PD-L1. ИГХ-анализ проводили по стандартной методике.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что АКР характеризуется низкой иммунной инфильтрацией как в паренхиме (142 клетки/мм²), так и в строме (187 клеток/мм²) опухоли. Однако онкоцитарный гистологический подтип в сравнении с классическим характеризуется значимо более выраженной CD45+ инфильтрацией в паренхиме ($p < 0,001$) и в строме ($p < 0,001$) опухоли, CD3+ ($p < 0,001$), CD4+ ($p < 0,001$) и CD8+ ($p = 0,003$) инфильтрацией в паренхиме опухоли.

Опухоли со смешанной гормональной активностью по сравнению с опухолями пациентов с гиперкортицизмом характеризуются более выраженной CD45+ инфильтрацией в паренхиме ($p = 0,01$) и строме ($p = 0,013$) опухоли. Также в образцах опухолевой ткани со смешанной гормональной активностью по сравнению с группой с отсутствием гормональной активности отмечается более высокий уровень CD45+ иммунцитов в строме опухоли ($p = 0,043$), CD4+ иммунцитов в паренхиме ($p = 0,049$) и строме ($p = 0,028$) опухоли. У пациентов с АКР без признаков отдаленного метастазирования опухоли наблюдается более высокий уровень CD68+ инфильтрации в паренхиме опухоли по сравнению с пациентами с выявленными признаками метастазирования ($p = 0,009$).

В PD-L1-позитивных АКР отмечается менее выраженная CD68+ инфильтрация в паренхиме опухоли в сравнении с PD-L1-негативными образцами ($p = 0,008$), в то же время пациенты с PD-L1-позитивными опухолями демонстрируют более низкую общую ($p < 0,001$) и безрецидивную ($p < 0,001$) выживаемость.

Факторами, достоверно влияющими на общую выживаемость пациентов с АКР, являются морфологический подтип АКР ($p = 0,008$), уровень CD45+ (отношение рисков (hazard ratio, HR) 0,2; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,69; $p = 0,011$), CD3+ (HR 0,5; 95 % ДИ 0,34–0,9; $p = 0,05$), CD4+ (HR 0,8; 95 % ДИ 0,68–0,97; $p = 0,049$) и CD8+ (HR 0,3; 95% CI: 0,09–0,89; $p = 0,023$) клеток в паренхиме опухоли, а также PD-L1-статус опухоли (HR 6,9; 95 % ДИ 1,8–26,6; $p = 0,005$).

Факторами, достоверно влияющими на безрецидивную выживаемость пациентов с АКР, являются морфологический подтип АКР ($p = 0,03$), уровень CD45+ (HR 0,5; 95 % ДИ 0,3–0,9; $p = 0,018$), CD3+ (HR 0,6; 95 % ДИ 0,3–0,9; $p = 0,049$), CD4+ (HR 0,8; 95 % ДИ 0,7–0,9; $p = 0,031$) и CD8+ (HR 0,5; 95 % ДИ 0,3–0,9; $p = 0,037$) клеток в паренхиме опухоли, а также PD-L1-статус опухоли (HR 2,8; 95 % ДИ 1,54–4,57; $p = 0,005$).

По результатам полученных данных разработаны математические модели, позволяющие производить прогнозирование риска летального исхода ($p = 0,01$, χ^2) и риска развития рецидива ($p = 0,002$, χ^2) у пациентов с АКР.

Выводы. Результаты исследования могут быть использованы для определения персонализированной тактики ведения пациентов с АКР, а разработанные математические модели – для определения риска летального исхода и рецидива данного заболевания. Полученные данные открывают перспективы для поиска и разработок новых таргетных иммунных препаратов для лечения пациентов с различными гистологическими подтипами АКР.

Литература

1. Urusova L., Porubayeva E., Pachuashvili N. et al. The new histological system for the diagnosis of adrenocortical cancer. *Front Endocrinol* 2023;14:1218686. DOI: 10.3389/fendo.2023.1218686
2. Bogolyubova A.V., Pachuashvili N.V., Tkachuk A.V. et al. Interplay between immune cell infiltration and tumor histological subtype: a case of adrenocortical cancer. *Cancers* 2022;14(21):5303. DOI: 10.3390/cancers14215303

175 лет первой российской кафедре патологической анатомии (1849–2024). Краткий обзор истории кафедры в XIX и XX веках с отдельными событиями жизни ее заведующих

Проценко Д.Д., Демура Т.А., Коган Е.А., Пауков В.С.

Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

В России первым о необходимости выделения специальной кафедры патологической анатомии в составе медицинского факультета Императорского Московского университета начал говорить и писать еще в 1804 г. М.Я. Мудров. Но лишь в 1840 г. профессор кафедры анатомии Л.С. Севрук начал преподавать курс патологической анатомии, предусматривавший обязательный анализ взаимовлияния патоморфологии и клиники. В середине 1846 г. профессором кафедры патологической анатомии и патологической физиологии был назначен адъюнкт факультетской терапевтической клиники профессора А.И. Овера доктор медицины Ю. Дитрих. Предполагалось, что Ю. Дитрих начнет преподавание на вновь созданной кафедре со второго полугодия 1847/48 учебного года после возвращения из заграничной командировки. Однако в связи с его неожиданной смертью в конце 1847 г. кафедра патологической анатомии и патологической физиологии оказалась вакантной. В 1848 г. на заведование кафедрой патологической анатомии и патологической физиологии был объявлен конкурс, в котором победил А.И. Полуниин, вступивший в должность заведующего в 1849 г. А.И. Полуниин считал наглядность основным принципом преподавания. Большое значение он придавал созданию музея патологоанатомических препаратов, начало которому положила коллекция, привезенная в Россию Х.И. Лодером. А.И. Полуниин издавал «Московский врачебный журнал», занимался переводами зарубежных публикаций, в том числе издал 20 лекций Р. Вирхова по целлюлярной патологии. В 1869 г. состоялось разделение кафедры, и А.И. Полуниин перешел на новую кафедру патологической физиологии, которой руководил до выхода в отставку в 1879 г. Кафедрой патологической анатомии стал заведовать ученик А.И. Полунина – Иван Федорович Клейн. Этим была положена традиция московской кафедры патологической анатомии – передача кафедры от учителя ученику, которая сохраняется до настоящего времени.

И.Ф. Клейн в 1863 г. защитил диссертацию и уехал на стажировку в Берлин, на кафедру Р. Вирхова. Вернувшись, И.Ф. Клейн стал основным преподавателем кафедры патологической анатомии и одновременно занимался прозекторской деятельностью. При нем значительно расширилось собрание музея кафедры, начала создаваться коллекция гистологических препаратов. Он ввел в преподавание патологической анатомии курс патологической гистологии, начал преподавать демонстрационно-практический курс (секционный курс). Будучи дважды избранным деканом медицинского факультета Московского университета, И.Ф. Клейн внес большой вклад в его развитие. При нем в 1891 г. было построено здание кафедры патологической анатомии с прозектурой клиник. В 1898 г. И.Ф. Клейн поручил вести кафедральную работу своему ученику Михаилу Никифоровичу Никифорову, уйдя в отставку 1906 г.

В 1887 г. М.Н. Никифоров блестяще защитил диссертацию, и И.Ф. Клейн направил своего ученика на два года на стажировку в Германию, где тот выполнил свои известные работы по грануляционной ткани. По возвращении в 1891 г. в Москву М.Н. Никифорову была поручена разработка преподавания патологической анатомии. В 1894 г. он занял место профессора кафедры. Период заведования кафедрой М.Н. Никифорова был временем реформирования преподавания предмета. Он стал более наглядным, постоянно демонстрировалась связь морфологии и клиники. Было введено микрофотографирование морфологических изменений и создана коллекция из 4000 диапозитивов. М.Н. Никифоров написал первый отечественный учебник патологической анатомии, иллюстрированный 800 микропрепаратами, который переиздавался 9 раз, а также создал первый атлас по патологической гистологии. Скончался М.Н. Никифоров в 1915 г.

После смерти М.Н. Никифорова кафедрой в течение 2 лет заведовал один из его учеников – профессор Василий Иванович Кедровский. Как заведующий кафедрой, он вел лишь отдельные практические занятия, работая в основном в Институте бактериологии, директором которого стал еще в 1910 г. В апреле 1918 г. В.И. Кедровский ушел из университета, и преподавание на кафедре патологической анатомии было поручено Алексею Ивановичу Абрикосову. С именем А.И. Абрикосова связано развитие советской патологической анатомии. Еще в 1904 г., будучи приват-доцентом кафедры, он организовал патологоанатомическое отделение в Морозовской детской больнице, а в 1911 г., продолжая работу на кафедре, А.И. Абрикосов стал заведовать патологоанатомическим отделением Солдатенковской (ныне Боткинской) больницы, где проработал 20 лет. В 1920 г. его избирают и заведующим кафедрой патологической анатомии 1-го МГУ, которой он руководил 33 года. Пять раз А.И. Абрикосов переиздавал учебник М.Н. Никифорова. В 1928 г. появился учебник М.Н. Никифорова и А.И. Абрикосова, а в 1932 г. – учебник А.И. Абрикосова «Основы общей патологической анатомии», в 1938 г. – «Основы частной патологической анатомии». В том же году начало выходить многотомное руководство «Частная патологическая анатомия» под редакцией А.И. Абрикосова и А.И. Струкова. Совершенствовалась прозекторская работа, появилась лаборатория со штатом лаборантов-гистологов. Много сделали А.И. Абрикосов и И.В. Давыдовский по совершенствованию патологоанатомической службы в Москве. Работа патологоанатомических отделений была преобразована в патологоанатомическую службу, контролирующую диагностическую и лечебную деятельность клиник и больниц. По инициативе А.И. Абрикосова было организовано Всесоюзное общество патологоанатомов. Умер А.И. Абрикосов в 1955 г.

В 1927 г. Анатолий Иванович Струков был командирован в Москву на кафедру А.И. Абрикосова для ознакомления с принципами преподавания и методикой приготовления микропрепаратов. В 1953 г. А.И. Струков был избран заведующим кафедрой патологической анатомии 1-го МОЛМИ, которой руководил 20 лет, продолжая совершенствовать традиции московской и абрикосовской школ патологоанатомов, принципами которых были прежде всего демонстративность преподавания, обязательная прозекторская практика сотрудников, а также ведение ими научной работы. Им были написаны учебники по патологической анатомии – сначала вместе с А.И. Абрикосовым, затем он один стал автором учебника, наконец, был написан учебник вместе с В.В. Серовым. На кафедре появилась электронная микроскопия, начались иммуногистохимические исследования. Отличительной чертой А.И. Струкова была способность научного предвидения. Техническое переоснащение кафедры позволило ему увидеть патологический процесс на молекулярном и субклеточном уровнях. Новые данные помогли перевернуть очередную станицу в биологии и медицине, сформулировав и доказав положение о единстве структуры и функции, а также о том, что в основе патологических реакций лежат реакции физиологические. Сформулированные им положения позволили обоснованно говорить о функциональной морфологии. В 1972 г. А.И. Струков ушел в отставку, передав кафедру своему ученику В.В. Серову. В 1980 г. была организована кафедра патологической анатомии 2-го лечебного факультета 1-го МОЛМИ им. И.М. Сеченова. Ее заведующим был избран ученик А.И. Струкова – профессор В.С. Пауков.

Большое значение В.В. Серов придавал прозекторской работе, особенно клинко-анатомическим конференциям, отчеты о которых постоянно публиковались в журнале «Архив патологии». В 1990 г. В.В. Серов ушел в отставку, передав кафедру своему ученику – профессору М.А. Пальцеву.

Изменения магнитно-резонансных характеристик печени умерших новорожденных с пороками сердца в зависимости от давности смерти

Савва О.В.^{1,2}, Туманова У.Н.¹, Быченко В.Г.¹, Щеголев А.И.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы им. Д.И. Магистбаума», г. Рязань

Актуальность. Согласно приказу от 6 июня 2013 г. № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» Минздрава России «патологоанатомическое вскрытие проводится в срок до 3 сут после констатации биологической смерти человека». Уже в первые часы после смерти начинают развиваться неспецифические посмертные изменения в виде аутолиза и трупных гипостазов, в том числе в печени, затрудняющие диагностику прижизненных процессов и заболеваний [1, 2].

Цель. При помощи посмертной магнитно-резонансной томографии (МРТ) изучить особенности посмертных изменений печени умерших новорожденных с врожденными пороками сердца.

Материалы и методы. Проведен анализ посмертных МРТ 129 новорожденных и младенцев, умерших в возрасте от 2 ч 7 мин до 61 дня, разделенных на 2 группы. Основную группу ($n = 52$) составили тела новорожденных и младенцев с врожденными пороками сердца, контрольную группу ($n = 77$) – без пороков сердца. При этом во всех изученных наблюдениях отсутствовали признаки врожденных аномалий развития и заболеваний печени. Все тела новорожденных после констатации смерти хранились в холодильной камере при температуре $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ преимущественно в положении тела лежа на спине. Посмертную МРТ тел умерших новорожденных проводили до патологоанатомического вскрытия на аппарате 3T Siemens Magnetom Verio с последующим анализом T2- и T1-взвешенных изображений (ВИ). На томограммах визуально оценивали интенсивность магнитно-резонансного (МР) сигнала ткани выше- и нижерасположенной области печени по отношению к положению тела после смерти. На аксиальной проекции томограмм количественно определяли значения интенсивности МР-сигнала выше- и нижерасположенной области печени, а также интенсивности МР-сигнала плевральной жидкости. Рассчитывали разность (РИС) и соотношение (СИС) интенсивностей МР-сигнала в выше- и нижерасположенной области печени на T2-ВИ и T1-ВИ, а также значения МР-показателя посмертного состояния печени по формуле: $\text{ППС} = \text{То} \times 100/\text{Тж}$, где То – значения интенсивности МР-сигнала в выше- или нижерасположенной области печени, а Тж – в плевральной жидкости на T2-ВИ и T1-ВИ соответственно. В зависимости от длительности посмертного периода наблюдения были разделены на 8 подгрупп: в подгруппе 1 давность смерти не превышала 6 ч, в подгруппе 2 – составляла 6–12 ч, в подгруппе 3 – 12–18 ч, в подгруппе 4 – 18–24 ч, в подгруппе 5 – 24–36 ч, в подгруппе 6 – 36–48 ч, в подгруппе 7 – 48–60 ч и в подгруппе 8 – 60–72 ч. Верификацию основного заболевания, его осложнений, непосредственной причины смерти и основных структурных изменений проводили при последующем патологоанатомическом вскрытии с микроскопическим изучением гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Результаты. При визуальном анализе МР-томограмм в большинстве наблюдений отмечалась различная степень выраженности интенсивности МР-сигнала в выше- и нижерасположенной области печени, что отражает развитие трупных изменений [3]. Выраженность интенсивности МР-сигнала отличалась в изученных группах и подгруппах. Наличие пограничной линии МР-сигнала чаще отмечалось на T1-ВИ по сравнению с T2-ВИ-, в основной группе (с врожденным пороком сердца) и в подгруппах с длительностью посмертного периода более 18 ч.

Наблюдаемые визуальные отличия были подтверждены при количественном определении разности и соотношения значений интенсивностей МР-сигнала в выше- и нижерасположенной области печени. На T1-ВИ средние значения РИС варьировали от 176,6 до 285,3 в контрольной группе и от 197,6 до 405,1 – в основной группе, на T2-ВИ средние значения РИС находились в пределах от 32,8 до 74,8 и от 32,2 до 87,8 – в контрольной и основной группах соответственно. Средние значения СИС на T1-ВИ варьировали от 1,23 до 1,52 в контрольной группе и от 1,22 до 1,74 – в основной группе, на T2-ВИ средние значения СИС находились в пределах от 1,21 до 1,42 и от 1,17 до 1,53 – в контрольной и основной группах соответственно.

Рассчитанные средние значения МР-показателя посмертного состояния (ПСС) печени на T2-ВИ и T1-ВИ имели большие значения в нижерасположенной области печени по сравнению с вышерасположенной. При этом средние значения ПСС в основной группе (новорожденные с врожденным пороком сердца) в большинстве изученных подгрупп были ниже соответствующих значений контрольной группы (без порока сердца) на T2-ВИ. На T1-ВИ средние значения ПСС как в вышерасположенной, так и в нижерасположенной области печени основной группы имели более низкие значения по сравнению с показателями контрольной группы в половине выделенных подгрупп.

Выявленные изменения МР-характеристик печени умерших новорожденных и младенцев сочетались с морфологическими изменениями, установленными при микроскопическом изучении гистологических препаратов. Наиболее наглядным гистологическим признаком посмертных изменений явилось прогрессирующее увеличение площади синусоидов, более выраженное в нижерасположенной области, с одновременным уменьшением размеров печеночных балок при увеличении длительности посмертного периода, указывающее на целесообразность проведения ранних аутопсий [4, 5].

Выводы. Таким образом, в результате проведенного исследования выявлена динамика посмертных МР-характеристик печени умерших новорожденных и младенцев в зависимости от длительности посмертного периода, в том числе при врожденных пороках сердца. Характерным признаком развития посмертных изменений в печени следует считать различную интенсивность МР-сигнала в выше- и нижерасположенной области печени, позволяющую объективизировать дифференциальную диагностику прижизненных процессов и трупных изменений.

Литература

1. Verma S., Goyal M., Kurrey P. et al. Estimation of time since death from histological changes in hepatic cords and hepatic lobules of human liver. *Int J Curr Res Life Sci* 2015;4:363–6.
2. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В. Характеристика структурных морфологических изменений печени в зависимости от давности смерти. *Судмедэксперт* 2023;66(1):50–4. DOI: 10.17116/sudmed20236601150
3. Туманова У.Н., Савва О.В., Быченко В.Г. и др. Посмертная лучевая характеристика динамики развития неспецифических посмертных изменений тела новорожденного. *REJR* 2022;12(2):35–54. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-35-54
4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В. и др. Морфометрические показатели ацинусов печени умерших новорожденных в зависимости от давности смерти. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2024;177(1):126–32.
5. Mishnev O.D., Shchegolev A.I., Salakhov I.M. Comparative morphofunctional study of liver acini in peritonitis of different origin. *Bull Exp Biol Med* 1998;126(4):1056–8.

Применение иммуногистохимических методов для посмертного определения гипоксических поражений головного мозга

Савва О.В.^{1,2}, Туманова У.Н.¹, Щеголев А.И.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы им. Д.И. Мастбаума», г. Рязань

Актуальность. Гипоксические поражения головного мозга относятся к наиболее частой его патологии, особенно у новорожденных [1]. Патологоанатомическая диагностика гипоксических поражений основана на данных макроскопической визуальной оценки головного мозга и микроскопического исследования гистологических препаратов.

Цель. Анализ данных литературы о возможностях и ограничениях проведения иммуногистохимических исследований для диагностики гипоксических поражений головного мозга.

Материалы и методы. Развитие гипоксии головного мозга может быть вызвано различными состояниями, в частности травмой, отравлением, нарушением кровообращения в сосудах головного мозга или шеи, остановкой дыхания или сердечной деятельности. При этом развивающиеся изменения головного мозга носят неспецифический характер и обусловлены двумя процессами – ишемией и/или гипоксией, в связи с чем такие повреждения обозначаются как гипоксически-ишемические.

Для определения и верификации гипоксически-ишемических поражений головного мозга, прежде всего, необходимо учитывать особенности чувствительности различных областей и структур головного мозга к гипоксии. Наиболее восприимчивыми к действию гипоксии являются первые и вторые извилины в лобных долях, поле I аммонова рога (CA1) гиппокампа, бледные шары чечевицеобразного ядра и клетки Пуркинье мозжечка, которые рекомендуются для взятия образцов ткани для микроскопического исследования. При этом для морфологического, а также иммуногистохимического выявления гипоксически-ишемических поражений необходимо развитие морфологических изменений ультраструктур клеток и структурных изменений их белков.

Согласно данным литературы, перспективным методом определения гипоксически-ишемических повреждений может явиться иммуногистохимический анализ [2].

Результаты. Так, повышение содержания белка S100B, входящего в группу кальцийсвязывающих белков, в сыворотке крови используется в клинике для диагностики повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. Соответственно, иммуногистохимическими методами с антителами к белку S100 была установлена более низкая интенсивность реакции в коре головного мозга погибших в результате утопления и от асфиксии в результате удушья и повешения. При этом наблюдалось уменьшение количества S100-положительных астроцитов при практически неизменном количестве аналогичных олигодендроцитов.

Другими белками цитоскелета являются Tau-белок, участвующий в стабилизации и сборке микротрубочек, передаче сигнала и росте нейритов, и кальбиндин-D28K, регулирующий трансэпителиальный транспорт кальция и экспрессирующийся в цитоплазме нейронов головного мозга. В ткани головного мозга при моделировании острой гипоксии-ишемии в эксперименте на мышах линии C57/b16 было отмечено повышение интенсивности иммуногистохимической реакции с Tau-белком. Напротив, значимое снижение экспрессии кальбиндина-D28K в клетках Пуркинье мозжечка было установлено при иммуногистохимическом исследовании аутопсийного материала лиц, погибших в результате острой гипоксии, вызванной утоплением или асфиксией, по сравнению с наблюдениями погибших от сердечной недостаточности или множественных травм. Примечательно, что во всех этих группах параллельное иммуногистохимическое исследование с антителами к HIF-1 α и VEGF, считающимися маркерами развития гипоксии, не выявило отличий в их экспрессии. Реакция с HIF-1 α была слабоположительной, а с VEGF – отрицательной во всех наблюдениях, включая контрольную группу. Возможным объяснением полученных результатов является отсутствие индукции HIF-1 α и VEGF на изученных ранних этапах развития гипоксии/ишемии головного мозга.

Весьма чувствительной и изменяющейся в динамике развития ишемического поражения головного мозга является циклооксигеназа 2, участвующая в метаболизме арахидоновой кислоты в простаноиды. При экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии у крыс было установлено повышение интенсивности реакции на циклооксигеназу 2 в бассейне пораженной средней мозговой артерии через 6 ч и лишь в периферической области коры головного мозга через 24 ч после окклюзии.

Изменения C-fos, относящегося к протоонкогенам, также зависели от длительности ишемического воздействия. Через 6 ч после окклюзии сонной артерии положительная реакция на C-fos наблюдалась преимущественно в поверхностных слоях коры бассейна пораженной артерии, а через 24 ч – не только в области пораженного бассейна, но и в неповрежденной коре головного мозга. Повышенная экспрессия C-fos в участках острой ишемии и вокруг них наблюдалась и при исследовании аутопсийного материала больных с ишемическими поражениями головного мозга.

Достаточно эффективными оказались и так называемые нейромаркеры [2]. Показано, что интенсивность иммуногистохимической реакции с антителами к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), имеющемуся в астроцитах, была снижена в участках острой ишемии головного мозга и отсутствовала в них при увеличении времени выживания. Экспрессия моноклонального антитела к белку нейрофиламента также была снижена в области острой ишемии и отсутствовала в зонах некроза головного мозга умерших больных. Снижение вплоть до исчезновения экспрессии белка, ассоциированного с микротрубочками 2 (MAP2), отмечено при ишемическом повреждении нейронов головного мозга в экспериментах на животных.

Важным моментом анализа морфологических изменений и иммуногистохимических реакций является необходимость дифференцировки прижизненно развившихся процессов от посмертных изменений [3]. Из-за схожести развивающихся микроскопических изменений целесообразно как можно более раннее взятие образцов ткани, в частности при проведении ранних вскрытий, и параллельный анализ данных посмертных лучевых исследований, визуализирующих посмертные изменения [4, 5].

Выводы. Таким образом, следует отметить, что иммуногистохимические исследования позволяют достаточно эффективно диагностировать гипоксически-ишемические поражения головного мозга, а также определять звенья их патогенеза.

Литература

1. Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Логосфера, 2014.
2. Leifer D., Kowall N.W. Immunohistochemical patterns of selective cellular vulnerability in human cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 1993;119(2):217–28. DOI: 10.1016/0022-510x(93)90137-n
3. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В. Посмертная оценка отека головного мозга. *Архипатология* 2022;84(6):74–80. DOI: 10.17116/patol20228406174
4. Mishnev O.D., Shchegolev A.I., Salakhov I.M. Comparative morphofunctional study of liver acini in peritonitis of different origin. *Bull Exp Biol Med* 1998;126(4):1056–8. DOI: 10.1007/BF02447320
5. Туманова У.Н., Савва О.В., Быченко В.Г. и др. Посмертная лучевая характеристика динамики развития неспецифических посмертных изменений тела новорожденного. *REJR* 2022;12(2):35–54. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-35-54

Влияние хранения парафиновых блоков на количество и качество ДНК в ткани люминального А подтипа рака молочной железы

Сазонов С.В.^{1,2}, Дерябина С.С.², Бараник Д.Н.³, Казанцева Н.В.², Демидов Д.А.¹, Демидов С.М.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

³ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Актуальность. Большинство мутаций, возникающих в опухолях, являются соматическими, и именно они играют наиболее важную роль в канцерогенезе, но на сегодняшний день часто с неясным клиническим значением. Поэтому сегодня усилия молекулярных генетиков, работающих с онкологическим материалом, часто направлены на профилирование вариантов в образцах опухолей с использованием технологий высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) [1]. Наиболее актуально применение этой технологии для изучения вариативности исследуемых участков геномов опухолей, характеризующихся высокой генетической гетерогенностью. Уже идентифицировано большое количество мутаций, связанных с развитием рака молочной железы (РМЖ), в том числе соматические и герминальные мутации в генах *PIK3CA*, *STK11/LKB1*, *CDH1*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, а также мутации в высокопенетрантных генах *TP53*, *PTEN*, *MLH1*, *BRCA1*, *BRCA2*, ассоциированных с наследственными формами РМЖ [2]. Для выполнения молекулярно-биологических исследований часто используется материал, выделяемый из парафиновых блоков из архивов патологоанатомических отделений. При этом постулируется, что вполне допустимо запрашивать из архива препараты, изготовленные и несколько лет назад. Материал опухолей, фиксированный в формалине и залитый в парафиновые блоки, часто используется для изучения корреляций между его генетическими особенностями и реакцией конкретного пациента на проведенную химиотерапию. Это помогает в разработке схем персонализированного лечения пациентов. Однако качество и количество выделенной из опухоли парафиновых блоков ДНК часто варьирует в зависимости от различных условий, включая сроки хранения материала [3]. В многочисленных исследованиях показано, что хранение материала в парафиновом блоке может вызвать деградацию и снижение концентрации нуклеиновых кислот. Имеются также сведения о том, что концентрации ДНК и РНК, выделенных из парафиновых блоков, которые хранились длительное время, были значительно ниже, чем из тех, которые хранились меньшее количество времени. В то же время, как правило, по нашим наблюдениям, продолжительность хранения запрашиваемого для проведения молекулярно-генетических исследований материала пациентов и длительность его архивирования обычно не превышают 5 лет [4].

Цель. Оценить качество и количество выделенной ДНК из образцов тканей РМЖ, фиксированных в формалине и затем залитых в парафин; выявить наличие зависимости между сроком хранения образцов и качеством и количеством ДНК с целью возможности использования последних для выполнения на этом материале технологии NGS.

Материалы и методы. Парафиновые блоки ранее диагностированного люминального А подтипа РМЖ в 2019 и 2023 гг. были предоставлены патологоанатомическим отделением Института медицинских клеточных технологий (г. Екатеринбург). В исследование были включены 16 образцов (9 образцов 2019 г. и 7 – 2023 г.). ДНК из срезов опухолевой ткани выделяли при помощи набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Вторым этапом проводился контроль качества выделенной ДНК спектрофотометром NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, США).

Результаты. При анализе количества выделенной ДНК были установлены средние значения: за 2019 г. – 46,94 нг/мл, за 2023 г. – 65,66 нг/мл. Среднее значение оптического поглощения образца A260/280 за 2019 г. – 2,05, а за 2023 г. – 2,04. Отношения поглощения при длинах волн A260/280 часто используют для оценки чистоты препарата. Чистота ДНК имеет соотношение порядка 1,8 и больше. Полученные данные позволяют сделать заключение, что некая зависимость между сроком хранения материала опухоли РМЖ люминального А подтипа и количеством полученных нуклеиновых кислот действительно существует. На данном этапе не представлялось возможным проанализировать все факторы, влияющие на такой результат. Температура хранения блоков, влажность среды могут влиять на стабильность и возможную деградацию материала. В то же время выделенная ДНК оказалась вполне пригодной для проведения молекулярно-генетических исследований.

Выводы. Таким образом, длительное хранение материала люминального А подтипа РМЖ в парафиновых блоках существенно не повлияло на качество выделенной ДНК, но количество выделяемой нуклеиновой кислоты из образцов 2019 г. (т. е. после 5 лет хранения в архиве) оказалось меньше почти на треть. Есть все основания предположить, что время хранения материала в парафиновых блоках может увеличивать вероятность деградации ДНК в опухолевой ткани РМЖ, выделяемой из парафиновых блоков, что необходимо учитывать при составлении дизайна проводимых научных исследований [5]. Кроме того, следует всегда учитывать главный критерий пригодности опухолевого материала для проведения молекулярно-генетических исследований: необходимо добиваться как можно большего содержания опухолевых клеток в исследуемом материале за счет отбора на срезах соответствующих кусочков опухоли. Предпочтение следует отдавать тем кусочкам, в которых содержание опухолевых клеток в срезе составляет не менее 50 %. Время забора биологического материала у конкретного пациента не имеет особого значения: материал, взятый при биопсии на этапе диагностики, операционный материал, а также ткань, полученная из рецидива опухоли, остаются полностью пригодны для проведения NGS исследования. Также в качестве источника опухолевой ткани лучше использовать ткань первичной опухоли. При использовании ткани опухоли из метастатического узла следует учитывать возможность наличия гетерогенности первичной опухоли и, возможно, разный потенциал клонов клеток опухоли к метастазированию.

Литература

1. Ottestad A., Emdal E., Grønberg B. et al. Fragmentation assessment of FFPE DNA helps in evaluating NGS library complexity and interpretation of NGS results. *Exp Mol Pathol* 2022;126:104771. DOI: 10.1016/j.yexmp.2022.104771
2. Имянитов Е.Н., Криворотько П.В., Еналдиева Д.А. и др. Рак молочной железы: критерии включения в программу панельного генетического тестирования мутаций BRCA1/2. Учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023.
3. Сазонов С.В. Обеспечение качества молекулярно-биологических исследования при диагностике рака молочной железы. Екатеринбург: ВУМАН, 2018.
4. Вязовская Н.С., Русина Г.Г., Азизова Т.В. и др. Оценка возможности использования ДНК архивных тканей, хранившихся в виде фиксированных в формалине и залитых в парафиновые блоки, в молекулярно-генетических исследованиях. *Уральский медицинский журнал* 2016;136(3):108–12.
5. Ramalingam N., Ramani K. Storage, retention and use of leftover pathology specimens: the underestimated treasures. *Cureus* 2024;16(1):e53025. DOI: 10.7759/cureus.53025

Опыт морфологического исследования предстательной железы в условиях многопрофильной больницы

Сергеева Е.К., Лазарева Е.Н., Русских Е.П.

БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 Минздрава Удмуртской Республики», г. Ижевск

Трансректальная биопсия предстательной железы – распространенная методика получения биоматериала. Она считается «золотым стандартом», используется в мировой медицине для диагностики рака предстательной железы. Биопсия проводится с применением биопсийного манипулятора и тонких одноразовых игл. При данном типе анализа выполняется 12 проколов в предстательной железе для отправки биоптатов в патоморфологическое отделение. Показаниями к проведению исследования являются повышенный уровень простатического специфического антигена (ПСА) в крови, обнаружение уплотненных участков предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании или наличие подозрительных участков в железе при УЗИ [1, 2].

В 2023 г. патологоанатомическое отделение многопрофильной больницы ГКБ № 6 г. Ижевска приступило к гистологической диагностике патологии предстательной железы. Первый опыт гистологической диагностики болезней предстательной железы по материалам биопсий приводится в этой работе. За этот период в патологоанатомическое отделение больницы поступило 154 биоптата предстательной железы, полученных при помощи трансректальной биопсии. Поступление биоматериала в патоморфологическое отделение сопровождается учетной формой № 014/у «Направление на прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала», утвержденной Приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. № 179н. Проверяется заполнение всех разделов направления, особенно тех, которые важны при диагностике патологии предстательной железы, – уровень ПСА, результаты инструментальных исследований, предшествовавшая терапия, способ получения биопсийного материала с указанием очередности точек вколов в предстательную железу. Перед фиксацией материала описываются количество и длина каждого биоптата. Биоматериал фиксируется в 10 % растворе формалина. Для получения качественных срезов мы фиксируем микропрепараты в нейтральном 10 % формалине не менее 8–12 ч. Ответственным этапом является заливка биоптата в парафиновый блок таким образом, чтобы при нарезке на микротоме биоптат на всем протяжении попадал в плоскость среза. На предметном стекле мы располагаем до 4 серийных срезов каждого кусочка и окрашиваем гематоксилином и эозином, который широко используется в производственных целях. Для улучшения качества диагностического процесса мы применяем гистохимические методы – окраска пикрофуксином, реакция Перлса, ШИК-реакция и др. При гистологическом исследовании патологоанатом придерживается стандартного подхода. Он описывает количество биопсийных столбиков и их длину, характеристику желез и стромы. При наличии опухоли описываются гистологический тип опухоли предстательной железы, сумма баллов по системе градации Глисона, наличие экстрапростатической и перинеуральной инвазии. При диагностике опухоли предстательной железы по разработанному и утвержденному алгоритму материал направляется для углубленной диагностики в онкологической диспансер г. Ижевска, где проводятся иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы. Следует заметить, что от работы лаборантов напрямую зависит качество гистологических препаратов и, следовательно, качество врачебной диагностики, которая обеспечивается приобретенным опытом и квалификацией врача-патологоанатома.

Из полученных 154 образцов трепанатов простаты ведущим клиническим диагнозом был рак предстательной железы. Значительно реже встретились аденома предстательной железы, простатит. В своих патоморфологических заключениях мы использовали такую оценку: аденокарцинома предстательной железы (50 наблюдений); подозрение на аденокарциному предстательной железы (26 наблюдений), простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени (15 наблюдений) и данных о наличии злокачественное образование нет (63 наблюдения). В этих случаях мы описываем воспаление ткани предстательной железы (12 наблюдений), доброкачественную гиперплазию предстательной железы (50 наблюдений). В одном из наблюдений мы диагностировали милиарный туберкулез предстательной железы. В случаях диагностики рака предстательной железы мы устанавливаем градацию по Глисону. В наших наблюдениях она колебалась от 5 до 11. Следует подчеркнуть, что при пересмотре гистопрепаратов в онкологическом диспансере были проведены незначительные корректировки. Так, в двух наблюдениях был отвергнут рак предстательной железы, в 4 наблюдениях ПИН установлен диагноз рака, а градация по Глисону в 5 наблюдениях изменена в сторону ее увеличения.

Таким образом, слаженная работа всех сотрудников патологоанатомического отделения дает возможность обеспечить высокое качество диагностики патологии предстательной железы. Наш первый опыт показывает, что соблюдение стандартных методов подготовки гистопрепаратов полностью зависит от работы лаборантов, а соблюдение алгоритма врачебной диагностики патологии предстательной железы дает высокий уровень качества патоморфологического заключения, что обуславливает эффективность лечения пациентов.

Литература

1. Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г. Трепанобиопсия предстательной железы: взгляд морфолога. М.: ИД «АБВ-пресс», 2017.
2. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Васильев А.О. Заболевания предстательной железы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. (Практическая урология для пациентов; вып. 1).

Роль NF-κB в реализации нейровоспаления при диабетической энцефалопатии

Смирнов А.В.^{1,2}, Тюренков И.Н.¹, Бисинбекова А.И.^{1,2}, Бакулин Д.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

²ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», г. Волгоград

Актуальность. Сахарный диабет (СД) – это хроническое заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ. При длительном течении СД практически каждый больной подвержен осложнениям со стороны нервной системы. Диабетическая энцефалопатия (ДЭ) – это снижение когнитивных функций вследствие повреждения структур головного мозга на фоне длительного течения СД [1]. ДЭ является относительно малоизученным заболеванием, понимание его механизмов становится все более важным для разработки эффективных методов диагностики и лечения.

Нейродегенеративные процессы при СД в головном мозге неизбежно запускают сложные иммунные и воспалительные реакции, которые в еще большей степени вызывают повреждения структур головного мозга. Умеренное нейровоспаление играет важную роль в регенеративных процессах после повреждения, способствуя удалению поврежденных тканей, заживлению и восстановлению функции. Однако чрезмерное или длительное нейровоспаление может быть причиной повреждения нейронов и нарушения их синаптической пластичности. Регуляция нейровоспаления является сложной задачей [2]. Одним из белков, участвующих в регуляции нейровоспаления, является универсальный фактор транскрипции NF-κB. В неактивированном состоянии NF-κB в комплексе с белками «ингибиторами κB» (IκB) локализуется в цитоплазме клеток, при индукции процессов нейровоспаления он транслоцируется в ядро, где взаимодействует с генами, отвечающими за инициацию воспаления, и активирует их транскрипцию. По данным литературы, NF-κB оказывает как нейропротективное, так и повреждающее влияние на структуры ЦНС [3]. Понимание механизмов и роли нейровоспаления имеет решающее значение для разработки новых методов диагностики нейродегенеративных процессов в головном мозге и лечения повреждений головного мозга. Модулирование нейровоспаления может помочь уменьшить нейротоксичность, способствовать восстановлению тканей и улучшить неврологический исход у пациентов.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование ДЭ было проведено на 30 белых беспородных крысах 12-месячного возраста. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым циклом дня и ночи при температуре воздуха 20 ± 2 °C, влажности 60 %, свободным доступом к воде и пище. Моделирование СД 1-го типа проводили в течение 6 мес. Было произведено однократное введение растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации внутрибрюшинно. В исследование были включены животные с уровнем тощаковой (отсутствие корма в течение 4 ч до измерения) гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л. Контроль гликемии был проведен через 3 дня и 6 мес после инъекции стрептозотоцина. В эксперимент были включены 3 группы животных: группа 1 – группа интакта (крысы без СД), группа 2 – СД 1-го типа (СД 1 + физраствор), группа 3 – фармакокоррекции аминалоном (СД 1 + аминалон). Через 6 мес после моделирования патологии в течение

30 дней перорально в виде водных растворов вводили аминалон (1000 мг/кг). Группе СД 1-го типа без лечения вводили раствор NaCl 0,9 %. После курсового лечения исследуемым наркотизированных хлоргидратом животных был произведен забор образцов тканей коры головного мозга. Головной мозг был фиксирован в течение 24 ч в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина (рН 7,4). После этого образцы тканей головного мозга обезвоживали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На роторном микротоме изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм. Выявление ядерного фактора транскрипции (NF-κB) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием первичных антител к белку NF-κB (transcription factor of the nuclear factor-κappaB) в соответствии с инструкциями производителя (разведение 1:50) (Affinity Biosciences.China) и визуализирующей системы LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark).

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании моторной коры крыс группы 1 (интакт) была отмечена от умеренной до выраженной экспрессия ИРМ NF-κB в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях в нейронах и в их вертикально расположенных отростках. Во внутреннем пирамидном слое экспрессия ИРМ была от слабой до умеренной. Экспрессия NF-κB чаще наблюдалась в цитоплазме неповрежденных нейронов. Однако в единичных нейронах экспрессия определялась в ядре. В микроглии определялась слабовыраженная экспрессия. При иммуногистохимическом исследовании моторной коры головного мозга крыс группы 2 (СД 1 + физраствор) с применением антител против NF-κB была отмечена слабовыраженная экспрессия во всех слоях, имела неоднородный характер в виде гранул в ядре гиперхромно-сморщенных нейронов (поврежденных) и в цитоплазме неповрежденных нейронов. В отличие от группы интакта в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев экспрессия ИРМ NF-κB была незначительной. В отдельных периваскулярно расположенных глиоцитах определялась умеренно выраженная цитоплазматическая и ядерная экспрессия NF-κB. Группа 3 (СД 1 + аминалон) характеризовалась наличием слабой и умеренно выраженной экспрессией ИРМ NF-κB во всех слоях моторной коры, более выраженная экспрессия наблюдалась в наружном зернистом, наружном пирамидном слоях и в вертикально расположенных отростках нейронов. Во внутреннем пирамидном слое также наблюдалась слабая и умеренно выраженная экспрессия ИРМ NF-κB, в том числе в вертикально расположенных отростках нейронов.

Выводы. Уменьшение экспрессии ИРМ при ДЭ в цитоплазме перикарионов и отростков нейронов в коре головного мозга по сравнению с группой 1 (интакт) свидетельствует о нарушении синаптогенеза, а ядерная экспрессия ИРМ в поврежденных нейронах и микроглии указывает на активацию механизмов нейровоспаления. Схожесть иммунофенотипических изменений в группе фармакокоррекции с группой интакта подтверждает нейропротективный эффект аминалона.

Литература

1. Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Файбисович Т.И. Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2022;19(3):3–8.
2. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления. Клиническая фармакология и терапия 2024(1):8–10.
3. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-κB in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches. Cells 2016;5(2):13–5. DOI: 10.3390/cells5020015

Патоморфологические особенности и иммуногистохимическое типирование амилоида в биоптатах двенадцатиперстной кишки

Тебенькова А.А.^{1,2}, Гюева З.В.¹

¹НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцины ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва

²ООО «Лаборатория Де Жени», г. Москва

Актуальность. Желудочно-кишечный тракт часто вовлекается в патологический процесс при развитии системного амилоидоза [1]. Встречаются также локальные отложения амилоида в стенке тонкой или толстой кишок в виде опухолевидных образований – амилоидом. Несмотря на отсутствие патогномоничной

симптоматики, наиболее частыми клиническими проявлениями амилоидного поражения гастроинтестинального тракта являются тошнота, боли в животе, запоры, диарея, снижение веса, кровотечения [2–4]. Диагностика амилоидоза является сложной задачей и требует проведения комплекса лабораторно-инструментальных исследований, но окончательный диагноз основывается на результатах патоморфологического исследования [3]. Для выявления системного амилоидоза долгое время применялась биопсия прямой кишки, однако в результате широкого распространения гастроинтестинальной эндоскопии в последние десятилетия биопсия двенадцатиперстной кишки стала наиболее информативной и предпочтительной областью для диагностики амилоидоза. В связи с этим, мы считаем весьма актуальным изучение патоморфологических особенностей наиболее распространенных типов амилоидоза в биоптатах двенадцатиперстной кишки.

Цель. Определить патоморфологические особенности различных типов амилоидоза в двенадцатиперстной кишке.

Материалы и методы. В исследовании использовался биопсийный материал от 24 пациентов, фиксированный в 10 % растворе нейтрального формалина, с изготовлением парафиновых блоков по стандартным протоколам. Гистологические срезы толщиной 3 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, конго красным с дальнейшим исследованием с помощью световой и поляризационной микроскопии. Иммуногистохимическое типирование амилоидоза проводилось с помощью широкой панели антител к различным типам амилоидоза: поликлональных антител к Р-компоненту амилоида и транстретину (Cloud-Clone Corp), моноклональных антител к AL-каппа (клон CH15, Leica, Novocastra) и AL-лямбда (клон SHL53, Leica, Novocastra), легким цепям, AA-амилоиду (клон C3, Cloud-Clone Corp), фибриногену – Fib (Cloud-Clone Corp), лизоциму – Lyz (Cloud-Clone Corp), на иммунопейнере Leica BOND-Max.

Результаты. Исследовано 24 биоптата двенадцатиперстной кишки, полученных от 24 пациентов (16 мужчин и 8 женщин) с амилоидозом. Средний возраст составил 66 лет. Во всех наблюдениях при окрашивании гематоксилином и эозином амилоидные массы визуализировались в виде гомогенных эозинофильных структур, которые при окрашивании конго красным и исследовании в поляризованном свете имели яблочно-зеленое свечение.

В результате иммуногистохимического типирования AL-лямбда амилоидоз был диагностирован в 11 (46 %) наблюдениях. Амилоидные отложения в 4 случаях обнаруживались интерстициально, в 7 – интерстициально и интраваскулярно. AL-каппа амилоидоз был выявлен в 5 (21 %) биоптатах и характеризовался выраженным интерстициальным и внутрисосудистым амилоидным паттерном в 3 случаях, а в 2 наблюдениях откладывался лишь интерстициально. Транстретиновый амилоидоз (ATTR) был установлен в 3 (12 %) наблюдениях: в 1 – интраваскулярно, а в 2 биоптатах визуализировался в виде фокусов в интерстициальной ткани и стенке кровеносных сосудов. AA-амилоид обнаружен в 5 (21 %) случаях, в каждом из которых отмечались как интерстициальные, так и интраваскулярные отложения.

Важным аспектом нашего исследования было то, что из 24 наблюдений в 15, помимо двенадцатиперстной кишки, амилоидные отложения были обнаружены и в других органах: в желудке ($n = 12$), толстой кишке ($n = 4$), пищеводе ($n = 3$), миокарде ($n = 1$), что позволяет говорить о наличии системного амилоидоза у этих пациентов.

Выводы. Полученные данные демонстрируют, что в биоптатах двенадцатиперстной кишки преобладал AL-амилоидоз (67 %), преимущественно у лиц мужского пола. Наиболее интенсивные амилоидные отложения выявлены у пациентов с AL-каппа амилоидозом, что позволяет предположить более стремительное развитие заболевания при данном типе амилоидных отложений.

Литература

1. Freudenthaler S., Hegenbart U., Schönland S. et al. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Arch* 2016;468(5):569–77. DOI: 10.1007/s00428-016-1916-y
2. Dahiya D.S., Kichloo A., Singh J. et al. Gastrointestinal amyloidosis: a focused review. *World J Gastrointest Endosc* 2021;13(1):1–12. DOI: 10.4253/wjge.v13.i1.1
3. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия* 2020;29(1):13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
4. Krauß L.U., Schmid S., Mester P. et al. Clinical, endoscopic, and histopathologic observations in gastrointestinal amyloidosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2023;32(4):497–506. DOI: 10.15403/jgld-5107

Централизация как направление стратегического развития онкологической патоморфологической службы Московской области

Тележникова И.М., Дуканич Л.В., Сетдикова Г.Р.

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

Вопросы стандартизации онкологических патоморфологических исследований и их доступности в нашей стране крайне актуальны. Определенная технологическая отсталость и неадекватное использование современных молекулярно-биологических методов в клинической патологии ставят вопрос об определении минимально необходимых объемов исследования, разработки унифицированного методического обеспечения, формирования единых диагностических критериев, формализованных заключений и создания условий для эффективного внутреннего и внешнего контроля качества исследований. Практика централизации патоморфологических служб хорошо зарекомендовала себя в зарубежном здравоохранении, а в Российской Федерации не распространена и действует недостаточно эффективно. Исходя из этого, основной организационной задачей морфологической диагностики в онкологии в ближайшей и среднесрочной перспективе является создание эффективных механизмов, обеспечивающих высокий уровень процесса диагностики, социальной удовлетворенности медицинских специалистов и граждан при минимальных затратах ресурсов здравоохранения [1].

Актуальность выбранной темы обусловлена не только социальными и медицинскими аспектами, но и практическими задачами в организации здравоохранения региона. Сегодня перед медицинскими учреждениями возникает множество проблем, связанных с обеспечением качественной диагностики и лечения онкологических заболеваний. Одна из основных проблем – разрозненность и нецентрализованность патоморфологической службы, что затрудняет оперативное и точное проведение диагностики и определение тактики лечения.

Цель работы – формирование комплекса мероприятий по развитию и внедрению принципов централизации в организацию онкологической патоморфологической службы Московской области.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- рассмотреть теоретические основы стратегического управления в медицинских организациях и возможные стратегические решения в области организационных решений;
- проанализировать функции и структуру патоморфологической службы Московской области и ее связи с референсным центром прижизненной патоморфологической диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
- дать общую характеристику организационно-хозяйственной деятельности и провести анализ референсного центра прижизненной патоморфологической диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
- провести оценку ключевых показателей эффективности и результативности работы службы онкологической патоморфологической диагностики в Московской области;
- разработать рекомендации по развитию и централизации служб онкологической патоморфологической диагностики Московской области.

Объект исследования – референсный центр прижизненной патоморфологической диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского как часть всей системы диагностики онкологических заболеваний у пациентов Московской области [2].

Предметом исследования явились процессы стратегического развития на принципах централизации деятельности профильных медицинских служб регионов с территориальной децентрализацией.

Теоретической и методической основой исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов, изучавших и изучающих стратегическое управление в Российской Федерации применительно к системе здравоохранения, а также анализировавших механизмы централизации служб онкологической патоморфологической диагностики в России [3, 4].

Методологическая база настоящего исследования – элементы системного анализа, общенаучные методы познания: анализ, синтез, индуктивный и дедуктивный методы познания, метод аналогии, системный анализ.

При рассмотрении данной темы были изучены работы, посвященные здравоохранению, таких авторов как В.А. Алексеев, К.Н. Борисов, О.Л. Задворная, П.Г. Мальков и др.

Следует отметить, что вопросы эффективности управленческих решений в организационной работе учреждений и служб здравоохранения представлены в относительно небольшом количестве современных исследований.

Информационную базу исследования составили законодательные и нормативные акты Российской Федерации и Московской области, материалы специализированных печатных изданий, научные статьи, статьи в журналах, написанные по исследуемой тематике, учебная и научная литература.

Теоретическую значимость в работе представляет разработка рекомендаций по развитию и централизации онкологической патоморфологической службы Московской области.

Практическое значение работы заключается в апробации разработанной методической базы по повышению эффективности управления служб онкологической патоморфологической диагностики и повышению качества и доступности предоставляемых ими медицинских услуг.

Литература

1. Мальков П.Г. Прижизненная морфологическая диагностика и эффективность использования ресурсной базы практической патологической анатомии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
2. Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 29.01.2021 №14-Р «О создании референсного центра морфологической диагностики на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
3. Негреева, В.В., Алексахина, И.Н., Алексахин, Ю.Н. Централизованная и децентрализованная стратегии и методы управления малым бизнесом. Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Экономика и экологический менеджмент» 2015(2):215–23.
4. Свещинский М.Л., Гольдберг А.С. Оценки проектов лабораторной централизации в регионах РФ (пилотное исследование). Менеджер здравоохранения 2018;(5):20–30.

Цифровая рентгенография в практике патоморфолога - фундамент эффективной диагностики лечебного регресса рака молочной железы

Тележникова И.М., Жукова Л.Г., Сетдикова Г.Р.

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, г. Москва

Актуальность. Морфологическое исследование является неотъемлемой частью проведения клинических испытаний эффективности лекарственных препаратов. Отсутствие стандартизации параметров, связанных с патоморфологической оценкой ответа опухоли на лечение, может иметь серьезные последствия, приводя к вводящим в заблуждение результатам и напрасной трате ресурсов, а также потенциально может нанести вред здоровью пациентов [1].

Цель. Оптимизация морфологической оценки ответа опухоли на неoadъювантную терапию (НАТ) при раке молочной железы.

Материалы и методы. Проведено ретро- и проспективное одногрупповое исследование. Объектом послужил операционный материал от пациенток с диагнозом рака молочной железы после НАТ. Описаны и проанализированы макроскопические параметры остаточной опухоли с применением цифровой рентгенографии (ЦРГ) и без нее. Для образцов ЦРГ применялась рентгеновская система визуализации PathVision Faxitron®. Главным критерием включения явилась положительная клиническая динамика в ответ на лечение – уменьшение размеров или исчезновение опухолевого узла по данным пальпации. Проведен анализ динамики клинических характеристик. Сравнивались два различных подхода к исследованию ложа опухоли. Определена диагностическая эффективность макроскопического исследования образцов молочной железы с применением ЦРГ [2].

Результаты. В рамках работы рассмотрены:

- актуальность проблемы морфологической оценки степени регресса рака молочной железы после НАТ;
- международный опыт применения ЦРГ;

- показан личный опыт работы с ЦРГ и продемонстрированы результаты собственного оригинального исследования, по результатам которого впервые в мире была доказана эффективность применения ЦРГ при диагностике лечебного регресса рака молочной железы. Работа награждена грамотой за 1-е место в секции конкурса молодых ученых по новым перспективным противоопухолевым препаратам и медицинским технологиям в рамках XVII Всероссийской научно-практической конференции им. А.Ю. Барышника с международным участием.

Выводы. В результате активного внедрения НАТ при раке молочной железы существует значительная вариабельность в методах патоморфологической оценки регресса опухоли, интерпретации самой оценки, и, исходя из этого, появляются различные последующие клинические решения. Общеизвестная система RCB не полностью обеспечивает объективную оценку за счет трудностей определения числовых характеристик опухолевого ложа. Наиболее сложной задачей метода RCB является точное определение размера ложа опухоли, так как критерии его недостаточно четкие [3]. Хорошо известны успешные аналоги ЦРГ российского производства, что может способствовать внедрению данного метода в повседневную диагностическую практику крупных онкологических лечебных учреждений на всей территории Российской Федерации.

Литература

- Provenzano E., Driskell O.J., O'Connor D.J. et al. The important role of the histopathologist in clinical trials: challenges and approaches to tackle them. *Histopathology* 2020;76(7):942–9. DOI: 10.1111/his.14099
- Тележникова И.М., Жукова Л.Г., Хомерики С.Г. и др. Применение цифровой рентгенографии при морфологической оценке ответа опухоли на неоадьювантное лечение рака молочной железы. *Архив патологии* 2023;85(3):46–54. DOI: 10.17116/patol20238503146
- Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Березина Т.А. и др. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неоадьювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB). *Архив патологии* 2016;78(2):41–6. DOI: 10.17116/patol201678241-46

Внедрение цифровой патологии и искусственного интеллекта в диагностику воспалительных заболеваний кишечника

Тертычный А.С.¹, Ахриева Х.М.², Коган Е.А.¹

¹Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

²кафедра факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Ингушский государственный университет», г. Магас, Республика Ингушетия

Патологоанатомическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки играет важную роль в подтверждении диагноза воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), позволяет исключить инфекционную этиологию при обострениях заболевания и помогает контролировать возникновение дисплазии. Совсем недавно были получены данные о том, что гистологически активное нейтрофильное воспаление предсказывает рецидив и плохие результаты лечения при нормальных или практически нормальных результатах эндоскопического исследования, тем самым являясь важным индикатором активности заболевания и прогноза [1]. Вопрос о том, может ли гистологическая ремиссия (отсутствие нейтрофильной инфильтрации) быть подходящей целью лечения, в настоящее время активно изучается. В руководствах по разработке лекарств для лечения больных ВЗК рекомендуется использовать гистологическую ремиссию в качестве исследовательской конечной точки в клинических исследованиях, признавая при этом отсутствие единой общепринятой гистологической шкалы для оценки гистологической активности. Международная группа гастроэнтерологов и патологов, специализирующихся на изучении ВЗК, рекомендовала использовать шкалу Гебоэса, гистопатологический индекс Робартса и/или гистологический индекс Нэнси для оценки гистологической активности в клинических исследованиях [2]. Ретроспективный анализ биопсий показал, что результаты подсчета индексов активности, полученные патологоанатомами, прошедшими специальную подготовку, были одинаково надежными и позволяли оценить гистологические изменения, возникшие в результате лечения. Предыдущие исследования показали

высокую конкордантность при оценке биопсий у больных ВЗК, хотя сообщалось о некоторой вариабельности при оценке легкой степени выраженности показателей.

Появляется все больше сообщений о наборе моделей машинного обучения, которые количественно определяют гистологические особенности, имеющие отношение к оценке активности заболевания у больных ВЗК. Были опубликованы данные о моделях сверточной нейронной сети, которые сегментируют ткани и классифицируют клетки по всему оцифрованному изображению (WSI) биоптатов толстой кишки, окрашенных гематоксилином и эозином [3]. Прогнозы моделей тканей и клеток затем используются для создания интерпретируемых человеком характеристик, таких как плотность клеток и пропорции количества клеток, а также пропорции площади ткани. Эти характеристики имеют отличную корреляцию с консенсусной оценкой активности заболевания патологоанатомами в соответствии с гистологическим индексом Нэнси, который был выбран в качестве эталонного стандарта оценки из-за его подтвержденного статуса и простоты применения. Это первые шаги по применению компьютерного анализа в патологии ВЗК с использованием подхода, который позволяет как собирать биологически интерпретируемые особенности изображения, так и автоматически и масштабируемо прогнозировать индекс Нэнси с производительностью, аналогичной патологоанатомам с узкоспециализированной подготовкой. Эта количественная оценка патологии на основе машинного обучения может предоставить подробные данные для трансляционных исследований и клинических испытаний. Она также может обеспечить основу для дальнейшего анализа, включающего мультимодальные данные для прогнозирования ответа на конкретные методы лечения, чтобы лучше принимать решения о ведении пациентов.

Модели тканей и клеток также могут быть расширены в будущем, чтобы включить дополнительные функции, такие как изменение структуры крипт, метаплазия и дисплазия эпителия. Гистологический анализ с помощью искусственного интеллекта станет неотъемлемым компонентом того, как последний будет способствовать развитию точной медицины для пациентов с ВЗК путем извлечения детальных данных из изображений, окрашенных гематоксилином и эозином [4]. В ближайшем будущем искусственный интеллект может функционировать как вспомогательное устройство, способное облегчить децентрализованные исследования, аналогично продемонстрированной полезности при оценке эндоскопических изображений [5].

Способность интерпретируемых человеком функций, созданных количественными моделями, точно предсказывать показатели гистологической активности предполагает потенциальное применение этого подхода в клинических исследованиях, в которых гистологическая ремиссия является новой целью лечения. Мы считаем, что эта оценка гистологии ВЗК на основе машинного обучения имеет огромный потенциал в качестве масштабируемого инструмента для измерения тяжести заболевания, стратификации риска, мониторинга ответа на лечение и, в конечном итоге, улучшения результатов лечения пациентов с ВЗК.

Литература

1. Gui X., Bazarova A., del Amor R. et al. PICaSSO histologic remission index (PHRI) in ulcerative colitis: development of a novel simplified histological score for monitoring mucosal healing and predicting clinical outcomes and its applicability in an artificial intelligence system. *Gut* 2022;71(5):889–98. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326376
2. Gupta A., Yu A., Peyrin-Biroulet L. et al. Treat to target: the role of histologic healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(9):1800e1813.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.046
3. Najdawi F., Sucipto K., Mistry P. et al. Artificial intelligence enables quantitative assessment of ulcerative colitis histology. *Mod Pathol* 2023;36(6):100124. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100124
4. Iacucci M., Parigi T.L., Del Amor R. et al. Artificial intelligence enabled histological prediction of remission or activity and clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2023;164(7):1180–8.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.031
5. Parigi T.L., Cannatelli R., Nardone O.M. et al. Neutrophil-only histological assessment of ulcerative colitis correlates with endoscopic activity and predicts long-term outcomes in a multicentre study. *J Crohns Colitis* 2023;17(12):1931–8. DOI: 10.1093/ecc0-jcc/jjad110

Особенности экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эутопическом эндометрии при наружном генитальном эндометриозе

Толибова Г.Х.^{1,2}, Траль Т.Г.¹

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) стабильно занимает 3-е место в структуре гинекологических заболеваний. Значимыми последствиями НГЭ является бесплодие, которое встречается у 50 % пациенток [1, 2]. НГЭ характеризуют как хроническую эстрогензависимую, прогестеронрезистентную патологию, ведущую к нарушению пролиферативной и секреторной трансформации эутопического эндометрия [3, 4], основой которой является полноценность рецепторного профиля эутопического эндометрия в период предполагаемого «окна имплантации». Независимо от паритета беременности данные исследования остаются предметом дискуссии.

Цель. Оценить экспрессию эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в эутопическом эндометрии при первичном бесплодии.

Материалы и методы. В исследование были включены 32 биоптата эндометрия от пациенток с диагностированным НГЭ I–II степени распространенности, подтвержденном при лапароскопии и верифицированном гистологическим исследованием в отдел патоморфологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта. Контрольную группу составили 25 биоптатов от условно здоровых пациенток.

Биопсия эндометрия проведена на 19–24-й день менструального цикла. Гистологическое исследование проводили классическим методом, для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Иммуногистохимическое исследование рецепторов ER (клон 1D5) и PR (клон PR 636) проводили на парафиновых срезах с использованием одноэтапного протокола с демаскировкой антигена согласно рекомендациям производителя (Dako CytoMatio). Оценку экспрессии ER и PR проводили полуколичественным методом H-Score.

Результаты. Результаты гистологического исследования показали, что эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции в 43,8 % (15) случаев. Отставание в развитии эндометрия диагностировано в 18,7 % (6) случаев, железистые полипы эндометрия – в 12,5 % (4) случаев. Морфологические признаки хронического эндометрита (инфильтрация лимфоцитами, моноцитами, склеротические изменения стромы и сосудистого русла) диагностированы в 100 % исследований. Результаты исследования рецепторного профиля эндометрия у пациенток с диагностированной средней стадией фазы секреции представлены в таблице.

Экспрессия ER и PR в железах и строме эндометрия у пациенток с НГЭ и первичным бесплодием в среднюю стадию фазы секреции ($M \pm m$)

Маркер	Основная группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 25)	p
ER в железах	94,2 ± 9,8	138,3 ± 5,1	<0,01
ER в строме	97,0 ± 5,8	151,3 ± 2,7	<0,0001
PR в железах	96,8 ± 14,8	40,0 ± 3,5	<0,001
PR в строме	180,0 ± 7,5	272,0 ± 4,3	<0,001

Примечание. $p < 0,01$ и $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой.

Верифицировано статистически значимое снижение экспрессии ER в железах и строме эндометрия у пациенток с НГЭ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При этом экспрессия PR в железах эндометрия статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а в стромальном компоненте статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Выводы. Несмотря на верифицированные «малые» формы наружного генитального эндометриоза у пациенток с первичным бесплодием средняя стадия фазы секреции выявлена менее чем в половине случаев. При этом в период предполагаемого «окна имплантации» верифицируется снижение экспрессии рецепторного профиля эндометрия (ER, PR) в стромальном компоненте, что служит причиной репродуктивных неудач у пациенток исследованной группы.

Литература

1. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Репродуктивная медицина* 2020;(2):43–8.
2. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз. Новый взгляд на старые проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.
3. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клиничко-морфологическая диагностика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2018.
4. Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril* 2019;111(4):611–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.009

Морфологические особенности плацент при разных типах сахарного диабета

Траль Т.Г.¹, Толибова Г.Х.^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Актуальность. Нарушение прегестационного и гестационного углеводного обмена формирует риски ранних репродуктивных потерь, акушерских осложнений и перинатальной заболеваемости [1]. Осложнения течения беременности, обусловленные патологическими состояниями, приводят к срыву адаптационных механизмов на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях с последующим формированием хронической плацентарной недостаточности (ХПН) [2, 3].

Структурно-функциональные особенности плацент при сахарном диабете (СД) характеризуются нарушением созревания виллезного дерева плаценты как в сторону преждевременного созревания, так и его замедления с преимущественными сосудистыми нарушениями [4].

Цель. Изучить гистологическую структуру плацент при разных типах СД.

Материалы и методы. В исследование включены 85 плацент при доношенном сроке беременности (37–40 нед): при СД 1-го типа, СД 2-го типа и гестационном СД – по 20 плацент; контрольная группа – 15 плацент от женщин без СД. Для гистологического исследования были взяты 5 фрагментов плаценты с парацентральной (4 фрагмента) и краевой (1 фрагмент) зон. Проводку, заливку и микромирование биологического материала проводили по стандартной методике, для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин.

Результаты. В контрольной группе все исследованные плаценты соответствовали сроку гестации и были представлены терминальным типом развития виллезного дерева с формированием тонких синцитиокапиллярных мембран и умеренным кровенаполнением сосудистого русла ворсин всех генераций.

При гистологическом исследовании плаценты от пациенток с СД 1-го типа ХПН выявлена в 14 (70 %) случаях в виде диссоциированной формы. Виллезное дерево было представлено ворсинами хориона с относительной гипоплазией, очаговым преобладанием ворсин зрелого промежуточного типа. Отмечались сужение межворсинчатого пространства, очаговая фибриноидная альтерация ворсин с формированием конгломератов. В промежуточных и терминальных ворсинах выявлены гиперваскуляризация с неравномерным кровенаполнением сосудистого русла, утолщение синцитиокапиллярных мембран терминальных ворсин.

При исследовании плацент от пациенток с СД 2-го типа ХПН выявлена в 16 (80 %) случаях исследованием с гипоплазией терминальных ворсин (6 (37,5 %)) и персистенцией промежуточных незрелых форм (10 (62,5 %)). В виллезном дереве плаценты отмечаются отек и очаговый фиброз стромы ворсин с гиперваскуляризацией и неравномерным кровенаполнением. В терминальных ворсинах полнокровие сосудистого русла,

в промежуточных незрелых ворсинах хориона формируются синцитиокапиллярные мембраны. Хориальный синцитий истончен, небольшое количество синцитиальных узелков.

Морфологические изменения плаценты при гестационном СД характеризовались персистенцией ворсин промежуточного незрелого типа в 15 (75 %) наблюдениях. В ворсинах всех уровней выявлены гиперваскуляризация, очаговые отложения фибриноида в интервиллезном пространстве, дистрофические изменения хориального синцития. В стволовых и промежуточных генерациях отмечаются формирование анастомозов и избыточное количество капилляров.

Выводы. Гипергликемия у матери и плода при разных типах СД приводит к нарушению созревания виллезного дерева плаценты в сочетании с аномалиями сосудистого русла. Ангиопатия ворсин хориона служит причиной внутриутробной гипоксии плода, задержки созревания органов и систем организма. Сроки формирования и тяжесть структурно-функциональных нарушений в плаценте при ХПН зависят от длительности течения СД и сосудистой патологии в органах малого таза. Своевременная и полноценная коррекция метаболических нарушений у пациенток при СД позволит снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Литература

1. Капустин Р.В., Коптева Е.В., Алексеенкова Е.Н. и др. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. Доктор.Ру 2021;20(6):46–52.
2. Zhou H., Zhao C., Wang P. et al. Regulators involved in trophoblast syncytialization in the placenta of intrauterine growth restriction. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1107182. DOI: 10.3389/fendo.2023.1107182
3. Соснина А.К., Траль Т.Г., Крылова Ю.С. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий. Журнал акушерства и женских болезней 2016;65(3):43–51. DOI: 10.17816/jowd65343-51
4. Gupta A., Immanuel J., Ho V. et al. Placental abnormalities in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of shear wave elastography. Am J Obstet Gynecol MFM 2022;4(6):100736. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100736

Возможности и ограничения минимально инвазивного вскрытия

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Патологоанатомическое вскрытие закономерно считается основным методом посмертного исследования тела умершего больного, позволяющим определить имеющиеся заболевания и причину смерти. В связи с этим, процедура современного вскрытия включает не только аутопсийную макроскопическую характеристику, но и целый комплекс определяемых врачом-патологоанатомом дополнительных исследований образцов тканей и органов: гистологического, биохимического, микробиологического, молекулярно-генетического и др.

Однако практически во всех странах мира отмечается прогрессирующее уменьшение количества патологоанатомических вскрытий, обусловленное в основном религиозными, социальными, культурными или финансовыми факторами, что явилось причиной разработки альтернативных методов посмертного исследования тел умерших больных.

Цель. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований, посвященных возможностям и ограничениям минимально инвазивных вскрытий.

Согласно мнению большинства исследователей, минимально инвазивное вскрытие характеризуется визуальной оценкой внешнего вида тела умершего больного, взятием при помощи специальных биопсийных игл образцов органов и тканей с последующим их изучением при помощи необходимого набора вышеуказанных методов исследования [1].

Идею получения образцов органов тела умершего больного, полученных через специальные отверстия на теле, приписывают доктору Howard Kell, который в 1883 г. описал исследование внутренних органов грудной клетки и брюшной полости через влагалище, промежность и прямую кишку без разрезов брюшной стенки.

Однако относительно полноценные исследования образцов тканей без проведения классического вскрытия умерших пациентов были опубликованы лишь в 50–60-х годах прошлого столетия. На основании гистологического исследования образцов печени, почек, легких и сердца, полученных при помощи биопсийной иглы, авторы пришли к заключению, что вскрытие с помощью иглы не считается заменой полного посмертного исследования, но оно может быть ценной процедурой в случаях, когда невозможно получить разрешение на полное вскрытие. Были даже предложены новые термины: игловая аутопсия, игловая некропсия.

Развитие и внедрение методов минимально инвазивного вскрытия, отмеченное в 80–90-х годах прошлого века, связано с необходимостью проведения вскрытий больных с инфекционными болезнями, в частности ВИЧ-позитивных и зараженных вирусом гепатита В. Соответственно, в качестве показателя для проведения игловой (пункционной) аутопсии прозвучала опасность заражения персонала во время вскрытия. Другим положительным моментом была обозначена возможность получения образцов органов и тканей вскоре после констатации смерти, т. е. без выраженного аутолиза, и, соответственно, возможность проведения специальных методов исследования, в частности иммуногистохимии и электронной микроскопии. Кроме того, в середине 1990-х годов для повышения эффективности исследования посмертных образцов тканей было рекомендовано проводить их взятие на основании данных посмертных лучевых исследований, что подтвердилось при дальнейших исследованиях, в том числе исследованиях погибших плодов и новорожденных [2]. Более того, швейцарскими исследователями была разработана специальная роботическая система Virtobot, позволяющая проводить трехмерное (3D) сканирование поверхности тела, компьютерную томографию всего трупа и автоматическое пункционное взятие образцов органов и тканей под контролем КТ-изображений [3].

В качестве подтверждения сделанных выводов следует отметить целый ряд публикаций, посвященных диагностической эффективности посмертных лучевых исследований и взятия образцов трупного материала для ПЦР и гистологического исследования без проведения классического патологоанатомического вскрытия в случаях смерти от COVID-19 [4].

Согласно данным литературы, бóльшая часть современных исследований посвящена возможностям минимально инвазивного вскрытия для посмертной диагностики отдельных заболеваний и установления причины смерти, а также сравнительному анализу эффективности минимально инвазивных и традиционных патологоанатомических вскрытий. В результате проведенных исследований установлена достаточно высокая эффективность минимально инвазивного вскрытия для определения причины смерти в случаях множественных сопутствующих заболеваний, оценки иммунодефицита и причины смерти ВИЧ-инфицированных и больных туберкулезом, малярией.

В первом исследовании, посвященном сравнению диагностических возможностей минимально инвазивного с традиционным вскрытием и опубликованном в 1957 г., совпадение диагнозов составило 48 %. При этом авторы отметили хорошие результаты при определении болезней печени, почек, легких и пальпируемых образований. В дальнейшем отмечено улучшение совпадающих заключений, в частности 67 % при определении причины смерти и 80 % при определении комбинированных основных заболеваний у взрослых пациентов. Авторы сделали заключение, что минимально инвазивное вскрытие не должно заменять традиционное вскрытие, но может быть эффективной альтернативой в связи с возможностью быстрого его проведения, в частности в больничной палате перед отправкой в морг. В практике исследования тел детского возрастного периода совпадение диагнозов при минимально инвазивном и традиционном вскрытии установлено в 68 % случаев мертворождения и в 89 % смерти детей.

Необходимо также отметить, что общее количество минимально инвазивных вскрытий, проведенных в развивающихся (с низким и средним уровнем доходов населения) странах и представленных в публикациях, на 40 % больше, чем в развитых странах.

Выводы. Таким образом, минимально инвазивное вскрытие является эффективным методом посмертного анализа тела умершего, особенно в случае выполнения предварительных посмертных лучевых исследований. Проведение такого исследования рекомендуется в случае отказа от патологоанатомического вскрытия и при необходимости срочного получения образцов тканей для специальных методов исследования.

Литература

1. Castillo P, Ussene E, Ismail M.R. et al. Pathological methods applied to the investigation of causes of death in developing countries: minimally invasive autopsy approach *PLoS One* 2015;10(6):e0132057. DOI: 10.1371/journal.pone.0132057

- Ebert L.C., Ptacek W., Naether S. et al. Virtobot – a multi-functional robotic system for 3D surface scanning and automatic post mortem biopsy. *Int J Med Robot* 2010;6(1):18–27. DOI: 10.1002/rcs285
- Tumanova U.N., Shchegolev A.I. The role and place of thanatoradiological studies in the pathological examination of fetuses and newborns. *Bull Exp Biol Med* 2022;173(6):691–705. DOI: 10.1007/s10517-022-05615-y
- Shchegolev A.I., Tumanova U.N. Persistence of SARS-COV-2 in deceased patients and safe handling of infected bodies. *Bull Russ State Med Univer* 2021(3):5–11. DOI: 10.24075/brsmu.2021.029

Звенья патогенеза и органопатология беременных при преэклампсии

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Преэклампсия развивается только у беременных, встречаясь в 4–8 % наблюдений, и является причиной развития грозных осложнений как со стороны плода, так и самой беременной.

Цель. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований звеньев патогенеза, плаценты и органопатологии у беременных при преэклампсии.

В основе диагностики преэклампсии лежат только клинико-лабораторные показатели: повышение после 20-й недели беременности систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. в сочетании с протеинурией или хотя бы одним признаком развивающейся полиорганной недостаточности.

Патогенез преэклампсии разделяют на две стадии: первая – нарушения плацентации и ремоделирования спиральных артерий матки; вторая – клинические проявления заболевания. Действительно, в отличие от нормально развивающейся беременности инвазия цитотрофобласта происходит лишь в поверхностно расположенный слой децидуальных клеток, в результате чего сегменты спиральных артерий, проходящие через миометрий, не претерпевают необходимой трансформации. Из-за отсутствия физиологической трансформации спиральных артерий, при которой они сохраняют гладкую мускулатуру и узкий диаметр, они остаются реагирующими на воздействие циркулирующих сосудосуживающих веществ. Результатом является снижение или развитие пульсирующего кровотока в межворсинковом пространстве плаценты с низким содержанием кислорода в крови, приводящее к гипоксии и ишемии ворсин хориона. Морфологическим субстратом развивающихся нарушений кровообращения является отсутствие трансформации со снижением количества эндovasкулярных и интрамуральных клеток трофобласта в стенках сосудов в децидуальной оболочке и миометрии, выявляемое, в частности при изучении препаратов плацентарного ложа у пациенток с преэклампсией [1].

В ответ на гипоксию синцитиотрофобласт ворсин начинает продуцировать различные вазоактивные факторы, направленные на улучшение маточно-плацентарного и межворсинкового кровообращения. Однако начавшийся как компенсаторный процесс, синтез цитокинов сменяется дисбалансом продукции про- и антиангиогенных факторов. Ведущим моментом считается чрезмерная продукция растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сочетании со снижением синтеза плацентарного фактора роста (PlGF) и изменением сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). sFlt-1, как антиангиогенный фактор, связывает VEGF и PlGF, не позволяя тем самым взаимодействовать им с соответствующими рецепторами и осуществлять нормальную регуляцию кровообращения в плаценте. Нарушения синтеза выше обозначенных факторов роста сопровождаются изменением их уровней в сыворотке крови, являющимся лабораторным показателем развития преэклампсии [2]. Иммуногистохимическое выявление нарушений экспрессии факторов роста на препаратах плаценты и плацентарного ложа используется для верификации развития преэклампсии. Микроскопическими признаками поражения плаценты при преэклампсии служит наличие острого атероза, диффузного повреждения и обструкции сосудов плаценты, повреждения эндотелия и утолщения их интимы, отложений в стенке фибрина, большого количества синцитиальных почек, клеточных островков трофобласта, а также инфарктов плаценты [3].

Следует добавить, что иммуногистохимическое выявление нарушений экспрессии факторов роста и их рецепторов не только в синцитиотрофобласте ворсин (в материнской части плаценты), но и в эндотелии капилляров ворсин (в плодной части плаценты) указывает на их роль в развитии осложнений как со стороны матери, так и плода [4].

При этом клинические проявления преэклампсии варьируют от практически бессимптомных до развития фатальных осложнений как для плода, так и для матери. Соответственно, вторая стадия преэклампсии характеризует материнский ответ в виде системной активации эндотелия, системного воспалительного ответа, активации системы комплемента, гиперкоагуляции, инсулинорезистентности и гиперлипидемии. Аналогичные патологические изменения могут также встречаться у больных с сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией и ожирением.

Основным звеном патогенеза поражений органов у беременных считается повреждение эндотелиоцитов с развитием системной вазоконстрикции, увеличения периферического сосудистого сопротивления и снижения сердечного выброса. Усугубляющим фактором при преэклампсии является повышение чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к вазопрессорам, в частности к ангиотензину II и норадреналину, и снижение реакции эндотелия на вазодилатирующие факторы.

Характерным микроскопическим признаком поражений органов и тканей у беременных при преэклампсии и эклампсии считается распространенное (в различных органах) повреждение эндотелия [5]. При анализе аутопсийного материала наиболее часто отмечаются выраженные морфологические изменения клубочков почек в виде набухания и вакуолизации эндотелиоцитов капилляров, а также отложений фибрина в эндотелии, ранее обозначаемые термином «гломерулярный эндотелиоз». Характерны также поражения головного мозга (в виде гипертензивной энцефалопатии, субкортикальных инфарктов и периваскулярного отека), печени (отложений фибрина в синусоидах, перипортального некроза), сердечно-сосудистой системы.

Выводы. Таким образом, преэклампсия остается грозным заболеванием беременных, патогенез которого связан с нарушениями процессов плацентации, васкулогенеза и функционирования плаценты с развитием тяжелых, в том числе фатальных, осложнений как у плода, так и матери.

Литература

1. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология* 2015;(4):25–31.
2. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. *Акушерство и гинекология* 2010;(6):10–5.
3. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н. и др. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. *Архив патологии* 2016;(1):13–8.
4. Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M. et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placental villi of pregnant patients with pre-eclampsia. *Bull Exp Biol Med* 2013;154(6):792–5. DOI: 10.1007/s10517-013-2058.8
5. Hecht J.L., Ordi J., Carrilho C. et al. The pathology of eclampsia: an autopsy series. *Hypertens. Pregnancy* 2017;36(3):259–68. DOI: 10.1080/10641955.2017.1329430

Морфологическая характеристика и транскриптомный профиль подтипов аденокортикального рака

Урсова Л.С., Порубаева Э.Э., Пачуашвили Н.В.

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Аденокортикальный рак (АКР) представляет собой злокачественное новообразование коры надпочечников, которое относится к орфанным заболеваниям с распространенностью 1 случай на миллион населения в год. В настоящее время АКР рассматривается как гетерогенная группа заболеваний с различными демографическими характеристиками, клинической манифестацией, патоморфологическими и геномными особенностями, биологическим поведением и прогнозом для пациента. Результаты исследований подтверждают важность определения гистологического подтипа на этапе диагностики АКР в связи с различными прогностическими особенностями. Вместе с тем, опухоли надпочечника отличаются широким спектром морфологических изменений, что значительно затрудняет их дифференциальную диагностику, а морфологические особенности подтипов АКР до настоящего времени не описаны детально.

Цель. Охарактеризовать морфологические паттерны различных вариантов АКР (классического, онкоцитарного, миксоидного, смешанного), а также проанализировать результаты single-cell секвенирования АКР с изучением геномов единичных клеток.

Материалы и методы. В анализ были включены 73 пациента с новообразованиями надпочечника. Среди обследованного материала классический морфологический вариант АКР был диагностирован в 67,1 % ($n = 49$) случаев, онкоцитарный тип – в 20,5 % ($n = 15$), миксоидный – в 12,3 % ($n = 9$). Выявленные гистологические варианты АКР отличались выраженной морфологической гетерогенностью. В классическом гистологическом подтипе АКР было описано несколько паттернов роста: диффузный – характеризующийся солидными полями с практически полным отсутствием стромы; трабекулярный – в виде различных по ширине тяжей, разделенных тонкими соединительнотканными перегородками; альвеолярный – в виде крупных гнезд; псевдожелезистый – формирующий структуры, напоминающие железы с просветом в центре; карциноидоподобный – напоминающий по строению карциноид, рост в виде цепочек, напоминающий строение дольковой карциномы молочной железы. Размеры опухолевых клеток варьировали от средних, относительно мономорфных эозинофильных, напоминающих клетки пучковой и сетчатой зоны коры надпочечника, до крупных, выражено полиморфных и многоядерных гигантских, а также светлых клеток. В данном варианте АКР часто встречались обширные очаги некроза, иногда по типу камедо-некрозов. Для опухоли было характерно наличие толстой фиброзной капсулы, в которой нередко обнаруживались признаки инвазивного опухолевого роста. Более того, на границе опухоли и капсулы наблюдалась инвазия в кровеносные сосуды. В пределах классического морфологического варианта достаточно часто обнаруживались участки гетерогенного строения с различным сочетанием паттернов роста и цитологических особенностей.

Следующим по распространенности являлся онкоцитарный вариант АКР, на долю которого приходилось 20,5 % ($n = 15$) случаев. Особенность онкоцитарного гистологического подтипа заключается в том, что эти опухоли состоят преимущественно из онкоцитов. Онкоцитарные клетки АКР в 1–2 раза больше нормальных клеток надпочечника, полиморфны, с зернистой ярко-эозинофильной обильной цитоплазмой и центральным пикнотичным ядром. Зернистость цитоплазмы обусловлена накоплением митохондрий, которые могут занимать до 60 % объема клетки. Для данного подтипа АКР было выявлено 3 основных паттерна роста: диффузный, трабекулярный и псевдожелезистый.

Миксоидный вариант АКР был диагностирован в 12,3 % ($n = 9$) случаев. Для миксоидного морфологического варианта АКР были характерны несколько паттернов: трабекулярный, псевдожелезистый, рост в виде цепочек в миксоидной строме, криброзный. В миксоидных опухолях встречались относительно мономорфные клетки небольшого и среднего размеров с легкой и умеренной ядерной атипией и скудной светлой эозинофильной цитоплазмой. Миксоидный матрикс обычно положительно окрашивается альциановым синим и является отрицательным в отношении муцикармина или PAS-реакции. В миксоидном варианте также обнаруживались немиксоидные области, представленные эозинофильными или светлыми клетками с диффузным, трабекулярным или гнездным типом роста.

В исследование методом single-cell включено 13 образцов коры надпочечников, полученных от 7 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом АКР: 11 образцов опухоли (9 первичных опухолей и 2 локорегионарного рецидива), а также 2 образца условно нормальной окружающей ткани, удаленной при адреналэктомии по поводу АКР. С помощью метода уксусно-метанольной диссоциации/фиксации были получены клеточные суспензии из свежезамороженных образцов. В каждом из 13 проанализированных образцов коры надпочечников проведена кластеризация единичных клеток в соответствии с их транскриптомным профилем с последующей гистогенетической аннотацией выявленных клеточных кластеров на основе референсных профилей экспрессии различных клеточных типов нормальной ткани взрослого надпочечника человека.

Результаты. Наряду с точечными мутациями и изменениями экспрессии генов вариации количества копий участков генома (CNV), содержащих протоонкогены или опухолевые супрессоры, являются одним из важнейших способов активации первых и инактивации вторых. По результатам изучения bulk-профилей было установлено, что АКР является опухолью с высокой частотой как сегментарных/фокальных CNV, связанных с делецией или амплификацией одного или нескольких генов, так и обширных делеций/амплификаций, затрагивающих генетический материал целого плеча или всей хромосомы. Во всех изученных образцах опухоли были выявлены множественные CNV-события, при этом 6 из 7 опухолей демонстрируют множественные

протяженные полнохромосомные CNV на уровне амплификаций/делеций, что является отличительной особенностью наиболее частого chromosomal CNV-типа АКР. Опухоль пациента № 7, напротив, не демонстрировала полнохромосомных CNV, демонстрируя при этом множественные сегментарные альтерации, что является характерным для второго по численности CNV-класса АКР *poizu*. Данная опухоль значительно отличалась от всех остальных с точки зрения гормональной активности, демонстрируя сравнительно редкую для АКР гиперпродукцию альдостерона, в то время как все остальные опухоли были кортизолпродуцирующими или нефункционирующими. Установлено, что рецидивная опухоль в выборке (пациент № 1) демонстрировала существенно отличающийся от первичных АКР паттерн CNV с обширными полнохромосомными амплификациями при практически полном отсутствии делеций.

В настоящее время проводится более детальный биоинформатический анализ полученных CNV-данных, который позволит получить ценную информацию о клональной организации опухоли, а также о молекулярных механизмах клональной эволюции опухоли при естественном течении заболевания и под воздействием противоопухолевого лечения.

Проблемы патологоанатомической службы на региональном уровне

Чернов А.Н.¹, Бочкарев А.Н.¹, Кирьянов Н.А.¹, Сергеева Е.К.²

¹БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро Минздрава Удмуртской Республики», г. Ижевск

²БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 Минздрава Удмуртской Республики», г. Ижевск

Патологоанатомическая служба – важнейшая диагностическая служба здравоохранения. Она занимает одно из важнейших мест, являясь морфологической основой как теоретической, так и практической медицины. Она осуществляет прижизненную и посмертную диагностику, способствует совершенствованию профессиональной подготовки врачей. Однако до настоящего времени остаются нерешенными многие принципиальные вопросы, касающиеся организации, функционирования патологоанатомической службы в регионах, взаимодействия с ЛПУ и другими службами, проблемы повышения качества патологоанатомических исследований, востребованности службы в деле решения стратегических задач здравоохранения страны [1, 2]. Эти проблемы характерны и для патологоанатомической службы Удмуртии.

Это прежде всего касается организации патологоанатомической службы в районах республики. Существующие в ЦРБ морги не соответствуют санитарно-гигиеническим нормам и представляют из себя ветхие здания. Проблему можно решить путем постройки модульных моргов с холодильными камерами, что делается в соседних регионах. Поскольку количество посмертных исследований в районах не бывает большим, то можно было бы организовать выезд квалифицированного патологоанатома для проведения аутопсии в современном модульном морге. Другой проблемой может быть организация аутопсийного раздела работы в централизованных патологоанатомических отделениях, в которых имеются и кадровый потенциал, и технические возможности вплоть до холодильных камер. Однако это совершенно не отвечает интересам родственников умерших, для которых транспортировка тел умерших может вызвать затруднения. Большой проблемой является и исследование биопсионного и операционного материала, поскольку гистологические лаборатории существуют только в нескольких крупных центрах. С учетом транспортировки объектов для исследования автомобильным транспортом (с учетом больших расстояний) это приводит к задержке диагностики заболеваний, что недопустимо особенного в онкологии.

Другой важной проблемой является существующее материально-техническое обеспечение и финансирование патологоанатомической службы, которое недостаточно для эффективного выполнения функций патологоанатомической службы. Это касается прежде всего увеличивающейся необходимостью расширения площадей для выполнения возрастающего объема прижизненных морфологических исследований (биопсий, операционного материала, последов), применения высокотехнологичных методик исследования (иммуноморфологических, молекулярно-биологических, цитогенетических, цитологических, электронно-микроскопических). Другой важной проблемой является обеспечение высокотехнологическим оборудованием для стандартизации всех гистологических, иммуноморфологических процессов, а также необходимыми

реактивами, в том числе моноклональными антителами. Современная микроскопическая техника также важна для работы врача-патологоанатома, как и техника цифровизации гистологических изображений.

Еще одной важной проблемой является широкое обсуждение объединения двух служб – патологоанатомической и судебно-медицинской. Такое объединение не соответствует целям и задачам обеих служб и приведет к значительному снижению качества прежде всего прижизненной диагностики. Несмотря на то что в ряде регионов такое объединение произошло, широкое распространение этого явления нежелательно [3].

В соответствии с программой госгарантий предполагается проведение большей части патологоанатомических вскрытий за счет средств ОМС. Единого тарифа по проведению аутопсий нет, поэтому в различных регионах они разные. Кроме того, предложенные местным ТФОМС тарифы не соответствуют материальным затратам и не предусматривают оплату труда сотрудникам патологоанатомических подразделений. Желательно оставить проведение аутопсий за счет средств государственного бюджета, потому что государственные затраты, являясь основным источником финансирования патологоанатомической службы, обоснованы значительным влиянием службы на качество информации о причинах смертности населения.

Еще одной проблемой является тенденция к централизации прижизненных патологоанатомических исследований на базе одного узкоспециализированного учреждений (например, онкологического диспансера), что приведет к нарушению принципа независимости работы специалистов и преемственности патологоанатомической диагностики.

Таким образом, патологоанатомическая служба является важнейшим звеном для получения надежной информации в системе здравоохранения о качестве диагностики, лечения и причинах смерти. И социально-экономическая значимость патологоанатомической службы как источника стратегической информации для планирования развития здравоохранения полностью оправдывает материальные расходы на ее организацию.

Литература

1. Мальцев С.Н. Организация работы патологоанатомической службы региона для повышения качества статистической информации о причинах смертности населения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33. Общественное здоровье и здравоохранение. Новосибирск, 2005.
2. Тимофеев И.В. Роль патологоанатомической службы в обеспечении и улучшении качества медицинской помощи (организационно-правовые аспекты). Архив патологии 2015;77(2):61–6.
3. Плюхин С.В. Организационные основы деятельности бюро судебно-медицинской экспертизы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03. Общественное здоровье и здравоохранение. Ижевск, 2019.

Сравнительный анализ частоты ранней неонатальной смерти без установленной причины в Российской Федерации в 2017–2019 и 2020–2022 гг.

Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Актуальность. Развитие ранней неонатальной смерти (РНС), т. е. смерти новорожденного в первые 168 ч жизни, может быть обусловлено как внутриутробными поражениями, так и заболеваниями, развившимися после рождения [1]. Наиболее частой причиной РНС в Российской Федерации являются респираторные нарушения, 2-е и 3-е места занимают соответственно врожденные аномалии развития и заболевания из группы геморрагических и гематологических нарушений [2, 3].

Цель. Сравнительный анализ частоты регистрации РНС без установленной ее причины в федеральных округах Российской Федерации в 2017–2019 и 2020–2022 гг.

Материалы и методы. В основу работы положен сравнительный анализ статистических форм А-05 Росстата за 2017–2019 гг. (контрольный, доковидный, период) и за 2020–2022 гг. (период пандемии COVID-19), относящихся к РНС. Оценивали число новорожденных, умерших в первые 168 ч после рождения,

в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти которых было указано, что причина смерти не установлена. Состояния матери и плаценты, обусловившие РНС, были разделены на 4 группы: I – заболевания и состояния матери, не связанные с настоящей беременностью, II – осложнения настоящей беременности у матери, III – осложнения со стороны плаценты, пуповины и оболочек, IV – другие осложнения родов и другие состояния матери. Показатели РНС рассчитывали как отношение числа новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни, к общему числу новорожденных, родившихся живыми, умноженное на 100 тыс. Значимость различий оценивали при помощи χ^2 -критерия.

Результаты. Согласно данным Росстата, в период 2017–2019 гг. в целом по Российской Федерации родилось 4 775 725 живых новорожденных, из которых 8513 (0,18 %) погибли в первые 168 ч жизни. Наиболее частыми первоначальными причинами смерти явились респираторный дистресс новорожденного (МКБ-10 P22) и кровотечение у новорожденного (МКБ-10 P50-52, 54), зарегистрированные в 16,1 и 13,6 % от всех случаев РНС соответственно. Показатели РНС для всех случаев смерти в первые 168 ч жизни, смерти от респираторного дистресса и от кровотечения составили 178,3; 28,8 и 24,2 соответственно. При этом в 107 (1,3 %) наблюдениях причина гибели новорожденного была не установлена, показатель РНС для таких случаев составил 2,2.

В 2020–2022 гг. (период пандемии COVID-19) в Российской Федерации по сравнению с периодом 2017–2019 гг. было зарегистрировано меньшее число новорожденных, родившихся живыми (на 13,3 %) и погибших в первые 168 ч жизни (на 25,6 %). Доля новорожденных, умерших в результате респираторного дистресса, от всех случаев РНС снизилась до 14,9 %, а от кровотечения, наоборот, повысилась до 14,2 %. При этом показатели РНС для всех случаев смерти в первые 168 ч жизни, смерти от респираторного дистресса и от кровотечения снизились по сравнению с периодом 2017–2019 гг. и составили 153,1; 22,8 и 21,7 соответственно. Число новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни с неустановленной причиной гибели, и соответствующий показатель РНС снизились на 29 и 18,2 %. Необходимо отметить, что согласно данным Росстата, в 2020–2022 гг. (период пандемии COVID-19) в Российской Федерации был зарегистрирован только 1 случай РНС от COVID-19: в 2021 г. в Новосибирской области.

При анализе частоты состояний, обусловивших смерть новорожденных, в оба изученных периода в целом по Российской Федерации чаще отмечались заболевания группы I (заболевания матери, не связанные с настоящей беременностью): в 30,2 и 29,9 % всех случаев РНС в Российской Федерации в 2017–2019 и 2020–2022 гг. соответственно. Второе место по частоте развития занимала патология плаценты, пуповины и оболочек (группа III) – в 22,2 и 22,8 % соответственно. При этом инфекционные и паразитарные заболевания матери фигурировали в 2,9 % наблюдений от всех случаев смерти новорожденных в первые 168 ч в 2017–2019 гг. и в 3,6 % – в период пандемии COVID-19, что свидетельствует о негативном прямом и опосредованном влиянии SARS-CoV-2-инфицирования на беременных и новорожденных [4].

Несмотря на то что в отдельных медицинских свидетельствах о перинатальной смерти в оба изученных периода отсутствовали сведения о первоначальной причине гибели (основном заболевании), примерно в половине из них фигурировали записи о состояниях, обусловивших наступление смерти: в 47,7 % в 2017–2019 гг. и в 51,3 % в 2020–2022 гг. в целом по Российской Федерации. Установлено, что в наблюдениях новорожденных с неустановленной причиной гибели в качестве обусловивших ее состояний чаще фигурировали состояния и заболевания матери, не связанные с настоящей беременностью (группа I): в 29,9 и 30,3 % в 2017–2019 и 2020–2022 гг. соответственно. При этом инфекционные и паразитарные заболевания матери отсутствовали. Реже отмечались заболевания и поражения, развившиеся во время беременности (группа II): в 12,1 и в 15,8 % соответственно. Записи о патологии плаценты, пуповины и оболочек (группа III) фигурировали лишь в 1,9 % в 2017–2019 гг. и в 3,9 % в 2020–2022 гг. Последнее обстоятельство, на наш взгляд, в определенной степени отражает звенья танатогенеза, поскольку патология плаценты и пуповины проявляется в основном в виде различных нарушений кровообращения в материнском и плодном компартментах плаценты, приводящих к развитию гипоксии плода и новорожденного [5].

Наибольшая доля наблюдений смерти новорожденных в первые 168 ч жизни без установленной причины в 2017–2019 гг. зарегистрирована в Сибирском (в 2,1 % от всех случаев РНС) и Приволжском (в 2,0 %) федеральных округах. В 2020–2022 гг. такие наблюдения чаще (в 1,7 %) отмечались в Сибирском и Южном федеральных округах.

Выводы. Таким образом, на основании анализа статистических форм А-05 Росстата установлено снижение абсолютного количества и показателей РНС новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни, а также умерших новорожденных с неустановленной причиной гибели, в Российской Федерации в 2020–2022 гг. (период пандемии COVID-19) по сравнению с 2017–2019 гг. (доковидный период). В оба изученных периода примерно в половине наблюдений с неустановленной причиной гибели фигурировали записи о состояниях, обусловивших наступление смерти.

Литература

1. Global, regional, and national progress towards Sustainable Development Goal 3.2 for neonatal and child health: all-cause and cause-specific mortality findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2021;398(10303):870–905. DOI 10.1016/S0140-6736(21)01207-1
2. Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А. и др. Ранняя неонатальная смертность в Российской Федерации в 2010 г. *Архив патологии* 2013;75(4):15–9.
3. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Артериальная гипертензия у беременной и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата за 2012–2016 годы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2018;(10):96–100.
4. Туманова У.Н., Щеголев А.И., Чаусов А.А. и др. Анализ причин ранней неонатальной смертности в Российской Федерации в 2020 году (год пандемии COVID-19). *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2021;(5):76–83.
5. Щеголев А.И., Серов В.Н. Клиническая значимость поражений плаценты. *Акушерство и гинекология* 2019;(3):54–62.