

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО «НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ФГБНУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ»
НИИ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА им. АКАД. А.П. АВЦЫНА
ФГБНУ РНЦХ им. АКАД. Б.В. ПЕТРОВСКОГО
ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ»

МАТЕРИАЛЫ VI СЪЕЗДА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

**г. Новосибирск
8–10 июня 2022 г.**

УДК 616 091 +591

ББК 52.5+28.66

DOI: 10.31088/RussSocPathol2022.8-10

M25

M25 Материалы VI Съезда Российского общества патологоанатомов. – М: Группа МДВ, 2022. –225 с.

ISBN 978-5-906748-21-8

Сборник материалов VI Съезда Российского общества патологоанатомов содержит результаты новейших исследований в различных областях патологической анатомии. Представлены результаты исследований в области инфекционной патологии с особым вниманием к коронавирусной инфекции COVID-19, освещены вопросы онкоморфологии, перинатальной и детской патологии, частной патологической анатомии. Ряд публикаций содержит материалы по преподаванию патологической анатомии, организации патологоанатомической службы. Сборник снабжен авторским и предметным указателем, электронным идентификатором DOI.

УДК 616 091 +591

ББК 52.5+28.66

*Текст публикаций воспроизведен в оригинальном авторском варианте без редакторской правки.
Ответственность за содержание лежит целиком на авторах.*

ISBN 978-5-906748-21-8

© Российское общество патологоанатомов, 2022

Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В., Макаров И.Ю.

СОСТОЯНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ВЛИЯНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск, Россия

Аннотация. На сегодняшний день уже доказана возможность излечения большинства злокачественных новообразований, посредством внедрения зарекомендовавших себя противоопухолевых схем лечения, однако препараты входящие в данные схемы лечения влияют как на участки малигнизации, так и на здоровые ткани. Токсичность, связанная с применением полихимиотерапии, способна вызывать поздние и долгосрочные побочные эффекты, одним из таких эффектов является бесплодие.

Ключевые слова: химиотерапия, гормоны, эндокринная система.

Цель исследования. Изучить нарушения, происходящие в эндокринной системе, возникшие после двукратного введения комплекса препаратов для лечения гемобластозов по программе СНОР с последующим добавлением дегидрохверцитина.

Процесс сперматогенеза регулируется гормонами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которые в свою очередь стимулируют выработку лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. ЛГ – воздействует на клетки Лейдига, ФСГ – на клетки Сертоли. У человека развитие сперматогоний, мейоз и спермация контролируют ФСГ и тестостерон [1]. популяция клеток формируется к раннему постнатальному периоду и является важнейшей составляющей сперматогенеза. Для процесса спермации необходимо наличие определенной популяции клеток Сертоли, которая формируется к пубертатному возрасту [2]. В процессе сперматогенеза клетки Сертоли проходят стадию пролиферации, и многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro* показано, что ФСГ является основным регулятором этого процесса. Известно, что популяция клеток Сертоли у взрослого мужчины неизменна и не зависит от колебаний уровня гормонов в постпубертатном периоде. Тем не менее при изучении мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом выяснили, что клетки Сертоли сохраняют пролиферативную активность и могут приобретать черты, свойственные незрелым клеткам Сертоли [3]. Клетки Лейдига вырабатывают тестостерон под действием ЛГ, последний оказывает биологическое действие на сперматогенез через андрогеновые рецепторы, расположенные на клетках Сертоли [4]. ФСГ оказывает свое действие через G-ассоциированные рецепторы к ФСГ, находящиеся на мембране клеток Сертоли. Взаимодействие ФСГ с рецептором клетки Сертоли активирует циклический аденозинмонофосфат, протеинкиназу, MAP-киназу, кальций, фосфатидилинозитол-3-киназу, фосфоорилазу A2 [5] и другие сигнальные пути. Под влиянием ФСГ в клетках Сертоли повышается активность ароматазы, способствующей конверсии андрогенов в эстрогены, а также вырабатываются ингибин и активин. Ингибин является важной субстанцией для обеспечения процессов обратной связи в регуляции секреции ФСГ.

Материалы и методы. Исследования были проведены на 33 белых половозрелых лабораторных крысах (самцах) *Rattus norvegicus*. Из них выделили 3 группы: первая группа – группа контроля (интактные крысы), вторая и третья группы 30 крыс в возрасте 90 суток были разделены составили экспериментальные группы. Таким образом первая экспериментальная группа состояла из 15 крыс получавших внутривентриально комплекс препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов. Второй экспериментальной группе, состоявшей из 15 крыс, после введения препаратов СНОР, ежедневно с кормом добавляли дегидрохверцитин. Животных обеих экспериментальных групп изучали на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е и 35-е сутки.

Для достижения поставленной цели половозрелым крысам (самцам), входившим в первую интактную группу, внутривентриально вводили комплекс СНОР: Циклофосфан (Cyclophosphamide, «Бакстер Онкология ГмбХ» Германия) – 21 мг/кг, Доксорубин (Doxorubicin, «Верофарм» Россия) – 2,1 мг/кг, винкристин (Vero-vincristin, «Верофарм» Россия) – 0,04 мг/кг и преднизолон (2,1 мг/кг). Выбранная доза является 1/5 LD50. Второй интактной группе, после введения СНОР, ежедневно с кормом был добавлен дегидрохверцитин в дозировке 10 мг/кг массы тела. Выбор данной схемы химиотерапии был обусловлен тем, что данные препараты являются базовыми и входят в большинство современных схем лечения злокачественных заболеваний. После профилактического осмотра животного и обработки поверхности передней брюшной стенки внутривентриально дважды с интервалом 7 дней вводили препараты циклофосфамид, разведенный в 0,25 мл воды для инъекций, адриамицин, разведенный в 0,25 мл 0,9% растворе натрия хлорида, винкристин, разведенный в 0,02 мл 0,9% растворе натрия хлорида, преднизолон, разведенный в 0,02. При этом во время первого и второго введения количество препарата определяли из расчета циклофосфамид 21 мг/кг, винкристин 21 мг/кг, адриамицин 2,1 мг/кг, преднизолон 2,1 мг/кг. Для вери-

фикации возникших семенниках нарушений из обеих экспериментальных групп умерщвляли по 3 случайных подопытных самца крыс через 1 неделю после первого введения химиопрепаратов и 3 интактных самцов крыс.

У интактных самцов определяли уровень гормонов: ФСГ, ЛГ, тестостерон. У экспериментальных животных уровень гормонов определяли на 7, 14, 21, 28, 35 сутки, при помощи комбинированного автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора. Забор крови осуществляли посмертно посредством декапитации.

Выводы. В условиях проведенного исследования была изучена функциональная активность сперматозоидов после двукратного введения химиотерапии. Определено негативное влияние препаратов входящих в схему СНОР на эндокринную систему самцов крыс.

Литература

1. Matthiesson KL, McLachlan RI, O'Donnell L, et al. The relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinising hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3962-3969. doi: 10.1210/jc.2006-1145.
2. Zivkovic D, Hadziselimovic F. Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes. *Urol Int.* 2009;82(1):89-91. doi: 10.1159/000176032.
3. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction.* 2003;125(6):769-784. doi: 10.1530/rep.0.1250769.
4. Rodriguez I, Ody C, Araki K, et al. An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis. *EMBO J.* 1997;16(9):2262-2270. doi: 10.1093/emboj/16.9.2262.
5. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57(1):149-179. doi: 10.1210/rp.57.1.149.

Абышев А.А., Надеев А.П.

ДИНАМИКА РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ У МЫШЕЙ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОМ ГЕПАТИТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ ОКИСЛЕННЫМ ДЕКСТРАНОМ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Актуальность. Известно, что туберкулёз является инфекционным заболеванием, при котором в различных органах развивается гранулематозное воспаление. При этом во внутренних органах, в частности, в печени развиваются деструктивные изменения, и, как следствие, активируются процессы репаративной регенерации [1]. Однако, механизмы репаративной регенерации гепатоцитов у мышей при гранулематозном туберкулезном гепатите в различные возрастные периоды изучены недостаточно.

Одной из актуальных проблем фтизиатрии является лекарственная устойчивость микобактерий к распространённым противомикробным препаратам, а также их гепатотоксичность [1]. Показано, что введение окисленного декстрана (ОД) в условиях БЦЖ-гранулематоза стимулировало репаративные процессы в паренхиме печени [2].

Цель исследования. Изучить динамику репаративных процессов в паренхиме печени мышей линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ и применении ОД в возрастном аспекте.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 200 мышах линии C57Bl/6, которых разделили на 4 группы: мышам 1-й (интактной) группы вводили 0,02 мл/кг 0,9% раствор натрия хлорида в 1-е сутки после рождения. Мышам 2-ой (ОД) группы вводили на 2-е сутки после рождения раствор ОД молекулярной массой 40 кДа. Мышам 3-ей (БЦЖ) группы в первые сутки жизни вводили раствор вакцины БЦЖ 0,02 мл/кг. Мышам 4-й (БЦЖ + ОД) группы вводили раствор вакцины БЦЖ 0,02 мг/кг, на вторые сутки с момента рождения вводили раствор ОД. Образцы печени забирали на 3, 5, 10, 28 и 56 сутки от начала эксперимента. В печени подсчитывали

численную плотность (N_{ai}) митозов в гепатоцитах, двуядерных гепатоцитов, а также гепатоцитов, экспрессирующих Ki-67, в тестовой площади ($5,6 \times 10^5$ мкм²), отражающих процессы репаративной регенерации в печени.

Результаты и их обсуждения. Ранее показано, что на 10 сутки эксперимента в 3-й (БЦЖ) группе наблюдаются единичные мелкие макрофагальные гранулёмы. К 28 и 56 суткам эксперимента гранулёмы увеличивались как в количестве, так и в диаметре. При применении ОД в 4-й (БЦЖ+ОД) группе первые гранулёмы наблюдаются только к 28 суткам эксперимента, но также наблюдается увеличения количества и диаметра гранулём к 56 суткам эксперимента. В паренхиме печени наблюдались выраженные признаки деструктивных (некротические и дистрофические) изменений [3].

На 28-е и 56-е сутки эксперимента у мышей из 3-й (БЦЖ) и 4-й (БЦЖ + ОД) групп отмечается увеличение численной плотности (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов и гепатоцитов с митозами в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) и 2-й (контрольной) группы (табл.). У мышей 4-й (БЦЖ+ОД) группы количество двуядерных гепатоцитов было большим на 28 и 56 сутки в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы в 1,8 раз.

Таблица

Численная плотность (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов и митозов в гепатоцитах у мышей линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана ($M \pm m$).

Исследованные параметры	Группы	Периоды наблюдения				
		3-и сутки	5-е сутки	10 сутки	28-е сутки	56 сутки
Митозы в гепатоцитах	1-я группа	0	0,09±0,03	0,09±0,03	1,01±0,19	0,09±0,03
	2-я группа	0,11±0,03	0,09±0,03	0,12±0,05	0,2±0,05	0,08±0,03
	3-я группа	0	0,06±0,02	0,06±0,02	0,15±0,04	0,03±0,01
	4-я группа	0	0,03±0,01	0,03±0,01	1,19±0,05*	0,21±0,08
Двуядерные гепатоциты	1-я группа	0,15±0,06	0,04±0,01	0,07±0,03	0,52±0,26	1,8±0,18
	2-я группа	0,09±0,03	0,06±0,02	0,09±0,03	0,21±0,05	0,8±0,08
	3-я группа	0,1±0,03	0,08±0,03	0,03±0,02	1,49±0,09*	1,53±0,06*
	4-я группа	0,07±0,03	0,16±0,05	0,04±0,02	2,75±0,08*	2,63±0,18*
Гепатоциты, экспрессирующие Ki-67	1-я группа	0	0	0,44±0,11	0,44±0,08	0,44±0,07
	2-я группа	0	0	0,52±0,12	0,31±0,06	0,33±0,08
	3-я группа	0	0	0,31±0,06	2,78±0,32*	2,78±0,32*
	4-я группа	0	0	0,44±0,07	2,44±0,35*	3,13±0,26*

Примечание: (*) обозначены достоверные отличия средних величин в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей 1-й (интактной) группы ($p < 0,05$).

На 28-е и 56-е сутки эксперимента у мышей 3-й (БЦЖ) и 4 (БЦЖ + ОД) групп было выявлено увеличение численной плотности (N_{ai}) гепатоцитов с позитивной экспрессией Ki-67 в 6 раз, при сравнении с 1-й (контрольной) группой.

Известно, что в условиях воспалительного процесса высвобождение TNF- α клетками Купфера может увеличить экспрессию IL-6, дополнительно индуцируя переход клеток печени из фазы G0 в фазу G1 и способствуя пролиферации гепатоцитов [4]. Показано, что при блокаде клеток Купфера и повреждении гепатоцитов скорость восстановления паренхиме печени существенно замедлялось [5]. Также продемонстрировано, что ОД является индукторами внутриклеточного окислительного стресса, что усиливает бактерицидный потенциал фагоцитов, тем самым ускоряет процесс фаголизосомного слияния и элиминации возбудителя, снижая гранулематозный процесс в органах [1].

Выводы. В условиях БЦЖ-гранулематозного гепатита у мышей и его коррекции ОД, процессы репаративной регенерации в паренхиме печени более выражены, в сравнении с таковыми у мышей без применения ОД.

Литература

1. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. – М.: Издательство РАН, 2007. – 536с.
2. Карпов М.А., Клочин В.Д., Шкурупий В.А. Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброзирования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени // Сибирский научный медицинский журнал. 2022. Т. 42. № 1. С. 49-55.
3. Надеев А.П., Абышев А.А., Овсянко Е.В., Костина Л.Ю., Логинова А.Б. Динамика признаков гранулематозного воспаления печени после введения вакцины БЦЖ у мышей различного возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 6 (190). С 63-68.
4. Fujiyoshi, M., Ozaki, M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases // Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2011; 18 (1): 13–22.
5. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration // Journal of hepatology. 2012; 57 (3): 692–694.

Авагимян А.А.^{1,2}, Кактурский Л.В.², Азнаурян А.В.¹

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИН-ЦИКЛОФОСФАМИДОМ

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Республика Армения

² Научно-исследовательский институт морфологии им. А. П. Авцына, Москва, Российская Федерация

Введение. Настоящая экспериментальная работа направлена на проведение патоморфологического исследования перестройки сердечно-сосудистой системы, вызванной химиотерапией, в режиме АС, состоящей из доксорубина и циклофосфамида, с одновременным обоснованием назначения триметазидина в качестве стабилизатора структуры миокарда.

Материалы и методы. С целью осуществления вышеуказанных целей 40 половозрелых самцов крыс линии Wistar были случайно разделены на 4 равные группы. Экспериментальным животным первой группы был введен физиологический раствор. Второй группе проводилось внутрибрюшинное введение доксорубина и циклофосфамида. Третья группа получала компоненты АС-режима химиотерапии по аналогичной схеме, с дополнительным, внутривенным введением триметазидина. Четвертая группа получала триметазидин. С целью проведения морфометрического анализа были выбраны следующие морфометрические показатели: ядерный индекс, площадь поперечного сечения ядра, площадь поперечного сечения кардиомиоцита, капиллярный индекс и площадь поперечного сечения капилляров. На препаратах, окрашенных ГОФП-методом проводилась оценка зон повреждения миокарда, причем как по полуколичественной шкале, так и по процентному определению удельной площади повреждения миокарда. На препаратах, окрашенных трихромом по Маллори, определялось степень фиброза.

Результаты. Согласно данным всестороннего гистоморфометрического анализа, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии ассоциировано со статистически значимым (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$) ростом: дистрофических процессов, зон повреждения, очагов фиброза, а также поражением микроциркуляторного русла миокарда. Увеличение ядерного индекса и площади поперечного сечения ядра – независимый показатель дистрофии кардиомиоцитов. Изменения показателей поперечного сечения кардиомиоцитов отражают дистрофические и воспалительные изменения в миокарде, связанные с прямым мембранотоксическим действием обоих компонентов АС-режима химиотерапии. Изменения, наблюдаемые со стороны ядерного аппарата, могут быть связаны с феноменом распутывания и дезагрегации хроматина, связанным с дисфункцией ферментов семейства топоизомераз (интеркалляция). Особого внимания заслуживают изменения капилляров, которые наряду с морфологическими признаками фиброза сосудов дают право заключить, что изменения миокарда связанные с приемом химиотерапии в режиме АС, развиваются вторично по отношению к повреждению миокарда. Выявленные изме-

нения подтверждают кардиотоксическое воздействие АС-режима химиотерапии. Примечательно, что применение триметазида на этом фоне, напротив, способствует статистически значимой (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$) нормализации гистоморфометрических параметров миокарда экспериментальных животных, что указывает на его мультимодальное кардиопротективное влияние на предложенной модели АС-режима химиотерапии в хроническом эксперименте у крыс.

Выводы. АС-режим химиотерапии следует рассматривать как самостоятельный триггер в континууме ремоделирования сердечно-сосудистой системы, в то время как триметазид, демонстрирует статистически достоверный и патогенетически значимый кардиопротекторный потенциал.

Литература

1. Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Мкртчян Л.Г., и др. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021. № 5. С. 785-791.
2. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Кактурский Л.В., и др. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда // Артериальная гипертензия. 2021. № 6. С. 706–712.
3. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode of chemotherapy mode of chemotherapy-induced heart alteration // Georgian Medical News. 2022. № 1. С. 145-148.
4. Avagimyan A., Kakturskiy L. Trimetazidine as a modifier of chemotherapy-induced endothelium homeostasis disturbances // Cardiology in Belarus. 2022. № 3. С. 45-49.
5. Avagimyan A., Kakturskiy L., Sarrafzadegan N., et al. Anthracycline Associated Disturbances of Cardiovascular Homeostasis // Current Problem in Cardiology. 2021. № 47. С. 100-109.

Аврелькина Е.В., Плюхин С.В.

ОПЫТ СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ СЛУЖБ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ПРИЧИН ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ В СОСТАВЕ ЕДИНОГО БЮРО

БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Чувашской республики, Чебоксары

Патологическая анатомия (ПА) и судебная медицина (СМ) – две близкие по задачам и целям дисциплины, которые, зачастую, в ходе своей практической работы решают одни и те же или близкие вопросы. Однако, никому не секрет, что периодически возникают разногласия в интерпретации патологических состояний человека между патоморфологами, танатологами и судебными гистологами. Кроме того, присутствуют нюансы в профессиональной терминологии и особенностях проведения аутопсии по каждой из специальностей, что также имеет ключевое значение для установления причин смерти. По нашему мнению, при создании благоприятных условий совместной работы, возможно качественное и эффективное сотрудничество служб ПА и СМ.

В Чувашской Республике (ЧР) объединение двух выше названных служб произошло в 2015 г. Безусловно, факт слияния сопровождался рядом трудностей, начиная с административно-хозяйственных вопросов, заканчивая эмоциональным настроением внутри коллектива. Некоторые организационные изменения коснулись врачей-патологоанатомов, специализирующихся на детской патоморфологии. Они за год выполняют около 300 патологоанатомических исследований плодов и детей с 15 недель гестации. Этот опыт невозможно заменить никакими другими практиками, ни профессиональной компетенцией во «взрослых» отделениях, ни знаниями в области судебной-медицины. Кроме того, относительно низкий показатель детской смертности¹, как и сравнительно немногочисленные факты смерти плодов, новорожденных и детей в практике судебно-медицинского эксперта,

¹ По данным медицинских свидетельств о смерти в Чувашской республике.

не дает возможности подготовить достаточное число квалифицированных специалистов по вопросам детства в обеих специальностях. Небольшой объем детских аутопсий не делает профессию патологоанатома педиатрической направленности менее важной, поскольку смерть ребенка – это всегда горе, которое заслуживает самого тщательного анализа.

Отдельно стоят единичные, но всегда резонансные, случаи нахождения неопознанного трупа плода и новорожденного, ситуации со скоропостижной гибелью ребенка любого возраста дома при неясных обстоятельствах. По этим фактам предстоит работать судебно-медицинскому эксперту, но и тогда заведомо нельзя исключить смерть от болезни. Все выше сказанное подводит нас к выводу, что знания детского патологоанатома могут быть полезны в работе судебного медицинского эксперта.

По опыту совместной работы служб ПА и СМ в составе единого бюро по вопросам детской смертности одно обязательное условие должно быть выполнено – наличие дополнительного сертификата по СМ¹ у патологоанатома.

В составе БУ «РБСМЭ» МЗ ЧР вопрос совместного участия врача-патологоанатома и судебно-медицинского эксперта в производстве экспертизы случая смерти ребенка был решен следующим образом. Во-первых, в Чувашии судебно-медицинские исследования плодов, новорожденных и детей производятся в отделении сложных и комиссионных экспертиз (ОСИКЭ) и имеют первично-комиссионный характер, что позволяет привлекать к производству актов врачей любых специальностей. Внутренним приказом бюро установлено условие привлечения патоморфолога к судмедэкспертизе, а именно, во всех случаях смерти плода, новорожденного или ребенка, когда заведомо нельзя исключить смерть от болезни. Далее, патологоанатом присутствует на вскрытии в качестве консультанта, вправе высказывать свое мнение о выявленных изменениях, необходимости дополнительных методов исследования, перечне органов для гистологического исследования, участие в формулировке судебно-гистологического диагноза. Это продиктовано тем, что в детской патанатомии для корректной оценки тканевой, и даже органной, патологии зачастую имеет значение анатомо-топографическая зона исследуемого фрагмента ткани. Следовательно, танатолог должен уметь правильно и адекватно взять материал для гистологического исследования, судебный гистолог кроме всего прочего, должен знать особенности тканей детского возраста, и все это при условиях редкости проблемы. Однако, присутствие соответствующего консультанта – детского патологоанатома помогает решить многие подобные вопросы.

В Бюро с 2020 г. существует централизованное гистологическое отделение (ГО), куда поступает материал из всех «вскрывающих» отделений Республики. Танатолог на месте подрезает фрагменты тканей до соответствующего размера, маркирует, в марле отправляет с курьерской службой бюро в ГО. На этом этапе тоже возможна «потеря информации», поскольку ориентацию секционного материала в кассете выполняют лаборанты самостоятельно. Однако, в БУ «РБСМЭ» судебно-гистологический материал в случае смерти ребенка укладывается в кассеты и маркируется в присутствии врача-гистолога.

Нельзя забывать о возможности дополнительных химического и биохимического исследования крови, мочи, ряда внутренних органов для нужд судебной медицины и патологической анатомии.

Последним пунктом хотим отметить, что судебно-медицинскому исследованию² обязательно подлежат продукты зачатия массой более 1000 г, в случае меньшего веса – можно ограничиться антропометрическим исследованием с указанием возможного срока гестации. В патологической анатомии³ исследуются все плоды и дети с массой тела более 500 г. Разница в 500 г приравнивается примерно к сроку 22–28 недель внутриутробной жизни или к умершим плодам и детям без диагноза. Можем заметить, что если существует постановление следователя на производство СМ-экспертизы продукта зачатия до 1000 г, то детскому патологоанатому с дополнительным сертификатом судебного эксперта вполне хватит квалификации и знаний, чтобы ответить на поставленные вопросы.

Подводя итог, хотим отметить, что имеющийся опыт совместной работы патологоанатома и судебного медицинского эксперта при установлении причин смерти детей любого возраста в рамках единого бюро, безусловно, имеет положительное значение.

¹ Согласно Приказу Минздрава России от 12.05.2010 N 346н Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте РФ 10.08.2010 N 18111).

² Согласно Приказу Минздрава России от 12.05.2010 N 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 10.08.2010 N 18111).

³ Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий».

Агафонникова А.А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ

Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Актуальность исследования. Часто встречающимся заболеванием кожи в аногенитальной области является склератрофический лихен (САЛ). Раздражающие факторы играют важную роль в некоторых случаях заболевания. Это заболевание относится к хроническим воспалительным и облигатным предраковым дерматозам с тенденцией к трансформации в плоскоклеточный рак кожи (ПКРК). По данным различных авторов заболеваемость САЛ составляет 14 случаев на 100 тыс. человек в год. Встречается у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин. САЛ является частой причиной развития фимоза у мужчин и стеноза вульвы у женщин. Диагноз САЛ на ранних стадиях заболевания может быть трудным или невозможным, поскольку заболевание часто и клинически и гистологически сходно с другими зудящими дерматозами в аногенитальной области. Этиология и патогенез заболевания недостаточно изучен. На основании клинических, гистологических и генотипических изменений, в части наблюдений отмечается признаки перехода в ПКРК. В последнее время получены данные о роли аутоиммунных процессов в патогенезе САЛ, в частности, у 67% больных склеротическим лихеном выявлены низкие титры аутоантител против экстрацеллюлярного матрикса протеина-1 (ЕСМ-1) и коллагена XVII. ЕСМ-1 может принимать участие в агрегации базальной мембраны и интерстициальных коллагеновых волокон в дерме, присоединять фактор роста и регулировать функцию кровеносных сосудов. Для САЛ характерен неоангиогенез, который проявляется в виде разнообразия морфологии капилляров (кустовидная форма, присутствие гигантских капилляров, изменение сосудистой стенки и формы ядра эндотелиоцитов). У больных САЛ выявлено нарушение функции фибробластов, приводящее к увеличению синтеза коллагена. Клинические признаки трансформации данного заболевания в ПКРК не описаны, а морфологический анализ случаев позволяет поставить окончательный диагноз только в развитой стадии заболевания. Изменения структуры микрососудов и их оценка может лежать в основе стадирования заболевания.

Цель исследования. Изучить характер морфологических изменений при склеротрофическом лихене вульвы в зависимости от длительности заболевания. Материалы и методы: Были обследованы 6 пациенток от 34 до 55 лет с длительно существующими высыпаниями на наружных и внутренних половых органах, сопровождающимися сухостью и зудом. Гистологические срезы биоптатов кожи окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ваг-Гизону, орсеином.

Результаты. Были сформированы две группы. К первой группе отнесли пациенток с ранними проявлениями заболевания длительностью до 1 года. В данном материале в эпидермисе отмечался выраженный акантоз и апоптоз единичных кератиноцитов. В дерме проявления начинающегося отека, представленные набуханием эндотелия капилляров и артериол, незначительный отек и разволокнение пучков коллагеновых волокон, а также воспалительная инфильтрация в верхних отделах дермы и вокруг придатков кожи. Ко второй группе отнесли пациенток с изменениями в коже при длительности заболевания более 1 года. В данном материале в эпидермисе отмечалось очаговое истончение на вершине дермальных сосочков, выраженный акантоз и апоптоз единичных кератиноцитов. В дерме наблюдался отек сосочкового слоя, уплотнение волокон сетчатого слоя. Эндотелиоциты сосудов очагово с проявлениями апоптоза, набуханием эндотелия капилляров и артериол, а также полосовидная воспалительная инфильтрация в верхних отделах дермы.

Выводы: Выявлены отличия характера морфологических изменений в очагах поражения вульвы в зависимости от длительности заболевания. Более длительное течение патологического процесса сопровождалось истончением слоев эпидермиса на вершине дермальных сосочков, выраженностью отека дермы, начинающимися признаками фибриноидного набухания коллагеновых волокон, изменением стенки сосудов, формы и размера эндотелиоцитов, наличием апоптоза клеток и изменениями ядер, предшествующих разрушению эндотелиоцитов. Гистологическое исследование биоптатов кожи позволяет своевременно установить диагноз, стадию заболевания, назначить адекватное лечение и установить прогноз. Разнообразие морфологических изменений диктует необходимость расширения спектра исследований для выявления ранних признаков трансформации склеротрофического лихена в плоскоклеточный рак.

Литература

1. Anthony Williams, Sheeba Syed, Shireen Velangi, Raji Ganesan. New direction in vulvar cancer pathology. 2019.
2. Paul A. Cohen, Lyndal Anderson, Lois Eva, James Scurry. Clinical and molecular classification of vulvar squamous precancer. 2019.
3. Davis A. Tran, Xiaohui Tan, Charles J. Macri, Andrew T. Goldsrein, Sidney W. Fu. Lichen sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. 2019.
4. Davis A. Tran, Xiaohui Tan, Charles J. Macri, Andrew T. Goldsrein, Sidney W. Fu. Lichen sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. 2019.

Аксенова А.А., Баринова И.В., Антипова И.И.,
Аксёнов А.Н., Яхонтова О.А.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА С РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ И ВНУТРИУТРОБНЫМ ПЕРЕЛИВАНИЕМ КРОВИ

ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Морфологические изменения при гемолитической болезни зависят от тяжести гемолиза, определяющего клиническую форму болезни [1]. Ранее признанные ультразвуковые маркеры гемолитической болезни плода (ГБП) – утолщение плаценты, увеличение количества околоплодных вод, размеров печени и селезенки – не являются специфическими, поэтому их нельзя считать критериями тяжести ГБП. Уровень анти-Rh (D) антител также не всегда коррелирует с тяжестью ГБП. Основным симптомом, определяющим состояние плода и новорожденного при данной патологии, служит анемия, для антенатальной диагностики которой проводится доплерометрическое исследование максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСКА) плода. В настоящее время большинство авторов считают, что увеличение МСКА свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение этого показателя более 1,5 МоМ (множитель отклонения от медианы) характерно для выраженной анемии, требующей активных действий от врача. Основным патогенетическим методом лечения плодов с тяжелыми формами ГБП является внутриутробное переливание крови (ВПК), которое осуществляется под эхографическим контролем аппаратом с применением пункционного адаптера, с определением оптимального места для пункции вены пуповины. Для внутриутробной гемотрансфузии используются свежие клетки доноров с кровью 0(I) Rh(–) – эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). Таким образом, увеличивается уровень гемоглобина, за счёт этого улучшается общее состояние плода, а беременность продлевается ближе к доношенным срокам [2].

В литературе практически нет данных о том, какие изменения наблюдаются в плаценте после проведения этой процедуры. В единичных исследованиях показано, что после неоднократной процедуры ВПК были обнаружены признаки созревания ворсинчатого дерева в виде дополнительной дифференцировки ворсин по сравнению с другими случаями, где ВПК не проводилось [3].

Нами исследованы 22 плаценты новорожденных в сроках 28-39 недель (недоношенных – 17, доношенных – 5), которым проводилось ВПК для лечения ГБП от 1 до 3 раз в сроки 24-35 недель. Возраст беременных составлял от 22 до 40 лет, в анамнезе у них было от 2 до 5 беременностей, 2-5 родов, уровень антител от 1:1024 до 1:131072. Весо-ростовые показатели доношенных новорожденных составляли от 2400г/45см до 3600г/51см, недоношенных – от 1050г/38см до 2810г/47см. Всем детям при рождении поставлен диагноз анемической формы гемолитической болезни новорожденного (ГБН). Уровень гемоглобина при рождении – от 102 до 183г/л.

Общее заменное переливание крови (ОЗПК) понадобилось 15 новорожденным из 22 плодов с ВПК, включая тех, у которых при рождении показатели содержания гемоглобина в крови соответствовали норме, но впоследствии снизились.

Перцентильная (П) оценка массы плацентарных дисков по шкале МО [4] выявила плацентомегалию в 4 наблюдениях в сроки 28-36 недель, повышенную массу – в 2 наблюдениях в сроки 32-35 недель, а масса 16 плацент соответствовала среднему коридору значений 25-75 П. В двух последах имелась аномалия локализации пуповины – краевое прикрепление.

Степень зрелости ворсинчатого дерева при доношенных сроках в большинстве наблюдений не соответствовала сроку: в 2 плацентах отмечена патологическая незрелость – вариант дифференцированных промежуточных ворсин, еще в 2 – диссоциированное созревание ворсинчатого дерева с сочетанием дифференцированных промежуточных и терминальных ворсин.

Наибольшую сложность в нашем исследовании представляла диагностика соответствия зрелости ворсинчатого дерева плацент недоношенных новорожденных гестационному возрасту в связи со структурными особенностями ворсин, являющимися физиологически незрелыми в эти сроки. В половине наблюдений (8) во втором и начале третьего триместра нами отмечено нарушение созревания ворсинчатого дерева. Патологическая незрелость 4 плацент в сроках 28-34 недель была обусловлена преобладанием ворсин, характерных для 18-20 недель беременности – недифференцированных промежуточных ворсин с ретикулярной, ячеистой стромой, содержащей множественные макрофаги. Диссоциированное созревание ворсинчатого дерева еще 4 плацент в сроках 29-35 недель мы определили, как сочетание недифференцированных промежуточных и ворсин терминального типа. В одном наблюдении в сроке 31-32 недель отмечено преждевременное созревание с преобладанием терминальных ворсин. Ядерные формы эритроцитов в плодовых сосудах ворсин обнаружены лишь в 3 плацентах. В половине наблюдений обращали на себя внимание признаки хронической маточно-плацентарной ишемии: фиброзные изменения стромы ворсин – в 13, многочисленные синцитиальные узлы – в 9, облитерационная ангиопатия – в 18 плацентах. Ангиоматоз ворсин, как показатель компенсаторных изменений, присутствовал в половине случаев – в 11 плацентах. Признаки инфекционного поражения имелись в 2 последах: острая восходящая амниотическая инфекция с наличием плодового ответа в виде васкулита в пуповине и гематогенный виллит. В 8 последах мы отметили у основания пуповины на ее поверхности мелкий дефект, напоминающий след от укола, с мелким очагом кровоизлияния в вартонов студень, вероятно, вследствие травматизации сосуда иглой.

Таким образом, морфологическая картина плацент при тяжелой анемической форме ГБП, потребовавшей ВПК, отличается от классической, предполагающей патологическую незрелость и обязательное наличие ядерных форм, являющихся одним из основных признаков гемолитической болезни [5]. Предполагаемое влияние ВПК на процесс дифференцировки ворсин и созревание плаценты нуждается в обосновании патогенеза. Отсутствие ядерных форм в сосудах ворсин может свидетельствовать о дефиците эритропоэза у плода, что подтверждается необходимостью проведения ОЗПК новорожденному, либо может быть следствием ВПК и разбавлением фетальных эритроцитов донорской кровью. Актуальным остается и методический подход к оценке зрелости ворсинчатого дерева плаценты для недоношенных сроков беременности.

Литература

1. Пальцев, М. А. Патология / под ред. М. А. Пальцева, В. С. Паукова – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. –с.646-649.
2. Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности / Методические рекомендации. – Под редакцией Г.М. Савельева. – Москва. - 2019. – 40 с.
3. Case Reports Geburtshilfe Frauenheilkd. 1987 May;47(5):349-50.[Histometric case report of a placenta following intrauterine therapy of rhesus incompatibility] [Article in German] F Stoz, G Keckstein, R A Schuhmann.
4. Баринова И.В., Котов Ю.Б., Кондриков Н.И. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода// Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(3):14-19.
5. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the Human Placenta. 6 ed. New York.: Springer Heidelberg; 2012.

Ариэль Б.М., Бугров С.Н., Двораковская И.В.

ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА ЛЕГКИХ

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург

Эндометриоз легких (ЭЛ) представляет собой одну из наиболее редко встречающихся форм экстрагенитального эндометриоза (не более 0,01%) с характерной клинической симптоматикой в виде рецидивирующего пневмоторакса, кровохарканья, кашля, боли и чувства тяжести (симптом «тяжелой шубы») в груди, возникающими циклически в период менструации, но необязательно в каждый менструальный цикл [1,2].

Количество публикаций, посвященных ЭЛ, заметно увеличилось за последнее пятилетие [1,2], и сформировалось понятие «торакальный эндометриозный синдром» для анализа тех случаев, когда функционирующий эндометрий находится в плевре, диафрагме, дыхательных путях или в легочной паренхиме [3,4].

Отсутствие специфических симптомов, лабораторных маркеров и характерной рентгенологической картины делают диагностику ЭЛ трудной задачей (прежде всего при дифференциальной диагностике с туберкулезом легких). Окончательный диагноз ЭЛ устанавливается только после гистологического подтверждения и иммуногистохимического (ИГХ) исследования, в том числе рецепторов эстрогенов и прогестерона [5].

Наши наблюдения ЭЛ выполнены на материале НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России и ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Это были легкие, удаленные при атипической резекции или лобэктомии у 11 больных в возрасте 16 лет – 61 год (в среднем $37,7 \pm 2,7$ года). Во всех случаях больные предъявляли типичные для ЭЛ жалобы, приведенные выше. При компьютерной томографии грудной клетки в легких выявлялись большей частью округлые образования, инфильтраты и полости распада с тонкими стенками. Гистологическое исследование операционного материала проводилось во всех случаях. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, альциановым синим. ИГХ-исследование было выполнено по авидин-биотиновой методике с использованием моноклональных антител к рецепторам прогестерона и эстрогенов, а также моноклональных мышиных антител к Ki-67 (Dako, Дания).

Макроскопическое исследование легких показало, что у 6 больных имелись единичные крупные кистовидные образования с плотными стенками и гладкой, как правило, внутренней поверхностью; лишь в одной кисте на внутренней поверхности имелись сосочковые выросты (изменения I типа). У 5 остальных больных имелись множественные мелкие кисты и мелкоточечные кровоизлияния в субплевральных отделах на фоне эмфиземы (изменения II типа).

При микроскопическом исследовании образований обоих типов в легких определялись окруженные цитогенной стромой разрастания желез эндометрия. Структура последних была такой же, как структура желез нормального эндометрия в фазах пролиферации и/или секреции менструального цикла. Эпителий желез был пролиферирующим однорядным уплощенным или призматическим, ядра эпителиальных клеток располагались на разных уровнях, в цитоплазме имелись капли секрета; в некоторых участках обнаруживалась характерная десквамация эпителия.

Строма желез состояла из вытянутых клеток с удлинёнными ядрами; имелись и клетки с признаками децидуализации. Местами отмечалась фибробластическая трансформация цитогенной стромы. В интерстиции и в просветах альвеол часто встречались кровоизлияния и отложения гемосидерина.

При ИГХ-исследовании в эпителии желез и в клетках цитогенной стромы выявлялась экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогенов. Отмечалась умеренно выраженная пролиферативная активность (Ki-67) в цитогенной строме.

Знакомство с анамнезом заболевания наших больных в сопоставлении с клинической картиной позволило установить явные диагностические признаки ЭЛ, а именно:

- цикличность кровохарканья или пневмоторакса;
- появление и/или регресс рентгенологических симптомов в сочетании с началом или завершением менструального цикла;
- оперативное вмешательство на органах малого таза в прошлом.

Обобщая наш опыт изучения ЭЛ, отметим, что для корректной гистологической диагностики этой патологии требуется использование всего операционного материала с вырезкой образцов для гистологического исследования из всех измененных участков легкого, поскольку микроскопические особенности ЭЛ в разных, даже соседних отделах могут значительно отличаться друг от друга. Существенным морфологическим признаком ЭЛ является сочетание в пределах одного и того же или соседних образцов легочной ткани признаков стабильности, прогрессии или регрессии морфофункциональных изменений.

Для постановки полноценного развернутого гистологического диагноза требуется также детальное знакомство с анамнезом и всеми клиническими данными.

Вопрос о том, каким образом эндометрий попадает в легкие, до настоящего времени не решен [1,2]. Не входя в детали дискуссии по этому поводу, скажем, что описан метастатический, или эмболический эндометриоз, подтвержденный экспериментально; это дало возможность говорить о гематогенном пути распространения эндометрия. Возможно, нередко наблюдаемое у здоровых женщин ретроградное поступление менструальной крови в полость малого таза приводит порою к фиксации эндометрия к брюшине с последующей инвазией в вены и в лимфатические сосуды и распространением в легкие и в другие отдаленные органы по типу эмболов.

Остается понять, и это не менее важно, каким образом удастся железам эндометрия надолго сохранять структуру и функцию в толще легочной ткани, несмотря на развивающиеся вокруг них воспалительные изменения. Есть данные, что у больных ЭЛ нарушена выработка некоторых цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , трансформирующий фактор роста- β , интерлейкины 2 и 4 и имеется ряд других эксклюзивных патофизиологических нарушений [1]. По-видимому, это оказывает влияние на развитие воспаления, которое у таких больных становится хроническим и приобретает ряд других особенностей. Ответы на этот и многие другие вопросы, касающиеся морфогенеза и патогенеза ЭЛ, могут быть найдены лишь в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Chapron C., Marcellin L. et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 15(11):666-682.
2. Shim J.Y., Laufer M.R. Adolescent endometriosis: an update. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020 33(2):112-119.
3. Пичуров А.А., Двораковская И.В. и др. Торакальный эндометриоз – редкая патология в торакальной хирургии. *Вестн. хир. им Грекова.* 2014.-173: 26-29
4. Цвелев Ю.В., Абашин В.Г. и др. Эндометриоз: современные представления об этиологии, терминологии и классификации. *Вестн. Рос Военно-мед академии.* 2007 4: 42-47
5. Ожиганова И.Н. Эндометриоз и эндометриозидная болезнь (стандарты посмертного исследования).

Афанасьев М.А.¹, Чумаченко П.В.¹, Иванова А.Г.², Постнов А.Ю.^{1,2,3}

ОТДЕЛЬНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ АОРТЫ ПРИ ЕЁ РАССЛОЕНИИ

- ¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России
- ² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»
- ³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» Минобрнауки России

Расслоение аорты относится к жизнеугрожающей патологии сердечно-сосудистой системы, обусловленной, в первую очередь, своим осложнением в виде массивного кровотечения из места разрыва. Именно это обстоятельство требует разработки методов адекватной (главным образом – своевременной) диагностики и последующего рационального лечения. Успехи хирургии аорты позволяют современной медицине добиваться высоких результатов в отношении спасения жизни таких пациентов на послеоперационном этапе. Эффективность оперативных тактик, без всякого сомнения, связана с внедрением в повседневную хирургическую практику т.н. «щадящих» методов вмешательств, позволяющих в большинстве случаев (хотя и не всегда) избегать «открытых» операций на главном сосуде тела человека, выполняя лечебное пособие эндоваскулярно, малоинвазивным доступом. Наконец, применение современных биоматериалов, активно используемых в изготовлении сосудистых протезов, также способствует в большинстве случаев благоприятному исходу после проведенной лечебной манипуляции. Вместе с тем, несмотря на высокие достижения сосудистой хирургии, летальность при данной

патологии по-прежнему держится на высоком уровне, Последнее обстоятельство обусловлено, прежде всего, поздней суправитальной диагностикой. Так, по результатам крупнейшего регистра «острой расслаивающей аневризмы аорты» установлено, что в отсутствие немедленного хирургического вмешательства летальные исходы у таких пациентов наступали в 24 % случаев в первые сутки, в течение 48 ч. от момента постановки клинического диагноза – в 29 %, на 7-е сут. – в 44 %, на протяжении 3-х нед. – в половине всех случаев [1]. Расслоение аорты и расслоение аневризмы (син. «расслаивающая аневризма аорты»), кодируемые в МКБ-Х кодом I71.0, представляют собой частичный или полный (т.е. на всю толщину) разрыв сосудистой стенки в продольном направлении, а именно – разрыв эластических и мышечных элементов. Возможными осложнениями расслоения аорты, помимо разрыва с последующим профузным кровотечением, могут быть синдром мальперфузии с летальным исходом, регургитация аорты, сердечная недостаточность (инфаркт миокарда или тампонада сердца) и мозговой инсульт. Вероятным морфологическим субстратом расслоения аорты является идиопатический медианекроз, впервые описанный в 1928 г. O. Gsell в форме потери всех структурных элементов средней оболочки стенки аорты в сочетании с незначительной воспалительной реакцией, небольшим рубцеванием (склерозом) и отсутствием питающих аортальную стенку кровеносных сосудов [2]. Позднее J. Erdheim к описанным ранее изменениям добавил накопление мукоидоподобного вещества в т.н. «безволоконистых» зонах, добавив к определению O. Gsell термин «кистозный» [3].

Целью проведённого исследования было выявление микроскопических изменений аортальной стенки при её расслоении в сравнении с таковыми при аневризматическом ремоделировании.

В ходе настоящего исследования на светооптическом уровне с использованием традиционной гистологической окраски (гематоксилин-эозин) и специальных гистохимических окрасок (антитела к некоторым популяциям Т-лимфоцитов – CD4, CD8, CD68, а также к эндотелиальной синтазе оксида азота – eNOS, фактору свёртывания крови фон Виллебранда) были отобраны и впоследствии изучены 40 образцов гистологических срезов тканей стенки аневризматически изменённой аорты, её верхних отделов (15 из которых с признаками острого, подострого или хронического расслоения – диагноз клинически верифицирован до операции), полученные по окончании выполненных «открытых» хирургических операций от пациентов с данным заболеванием. В исследование были включены лица обоего пола с преобладанием мужчин в соотношении 3:1, в возрасте от 33 до 79 лет без установленной информации о наличии синдромов или заболеваний соединительной ткани (за исключением 2 случаев с генетически подтверждёнными синдромами Марфана и Элерса-Данлоса). В анамнезе большинства случаев (31 пациент из 40) имелись указания на наличие артериальной гипертензии без сведений о степени риска и регулярном медикаментозном контроле.

В полученных результатах не было установлено к.-л. зависимости между распространённостью воспалительных инфильтратов, составленных из мононуклеаров и плотностью распределения в адвентиции артериальной стенки микрососудов (*vasa vasorum*) от возраста. Учитывая тот факт, что аневризмам верхних отделов аорты свойственно преобладание диспластических процессов с возникновением кистозной дегенерацией медиальной оболочки относительно аневризм нижних отделов (торакоабдоминальная часть), которые характеризуются преобладанием воспалительных процессов, в нашем исследовании были выявлены почти в половине случаев активный воспалительный процесс. Однако небольшая выборка и отсутствие в связи с этим адекватной статистической обработки не позволяет авторам настоящего исследования делать однозначные выводы. Вместе с тем был выявлен ряд закономерностей. В частности, в группе с воспалительными инфильтратами скопления макрофагальных и лимфоидных клеток обнаруживались во всех 3 оболочках аневризматически изменённой стенки, но наибольшее их число было в адвентиции, причём здесь они соседствовали с микрососудами (*vasa vasorum*), муфтообразно окружая последние. На серии выполненных срезов нами была выявлена содержанность в эндотелии этих микрососудов eNOS и фактор свёртывания крови фон Виллебранда.

Таким образом, при анализе имеющихся данных нами получены корреляционные связи между количеством микрососудов – *vasa vasorum*, локализованных в адвентициальной оболочке аневризматически изменённой стенки аорты и выраженностью инфильтративных изменений отдельными иммунокомпетентными клетками (Т-лимфоцитами), провоцирующих диссекцию стенки аорты. Последние, выделяя лимфокины, привлекают моноциты-макрофаги, которые, в свою очередь, ассоциируясь между собой, способны формировать в адвентиции своеобразные гранулёмы, а также синтезировать биологически активные вещества – монокины, инициирующие рост кровеносных микрососудов – неоангиогенез, а также пролиферацию фибробластов, создающих начало соединительной ткани (т.е. возникновение своеобразного очага продуктивного воспаления). Именно ускорение процесса продуктивного воспаления (компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на деструктивные изменения артериальной стенки) различными способами способно, на наш взгляд, значительно снизить риск разрыва стенки аорты на участках аневризматических изменений (в т.ч. с расслоениями).

Литература

1. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. JAMA. 2000; 283(7): 897-903.
2. Gsell O. Wanderrkrankung der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. Virchows Arch Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1928; 270: 1-36.
3. Erdheim J. Medianecrosis aortae idiopathica cystica. Virchows Arch Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1929; 273: 454-79.

Ахриева Х.М.¹, Тертычный А.С.², Коган Е.А.²,
Зайратьянц О.В.³, Селиванова Л.С.⁴

КОНЦЕПЦИЯ СТЕПЕНЬ И СТАДИИ В МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА

¹ Кафедра факультетской терапии (заведующий – доцент Х.М.Ахриева) медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Ингушский государственный университет»,

² Кафедра патологической анатомии имени академика А.И. Струкова (заведующий – профессор Е.А. Коган) Первого МГМУ имени И.М. Сеченова,

³ Кафедра патологической анатомии (заведующий – профессор О.В.Зайратьянц) ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздрава России,

⁴ Отдел фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России

На сегодняшний день для оценки биоптатов толстой кишки предложено достаточно много шкал и протоколов оценки биоптатов при ВЗК, некоторые из них были недавно обновлены [1]. Современные схемы шкалы имеют существенные недостатки: они громоздки, сложные для практического применения, критерии не столь четко прописаны, некоторые авторы указывают также на то, что большинство из них не прошли должной оценки на воспроизводимость и специфичность [2,3].

На практике эти существующие рекомендации не соблюдаются широко, и по-прежнему существует необходимость в их стандартизации и разработке общепринятого валидированного алгоритма гистологической оценки ВЗК для повседневной практики.

Хорошо известно, что основополагающими показателями колита являются структурные характеристики слизистой оболочки и выраженность хронического воспаления. Мы уже провели исследование, которое позволило выделить и дать уточнения по параметрам структурных нарушений, что было определено как стадии колита. Степень выраженности хронического воспаления оценивали по изменениям плотности и состава клеточного инфильтрата, делая акцент на оценке характера распределения и плазматизации воспалительного клеточного инфильтрата.

При оценке структурных особенностей слизистой оболочки обращали внимание на ее поверхность, равномерность распределения и форму крипт, клеточный состав эпителия крипт. Были выделены 4 стадии (степени выраженности (от 0 до 3)) структурных изменений слизистой оболочки.

Стадия 0 свидетельствует о нормальных структурных характеристиках слизистой оболочки. Изменения в 1 стадии представляют начальные наиболее ранние изменения, но они должны, несомненно, свидетельствовать о структурных нарушениях. Равномерно делящиеся крипты, разрушенные крипты и деформированные в результате воспаления крипты не должны приниматься в расчет. Достоверными признаками структурных нарушений в 1 стадию являются деформация отдельных крипт, появление неправильно почкующихся крипт.

Важными признаками нарастания структурных нарушений явились: появление укороченных крипт, их выраженная деформация, убыль крипт и неравномерное расстояние между криптами при сохранении части крипт с признаками вертикального расположения (2 стадия). В 3 стадию наблюдается полная перестройка слизистой оболочки с полным отсутствием крипт, имеющих нормальные характеристики (3 стадия).

При оценке выраженности хронического воспаления детально оценивали состав и плотность клеточного инфильтрата с акцентом на содержании плазматических клеток и на наличие базального плазматического. С учетом

присутствия клеточного инфильтрата в норме этот показатель является наиболее сложно воспроизводимым. Особенно в правых отделах толстой кишки, где плотность клеточного инфильтрата в норме выше и может захватывать всю толщину слизистой оболочки слепой и восходящей кишки. Обнаружение отдельных плазматических клеток в базальных отделах собственной пластинки слизистой в этих отделах не является патологией. Этот показатель плотности в значительной степени связан и зависит от качества гистологических препаратов.

Были выделены 4 степени выраженности (от 0 до 3) плотности и плазматизации воспалительного клеточного инфильтрата.

0 степень с которой начинается градирование соответствует нормальной плотности клеточного инфильтрата соответствующей месту взятия биоптата. При 1 степени отмечается достоверное, но незначительное повышение плотности лимфо-плазматического клеточного инфильтрата. 2 степень характеризуется умеренным повышением плотности воспалительного клеточного инфильтрата со значительным количеством плазматических клеток в нем. 3 степень наступает, когда в клеточном воспалительном инфильтрате плазматические клетки начинают преобладать и легко определяются среди остальных клеточных элементов. Базальный плазматитоз наиболее выражен во 2-3 степени выраженности хронического воспаления.

Оценку содержания сегментоядерных лейкоцитов и деструктивных изменений отнесли к показателям активности воспаления и не включали ее в категории степени выраженности хронического воспаления.

Степень выраженности хронического воспаления с плазматизацией (степень) и структурная перестройка (стадия) слизистой оболочки толстой кишки являются самыми надежными критериями диагноза «хронический колит».

Мы хотим предложить выделять четыре степени выраженности от 0 до 3 каждого из критериев (степени воспаления и стадии), которые имеют хорошо воспроизводимые и определяющие каждую стадию морфологические характеристики. Проведение ИГХ исследования с антителом CD138 может помочь объективизировать степень выраженности хронического воспаления и подтвердить наличие базального плазматитоза, хотя эти характеристики можно диагностировать на препаратах окрашенных гематоксилином эозином.

Использование данного подхода в практической работе сможет повысить качество биопсийной диагностики и избежать неоправданного использования термина хронический колит без последующей детализации и, соответственно, существующей на данный момент его частом неоправданном использовании, которое, по мнению некоторых исследователей, привело к тому что диагноз «хронический колит» приобрел квазизвучание. Предложенная нами концепция как раз призвана исправить данную ситуацию.

Литература

1. Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L et al (2020) ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. J Crohns Colitis 14(11):1503–1511. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa110> [Published Online ahead of print]
2. Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Jairath V, Khanna R (2017) Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 7:CD012351. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012351.pub2>
3. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA et al (2017) Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 5:CD011256. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011256.pub2>

Бахтин А.А., Сапегина О.А.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РИНОСКЛЕРОМЫ СИНОНАЗАЛЬНОГО ТРАКТА

ФГБУ НМИЦ Оториноларингологии ФМБА России, Москва

Риносклерома – редкое хроническое инфекционное гранулематозное заболевание верхнего дыхательного тракта, которое имеет эндемические очаги по всему миру. За счет того, что данное заболевание является относительно редким в России, оно вызывает трудности в дифференциальной диагностике с другими инфекцион-

ными и неинфекционными процессами синоназального тракта. Сложность, также, заключается в том, что данный диагноз возможно поставить только при сопоставлении тщательно собранного эпидемиологического и клинического анамнезов, а также гистологической картины процесса и результатов микробиологического исследования. При этом микробиологическое выделение возбудителя риносклеромы удастся лишь в 50-60% случаев. Таким образом, «золотым стандартом» при постановке данного диагноза, по-прежнему, остается морфологическое исследование биопсийного материала [1].

Возбудителем риносклеромы является грамотрицательная бактерия *Klebsiella rhinoscleromatis*. Заболевание имеет долгий инкубационный период – от 3 до 5 лет. *K. rhinoscleromatis* имеет тропность к слизистой оболочке носовой полости, но также может поражать околоносовые пазухи, губы, ротоглотку, нёбо, гортань, трахеобронхиальное дерево, орбиту и среднее ухо [2].

Клинически риносклерома протекает в три фазы: катаральная, гранулематозная и фибротическая. Каждая фаза имеет свои гистологические особенности [3].

В катаральной фазе тканевые изменения неспецифичны и состоят из большого количества нейтрофилов, клеточного детрита и грануляционной ткани, без патогномоничных признаков заболевания. Как правило, пациенты в данной фазе болезни лечатся консервативно, и вопрос об исключении диагноза риносклеромы даже не поднимается. При этом длительное применение стандартных схем лечения не дает положительного эффекта.

Как правило, врач-патологоанатом сталкивается с данным процессом в гранулематозную и фибротическую фазы, когда у пациента, вследствие утолщения и фиброза слизистой оболочки клинически возникает обструкция верхних дыхательных путей, и, врач-оториноларинголог прибегает к хирургическому лечению для восстановления дыхательной функции с последующим гистологическим изучением операционного материала. Именно в гранулематозной фазе, чаще всего, удается поставить верный диагноз за счет максимального проявления гистологической картины характерной для данного заболевания: выявляются псевдоэпителиоматозная гиперплазия слизистой оболочки, «географические» коагуляционные некрозы и плотный хронический воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток с многочисленными тельцами Русселя. Наряду с этим выявляются крупные макрофаги с прозрачной вакуолизированной цитоплазмой – клетки Микулича, которые являются патогномоничным признаком заболевания. *K. rhinoscleromatis* присутствует в цитоплазме этих макрофагов, и может быть обнаружена с помощью импрегнации серебром по Уортину-Старри, окрасками по Гимзе или по Граму[4]. В неубедительных случаях бактерии можно идентифицировать на срезах толщиной 1-2 мм, окрашенных толуидиновым синим.

Учитывая редкость данной патологии, а также разнообразную гистологическую картину гранулематозной стадии с преобладанием того или иного компонента, бывает сложно поставить верный диагноз. Так, наличие полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрации и полей географических коагуляционных некрозов наталкивают врача-патологоанатома на мысль об аутоиммунном процессе, - гранулематоз с полиангиитом. Однако при риносклероме практически не встречаются васкулиты, характерные для последнего.

Поля пенистых макрофагов заставляют ошибочно думать о синусовом гистиоцитозе с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи-Дорфмана). Здесь следует помнить, что болезнь Розаи-Дорфмана редко манифестирует с локального поражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей, и, как правило, на момент установления диагноза, уже сопровождается поражением лимфатических узлов шеи и загрудинного пространства. Кроме того, для синусового гистиоцитоза с массивной лимфаденопатией характерны атипичные макрофаги с ядерным полиморфизмом и разной степенью выраженности эмбриоплеза, который практически не будет наблюдаться при риносклероме.

Дифференциальный диагноз между риносклеромой и туберкулезом не вызывает сложностей, благодаря наличию специфической окраски по Циль-Нильсену.

В заключительной фибротической стадии заболевания наблюдается разная степень фиброза, с наличием миофибробластов и скудным воспалительным полиморфно-клеточным инфильтратом. При рентгенологическом исследовании в процесс уже могут быть вовлечены окружающие ткани, например- параорбитальная клетчатка, кожа и т.д. Впервые выявленные на данной стадии пациенты подозрительны, прежде всего, в отношении опухолей носа и носоглотки, а учитывая, что характерная гистологическая картина (клетки Микулича и гранулематозная воспалительная реакция) в этой фазе уже отсутствует или стерта, на первый план дифференциально-диагностического ряда выходит воспалительная миофибробластическая опухоль.

Таким образом, независимо от клинических проявлений заболевания дифференциально-диагностический ряд риносклеромы должен включать следующие процессы:

Фазы риносклеромы	Дифференциальный диагноз	Доп. окраска	Характерные признаки
Катаральная	Неспецифическое хроническое воспаление	-	-
Гранулематозная	Болезнь Розаи-Дорфмана	ИГХИ	Наличие эмperiоплеза. Атипия и полиморфизм макрофагов
	Гранулематоз с полиангиитом	-	Наличие васкулитов
	Туберкулез, лепра	Окраска по Циль-Нильсен	Обнаружение кислотоустойчивых бактерий
	Микозы	PAS- реакция, окраска по Гомори- Грокотт	Обнаружение элементов мицелия различных грибов
	Саркоидоз	-	Наличие «штампованных» эпителиоидных гранул
Фибротическая	Воспалительная миофибробластическая опухоль	ИГХИ	Наличие миофибробластов с различной степенью атипии и полиморфизма

Литература

1. Колесников В.Н., Бойко Н.В., Сунцова В.В.// Риносклерома: описание случая и обзор литературы. Российская ринология. 2016; 24(2):35-38
2. Lester D.R. Thompson: Head and neck pathology// Elsevier Inc 2006; p. 100-101
3. Douglas R. Gnepp, Justin A. Bishop: Gnepps Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, Third edition // Elsevier Inc 2021; p. 130-131
4. Bruce M. Wenig, Esther L.B. Childers, Mary S. Richardson, Raja R. Seethala, Lester D.R. Thompson: Atlas of nontumor pathology, Non-Neoplastic diseases of the head and neck // Silver Spring Maryland 2017; p.76-82

Берестова А. В., Некрасова Т.П., Проценко Д.Д., Демура Т.А.

ИСТОРИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ «НАУКИ О БОЛЕЗНИ»: ОТ ГУМОРАЛЬНОЙ ТЕОРИИ К ЦИФРОВОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва

Успехи естествознания в начале и середине XIX в., развитие биологии и медицины потребовали изменений в преподавании на медицинском факультете Московского университета. Инициаторами создания кафедры патологической анатомии были выдающиеся московские клиницисты М.Я. Мудров, А.И. Овер, А.И. Поль, Ф.И. Иноземцев И.В. Варвинский. Годом создания кафедры в Московском университете (ныне ФГАОУ ВО Первый Московский государственный Медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)) считают 1849 год, в мае приказом министра народного просвещения А.И. Полунин был утвержден первым в России профессором патологической анатомии и патологической физиологии. [1].

В течение 20 лет помещение, в котором располагалась кафедра, называлось «анатомико-патологический кабинет», это был домик во дворе бывшей Ново-Екатерининской больницы (Усадьба Гагариных – здание № 15/29 на углу улицы Петровки и Страстного бульвара в Москве, в настоящее время входит в комплекс зданий Мосгордумы). В 1891г. При И. Ф. Клейне кафедра переехала в специально построенное здание на Девичьем поле, куда вернулась в 2020 году.

Алексей Иванович Полунин работал в трех направлениях, которые остаются актуальными и сейчас: это прозекторская, научная и педагогическая деятельность. Он постоянно подчеркивал значение патологической анатомии как клинической дисциплины, его по праву можно считать основоположником клинко-анатомического направления, характерного для Московской школы патологоанатомов. В отчетах о прозекторской работе читаем: «С 1-го сентября 1849 г. по 1-е сентября 1850 г. вскрыто 158 человек, умерших в госпитальной клинике». Далее приводятся причины смерти с подробным клинко-анатомическим анализом каждого случая, оценкой тактики клиницистов, эпикризом, разбором танатогенеза. В примечании подчеркивается: «Показывая физические перемены в органах вследствие болезни, она (патологическая анатомия) служит основанием, необходимым условием верной диагностики.... я буду постоянно обращать внимание на связь анатомических изменений, открываемых в трупе, с припадками, замечаемыми при жизни» [2].

Алексей Иванович подчеркивал, что «патологическая анатомия, вместе с другими... науками, руководит и при лечении;...не знающие патологической анатомии при лечении больных борются с произведениями своей фантазии...»[3].

О том, как велось преподавание на кафедре, можно узнать из «Обозрения преподавания наук в медицинском факультете Императорского московского университета в течение 1851/52 академического года» [4] «Экстраординарный профессор Алексей Иванович Полунин преподает в 4-м полугодии физиологию больного человека, по 6 часов в неделю, а в 9-м и 10-м полугодиях излагает патологическую анатомию и руководит студентов при рассечении умерших в Госпитальной клинике, по 12 часов в неделю. Кроме того, он читает студентам 6-го полугодия Общую терапию, по 2 часа в неделю. Профессор Николай Иванович Летунов готовит анатомо-патологические препараты и производит опыты для пояснения патологических процессов». На медицинском факультете обучалось в те годы около 500 студентов.

А.И. Полунин постоянно был в курсе научных исследований и использовал последние данные в педагогическом процессе. До 1859г. он читал лекции, излагая учение о худосочиях К. Рокитанского, но осенью 1859 г. гуморальная теория была заменена целлюлярной. Были переведены и изданы «Извлечения» из лекций Р. Вирхова о «Целлюлярной патологии, основанной на гистологии физиологической и патологической», ставшие первым учебником для студентов.

Велика заслуга А. И. Полунина в создании в России и кафедр общей патологии (патологической физиологии). Разделение кафедр состоялось в 1869 г., когда профессором патологической анатомии был избран ученик А.И. Полунина Иван Федорович Клейн. Алексей Иванович остался директором и профессором кафедры патологической физиологии, на которой преподавал до 1879 г [1].

О себе А. И. Полунин говорил скромно: «... врач и преподаватель науки о болезни»... и великой целью медицины и соответственно всей своей работы считал помощь «страждущему человечеству» [5].

В одном из выступлений Алексей Иванович сказал: «Не подлежит сомнению, что исследования ученых откроют в нашем Отечестве такие сокровища, которые мы напрасно ищем в странах чужих» [5]. Справедливость этих слов подтверждает вся дальнейшая история отечественной науки и медицины, история кафедры патологической анатомии Сеченовского университета. Традиции кафедры продолжили выдающиеся профессора М.Н. Никифоров, А.И. Абрикосов, А. И. Струков, В. В. Серов, М.А. Пальцев, В.С. Пауков и Е. А. Коган. В настоящее время кафедра преобразована в «Институт клинической морфологии и цифровой патологии», в котором трудятся многие начинающие и известные врачи, ученые и преподаватели – патологоанатомы. Институт, как и кафедра ранее, объединяет под своей крышей три исторических основных направления патологической анатомии – образование, наука и диагностика. С приходом века цифровой патологии учебные материалы, пособия, микропрепараты подлежат переходу в цифровой формат. За счет обновления материальной базы создаются новые образовательные программы для студентов, ординаторов и аспирантов с использованием цифровых технологий и развитием у них цифровых компетенций. Институт, сохраняя вековые традиции, продолжает открывать новые направления, объединяя практику, науку и преподавание.

Литература

1. 170 лет кафедре патологической анатомии Сеченовского университета: (Монография).Под. ред. Коган Е. А..М: Практическая медицина; 2019. С.5-60.
2. Отчет об исследовании умерших в госпитальной клинике Императорского Московского Университета. Московский врачебный журнал. 1851. Отд. I и II. С.39.
3. Полунин А. И. О способах лечения, которые были предложены в разные времена, и о борьбе между современными врачами эмпириками и врачами рациональными., Московский врачебный журнал. 1854. С 1 -29
4. Обозрения преподавания наук в медицинском факультете Императорского московского университета в течение 1851/52 академического года. // Московский врачебный журнал.1851;5(5 и 6); Раздел 6. С. 202–203
5. Полунин А. И. О некоторых современных вопросах о жизни больного человека.// Московский врачебный журнал. 1856; (Кн. 3 и 4),С.183 – 214.

Берестова А.В., Некрасова Т.П., Стрибуль П.А.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ – ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРЕПОДАВАНИЯ, НАУКИ, ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. ПАМЯТИ А. И. ПОЛУНИНА.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ

Первый в нашей стране профессор патологической анатомии и патологической физиологии Алексей Иванович Полунин постоянно подчёркивал важность этой специальности для медицины, для практикующих врачей. А. И. Полунин следил за успехами медицинских наук и использовал последние данные в педагогическом процессе. Еще весной 1859 г. студенты знакомились с учением о худосочиях К. Рокитанского, осенью же 1859 г. в лекциях А. И. Полунина гуморальная теория развития болезней была заменена клеточной. Были изданы «Извлечения» из знаменитых 20 лекциях Р. Вирхова о «Клеточной патологии, основанной на гистологии физиологической и патологической».

В наше время трудно представить, насколько революционным для середины XIX века было признание клеточной теории, чьё появление связано с общим развитием науки и техники микроскопического исследования. В историю биологии и медицины вошли имена М. Шлейдена установившего, что все растения состоят из клеток, и Т. Шванна, согласно учению которого основу животных организмов также составляют клетки. Это положение объединило мир растений и животных и явилось одним из самых значимых обобщений в биологии. Свои данные Т. Шванн привел в публикациях в 1838 – 1839гг, более 180 лет назад. Следующий этап развития связан с именем немецкого ученого Р. Вирхова, который 1855 году в основанном им «Архиве патологической анатомии и физиологии» публикует статью «Клеточная патология». Клеточная теория пришла на смену гуморальной, господствовавшей в медицине более 1500 лет (1,2).

Представление о смещении краз крови (дискразиях) и отложению из компонентов крови бесструктурных бластем как источнике патологических продуктов (3) заставляло врачей при помощи отваров и кровопусканий стремиться нормализовать состав крови, хотя точных знаний о крови здорового человека практически не было.

Подобное понимание причин болезней приводило к удивительным для современности методам лечения, пример которого описан в Московском врачебном журнале И.М. Сеченовым, в то время еще студентом (4). В статье, которую мы сейчас назвали бы «наблюдением из практики», описывается история болезни 13-летнего мальчика. У мальчика имелась опухоль, которая «совершенно закрывает правый глаз» с изъязвленной поверхностью и периодическими кровотечениями. «Считая опухоль как выражение общего страдания, назначили больному...отвары (Циттманнов декокт – отвар из растения сарсапарилла, и сейчас используется в гомеопатии) и слабительное». Лечение производили в течение 3-х с половиной месяцев (1 июня – 16 сентября), но состояние больного только ухудшалось. Завершение истории болезни закономерное – «17 сентября профессор А.И. Поль произвёл вылушивание опухоли путем двух параллельных сечений» и «5 ноября больной вышел из больницы здоровым».

Изучение и перевод теории Р. Вирхова явились безусловной заслугой А.И. Полунина. В одной из речей он отмечал: «В организме есть соки и так называемые твердые части, поэтому составлены еще два названия патологии: Патология гуморальная (кровь) и патология солидарная (нервная система). Естественно, и солидарная и гуморальная патология односторонни... Один из ...германских патологов нашел необходимым присоединить к односторонним патологиям еще одну – Патологию клеточную. ... она показывает, что и в соках, и в твердых частях, только клеточки суть живое и оживляющее. ... Вирхов... к клеточной теории жизни присоединил клеточную теорию болезни, указав, что клеточка есть не только место проявления здоровой жизни, но и болезни.» (5).

Известны два основных положения клеточной теории. Первое – «каждая болезнь возникает из изменений, которые затрагивают меньшее или большее число клеточных единиц в живом организме; каждое патологическое нарушение, каждый терапевтический эффект могут быть интерпретированы только тогда, когда можно сказать, какая конкретная группа живых клеточных элементов имеет отношение и какие изменения претерпел каждый элемент такой группы. Сущность болезни – это измененная клетка» (1). Когда сейчас мы говорим о клеточных технологиях, нужно помнить, что основа для них была заложена еще 180 лет назад. Клеточная теория привела к пересмотру в том числе принципов классификации заболеваний и лечения. Болезни в то время классифицирова-

лись на основании общих припадков, т. е. симптомов и синдромов. Именно клеточная теория, морфологический подход заставили выделить нозологии и обеспечить адекватное лечение, дальнейшее развитие и преподавание в России патологической анатомии и в целом медицины на научной основе.

Второе положение – всякая клетка происходит из другой клетки, что положило конец дискуссии о цитобластеме, в которой клетки зарождались как кристаллы. Сейчас к клеточной теории добавлены новые постулаты: клетка обладает наследственной информацией (ДНК), которая передается от клетки к клетке во время деления; все клетки имеют практически одинаковый химический состав и метаболическую активность; все основные химические и физиологические функции клетки осуществляются внутри самой клетки; и клеточная активность зависит от активности структур внутри клетки, таких как органеллы и ядро (1).

Последнее время очень большое внимание уделяется изучению внеклеточных везикул – окруженных мембраной пузырьков разного размера, содержащих органеллы, но не содержащих ядро. Этим образованиям, циркулирующим в крови, приписывают многочисленные регуляторные и информационные функции. Не противоречат ли подобные утверждения клеточной теории, покажут дальнейшие исследования.

Литература

1. Ribatti D. An historical note on the cell theory. // Exp Cell Res. 2018. Mar 1.364(1). 3.P.1-4. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.01.038>
2. Virchow R. Die Cellular Pathologie, Hirschwald, Berlin, 1858.
3. Рокитанский К. Руководство к патологической анатомии. Перевод с немецкого Д. Мин. М.: Университетская типография; 1849.
4. Сеченов И. М. Значительная саркоматозная опухоль лба над правым глазом; вылушение оной с благоприятным исходом болезни. //Московский врачебный журнал. 1855. С.232 – 237.
5. Полунин А. И. О некоторых современных вопросах о жизни больного человека. //Московский врачебный журнал. 1856; (кн. 3 и 4). С.183 – 214

Бернарделли Л.И., Мавликеев М.О., Некрасова А.С., Завьялова Т.П.,
Бобровская П.М., Расмагина И.А., Деев Р.В.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Эпителиальная выстилка кишечника выполняет барьерную функцию, предотвращая попадание патогенного люминального содержимого в ткани и органы. Нарушение проницаемости эпителиального барьера считается важным компонентом патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – болезни Крона и язвенного колита. Слизисто-эпителиальный барьер кишечника включает в себя несколько компонентов: преэпителиальная защита – слой слизи; эпителиальная защита (эпителиальные межклеточные контакты); постэпителиальная защита (клетки иммунной системы и сосуды). Понимание изменений в слизистой оболочке кишки необходимо для понимания этиопатогенеза ВЗК, способствует их дифференциальной диагностике, а также поиску новых мишеней для патогенетической терапии.

Цель исследования – оценка морфометрических параметров слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили мультифокальные эндоскопические биоптаты подвздошной, восходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишок у 21 пациента с диагнозом «болезнь Крона»

(БК) ($n=7$, мужчины (71%) в возрасте 45 ± 3 года, женщины (29%) в возрасте $41,5\pm 2$ года) и «язвенный колит» (ЯК) ($n=7$, мужчины (29%) в возрасте 30 ± 4 года, женщины (71%) в возрасте 43 ± 5 лет) в фазе обострения, а также с диагнозом «синдром раздраженной кишки» в качестве контроля. Пациенты с синдромом раздраженной кишки (СРК): ($n=7$, мужчины (29%) в возрасте 44 ± 5 лет, женщины (71%) в возрасте 44 ± 3 года). Биопсийный материал фиксировали в 10% формалине и после стандартной пробоподготовки заливали в парафин. Помимо окрашивания гематоксилином и эозином, производили иммуногистохимические реакции с антителами к CD3 (маркер Т-лимфоцитов), CD10 (маркер перикрипальных фибробластов), CD163 (маркер макрофагов M2) (по 3 пациента в каждой группе, биоптаты сигмовидной и прямой кишок). Помимо патогистологического исследования и качественного определения наличия структурных деформаций ворсинок и крипт и воспалительной инфильтрации, производили морфометрическую объективизацию в виде измерения длины и ширины ворсинок и крипт, определения количественного клеточного состава (в %) инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки. Результаты морфометрии выражали в виде средних значений, статистическую обработку производили при помощи критерия t-Стьюдента.

Результаты. Установлено статистически значимое увеличение размеров ворсинок подвздошной кишки при БК по сравнению с ЯК и СРК: длины ($334,6\pm 225,1$ мкм против $221,7\pm 93,2$ мкм и $237,4\pm 98,1$ мкм соответственно, $p<0,05$) и ширины ($133,8\pm 44,4$ мкм против $89,4\pm 22,1$ мкм и $82,9\pm 20,8$ мкм соответственно), что, вероятно, связано с отеком и воспалительной инфильтрацией стромы. Изменения размеров крипт подвздошной кишки имели схожий характер: при БК увеличивалась их длина ($240,5\pm 143,3$ мкм против $128,2\pm 41,1$ мкм при ЯК $143,9\pm 34,3$ мкм при СРК, $p<0,05$) и ширина ($61,4\pm 14,8$ мкм против $40,4\pm 8,4$ и $40,0\pm 6,2$ мкм соответственно, $p<0,05$). В противоположность, в биоптатах толстой кишки отмечались атрофические изменения в виде укорочения крипт (в восходящей ободочной кишке до $236,7\pm 109,8$ мкм при БК против $283,0\pm 96,2$ при СРК, в сигмовидной ободочной до $274,5\pm 88,0$ мкм при БК против $316,5\pm 91,9$ мкм при СРК и в прямой до $317,3\pm 109,1$ мкм при ЯК против $357,1\pm 82,9$ мкм при СРК, $p<0,05$) и их расширения (в сигмовидной ободочной до $65,9\pm 16,3$ мкм при БК и $68,5\pm 17,1$ мкм при ЯК против $60,4\pm 8,4$ мкм при СРК, в прямой до $76,6\pm 19,1$ мкм при ЯК против $64,5\pm 20,3$ мкм при БК и $62,7\pm 11,1$ мкм при СРК, $p<0,05$)).

По результатам детекции продуктов иммуногистохимических реакций и последующей морфометрии обнаружено, что в биоптатах сигмовидной и прямой кишок пациентов с ЯК достоверно выше доля CD163⁺ макрофагов среди клеток собственной пластинки слизистой оболочки ($43,0\pm 14,2\%$ против $35,9\pm 13,6\%$ при СРК и $24,3\pm 15,1\%$ при БК, $p<0,05$). Кроме того, отмечено значительное увеличение количества CD10⁺ фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ВЗК, их скопление выявлено преимущественно субэпителиально, у оснований крипт обнаруживаются лишь единичные клетки, тогда как при СРК веретеновидные CD10⁺ клетки выстраиваются вдоль базальной мембраны колоноцитов.

Обсуждения и выводы. Морфометрический анализ с применением иммуногистохимических исследований позволяет объективизировать и оценить выраженность структурных и воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника при ВЗК, что позволяет минимизировать разночтения в трактовке данных патогистологического анализа и повысить точность диагностики ВЗК. При этом роль перикрипальных фибробластов в формировании эпителиального барьера и патогенезе ВЗК требует дальнейшего изучения.

Борискин Н.В.¹, Авдалян А.М.¹, Корюков М.А.², Шилов А.В.¹,
Оскорбин И.П.², Проценко Д.Н.¹, Филипенко М.Л.²

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЛКОВ КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА, ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ АТИПИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЛЕГКОГО С ДИФфуЗНЫМ АЛЬВЕОЛЯРНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ, ВЫЗВАННОМ COVID-19, В СРАВНЕНИИ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук.

Введение. По литературным данным примерно у 1/3 пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19 развивается острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), при котором смертность по данным крупного литературного обзора составляет 45%. Его морфологическим проявлением является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП). Стадии пролиферации и организации характеризуются регенерацией альвеолярного эпителия за счет пролиферации альвеолоцитов 2-го типа, и миграции базально-подобных прогениторных клеток бронхиолярного эпителия в ацинусы, дальнейшей ее пролиферации и дифференцировки. Описано 2 пути дифференцировки: первый – в альвеолоциты 2-го типа, а затем в альвеолоциты 1-го типа, и второй – в эпителий бронхиолярного типа с аналогичным клеточным составом [1] с потенциальностью к формированию очагов плоскоклеточной метаплазии [2]. Морфологически регенерирующий эпителий альвеол характеризуется клеточной атипией, которая проявляется увеличением, гиперхромией и полиморфизмом ядер, глыбчатостью хроматина, укрупнением ядрышек, появлением двуядерных и многоядерных синцитиальных клеток [1]. В контексте интерстициального воспаления и фиброза иногда очаги атипического эпителия (АЭ) при ДАП приобретают заметные морфологические сходства со стелющейся аденокарциномой (СА) легкого. В некоторых случаях различить их на микропрепарате крайне затруднительно. Более того, есть предположение, что атипичный регенераторный эпителий нижних дыхательных путей может являться источником карциномы легкого [3], что вызывает интерес в контексте того, что большая часть пациентов с COVID-19, ассоциированным с ОРДС, выздоравливает. Мы не нашли в мировой литературе исследований целью которых было бы сравнить АЭ легкого при ДАП и СА легкого. Цель нашего исследования – сравнить морфометрические и иммунофенотипические характеристики АЭ при ДАП, вызванном COVID-19, и АЭ СА легкого, отражающих контроль клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки

Материалы и методы. Исследовалась ткань легкого 24 аутопсийных случаев пациентов, умерших от острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), вызванного COVID-19 (группа 1) с позитивным ОТ-ПЦР тестом РНК SARS-CoV-2, выполненного на парафинизированных гистологических блоках, 4 случая СА легкого (группа 2). На Н&Е микропрепаратах оценивались размеры ядер, рассчитывались ядерные произведения с выводом среднего арифметического (СПЯИ). Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к p53, Ki67, p16, p63, с оценкой интенсивности и доли реакции атипичного эпителия не менее чем на 100 клеток, подсчетом их произведения. Для микропрепаратов, окрашенных Ki67 оценивался индекс пролиферативной активности (Ki67-index) не менее чем на 100 клеток в “горячих” зонах. В качестве статистических методов использовались критерий Манна-Уитни, расчет коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Была выявлена статистически значимая разница в подгруппах p16 и в подгруппе p63. В подгруппах p53 и Ki67 статистически значимой разницы не выявлено. Значимых различий между подгруппами Ki67 и p53 не обнаружено. Также обнаружена обратная корреляционная зависимость между количеством дней прошедших со дня начала симптомов инфекции COVID-19 и Ki67-index, и СПЯИ.

Обсуждение результатов. Отсутствие различий ядерных произведений между группами подтверждает цитологическое сходство исследуемых эпителиев. Белок p53 играет важную роль в регуляции клеточного цикла. ИГХ исследование является суррогатным методом определения наличия/отсутствия мутации гена TP53 и уровня его экспрессии, который зависит от множества внешних факторов. Известно, что его экспрессия может изменяться

под воздействием воспалительных факторов, в основном через NF-κappaB сигнальный путь. Отсутствие значимых различий p53 между группами вероятно вызвано отсутствием мутаций в обеих группах, а размах значений внутри групп можно объяснить различиями иммунного микроокружения. Усиление экспрессии p16, блоковый паттерн экспрессии p16 характерны для неопластических процессов, что мы и наблюдали в группе 2. Наличие же экспрессии p63 указывает на плоскоклеточную дифференцировку. Данные результаты соотносятся с представлением о роли данных белков в канцерогенезе и дифференцировке клеток.

Заключение. Таким образом, показана неоднородность в различиях уровней экспрессии белков контроля клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки СА легкого и АЭ при ДАП, вызванном инфекцией COVID-19. Полученные данные вместе с дальнейшими молекулярно-генетическими исследованиями могут стать одним из звеньев в вопросах канцерогенеза у больных, перенесших инфекцию COVID-19, ассоциированную с ОРДС.

Литература

1. Maria Fernanda de Mello Costa, Aaron I. Weiner, Andrew E. Vaughan, Basal-like Progenitor Cells: A Review of Dysplastic Alveolar Regeneration and Remodeling in Lung Repair. Stem Cell Reports. Volume 15, Issue 5, 2020, Pages 1015-1025. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.09.006>
2. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Черняев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве. Архив патологии. 2020;82(4):32–40. [Samsonova MV, Mikhaleva LM, Zairatyants OV, Varyasin VV, Bykanova AV, Mishnev OD, Berezovsky YuS, Tishkevich OA, Gomzikova EA, Chernyaev AL, Khovanskaya TN. Lung pathology of COVID-19 in Moscow. Archive of Pathology = Arkhiv patologii. 2020;82(4):32–40. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/patol20208204132>
3. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. Пульмонология. 2005;(4):65–69. [Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Diffuse alveolar lesion: etiology, pathogenesis, pathology. Pulmonologiya. 2005;(4):65–69. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-4-65-69>

Боташева В.С., Коготыжева М.Н., Суслова И.А., Чубова Е.П., Эркенова Л.Д.

СОВОКУПНОСТЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Щитовидная железа вырабатывает тиреоидные гормоны тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Тиреоидные гормоны регулируют метаболические процессы в организме. В печени происходят процессы активации тиреоидных гормонов, а также их транспорт. Патологические процессы в щитовидной железе могут повлиять на морфофункциональное состояние печени. Морфологические изменения в печени при тиреоидной патологии изучены недостаточно [1,2,3].

Цель исследования: изучить морфологические изменения в печени при послеоперационном гипотиреозе в эксперименте.

Материал и методы исследования. Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена модель гипотиреоза путем операции тиреоидэктомии. У 67 белых крыс-самцов удалена щитовидная железа. Для проведения операции отбирали здоровых крыс массой тела 270–300 гр. Операцию проводили под общим обезболиванием. Для гистологического исследования брали кусочки щитовидной железы из обеих долей и перешейка. Кусочки фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 10 суток. Затем промывали в проточной воде, проводили через спирты возрастающей крепости, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, суданом III, толуидиновым синим по Маллори в модификации Гейденгайна.

Иммуногистохимическое исследование проводили пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием маркера апоптоза каспазы-3, маркера BCL-2, маркера пролиферации К-67. Лабораторных животных выводили из эксперимента на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е и 45-е сутки.

В качестве контроля использовали крыс, которым операция тиреоидэктомия не проводилась.

При выполнении работы соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

Результаты исследования. В первые сутки эксперимента морфологические изменения не выявлены. Определяются гемодинамические нарушения: полнокровие сосудов, стазы, диапедезные кровоизлияния. В периваскулярных пространствах обнаружены признаки начинающегося отека.

Первые морфологические изменения в печени обнаружены на 14-е сутки эксперимента. В цитоплазме гепатоцитов на периферии дольки выявлены мелкие включения липидов – мелкокапельная жировая дистрофия. В эти сроки признаки дезорганизации соединительной ткани не выявлены.

На 21-е сутки отмечается значительное усиление интенсивности сосудистых нарушений и отека. Отек распространяется на все зоны дольки. Отечная жидкость накапливается в перисинусоидальных пространствах, что приводит к сдавлению печеночных балок. В эти сроки в паренхиме печени определяются признаки мелко – и крупнокапельной жировой дистрофии на периферии долек. Жировая дистрофия зонального характера. Гепатоциты заполнены жировой вакуолью, ядра оттеснены с признаками кариопикноза. В строме печени определяются участки дезорганизации соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов и развитием умеренно выраженной метаплазии.

На 29-е сутки в печени были обнаружены очаговые лимфоцитарные инфильтраты в портальных и перипортальных зонах. В паренхиме печени обнаружены поля светлых клеток, что обусловлено присоединением гидротической и балонной дистрофии гепатоцитов, встречаются мелкие очажки плазмолиза.

К концу эксперимента на 45-е сутки наблюдается выраженный отек печени. Отечная жидкость накапливается в перисинусоидальных пространствах, печеночные балки сдавлены отечной жидкостью, истончены и деформированы. Гепатоциты с тяжелыми дистрофическими и некробиотическими изменениями. Обнаружены очаги некроза паренхимы печени с образованием полостей. Между полостями в строме печени выявлены признаки глубокой дезорганизации соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов. Количество лимфоцитарных инфильтратов увеличивалось. Вокруг сосудов наблюдается пролиферация фибробластов и образование коллагеновых волокон. Процессы регенерации в печени замедлены, количество двуядерных гепатоцитов уменьшено.

При иммуногистохимическом исследовании выявлено снижение экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67, каспазы – 3 и снижение экспрессии маркеров BCL-2, что свидетельствует об усилении процессов апоптоза в печени.

Литература

1. Национальное руководство «Эндокринология», Москва, Готар Медиа, 2016.
2. Мельниченко Г.А. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы / Г.А. Мельниченко // Рус. мед. журнал. – 2003. – №17. – с. 751
3. Трошина Е.А. Угрожающие жизни осложнения гипотиреоза / Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина // Справ. поликлинич. врача. – 2008. – №2. – с. 4-6.

Бычков В.Г.¹, Хадиева Е.Д.^{2,3}, Мишагин В.П.¹, Лазарев С.Д.¹

НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ У НАСЕЛЕНИЯ ГИПЕРЭНДЕМИЧНОГО ОЧАГА ОПИСТОРХОЗА

¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень

² БУ ХМАО–Югры «Окружная клиническая больница», Россия, Ханты–Мансийск

³ БУ ВО ХМАО–Югры «Ханты–Мансийская государственная медицинская академия», Россия, Ханты–Мансийск

Введение. Западно–Сибирская низменность располагает оптимальными условиями для полного цикла развития трематоды *Opisthorchis felinus*. В регионе сформировался гиперэндемичный очаг описторхоза, причем заболевание вследствие многочисленных повторных заражений населения и плотоядной фауны приобрело суперин-

вазионную форму – суперинвазионный описторхоз (СО). СО – опасный гельминтоз, существенно влияющий на активность и потенциал жизни инвазированных пациентов различных этнических групп местных жителей и приезжих.

Особую угрозу для инвазированных представляет развитие онкологических заболеваний, прежде всего первичного рака печени (ПРП). Клиницистами показано, что заболеваемость ПРП у населения гиперэндемичного очага значительно превышает таковую у людей в регионах без описторхоза [1]. В эксперименте и клинике установлено, что СО является сильным промоторным фактором холангиокарциногенеза у животных и человека [2].

В последние годы выявлен субстрат паразита – экскреторно–секреторный продукт (ЭСП), влияющий на многие структурные преобразования в нише гельминта [3, 4].

Цель исследования. Определить структуру опухолевых поражений печени у населения гиперэндемичного очага описторхоза.

Материалы и методы. Проведен анализ 78 опухолевых образований печени по материалам патологоанатомических вскрытий в медицинских учреждениях гиперэндемичного очага описторхоза. Препараты были окрашены гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, Массону, Н.З. Слинченко, В.А. Самсонову, альциановым синим, реактивом Шиффа, выполнены ИГХ–реакции с антителами к Ki–67, цитокертину 7, α –фетопротейну.

Результаты исследования. Изучение протоколов патологоанатомических вскрытий, микропрепаратов, документов отделений больниц и поликлиник позволило установить, что число вскрытых умерших не отражает показатели заболеваемости, смертности населения от опухолей печени и других органов. Распределение злокачественных опухолей по данным имеющихся материалов представлено следующим образом:

1. Внутривенная холангиокарцинома (холангиоцеллюлярный рак) – 64 (82,05 %);
2. Холангиокарцинома экстрамуральных желчных протоков – опухоль Клацкина – 3 (3,85 %);
3. Комбинированная гепатоцеллюлярная холангиокарцинома – диморфный рак – 4 (5,13 %).
4. Недифференцированная карцинома – 3 (3,85 %);
5. Гепатоцеллюлярная карцинома – 3 (3,85 %);
6. Лейомиосаркома (мезенхимальная опухоль) – 1 (1,28 %).

Кроме того, в печени умерших отмечались очаги фокальной нодулярной и диффузной гиперплазии преимущественно в перипортальных зонах с исходом в холангиофиброз; в паренхиме наблюдали пролифераты клеток с признаками стволовости, новообразованные гепатоциты с α –фетопротейном – изменения, возникающие при описторхозе вследствие инициации регионального репликативного потенциала печени с дифференцировкой прогениторных клеток в элементы различных дифферонов.

В печени умерших с СО выявлены тератомы и другие процессы, не относящиеся к опухолям.

Следует отметить, что в современной классификации опухолей и опухолеподобных заболеваний печени, опубликованной в отечественной литературе [5], к эпителиальным опухолям печени отнесены фокальная нодулярная гиперплазия и холангиоцеллюлярная аденома по пато– и морфогенезу не относящиеся к опухолям, из герминогенных опухолей – тератома, которая является остатком 2 плода с дифференцировкой элементов различных эмбриональных закладок. При морфологической диагностике нашего материала включены только опухолевые образования. При СО наблюдаются перманентно проходящие продуктивные процессы, характеризующиеся как очаговыми, так диффузными пролифератами на всей территории органа.

Дифференцировка наблюдается по нескольким дифферонам: формируются аваскулярные островки гепатоцитов, узелки из гепатоцитов, окруженные тонкой капсулой. Со временем α –фетопротейн–положительные клетки созревают в зрелые формы, создающие тканеспецифичность и функциональную способность на примере метаболизма эстрогенов. Длительное наблюдение за динамикой преобразований данных структур в эксперименте без поступления печеночных канцерогенов развития неоплазм не наблюдалось поэтому к предопухолевым состояниям эти структуры относить не следует.

Подобная картина эволюции элементов холангиоцеллюлярного дифферона (ХЦД), однако, при СО пролиферативная активность прогениторных клеток и холангиоцитов значительно превосходила по сравнению с клетками гепатоцеллюлярного дифферона.

Без приема DMNA и DENA – опухоли в эксперименте не развивались, поэтому исходя из имеющихся экспериментальных и клинических результатов исследований, мы считаем необходимым исключить из современной классификации опухолей печени 2010 года все пролиферативные процессы, аномалии развития (уродства) и образования продуктивного воспаления.

Заключение. Большую часть злокачественных опухолей печени у населения гиперэндемичного очага представляет первичная внутривенная холангиокарцинома. Онкогенез холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) на фоне СО достаточно достоверно установлен. Причем ХЦР развившихся только на фоне СО, т.к. паразиты иницируют стволовые клетки печени, перманентную пролиферацию преимущественно элементов ХЦД – нутриценти-

ческого субстрата гельминтов. СО оказывает промоторный эффект в холангиоканцерогенезе, только при наличии печеночных канцерогенов, которые, как и метацеркарии *O. felinus*, имеются в рыбах Оби и Иртыша.

Литература

1. Шайн А.А. Описторхоз и рак печени среди населения Ханты–Мансийского национального округа // Вопросы онкологии. 1971. Том 17. № 6. С. 34–39.
2. Хадиева Е.Д. Цито– и морфогенез первичного рака печени на фоне описторхоза / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень. 2010. 19 с.
3. Пахарукова М.Ю., Ковнер А.В., Триголубов А.Н. и др. Механизмы патогенеза трематодозов: присутствие секреторных белков кошачьей двуустки *Opisthorchis felinus* в тканях желчного пузыря у больных хроническим описторхозом // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Том 21. № 3. С. 312–316.
4. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П. и др. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felinus* / Паразитология. 2014. № 3. С. 169–184.
5. Фрейнд Г.Г., Живаева Е.В. Современная классификация опухолей и опухолеподобных заболеваний печени // Уральский медицинский журнал. 2016. № 3 (136). С. 82–88.

Бычков В.Г.¹, Хадиева Е.Д.^{2,3}, Чернов И.А.¹,
Мишагин В.П.¹, Лазарев С.Д.¹, Урузбаев Р.М.^{1,4}

ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ НОВорожденных от матерей с СУПЕРИНВАЗИОННЫМ ОПИСТОРХОЗОМ

- ¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень
- ² БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Россия, Ханты-Мансийск
- ³ БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Россия, Ханты-Мансийск
- ⁴ ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Патологоанатомическое бюро. Россия, Тюмень

Введение. Описторхоз как системное заболевание широко распространено особенно в азиатской части планеты. В России гельминтоз вызывается трематодой *Opisthorchis felinus*; патология внутренних органов – печени, поджелудочной железы и др. при одноразовом заражении в острой и хронической фазах существенно не влияет на потенциал жизни пациентов. В гиперэндемичных очагах (преимущественно сибирские регионы) заболевание протекает в суперинвазионной форме, хроническое течение которой характеризуется многочисленными осложнениями: холангиогепатит, желчный перитонит, холангиоэктатическая болезнь, сепсис, эозинофильноклеточные миокардиты и др. Суперинвазионный описторхоз (СО) – гельминтоз с многочисленными повторными заражениями, является сильным промотором в канцерогенезе печени, поджелудочной железы, желудка.

Паразиты в окончательном хозяине имеют 2 стратегические цели: а) сохранить и продолжить вид паразита; б) сохранить жизнь хозяину, т.к. с его гибелью погибнет и паразит. Паразиты в промежуточном хозяине преследуют решение двузначной задачи: сохранить жизнь себе, т.е. продолжить вид, и создать условия для продолжения рода, но для этого требуется гибель хозяина.

Одним из значительных и существенных вкладов в паразитологическую науку стало выявление тонких механизмов патогенеза описторхоза – установление состава экскреторно-секреторного продукта описторхисов. *Opisthorchis felinus*, вегетируя в окончательном хозяине, для оптимальных условий выживания прежде всего инициировал механизмы формирования нутрицевтического субстрата – накопление долгоживущих холангиоцитов.

ЭСП – это набор субстратов, которые активно секретирует и экскретирует паразит, некоторые компоненты ЭСП играют важную роль в системе «паразит-хозяин» [1]. Белки ЭСП описторхисов путем сигнальных молекул инициируют пролиферативную активность стволовых клеток и дифференцировку их в элементы различных

дифферонов экониш, прежде всего холангиоцеллюлярного; кроме того, они проникают через гематотестикулярный барьер, грубо изменяя морфологию органа [2].

Беременность у пациенток с СО постоянно протекает с осложнениями. СО существенно влияет на гормональный гомеостаз, состояние эндометрия, что отражается на генеративной функции женщин и состоянии плода [3,4,5].

Структура экониши *O.felineus* у новорожденных от матерей с СО представляет значительный интерес в связи с необходимостью формирования профилактических мер у пациентов данной категории.

Цель исследования. Выявить состояние печени умерших плодов и детей, рожденных пациентками с суперинвазионным описторхозом.

Материалы и методы. Морфологическое исследование печени выполнено у 38 доношенных плодов и детей, рожденных от матерей, проживающих в гиперэндемичном очаге описторхоза (г.Ханты-Мансийск, г.Тобольск), умерших в перинатальном периоде и во время раннего детства: 28 младенцев рождены пациентками с СО (I группа); 10 плодов – от здоровых матерей (II группа). Возраст родильниц – $28,8 \pm 3,7$ лет. Препараты печени окрашивали гематоксилином и эозином, по Слинченко Н.З., Самсонову В.А., Массону. ИГХ-реакции проводили с антителами к CD31, CD34, Oct 4, CD117, CK-7, 17, 19, C-kit, Ki-67.

Результаты исследования. Строение печени плодов и младенцев обеих групп соответствовали этапу постнатального развития: сосуды и синусоиды умеренно полнокровны, паренхима соответствует тканеспецифическому строению. В печени новорожденных I группы отмечается слабовыраженная пролиферация клеток вокруг примитивных протоков, по ходу сосудов отмечаются скопления CD31, CD34, Oct 4, CD117 – положительных клеток. На поздних сроках перинатального периода (26 сут) определяется формирование псевдожелезистых структур. Других проявлений в печени плодов не выявлено. У новорожденных детей фиксировано увеличение числа псевдожелезистых структур и развитие немногочисленных волокнистых структур вокруг, формируются структуры, напоминающие холангиофиброзные образования у хозяев описторхисов.

Закключение. Предварительное исследование печени у плодов и детей, рожденных от матерей с суперинвазионным описторхозом, показало пролиферацию клеток с признаками стволовости, формирование псевдожелезистых структур, возникновение которых возможно при транспланцентарном переходе секрета и экзометаболитов *Opisthorchis felineus*.

Литература

1. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П. и др. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felineus* // Паразитология. 2014. № 3. С.169-184.
2. Гарчук И.В., Бычков В.Г., Соловьев Г.С. Состояние яичек у больных суперинвазионным описторхозом // Конгресс терапевтов «Урал-2009» «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». Тюмень. 2009. С.41-42.
3. Киркича Н.В., Бычков В.Г. Некоторые особенности течения заболеваний беременности и родов у коренного и пришлого населения Среднего Приобья // Научно-технический прогресс и приполярная медицина. Тезисы докладов IV Международного Симпозиума по приполярной медицине. Новосибирск. 1978. Том 1. С.382-383.
4. Киркича Н.В., Бычков В.Г. Влияние описторхозной инвазии на развитие, течение беременности, родов и плода // Материалы окружной конференции врачей-терапевтов Ханты-Мансийского национального округа. Ханты-Мансийск. 1971. С.35-36.
5. Соловьева А.В., Ковтунова Е.В., Крылов Г.Г. и др. Течение беременности и родов у больных суперинвазионным описторхозом // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. Санкт-Петербург. 2003. С.60.

Бычков В.Г.¹, Чернов И.А.¹, Молокова О.А.¹, Галенко О.В.¹, Куликова С.В.¹,
Мишагин В.П.¹, Лазарев С.Д.¹, Урузбаев Р.М.^{1,2}, Белоусова Д.А.^{1,3}

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ПРЕПОДАВАНИИ: ДИСЦИПЛИНА – ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень

² ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Патологоанатомическое бюро. Россия, Тюмень

³ ГБУЗ ТО ОБСМЭ. Судебно-гистологическое отделение. Россия, Тюмень

Одной из основных задач современного образовательного процесса в вузе является создание эффективных приемов по формированию знаний, умений и навыков у обучающихся. Актуальной ценностью современного студенчества является широкий круг компетенций – качества личности, позволяющие самостоятельно ориентироваться в ситуации и квалифицировано решать сложные задачи в практической деятельности. Для успешного решения такой проблемы преподавателям необходимо опираться не только на огромный багаж традиций, но и создавать собственные методы и методики обучения [1]. Преподавание патологической анатомии и клинической патологии проводится в контексте богатого опыта отечественных корифеев медицинской науки и практики, совершенствуя его путем внедрения оптимальных инновационных технологий. Строго соблюдая опыт педагогов ушедших времен, всегда следует помнить догму Густава Малера: «Традиция – это не поклонение пеплу, а передача огня».

Парадигмой понимания патологии, построения учебного, научного и практического процессов являются структурно-функциональные отношения: «Функция без структуры немыслима, структура без функции – бессмысленна» [2].

Преподавание дисциплины формируется на базе проблемно-образовательных программ с многоуровневой структурой учебного процесса.

1 уровень. Изучение общей патологии и нозологических форм, основа – структурно-функциональное единство; процессы рассматриваются как динамические во времени и пространстве: этиология, патогенез, цитоморфогенез, осложнения, танатогенез и др.

2 уровень. Проблемное обучение. Анализ различных нерешенных проблем патологии, разбор различных теорий (например, амилоидоз, эндометриоз и др.). Студенты, обсуждая многочисленные практические ситуации, на основании представлений авторов научной литературы, приходят к заключению о конформационной болезни вместо амилоидной дистрофии или к единственной адекватной дисгормональной теории развития эктопического эндометрия.

3 уровень. Опережающее образование. При изучении нозологических форм параллельно обсуждаются вопросы ятрогений и ятрогенной патологии (например, при удалении червеобразного отростка при воспалении хирургу следует учитывать уровень отхождения слепки кишечной артерии, которая должна остаться в культе для кровоснабжения участка толстой кишки во избежание гангрены и развития перитонита; приводятся наблюдения из патологоанатомической практики.

4 уровень. Решение кейсов. Используя материалы из имеющихся пособий [3] составляется комплект заданий современного содержания в соответствии с МКБ–11. Студенты, разбирая условия задач, анализируя клинические и морфологические изменения приходят к решению их с формированием диагнозов, структура которых представляется ранее.

5 уровень преподавания – деловая игра – ролевой аналог клинко-анатомической конференции, в которой студенты выполняют функции лечащего врача, патологоанатома и оппонента. «Сценарий» – протоколы вскрытия умерших. «Спектакль» проводится в конце VI семестра и требует тщательная подготовка с проведением репетиций.

Теоретический разбор материалов и секционных наблюдений рассматривается с позиций синергетического подхода к человеку как открытой самоорганизующейся биологической системе. В системе при развитии патологии, включающей случайность, неравновесность, хаос, формирование диссипативных структур, фрактальность с последующим формированием аттрактора. Студенты прослеживают динамику и дефиницию заболеваний. Необходимо каждый этап патологии утвердить конкретным фактом, например, фрактальные объекты: биопсия печени – гистологическое исследование – диагноз! Какова патология в биоптате, такова и в ткани печени – они фрактальные объекты.

В современный диагностический тренд общепатологических процессов и нозологических форм все активнее внедряется математическое моделирование, основы которого применяются на занятиях при рассмотрении

дифференциальной диагностики, морфогенеза, регенерации и др. [4]. Математическое моделирование составляется по схемам дискриминантных уровней и современных программ, применяется при выявлении этиологии, патогенеза болезни и др. [5].

Инициация мотивации к научным исследованиям является обязательным компонентом образования. Студенческий научный кружок кафедры имеет долгую и интересную историю: члены СНК стали докторами и кандидатами наук, преподавателями медицинских вузов, известными в стране патологоанатомами. В настоящее время члены СНК кафедры активно занимаются научными исследованиями: в 2021–2022 учебном году на Олимпиаду «Студенческая весна» в программу секции «Клиническая патология и судебная медицина» включено 17 докладов.

Образование – это обучение и воспитание. Воспитательная работа на кафедре проводится через предмет: опасности вредных привычек и пристрастий демонстрируется при разборе этиологии и патогенеза болезней легких, сердца, формирования опухолей. Особое внимание уделяется региональному компоненту программы – суперинвазионному описторхозу.

На кафедре организовано занятие с иностранными студентами на 2-х языках – билингвальное обучение ускоряет более глубокое понимание материалов дисциплины.

Большое внимание уделяется деонтологическому воспитанию студентов: особенности поведения в помещении патологоанатомического бюро, кафедры и на прилегающей территории морфологического Центра, запрещение обсуждения вскрытий вне учебных комнат. Студенты вовлекаются в организацию донорского движения; в программу культурного воспитания включено групповое посещение театра.

Литература

1. Шехтман А.Г., Климушкин А.В. Новые подходы к обучению в медицинском вузе // Национальная ассоциация ученых. 2016. № 3 (19). С. 58–59.
2. Василенко В.Х. Проблемы общей и частной диагностики заболеваний органов пищеварения (Актювая речъ); изд. I ММИ, 1971.
3. Серов В.В., Дрозд Т.Н., Варшавский В.А. и др. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. М.М., 1987. 287 с.
4. Бычков В.Г., Котова И.М., Куличенко И.А. Математическое прогнозирование осложнений описторхоза у населения гиперэндемичного очага / Новые аспекты проблем описторхоза. Тезисы докладов научно-практической конференции. Курган. С. 38–39.
5. Бычков В.Г., Вихарева Л.В., Зуевский В.П. и др. Методология выявления инициаторных и промоторных факторов в процессе онкогенеза при суперинвазионном описторхозе // Медицинская наука и образование Урала. 2022. Т. 23. № 1 (109). С. 47–50.

Воронова О.В.^{1,2}, Милованов А.П.², Михалёва Л.М.²

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОРНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону

² ФГБНУ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, Москва

Долгие годы преэклампсия занимает 2-3-е место в структуре причин материнской и перинатальной смертности, а также заболеваемости женщин (эндокринопатия, патология почек и сосудистой системы), новорожденных и детей (нарушение физиологического и нервно-психического развития перенесенной гипоксии). Об этом свидетельствует современная статистика: доля преэклампсии в структуре осложнений беременности колеблется от 14,8 до 20,2%. [1,2,4].

Актуальной задачей для практического врача является профилактика тяжелых и осложненных форм преэклампсии беременных. Чрезвычайно важно диагностировать этот процесс на ранних сроках беременности [1,4].

Морфологические изменения в сосудах при преэклампсии недостаточно отражены в литературе, особенно это касается стволых ворсин и их ответвлений [5]. Нет четких морфологических и морфометрических критериев, которые позволили бы патоморфологам определять степень тяжести, что, в свою очередь, дало бы возможность клиницистам наметить адекватные лечебные мероприятия, направленные на борьбу с гипоксически-гемодинамическими расстройствами у новорожденных [3].

Целью исследования явилось изучение патоморфологической характеристики опорных ворсин плаценты при преэклампсии.

В работе исследовано 80 последов от родильниц, страдавших во время беременности преэклампсией разной степени тяжести, а также 20 последов от здоровых женщин. Критерием разделения последов на группы явилось наличие (n=80) или отсутствие преэклампсии (n=20). В основной группе отдельно выделяли 3 подгруппы – преэклампсия умеренной тяжести (n=30), преэклампсия тяжелой степени (n=20), тяжелая преэклампсия в сочетании с экстрагенитальной патологией (хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия) (n=30).

Проводилось макро- и микроскопическое исследование последов по общепринятой методике [3]. Для гистоморфометрических исследований была использована автоматизированная система гистологического анализа с использованием аппаратно-программного модуля «Leica Application Suite (LAS)» на базе микроскопа Leica DM4000B с цифровой камерой Leica DFC490. Определены микроморфометрические показатели: площади стволых ворсин (Sc); площади просвета капилляров (Sk), артериол (Sa), венул (Sv) и их количество; диаметры просветов венул (Dv) и артериол (Da); диаметры (Dat) и площади артериол (Sat), включая толщину их стенки. В каждом случае производили измерения в 20 стволых ворсинах при увеличении объектива $\times 10$. На основании полученных показателей определено процентное соотношение площади просвета сосудов и площади ворсин; вычислена степень облитерации артериол по коэффициенту $K_{co} = Sat/Sa$; коэффициент элонгации (формы) просветов венул (КЭв) и артериол (КЭа), равных отношению большего диаметра к меньшему.

Для объективизации оценки сосудов стволых ворсин плаценты использовали следующие иммуногистохимические маркеры: моноклональное антитело к CD34, клон QBEnd/10 (для фиксации капиллярного русла ворсин, определения плотности сосудов и эндотелия); моноклональное антитело к VEGF (clone VG 1, разведение 1:100) фирмы Dako, для оценки распределения указанного фактора роста сосудов в плаценте; поликлональное антитело к эндотелиальной NOS (ready to use) фирмы Spring Bioscience, для изучения распределения в ворсинах плаценты eNOS. Иммуногистохимическое исследование проводилось на иммунопейнере Leica Bond-Max, Германия. Оценка иммуногистохимических реакций проводилась на микроскопе Leica DM4000B. Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров оценивался в баллах: 0-отсутствие реакции, 1-слабая реакция, 2-умеренная реакция, 3-выраженная реакция. Статистическая обработка данных проводилась параметрическими (t-критерий Стьюдента) и непараметрическими (U-критерий Манн-Уитни) методами. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ “Statistica 6.0” (StatSoft).

Морфологические изменения в плаценте при преэклампсии по сравнению с физиологически протекающей беременностью, представлены преобладанием инволютивно-деструктивных процессов и расстройств кровообращения (инфаркты, петрификаты, кальцификаты, отложения фибриноида со стороны межворсинчатого пространства, фибриноидное перерождение эпителия ворсин, коллагенизация стромы, уменьшение количества кровеносных сосудов в стволых и терминальных ворсинах, увеличение симпластических почек с признаками дистрофии) со снижением уровня компенсаторно-приспособительных реакций, уменьшением морфометрических параметров плаценты. При морфометрии в группе сравнения наружный диаметр артериол в стволых ворсинах 1 и 2 порядка колебался от 122 до 157 мкм, в среднем составив $136,2 \pm 2,11$ мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 72 до 96 мкм при среднем значении $82,3 \pm 1,16$ мкм. Толщина стенки артериол в стволых ворсинах 1-2 порядка составляла $52,8 \pm 1,26$ мкм. Коэффициент элонгации артериол в стволых ворсинах в среднем соответствовал $1,35 \pm 0,04$ и, поскольку был более 1, отражал способность сосудов к растяжению. Коэффициент облитерации колебался в диапазоне 1,1-1,4, в среднем составив $1,26 \pm 0,06$. Артериолоспазм с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки наблюдался уже при преэклампсии умеренной степени и прогрессировал при усилении процесса. Наибольшая выраженность артериолоспазма в стволых ворсинах 1-2 порядка наблюдалась при сочетании тяжелой преэклампсии и экстрагенитальной патологией. Сосудистое ремоделирование при умеренной преэклампсии приводило к последовательному снижению коэффициента элонгации, микроскопическим эквивалентом показателя было изменение формы сосудов, которая становилась более концентрической, нарастала облитерация просветов артериол стволых ворсин. Узкие просветы артериол с концентрическим ремоделированием ввиду утолщения сосудистой стенки, наблюдаемые при тяжелой преэклампсии и сочетанных формах, способствовали повышению сосудистого сопротивления в стволых ворсинах 1-2 порядка и развитию реологических нарушений. В группе сравнения наружный диаметр венул в стволых ворсинах 1-2 порядка колебался от 183 до 215 мкм, в среднем составив $194,8 \pm 2,57$ мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 152 до 183 мкм при среднем значении $168,2 \pm 2,95$ мкм. Коэффициент элонгации венул

в стволовых ворсинах в среднем соответствовал $2,72 \pm 0,04$ и отражал эллипсоидную форму венул. Коэффициент облитерации в среднем составил $1,12 \pm 0,001$. В группе сравнения наружный диаметр артериол в стволовых ворсинах 3 порядка колебался от 29 до 41 мкм, в среднем – $34,5 \pm 0,9$ мкм, а внутренний диаметр был в диапазоне от 18 до 27 мкм, среднее значение $22,1 \pm 0,6$ мкм. Толщина стенки артериол в этих ворсинах в среднем составляла $12,3 \pm 0,6$ мкм. В группе сравнения наружный диаметр венул в стволовых ворсинах 3 порядка колебался от 35 до 59 мкм, в среднем – $47,2 \pm 0,9$ мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 32 до 51 мкм, при среднем значении $43,1 \pm 1,2$ мкм. Коэффициент элонгации венул в стволовых ворсинах 3 порядка в среднем соответствовал $2,94 \pm 0,003$, а коэффициент облитерации в среднем составил $1,28 \pm 0,005$.

Иммуногистохимические маркеры детализировали клетки-продуценты этих факторов в сосудах и строме опорных ворсин. С помощью маркера CD34 выявлена гиперплазия и десквамация эндотелиоцитов с выраженным формированием сетчатоподобных структур в артериолах и «часточного» расположения его в венах. Снижение экспрессии eNOS и VEGF-A четко сопровождалось наличием реологических нарушений в сосудистом русле, отмечалось прогрессирование коллагенизации стромы опорных ворсин с формированием периваскулярных муфт и облитерацией просвета их сосудов с признаками редукции парасосудистого русла.

В заключении необходимо отметить, что патологические и морфометрические изменения в опорных ворсинах плаценты наиболее выражены и имеют более распространенный характер при беременности, протекающей на фоне преэклампсии, особенно при тяжелых ее формах в сочетании с экстрагенитальной патологией. Отсутствие условий для осуществления компенсаторных реакций на тканевом уровне при наличии преэклампсии усугубляет тяжесть плацентарной недостаточности, происходит развитие облитерационной ангиопатии сосудов стволовых ворсин, снижение кровотока в капиллярах терминальных ворсин, что значительно ухудшает прогноз для развития плода, повышает риск развития неблагоприятных перинатальных исходов.

Литература

1. Кулида Л. В., Рокотьянская Е. А., Панова И. А., Малышкина А. И., Проценко Е. В., Майсина А. И. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28. № 4. С. 449-461.
2. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мартынова Н.В., Овчинникова М.А., Добродицкая А.Д. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017; 9: 64-71.
3. Милованов А. П. Патология системы «Мать-плацента-плод». Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.
4. Михалёва Л. М., Грачева Н. А., Бирюков А. Е. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения. Архив патологии. 2018;80(2):11-17.
5. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии // Гинекология. 2018. 20. (40). 12-18.

Воронова О.В.^{1,3}, Резникова Г.Л.², Акименко М.А.^{1,3}, Карапетян К.К.³

¹ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону

² ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», Ростов-на-Дону

³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

КЛИНИКО-ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.

Проблема заболеваний шейки матки (ШМ) на протяжении многих лет остается одной из самых значимых в современной гинекологической практике. Повышенный интерес к данной анатомической зоне как с практической, так и научной точки зрения, связан с разнообразием патологических состояний ШМ, изменением клини-

ко-морфологических свойств органа при различных состояниях репродуктивной системы, а также возможным риском их атипической трансформации. В аспекте атипической трансформации наибольшее внимание в литературе уделялось области стыка двух эпителиев. Свою роль внесла высокая доступность данного материала для макроскопического и цитоморфологического исследования, что позволило достигнуть успехов в диагностике и лечении. Рост диагностических исследований повысил выявляемость данных заболеваний и способствовал профилактике преимущественно плоскоклеточного рака ШМ [1,3].

В отношении железистого рака заболеваемость также растет, но профилактические скрининги не способствуют ее снижению. Во-первых, это связано с тем, что материал из ЦК зачастую малоинформативен; во-вторых, цитоморфологические критерии аденокарциномы ШМ разработаны значительно позже; в-третьих, абсолютный рост частоты железистого рака (ЖР) связывают с высокой распространенностью папилломавирусной инфекции, применением оральных контрацептивов и другими факторами [1,4]. В связи с этим стремительно растущие темпы заболеваемости ШМ по-прежнему составляют высокий процент в структуре акушерско-гинекологической патологии. Анализируя литературные источники последних лет, мы наблюдаем возрастающий интерес гинекологов, цитологов и патологоанатомов к цитоморфологическим изменениям слизистой цервикального канала и его стенок [2,5].

Таким образом, для улучшения профилактического скрининга необходим полный анализ всех факторов риска ЖР, включая тщательный сбор анамнеза жизни и сопоставление клинических данных с цитоморфологическим исследованием, что представляет высокий интерес в практике клинициста и патологоанатома, требует их тесного сотрудничества и несет высокую научную ценность.

Цель исследования – на основании сопоставления клинико-цитоморфологических данных оценить значение патологии железистого эпителия как места возникновения AGS и аденокарциномы шейки матки у женщин репродуктивного периода.

Материалы и методы. Проанализированы материалы традиционной (ТЦ), жидкостной цитологии (ЖЦ) и биопсий (Б) от 86 женщин с различной патологией железистого эпителия шейки матки. Средний возраст пациенток ставил 30,4±6,7. Всем пациенткам проводили три вида исследования (ТЦ, ЖЦ, Б). Жидкостные препараты готовились с помощью автоматизированной системы окрашивались по методу Папаниколау. Традиционные цитологические препараты фиксировались по Грюнвальду, окрашивались по методу Романовского – Гимзы. Гистологические препараты изготавливались по стандартному методу, окраску препаратов проводили гематоксилин-эозином на предметном стекле по стандартной методике. Проводился заключений. Сравнительный анализ полученных цитологических и гистологических препаратов осуществляли при x10, x20, x40 кратном увеличении с помощью светового микроскопа “LEICA DM4000B”.

Результаты. Сопоставлены данные ТЦ, ЖЦ и результаты морфологического исследования с данными кольпоскопии у пациенток.

У 58 (67,4%) пациенток из 86 больных обнаружены признаками хронического воспаления разной степени выраженности (от слабого до выраженного) и варьируемыми по активности воспалительного процесса. У 2 (2,32%) пациенток выявлена картина хронического фолликулярного цервицита. У 26 (30,2%) пациенток воспалительных инфильтратов ни в традиционной, ни в жидкостной цитологии не определялось, при гистологическом исследовании были выявлены скудные лимфогистиоцитарные инфильтраты в подслизистом слое.

Патология железистого эпителия была представлена различными морфологическими формами: в 49 (56,97%) случаях нами были выявлены признаки эндоцервикальной железистой гиперплазии, эндометриоидные гетеротопии (2 случая (2,23%)), реактивные железистые изменения (по типу реактивной железистой атипии) – 27 случаев (31,4%), AGC- 7 случаев (8,1%), 1 случай (1,1%) -AIS. При традиционной цитологии оценка состояния железистого эпителия представляла некоторые трудности из-за особенностей нанесения материала (из 86 традиционных мазков в 28 (32,5%) железистый эпителий не просматривался из-за толщины, наличия эритроцитов), в жидкостной цитологии железистые клетки в структурах хорошо просматривались, отмечались цитологические признаки гиперплазии, атипии, реактивные изменения (в 6 (6,9%) не удалось оценить железистый эпителий из-за высокой плотности расположения железистых структур).

Гиперпластические процессы железистого эпителия шейки матки были представлены преимущественно микрожелезистой гиперплазией эндоцервикса, микропапиллярными образованиями, в некоторых случаях с плоскоклеточной метаплазией, железистой и в 1 случае железисто-кистозной гиперплазией. В одном из случаев была выявлена кишечная метаплазия, что было подтверждено дополнительными окрасками на муцин.

Реактивные изменения железистого эпителия – довольно распространенная группа различных изменений железистого эпителия, включающая в себя и атипию, как результат воспаления. В нашем исследовании эти изменения были выявлены и на цитологическом и морфологическом материале в 35(40,7%) из 86 случаев. Однако при цитологическом исследовании степень изменений была более выраженной, что провоцировало гипердиагностику атипических изменений (в 16 (18,6%) из оцененных цитологическим методом 86 случаев). При морфологическом исследовании биопсии этих пациенток наличие массивного воспалительного инфильтрата в строме и более

спокойная гистологическая картина в железистом эпителии позволила снизить степень тяжести патологического процесса в морфологическом заключении.

В 7 случаях (8,1%) выявлена атипия железистого эпителия, которая определялась и при цитологическом и при гистологическом исследованиях. В одном случае при морфологическом исследовании был поставлен диагноз эндоцервикальной аденокарциномы шейки матки (AIS). Случаи с атипией железистого эпителия были подтверждены методом иммуногистохимии, выявлена высокая экспрессия Ki67, положительная экспрессия СЕА и p16, что согласуется с данными литературы.

Заключение: возрастающий интерес гинекологов, цитологов и патологоанатомов к цитоморфологическим изменениям слизистой ЦК позволяет разрешить множество спорных вопросов в отношении интерпретации цитоморфологических заключений, тактики ведения, лечения пациенток с этой патологией. Комплексное изучение проблемы шейки матки позволит улучшить результаты скринингового исследования и снизить заболеваемость ЖР среди женщин репродуктивного периода.

Литература

1. Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Применение жидкостной цитологии в ранней диагностике рака шейки матки. *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2018. – №3(74). – С. 46–49.
2. Жукембаева А.М., Абралинова С.С., Баймагамбетова Г.А., Ильясова Д.А., Кудербаева Д.А., Тампиев Т.А., Тегисбаева Н.Б. Онкологическая настороженность при ведении пациенток с патологией шейки матки. – 2016. – №1. – С. 224–225.
3. Нейштадт Э.Л., Крулевский В.А. Дифференциальная диагностика опухолей шейки матки. СПб «КультИнформПресс» – 2012. С. 308.
4. Прилепская В.Н., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки. *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №9. – С. 90–96.
5. Фролова И.И., Бабиченко И.И. Клинико-морфологические исследования дискератозов шейки матки и цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Вестник РУДН*. – 2004. – №1(25). – С. 79–85.

Вторушин С.В.^{1,2}, Синянский Л.Е.^{1,2}, Завьялова М.В.^{1,2},
Вторушин К.С.¹, Крахмаль Н.В.^{1,2}

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КАРЦИНОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

¹ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

² НИИ онкологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, Томск

Актуальность. Рак толстой кишки (РТК) является третьим наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и второй по частоте причиной смерти от онкологической патологии во всем мире [1]. Пациенты с (РТК) имеют различное течение заболевания, прогноз, и ответ на проводимую терапию. Показатели пятилетней выживаемости пациентов с I стадией составляют 94%, II стадии составляет 82%, а у пациентов со стадией III она снижается до 67%. В 2015 году исследователи Guinney et al впервые опубликовали классификацию консенсусных молекулярных подтипов (CMS), а именно: иммунного CMS1, канонического CMS2, метаболического CMS3 и мезенхимального CMS4 [2]. Прогностическая значимость статуса CMS была подтверждена в работе Lenz et al [3]. Несмотря на полученные данные о прогностической значимости данных субтипов КРР их внедрение не нашло рутинного применения клинической практике ввиду трудоемкости и дороговизны исследования. В связи с вышесказанным, крайне актуальным является изучение клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей опухолей, которые могут отражать молекулярные подтипы РТК.

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические параметры карцином толстой кишки в зависимости от иммуноморфологических характеристик и оценить их роль в определении молекулярного подтипа опухоли.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов с первично-операбельным раком толстой кишки T1-4bN0-2bM0, прошедших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Средний возраст больных составил $61,7 \pm 10,1$ лет, 49 пациентов – мужчины (средний возраст $63,4 \pm 10,6$ лет) и 51 женщина (средний возраст $62,1 \pm 1,8$). Распределение пациентов в зависимости от стадии (TNM-классификация, 7 издание) было следующим: 10 (10%) пациентов была установлена I стадия заболевания, у 18 (18%) – IIА стадия, у 14 (14%) – IIВ стадия, у 13 (13%) – IIС стадия, у 7 (7%) – IIIА стадия, у 35 (35%) – IIIВ стадия и у 3 (3%) – IIIC стадия. Хирургическое лечение было выполнено всем пациентам в объеме гемиколонэктомии или резекции кишки. В послеоперационном периоде 46 пациентов получили по показаниям различные варианты адъювантного лечения, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Сроки наблюдения за больными составили не менее 3-х лет после завершения лечения. Морфологическим методом исследования операционный материал. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике. Изучение различных молекулярных параметров РТК проводили на парафиновых срезах опухолевой ткани иммуногистохимическим способом. Исследование выполнялось по стандартным протоколам на автоматическом иммуногистостейнере Bond RX (Leica Biosystem). Для обнаружения карцином с микросателлитной нестабильностью на первом этапе применяли антитела к белкам системы репарации неспаренных нуклеотидов MSH2 (clone 79H11), MSH6 (clone EP49), PMS2 (clone EP51), MLH1 (clone ES05.), CDX2 (clone EP25), HTR2B (polyclonal antibody), FRMD6 (polyclonal antibody), ZEB1 (polyclonal antibody). Оценивалось наличие и степень выраженности иммунного окрашивания, процент позитивно окрашенных опухолевых клеток. Анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного морфологического исследования у 87 (87%) больных опухоль была представлена неспецифической аденокарциномой толстой кишки (NOS) различной степени дифференцировки, у 13 (13%) пациентов была верифицирована муцинозная аденокарцинома. В 16 (16%) изученных случаях было выявлено выпадение экспрессии одного из исследованных маркеров (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1). В совокупности с анализом экспрессии других изученных белков таких как CDX2 (транскрипционный фактор эпителиальных клеток кишечника), HTR2B, FRMD6, ZEB1, нами было проведено косвенное распределение всех опухолей на молекулярные подтипы в соответствии с консенсусом по колоректальному раку. В 16 наблюдениях (16%) опухоли имели высокий уровень микросателлитной нестабильности и расценены нами как CMS1 иммунный подтип. Опухоли с отсутствием дефицита белков неспаренных нуклеотидов (профицитный статус MMR), а также со слабой либо отсутствием экспрессии маркеров мезенхимального подтипа) были отнесены нами в объединенную подгруппу, соответствующую по характеристикам каноническому CMS2 и метаболическому CMS3 подтипам РТК. Данная объединенная подгруппа была наибольшей и составила 62%. Данные карциномы характеризовались самой высокой уровнем экспрессии CDX2. Опухоли микросателлитно-стабильные и с высокой экспрессией маркеров HTR2B, FRMD6, ZEB1, отражающих эпителиально-мезенхимальный переход были выявлены у 22 пациентов (22%) и отнесены к мезенхимальному подтипу CMS4. опухоли мезенхимального подтипа чаще локализовались в левой половине толстого кишечника ($p=0,03$) и имели большую глубину инвазии ($p=0,047$). Наименьшая частота регионарного метастазирования наблюдалась в объединенной группе CMS2/CMS3 канонический/метаболический подтипы (18% случаев с N+), по сравнению с опухолями мезенхимального подтипа и аденокарциномами, имеющими dMMR-статус (соответственно 38% и 27% $p=0,003$). По результатам исследования было показано, что карциномы с морфологией high grade чаще выявлены в группах больных, имеющих иммуногистохимические признаки мезенхимального подтипа, а также у пациентов, опухоли которых имели статус dMMR по сравнению с объединенной группой канонического и метаболического подтипа, которые чаще были представлены аденокарциномами low grade ($\chi^2=7,3$, $p=0,037$). Частота локального рецидива опухоли (18%) была в группе больных, опухоли которых по иммуноморфологическим параметрам соответствовали мезенхимальному подтипу ($p=0,041$).

Заключение. Исследование позволило выявить существенные клинические и морфологические особенности рака толстой кишки, в зависимости от иммуноморфологических характеристик карцином. Обнаружено, что карциномы с выраженными «мезенхимными» признаками характеризуются низкой степенью дифференцировки, чаще локализованы в левой половине толстой кишки, имеют большую глубину инвазии и сопряжены с высокой частотой локального рецидива. Опухоли с наиболее выраженными эпителиальными иммуноморфологическими параметрами, характеризовались самым высоким уровнем экспрессии фактора транскрипции CDX2, меньшей частотой регионарного метастазирования и локального рецидива.

Литература

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660;

2. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med. 2015 Nov;21(11):1350-6. doi: 10.1038/nm.3967;

3. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol. 2019 Aug 1;37(22):1876-1885. doi: 10.1200/JCO.18.02258.

Горяинова Г.Н., Фетисова А.И., Литвинова Е.С., Дудка В.Т., Харченко А.В.

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОСВОЕНИЯ КОМПЕТЕНЦИЙ ИНОСТРАННЫМИ ОБУЧАЮЩИМИСЯ НА КАФЕДРЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

Процесс подготовки специалиста в высшей школе включает активное и динамичное взаимодействие двух сторон образовательного процесса: педагога и обучающегося, которое реализуется в становлении и развитии специалиста в рамках федерального государственного образовательного стандарта.

Одним из основных требований современных федеральных образовательных стандартов является освоение обучающимися компетенций [1]. Уровень освоения компетенций отражает качественную сторону подготовки специалиста и его возможности по решению профессиональных задач в различных ситуациях. Согласно требованиям компетенция является проверяемой и измеряемой. Необходимость организации дистанционного образования представляется определенным испытанием для кафедры, особенно в части обеспечения тренировки и оценки освоения практических навыков.

Целью исследования явилось изучение организации освоения практических навыков иностранными обучающимися в условиях дистанционного обучения на кафедре патологической анатомии.

Методы исследования: изучено содержание материалов кафедры, представленных на электронных образовательных платформах, используемых для тренировки практических навыков. Проведен опрос иностранных обучающихся 3 курса для определения удовлетворенности организацией освоения практических навыков по патологической анатомии.

Выполнению целей и задач вуза по подготовке компетентных специалистов, обладающих навыком самообразования и самосовершенствования, посвящена работа преподавательского состава кафедры, направленная на разработку и внедрение инновационных педагогических и профессиональных методов и средств обучения. Помимо уже используемых мультимедийных технологий: лекций, компьютерных тренажеров, электронных пособий и видеофильмов, нами разработаны электронные тестовые программы, позволяющие оценивать степень освоения навыков диагностики, определения этиологии, патогенеза, а также исходов патологических процессов.

В рамках освоения дисциплины происходит формирование основ клинко-анатомического мышления обучающегося, освоение навыка интерпретации патоморфологических изменений, их связи с конкретными нозологическими единицами или патологическими состояниями. Фактически обучающийся устанавливает диагноз, то есть демонстрирует освоение навыка постановки морфологического диагноза на основании изменений органов и тканей.

В современных условиях дистанционного обучения возникла необходимость разработки методов тренировки и оценки качества освоения практических навыков обучающимися онлайн.

Изучение макропрепаратов, представляющих разнообразную патологию, проходит в рамках контактной работы на платформах Zoom и Moodle. Это позволяет визуализировать макро- и микропрепараты и анализировать их с помощью представленной на онлайн платформах ориентировочной основы действия, а также корректировать с помощью преподавателя. Большое внимание при обсуждении макроскопических препаратов уделяется этиологии и патогенезу, возможным клиническим проявлениям, сано- и танатогенезу. Оценка качества освоения компетенции по макро- и микроскопической диагностике патологических процессов осуществляется с помощью разработанной программы на платформе i-Spring.

Изучение микропрепаратов направлено на освоение навыков диагностики тканевой и клеточной патологии, а также на постановку диагноза по биопсийным препаратам.

На кафедре был проведен опрос студентов для выяснения удовлетворенности организацией освоения практических навыков. Качеством и количеством макропрепаратов, представленных на кафедре, удовлетворены 78% опрошенных, в то же время, 22% респондентов отмечают дефицит представленных препаратов. Обеспеченность микропрепаратами достаточной считают 73% студентов, 27% предложили расширить наборы представленных для изучения на платформе Moodle микропрепаратов.

Студентам было предложено высказать мнение о разработанном на кафедре электронном пособии по микропрепаратам. Все студенты отметили актуальность данного тренажера как для подготовки к итоговым занятиям, так и для предэкзаменационной проверки практических навыков. 66% студентов высказали пожелание преподавателям разработать электронное пособие по макропрепаратам, 34% респондентов предложили расширить список изучаемых препаратов, представляющих морфологию тропических заболеваний, что было учтено в курсе тропической патологии.

Проанализированы результаты оценки качества освоения практических навыков иностранными студентами 3-го курса в течение 5 последних лет (Таблица 1).

Таблица 1

Результаты оценки качества освоения практических навыков в течение 5 лет

Учебный год	Средний балл по практическим навыкам
2015–2016	3,6
2016–2017	3,6
2017–2018	3,5
2018–2019	3,8
2019–2020	4,2

Сравнительный анализ оценок по практическим навыкам демонстрирует значительное улучшение показателей в 2019–2020 учебном году и свидетельствует об эффективной организации освоения практических навыков иностранными студентами 3 курса в условиях дистанционного обучения. Средний балл соответствует критериям системы менеджмента качества университета.

Литература

1. Байденко, В.И. Компетентностный подход к проектированию государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования (методологические и методические вопросы): метод. пособие / В.И. Байденко; Исслед. Центр проблем качества подготовки специалистов. – М., 2005. – 114с.

Григорьева Л.С., Аврелькина Е.В., Плюхин С.В.

РОЛЬ ВРАЧА-ЭПИДЕМИОЛОГА В БУ «РЕСПУБЛИКАНСКОЕ БЮРО СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА ЧУВАШИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии», Чебоксары

Эпидемия новой коронавирусной инфекции поставила перед медициной новые задачи и заставила организаторов здравоохранения, медицинских работников и ученых под иным углом посмотреть на инфекционные заболевания в целом, а так же пересмотреть свое видение на частные вопросы эпиднадзора и инфекционной безопасности в медицинских организациях [1, 2].

Кроме этого, нельзя забывать о риске инфицирования сотрудников лечебных учреждений, связанном с оказанием медицинской помощи в рамках пандемии. Исторически сложившиеся условия работы внутри коллектива способствовали росту заболеваемости среди медицинских работников, среди которых особое значение имел тесный контакт с большим количеством источников инфекции (пациентами, органическим материалом), высокая загруженность и, как следствие, увеличение время контакта с инфекционным агентом, отсутствие опыта работы в пандемию.

Тогда, на помощь медицинскому сообществу пришли не только врачи-эпидемиологи Федеральной службы Роспотребнадзора, но и госпитальные эпидемиологи, которые осуществляли координацию деятельности по профилактике распространения инфекции.

Это особенно актуально в медицинской организации, где существует так называемая «красная зона» с соблюдением строгого противоэпидемического режима. Также, стоит добавить, что помимо инфекционного агента в «красных зонах» никто не отменял вредные условия, обусловленные применением различных химических веществ, так называемой «вредности». Таким образом, вопрос соблюдения санитарно-эпидемиологического режима и профилактики заболеваний среди медицинских работников крайне актуален на сегодняшний день.

Для решения проблем, связанных с работой в условиях пандемии COVID-19, в штате БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии (РБСМЭ) появилась ставка врача-эпидемиолога. Какова же роль врача-эпидемиолога в структуре Бюро? Каковы его компетенции? Кто он – организатор, методист, исполнитель, консультант или управленец?

Один из вопросов, который находится в зоне компетенций врача-эпидемиолога, является вопрос профилактики среди медицинского персонала инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Для этого были разработаны стандартные операционные процедуры для эпидемически важных операций таких как дезинфекция многоразового инструментария, текущая и заключительная дезинфекция, гигиеническая обработка рук, а также план профилактики ИСМП. В стадии разработки находятся протоколы и чек-листы для проведения аудита вышеперечисленных стандартных операционных процедур [3].

К сожалению, высокий риск травматизма при проведении патологоанатомических вскрытий и экспертиз в период пандемии не только не уменьшился, а увеличился в разы, ввиду высокой загруженности медицинского персонала и технической сложности проводимых манипуляций. В этом вопросе врач-эпидемиолог тесно сотрудничает со специалистами отдела охраны труда. Совместными усилиями проводится ретроспективный анализ аварийных ситуаций с последующим внеплановым инструктажем по технике безопасности на рабочем месте и обучающими лекциями, направленными на профилактику искусственного пути заражения гемоконтактными инфекциями.

В связи с постоянно изменяющимся санитарным законодательством главенствующим направлением в работе врача-эпидемиолога Бюро является организационно-методическая работа [4]. Она осуществляется посредством обучающих лекций врачам и среднему медицинскому персоналу не реже 1 раза в 3 месяца, в которых повествуется об изменениях и нововведениях в санитарное законодательство РФ. Для решения рабочих вопросов врач-эпидемиолог контактирует с центром гигиены и эпидемиологии для своевременной подачи информации о летальных случаях от различных инфекционных заболеваний. Врач-эпидемиолог формирует отчеты по вакцинации сотрудников Бюро для Медицинского информационно-аналитического центра Минздрава Чувашии. Эпидемиолог занимается регистрацией аварийных ситуаций в Бюро для «Центра по профилактике и борьбе со СПИД».

До появления эпидемиолога в Бюро часть вышеперечисленных обязанностей была отведена главному фельдшеру, а также заместителю начальника по медицинской части. Занятость данных специалистов не позволяла обеспечить непрерывность не только эпиднадзора в Бюро, но и своевременность обучения медицинского персонала новым требованиям нормативно-правовых актов.

В заключение хотим заметить, что наличие опыта работы в Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей (Роспотребнадзор) и знание узкоспециализированных моментов и «горячих» точек санитарно-эпидемиологического режима, заметно упрощает подготовку к аудитам надзорных органов.

Литература

1. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»
2. Приказ МЗ РФ №1108н от 29.11.2021 «Об утверждении порядка проведения профилактических мероприятий, выявления и регистрации в медицинской организации случаев возникновения инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, номенклатуры инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, подлежащих выявлению и регистрации в медицинской организации»
3. Сингатуллина, Ф. А. Стандарт операционных процедур (СОП) как инструмент управления качеством оказания и выполнения медицинских услуг / Ф. А. Сингатуллина // Судебная медицина. – 2019. – Т. 5. – № S1. – С. 28-29.
4. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи / Н. И. Брико, Е. Б. Брусина, Л. П. Зуева [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 4(34). – С. 8-13.

Григорьева Э.В.², Волков А.М.¹, Казанская Г.М.², Киселев Р.С.¹
Цидулко А.Ю.², Кливер Е.Э.¹, Строкотова А.В.², Айдагулова С.В.³

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАНЕЛИ ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ БИОМАРКЕРОВ

¹ ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

² ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск

³ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск

Глиобластома относится к наиболее агрессивным злокачественным новообразованиям головного мозга, лечение которой по-прежнему остается малоэффективным, а медиана выживаемости пациентов составляет всего 14–15 месяцев. Несмотря на активную адъювантную химиолучевую терапию, у большинства пациентов развивается рецидив заболевания, который и приводит к неблагоприятному исходу. Своевременное определение степени злокачественности процесса и применение персонализированного подхода к выбору схемы лечения позволило бы повысить эффективность применяемой терапии, продолжительность и качество жизни пациентов. Одним из важнейших компонентов такого подхода является разработка и применение прогностических маркеров, позволяющих оценить тяжесть заболевания и оптимизировать применяемую лечебную стратегию.

В настоящее время предлагаются различные потенциальные биомаркеры для определения прогноза глиобластомы (ГБМ), в основном белковой природы, в то время как значение гликозилированных макромолекул остается практически не изученным. Однако известно, что основными внеклеточными компонентами ткани головного мозга являются углеводные молекулы гликозаминогликанов (ГАГ) и сложные белково-углеводные макромолекулы протеогликанов (ПГ). Нарушение состава, структуры и содержания этих макромолекул при канцерогенезе вносят значительный вклад в трансформацию внеклеточного матрикса ткани головного мозга в про-опухолевое микроокружение, которое влияет на скорость развития опухоли и прогрессию заболевания, хотя этот вопрос остается недостаточно изученным.

Целью данной работы являлось изучение прогностической значимости гликозилированных компонентов ткани глиобластомы и изучение взаимосвязи их содержания с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов с глиобластомой.

Все исследования были выполнены на материале, полученном в ходе хирургического лечения пациентов, оперированных по поводу ГБМ в ФГУ НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина за период 2015–2018 гг. Содержание углеводных цепей ГАГ (таких как гепарансульфат (ГС) и хондроитинсульфат (ХС)), было изучено методом иммуногистохимического анализа. Экспрессия коровьих белков протеогликанов CSPG4/NG2 (маркер олигодендроцитов), CD44, декорина и перлекана была изучена методами ОТ-ПЦР. Для сопоставления полученных результатов с клиническими данными по выживаемости пациентов использовали критерий Каплана-Мейера и регрессионную модель Кокса.

Было показано, что содержание углеводных цепей ГАГ (и ГС, и ХС) в тканях глиобластомы значительно повышено по сравнению с околоопухолевой тканью головного мозга. Содержание ГС было повышено в 50–55% изученных опухолей, характеризовалось высокой внутриопухолевой и межопухолевой гетерогенностью и было ассоциировано с безрецидивной выживаемостью пациентов: у больных с низким содержанием ГС в опухоли медиана безрецидивной выживаемости была выше, чем у пациентов с высоким содержанием ГС (13 месяцев против 9 месяцев, $p < 0,05$). Локализация ГС в глиобластоме была привязана не к определенному типу клеток, а скорее к морфо-функциональным зонам опухоли. Интересно, что при этом повышенное содержание ГС не было ассоциировано с клиническими характеристиками опухоли, такими как первичная/вторичная опухоль, степень ее резекции, возраст или пол пациента. Сравнительный анализ содержания ГС в тканях впервые удаленной и рецидивирующей опухоли одного и того же пациента выявил дальнейшее повышение содержания ГС в ткани рецидива по сравнению с первоначальной опухолью. Содержание углеводных молекул ХС было повышено в 60–65% ГБМ и также носило гетерогенный характер. Повышение экспрессии ХС, особенно во внеклеточном матриксе опухолевой ткани, положительно коррелировало с пролиферативной активностью клеток глиобластомы (определенной согласно индексу Ki 67), тогда как с возрастом, полом пациентов, локализацией опухоли или рецидивом заболевания взаимосвязи не наблюдалось.

Наряду с повышением содержания углеводных молекул ГС и ХС в тканях глиобластомы, было показано повышения уровня экспрессии нескольких коровых белков сложных белково-углеводных молекул ПГ (CSPG4/NG2, CD44, декорин, перлекан). Однако несмотря на то, что экспрессия некоторых из них (CSPG4/NG2 и CD44) была тесно ассоциирована (коэффициент Пирсона 0,954), взаимосвязь с продолжительностью жизни пациентов после операции обнаруживалась исключительно для CSPG4/NG2. Повышение экспрессии декорина также было негативно ассоциировано с общей выживаемостью ($p < 0,05$), а перлекана – с низкой безрецидивной выживаемостью пациентов с глиобластомой ($p < 0,05$).

В целом, проведенное исследование позволило впервые идентифицировать те гликозилированные компоненты ткани глиобластомы, которые ассоциированы с плохим прогнозом течения заболевания. Повышенное содержание углеводных молекул гепарансульфата и хондроитинсульфата и повышенный уровень экспрессии некоторых коровых белков ПГ (CSPG4/NG2, декорин, перлекан), взаимосвязаны с агрессивностью опухоли и выживаемостью пациентов. Практическое использование предлагаемой панели прогностических гликомаркеров позволит своевременно оценить степень агрессивности опухоли, оптимизировать стратегию ее лечения и повысить выживаемость и качество жизни пациентов с глиобластомой.

Деев Р.В.¹, Ожиганова И.Н.¹, Емелин А.М.¹, Яковенко А.И.¹,
Мавликеев М.О.¹, Дустова Н.², Тешаев Ш.Ж.²

ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ COVID -19

¹ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, Республика Узбекистан, Бухара

Сведения о патоморфологических изменениях плаценты при инфекции, вызванной Sars-CoV-2 в настоящее время немногочисленны и во многом противоречивы. В Санкт-Петербурге к июлю 2021 г. было выявлено 4000 COVID-позитивных беременных, родилось 243 COVID-позитивных новорожденных, из них клинически больных было 30. В период 2020-2021 гг. умерло 27 беременных и 1 новорожденный. Наибольшее количество летальных исходов, обусловленных тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями и воспалительными заболеваниями, отмечено не во время беременности, а в послеродовом периоде и связано с внутриутробной инфекцией и поражением плаценты.

Цель исследования: изучить морфологические изменения в структурных образованиях плаценты в зависимости от срока беременности, тяжести заболевания COVID-19, осложнений беременности и их влияние на перинатальные исходы.

Проведен анализ клинических данных, морфологическое (иммуногистохимическое) исследование и статистический анализ плацент женщин, переболевших COVID-19 для выявления нарушений морфогенеза плаценты под воздействием вируса Sars-CoV-2 и поиска рецепторов-мишеней во всех структурных образованиях плаценты.

Исследовано 55 плацент после срочных (51) и преждевременных родов (4) от женщин, перенесших COVID-19 в первом ($n=16$), во втором триместре ($n=13$) и третьем триместре беременности ($n=11$). Время инфицирования еще 15 женщин не установлено; в этих случаях в сопроводительном направлении на патологоанатомическое исследование плаценты указано «Реконвалесцент COVID-19». Проведено макроскопическое исследование плацент с описанием патологических процессов, раздельное исследование пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части, определение массы структурных образований и вычисление и плацентарно-плодного коэффициента. Для выявления рецепторного поля вируса SARS-CoV-2 тканевые срезы 12 плацент (8 – от переболевших во время беременности и 4 – контроль без заболевания) подвергали иммуногистохимическим реакциям с антителами к ACE2 (кроличьи/IgG, GTX01160, Genetex, США), TMPRSS2 (кроличьи/IgG, GTX100743, Genetex, США), а также к S-протеину вируса (кроличьи/IgG, GTX135356, Genetex, США) в разведении 1:500, 1:500 и 1:1000.

На основании клинических данных установлено, что возраст женщин, перенесших COVID-19, колебался от 21 года до 51 лет; инфекция у 51 женщины протекала с легкими респираторными симптомами, не требующими

госпитализации, у 4 в среднетяжелой и тяжелой форме, одна из женщин имела «контакт» и еще у одной экспресс-тест при поступлении на роды оказался COVID-позитивным. У многих беременных диагностировались от 2 до 5 экстрагенитальных заболеваний, среди которых наиболее часто: болезни крови, ожирение, хронические инфекционные заболевания, которые к моменту родов были санированы или находились вне обострения или ремиссии. Среди осложнений беременности и родов отмечены: преждевременная отслойка плаценты тяжелой степени (3%), гестоз и преэклампсия (6%), родовой травматизм (18%). Несмотря на экстрагенитальные заболевания, осложнения беременности и COVID-19, большая часть беременностей (92,7%) были доношены до срока срочных родов. Оперативных срочных родов было 8 (14,5%). Преждевременные роды отмечены у 12,7% женщин, что по литературным данным выше общероссийского показателя в два раза (6,1%). Родилось 55 детей с массой тела от 2100 до 4560 г; ростом от 46-57 см. У тринадцати новорожденных при рождении отмечена гипоксия и низкая оценка по шкале Апгар (5/6-7/8 баллов). У ребенка женщины К. 28 лет диагностирован врожденный порок развития почек и нижних конечностей, еще у одного – агенезия одной из артерий пуповины. Случаев материнской и перинатальной летальности не было. Масса ворсинчатой части плацент колебалась от 252 до 716 г; плацентарно-плодный коэффициент изменялся от 0,09 до 0,16.

При сравнительном статистическом анализе групп плацент не выявлено достоверных различий между макроскопическими и микроскопическими признаками за исключением нарушений дифференцировки ворсин. У женщин, переболевших COVID-19 в 1 триместре, наиболее часто обнаруживались эмбриональные ворсины (Хи-квадрат $P=0,003987$, V Крамера $P=0,778204$ (сильная зависимость) и новорожденные чаще рождались с низкой массой и оценкой по Апгар. Иммуновоспалительные изменения обнаруживались в плацентах на всех сроках беременности, проявлялись восходящим, гематогенным или сочетанным инфицированием и выявлялись чаще, по сравнению с контролем и литературными данными. В половине плацент обнаружены различные проявления материнской и плодной мальперфузии (плацентарная недостаточность), в том числе межворсинчатые тромбы и очаги бессосудистых ворсин.

Иммуногистохимически выявлено наличие ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2) во всех исследованных плацентах как у женщин, инфицированных SARS-CoV-2, так и в отрицательном контроле. У женщин с COVID-19 в плодных оболочках ACE-2 определялся в цитоплазме и мембранах промежуточного трофобласта, децидуальных клетках и фибробластах стромы хорио-децидуального слоя, располагался диффузно и неравномерно в зависимости от степени дистрофических и некробиотических изменений. В эпителии ворсин ACE2 локализован в цитоплазме синцитиотрофобласта и вдоль эпителиальной мембраны. В отрицательном контроле реакция сохранялась только на базальной поверхности. При выявлении трансмембранной сериновой протеазы-2 (TMPRSS-2) белок определяется в тех же клетках и структурах, что и ACE-2. В плацентах женщин, перенёсших COVID-19, положительная реакция была наиболее сильной при восходящем, гематогенном или сочетанном инфицировании. В плацентах контрольной группы, реакция с TMPRSS-2 по локализации была аналогичной ACE-2, но более слабой. Наличие белка, положительно реагирующего с антителами к S-протеину SARS-CoV-2, обнаружены в синцитиотрофобласте, продукт реакции имел цитоплазматическую и мембранную локализацию. Наиболее выраженная реакция определялась в плацентах у женщин с сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией. В отрицательном контроле реакция отсутствовала или была неспецифической. Вследствие диффузного отложения хромагена в эпителии ворсин хориона, достоверно оценить наличие белка в цитотрофобласте не представлялось возможным. Продукт этой реакции обнаружен также в цитоплазме амниотического эпителия, миофибробластах Вартонова студня, гладкомышечных клетках сосудов пуповины и хориодецидуальном слое плодных оболочек. Трактовка полученных данных требует накопления дополнительных сведений.

Таблица

Результаты патологоанатомического исследования плацент

Заключение	Заражение				
	4-13 нед.	14-27 нед.	28-40 нед.	Срок инфицирования неизвестен	Итого
Плацента без патологии	4	4	1	3	12 (21,8%)
Плацентарная недостаточность	7	6	8	6	27 (49,1%)
Восходящее инфицирование	4	1	2	4	11 (20%)
Гематогенное инфицирование	-	2	-	1	3 (5,4%)
Сочетанное инфицирование	1	--	-	1	2 (3,6)
<i>Итого:</i>	16	13	11	15	55

Представляется правильным заключить, что в плаценте беременных, переболевших COVID-19 на разных сроках беременности, наиболее часто развивается материнская и плодная мальперфузия, которая обусловлена экстрагенитальной патологией беременных, а не цитопатическим воздействием вируса. Тяжесть перенесенной инфекции влияет на степень иммуновоспалительных изменений и зависит от присоединения бактериальной инфекции. Коронавирусная инфекция, перенесенная на раннем сроке беременности, сочетается со значительными нарушениями дифференцировки ворсин, что обуславливает развитие внутриутробной гипоксии и нарушения роста плода.

Исходя из клинических проявлений COVID-19, результатов патологоанатомического и дополнительных методов исследования, следует предположить, что патологический процесс в плаценте развивается в связи с гематогенной диссеминацией вируса, попаданием его в маточно-плацентарную область, межворсинчатое пространство и ворсины. Вместе с тем, нельзя полностью исключить и восходящее инфицирование (вирус проникает в амниотическую полость, распространяется на плодные оболочки и пуповину). Морфологические, иммуногистохимические изменения и виремия SARS-CoV-2 у беременных, а также ряд клинических данных свидетельствуют в пользу возможности трансплацентарной передачи вируса плоду.

Г.Д. Дивеева, Т.И. Мустафин

К ВОПРОСУ ОБ ОПТИМИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Учебный процесс на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России проходит у студентов II–IV курсов по специальностям – «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Стоматология». Изучение дисциплин «Патологическая анатомия» по специальностям «Стоматология» и «Медико-профилактическое дело», а также «Патологическая анатомия, клиническая патологическая анатомия» по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» предусмотрено в течение двух или трех семестров. Обучательный процесс включает контактную (лекционные, практические занятия) и внеаудиторную, самостоятельную работу. Самостоятельная работа объединяет подготовку к занятиям, проработку тем, не разбираемых в лекционном материале или на практических занятиях. На кафедре налажена учебная работа иностранных студентов на языке-посреднике (английском), причем только на лечебном и стоматологическом факультетах.

Процесс изучения дисциплины берет начало с общепатологических процессов – дистрофии, некроза, расстройства кровообращения, воспаления, процессов адаптации и компенсации, опухолей. Частный курс включает заболевания различных органов и систем. При этом учебный процесс предполагает изучение этиологии, морфогенеза, патогенеза, макро-микроскопических проявлений, исхода, осложнений и причины смерти при болезнях внутренних органов. Значительное внимание посвящено морфогенезу и патоморфозу тех или иных заболеваний. На IV-ом курсе по «Лечебному делу» и «Педиатрии» обучающиеся изучают клиническую патологическую анатомию. На этом цикле рабочая программа включает организацию патологоанатомической службы в РФ, вопросы построения и оформления диагнозов, прижизненной морфологической диагностики, ятрогении и врачебные ошибки.

Контроль освоения материала обучающимися проводят в несколько этапов – текущий, рубежный и промежуточный. Согласно Положению о проведении текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Приложение № 7 к приказу ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России от 04.12.2018 № 209), студенты выполняют тестовое задание. 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 или анализа тематических докладов. Неудовлетворительная оценка связана с неподготовленностью студента к занятию. Удовлетворительная оценка следует, если обучающийся имеет общее представление о патологическом процессе, но подробно объяснить не может; хорошая – при объяснении сути

процесса, его макро-, микроскопических проявлений, вероятных осложнений, но с небольшими неточностями/недочетами. Наконец, отличную оценку выставляют при обнаружении у студента глубоких знаний, способности подробно описывать морфологическую картину, осложнения и исходы процесса и дать клиническую интерпретацию случая. На практических занятиях активно используют возможности музея кафедры с типичными и редкими экспонатами 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 студентам предлагают изучить микроскопические изменения, обнаруживаемых на гистологических срезах в условиях малого и большого увеличений. Затем следует зарисовка микропрепарата в альбом с соответствующими обозначениями. 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 микропрепараты, количество и качество зарисованных микропрепаратов с обозначениями. Таким образом, за одно практическое занятие обучающийся получает 3 оценки, которые выставляют в журнал практических занятий. Они напрямую связаны с решением тестового задания, результатами разбора темы, качественной стороной зарисовки микропрепаратов.

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 признано 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.

Во время пандемии COVID-19 занятия проходят в дистанционном формате на платформе Microsoft Teams, при этом принцип преподавания дисциплины изменился незначительно (от формата проведения тестирования отказались в пользу увеличения времени опроса). Примечательно, что возможности обозначенной платформы предусматривает одномоментное подключение камер обучающихся, что позволяет участвовать в работе всей группы. Преподавателями были подготовлены презентации к каждому практическому занятию, что облегчало освоение темы.

Таким образом, методика преподавания дисциплины при контактном и дистанционном форматах оставалась комплексной, единой, включающей разбор темы, освоение характерных морфологических изменений внутренних органов, зарисовку и обозначение микроскопических признаков патологического процесса. На кафедральных совещаниях систематически рассматривались вопросы оптимизации учебного процесса в условиях COVID-19. При комплексном подходе к образовательному процессу закладывались основы клинического мышления у обучающихся, закреплялись профессиональные компетенции будущего специалиста, что востребовано в системе здравоохранения.

Евсеев А.Н., Цекатунов Д.А., Канин С.С., Развин С.Б.,
Сухомлинов С.В., Романов П.Г., Остапенко А.А.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия,
ЧУЗ «КБ «РЖД-МЕДИЦИНА» Хабаровск»

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – серьезное острое респираторное заболевание, вызванное коронавирусом (SARS-CoV-2), главным образом, с аспирационным механизмом передачи, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточностью, в том числе с поражением почек (1,2,3,4)

Известно, что помимо поражения легких, почки также являются специфической мишенью для вируса SARS-CoV-2, который экспрессируется в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, эндотелиальных и мезангиальных клетках.

Цель – клинико-морфологический анализ изменений в почках при COVID-19 -инфекции на аутопсийном материале.

Материалы и методы. Проведен сравнительный морфологический анализ 36 летальных случаев в больницах города Хабаровска в 2020 году (мужчин -26, женщин-10) в возрасте от 35 до 51 года. Выполнена оценка макро- и микроскопических изменений почек, а также применены дополнительные гистохимические окраски: по Ван-Гизону серебрению, Рас-реакция, позволяющие оценить состояние гломерул и канальцев почек при COVID-19. Проведено клинико-морфологическое сопоставление, морфометрия и непараметрический корреляционный анализ (Спирмена-Rs) между количеством наркотизированных, тромбированных клубочков, канальцев почек, стромы и уровнем гематурии, протеинурии, креатинина.

Результаты. Практически у всех умерших от COVID-19 в терминальном периоде выявлялись протеинурия, гематурия, повышение уровня креатинина и развитие острой почечной недостаточности (ОПН).

При макроскопическом исследовании в период до 10 дней от начала болезни при летальных исходах отмечено увеличение размеров и массы почек до 240 – 290 граммов. Капсула снималась легко, на разрезе корковый слой бледный, расширен, с кровоизлияниями. Ткань почки набухшая, полнокровная с участками некрозов. Макроскопически они представляли участки светло-серого или желтого цвета с кровоизлияниями, располагающимися как в корковом, так и в мозговом слоях почки. Встречались кровоизлияния в паранефральную клетчатку.

Микроскопически в клубочках отмечались фибриноидные некрозы, пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток с отеком, плазматическим пропитыванием мезангиума, полнокровие петель капилляров с микротромбозом, часть гломерул – коллабирована. В эпителии извитых канальцев – некротические изменения, диффузная вакуолярная дистрофия, в просветах канальцев – эозинофильные массы, гиалиновые цилиндры, эритроциты. Выявлялся отек стромы, фибриноидные некрозы, полнокровие перитубулярных капилляров, очаговая лимфоидная клеточная инфильтрация.

В сроки летальных исходов от 11 до 20 суток и более от начала заболевания, масса почек достигала 230- 280 граммов, также выявлялись поля некрозов с кровоизлияниями, отек.

Микроскопически в этот период болезни в клубочках также отмечались пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток с отеком, некрозы мезангиальных областей, полнокровие капилляров с микротромбами. В эпителии извитых канальцев – некротические изменения, в просветах канальцев – детрит, эозинофильные массы, эритроциты. Сохранялся отек интерстиция, некрозы, кровоизлияния, полнокровие перитубулярных капилляров, очаговая лимфоидно-макрофагальная клеточная инфильтрация. Подобные морфологические изменения можно охарактеризовать как проявления острого тубулоинтерстициального нефрита с коагуляционной микроангиопатией.

В сроки свыше 21 суток от начала заболевания отмечались некрозы с гомогенизацией сосудистых петель, а в ряде гломерул имелись участки склероза петель капилляров и перигломерулярный склероз. Выявлялись признаки регенерации эпителия и атрофии со склерозом стромы и мелкими лимфоидно-макрофагальными инфильтратами.

При морфометрическом исследовании отмечена прямая коррелятивная взаимосвязь между количеством некротизированных клубочков и уровнем гематурии: ($R_s +0,68$; $t=2,83$; $p=0,015$), количеством дистрофически-некротически изменённых канальцев и уровнем гематурии ($R_s +0,79$; $t=4,06$; $p=0,011$). Отмечена прямая связь с

относительной площадью S-стромы и гематурией ($R_s +0,96$; $t=7,91$; $p=0,003$), количеством дистрофически-некротически изменённых канальцев и S-стромой ($R_s +0,71$; $t=3,04$; $p=0,001$).

Выводы. Таким образом, поражение почек при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) расценивалось как острый серозно-геморрагический интерстициальный нефрит с микротромбообразованием и формирующимся сегментарным склерозом отдельных клубочков, а в более поздние сроки – очагами склероза интерстиция, клубочков. Отмечена статистически значимая коррелятивная связь между количеством поврежденных клубочков, извитых канальцев, стромой и гематурией.

Литература

1. Лобанова О.А., Трусова Д.С., Руденко Е.Е., Проценко Д.Д., Коган Е.А. Патоморфология новой коронавирусной инфекции COVID-19. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(3):47-52.
2. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. Архив патологии. 2020;82(5):5-15.
3. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. – Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 140 с., ил.
4. Франк Г.А., Ковалев А.В., Грибунов Ю.П., и др. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15 (30.04.2020). – М., 2020. – 256 с.

Евсеев А.Н., Лебедев О.А., Остапенко А.А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ И ИХ СВЯЗЬ СО СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫМ ОКИСЛЕНИЕМ

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

В патогенезе ведущим звеном при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) является генерализованное поражение микрососудов органов и систем. Морфологическое изучение механизмов повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) при ГЛПС их связь со свободнорадикальным окислением до настоящего времени не проводилась.

Целью настоящей работы явилась оценка взаимосвязи морфологических изменений в СОЖ при ГЛПС и показателями свободно-радикального окисления.

Материалы и методы. Гастробиоптаты 18 больных с ГЛПС, полученные в сроки от 6 до 21 суток от начала клинической манифестации ГЛПС по поводу расстройств с гастродуоденальной симптоматикой, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Серийные срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином, нейтральные мукополисахариды выявляли PAS-реакцией. Оценивали количество эрозий, относительную площадь клеточных инфильтратов, некротизированных участков, кровоизлияний.

Анализ биогенеза свободных радикалов в гомогенизированных биоптатах СОЖ осуществляли методом хемилюминесценции (ХМЛ). ХМЛ регистрировали на люминесцентном спектрометре LS 50B “PERKIN ELMER”. Определяли Ssp – светосумму за 1 минуту спонтанной ХМЛ, величина которой прямо коррелирует с интенсивностью процессинга свободных радикалов. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мг влажной ткани и выражали в относительных единицах (1).

Для оценки взаимосвязи морфологических и свободнорадикальных показателей СОЖ проведен непараметрический корреляционный анализ (Спирмена-Rs) при помощи Статистики 10,0.

Результаты исследования. У больных ГЛПС в различные сроки заболевания при гастроскопии в области тела, кардиального и антрального отделов желудка выявлялось утолщение слизистой оболочки за счет гиперемии и отека. Местами складки рельефные с мелкоточечными кровоизлияниями, острыми эрозиями и язвами. При световой микроскопии изменения в желудке носили диффузный характер, захватывали поверхностные и глубокие слои. Преобладали дистрофические изменения и некрозы преимущественно поверхностных эпителиальных структур, очаговые кровоизлияния в строму. В поверхностно-ямочном эпителии найдены признаки гиперсекреции: значительный слой ШИК-позитивного муцина.

В собственном слое слизистой оболочки желудка выявлялись отек стромы, гиперемия и стазы в микроциркуляторном русле, очаговые кровоизлияния, полиморфно-клеточная инфильтрация.

Микроскопическое исследование: дно эрозий покрыто слизью и фибрином, инфильтрировано ПМЯЛ. Кроме того, выявляется гиперемия сосудов, стазы, сладжи эритроцитов с микротромбами в микрососудах стромы.

Острые язвы выглядят как овальные дефекты слизистой оболочки, дно их серовато-красное, в отдельных язвах видны аррозированные сосуды.

При гистологическом исследовании дно язв представляло собой некротические массы, пропитанные фибрином и инфильтрированные полиморфно-ядерными нейтрофилами.

Анализ показателей ХМЛ гомогенизированных гастробиоптатов больных с ГЛПС показал статистически значимую связь между относительной площадью полиморфно-клеточных инфильтратов и Ssp ($r_s=0,91$; $p<0,0056$), некротизированными участками СОЖ и Ssp ($r_s=0,86$; $p<0,0027$), а также между количеством эрозий и Ssp ($r_s=0,84$; $p<0,042$), кровоизлияниями и Ssp ($r_s=0,85$; $p<0,0081$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимой роли свободнорадикального повреждения в механизмах деструктивных изменений СОЖ у больных с ГЛПС.

Литература

1. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №4. – С. 95-

А.А. Ерохина, В.С. Чирский, Н.А. Майстренко,
А.А. Сазонов, В.О. Смирнова, А.С. Артемьева

К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Рак толстой кишки – одно из самых частых и опасных заболеваний в мире, занимает третье место в структуре мировой онкологической заболеваемости после рака молочной железы и легкого. Около 10% от всех новых случаев онкологических заболеваний за 2020 г. пришлось на долю рака толстой кишки. В структуре смертности от онкологических заболеваний за данный год колоректальный рак занимает второе место в мире, его удельный вес составил 9,4%. [1]. Наибольшая опасность аденокарциномы толстой кишки для макроорганизма проявляется на этапе генерализации опухоли. Однако до сих пор имеется мало данных о прогностических признаках, позволяющих предсказать скорость гематогенного метастазирования, а так же образования рецидивных очагов опухолевого роста после проведенной радикальной операции. Поиск прогностических маркеров, позволяющих определить риск возникновения рецидива и опухолевой генерализации, является одной из наиболее важных задач современной онкоморфологии. Одним из направлений данного поиска является определение стволовых клеток опухоли и их биологического поведения, в том числе пролиферативной активности а так же определе-

ния потенциала метастазирования новообразования. Поддержание опухолевого роста обусловлено наличием у стволовых клеток опухолевого дифферона способности к самообновлению и мультипотентной дифференцировке. В научной литературе описывается прогностическое значение некоторых маркеров опухолевых стволовых клеток, связанных с появлением метастазов [2]. Но остается не до конца понятным, способны ли любые стволовые опухолевые клетки в одинаковой степени влиять на гематогенное метастазирование [3].

Материалы и методы. В исследовании был проведен ретроспективный клиничко-морфологический анализ данных от 32 больных, страдавших локализованной аденокарциномой толстой кишки. Сбора материала осуществлялся методом выкопировки данных из медицинской документации патологоанатомического отделения Клинической больницы № 122 им. Л. Г. Соколова за 2002–2016 гг., из архива были изъяты парафиновые блоки и готовые микроскопические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Данные пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста: I группу составляли пациенты среднего возраста (моложе 60 лет), II группу – пациенты пожилого и старческого возраста (старше 60 лет). С помощью метода двойного иммуногистохимического окрашивания исследовался клеточный состав аденокарцином толстой кишки. Изготовленные дополнительно срезы с парафиновых блоков, включающие данные участки, окрашивались двумя антителами: Ki-67, имеющее положительную ядерную реакцию в делящихся клетках (ядро коричневого цвета), и ALDH1, положительно окрашивающее цитоплазму стволовых клеток в красный цвет. В зависимости от вариантов окрашивания клеточных компонентов выделялись 4 популяции опухолевых клеток: стволовые пролиферирующие (ALDH1+, Ki-67+), стволовые неproлиферирующие (ALDH1+, Ki-67-), клетки-прогениторы (ALDH1-, Ki-67+) и дифференцирующиеся (ALDH1-, Ki-67-). Отдельно выделялись клетки, которые не были отнесены ни к одной из популяций вследствие нечеткого окрашивания. Проводился подсчет всех выделенных клеточных популяций у каждого пациента в 10 случайных полях зрения, вычислялось среднее число клеток и процентное соотношение между компонентами опухолевого дифферона. Отдельно определялся индекс стволовых клеток пролиферации (ИСП), который рассчитывался как процент стволовых пролиферирующих клеток (ALDH1+Ki-67+) от популяции стволовых клеток (ALDH1+). Для выявления потенциала метастазирования применялся метод тканевых матриц – изготавливались мультиблоки ТМА из операционного материала пациентов исследуемой выборки, проводилось иммуногистохимическое окрашивание маркером CXCR4. Оценка потенциала метастазирования осуществлялась путем подсчета положительно окрашенных клеток с использованием морфометрической сетки В. С. Сидорина в 5–15 полях зрения с вычислением среднего значения по всем исследованным полям зрения для каждого пациента. Положительная экспрессия CXCR4 определялась наличием коричневых гранул в цитоплазме. Статистический анализ полученной информации проводился с помощью персонального компьютера и программы Statistica 10.

Результаты исследования. Для выявления митотической активности в популяции стволовых клеток и ее связи с биологическим поведением опухоли были проанализированы особенности экспрессии стволовых клеток маркера и маркера пролиферативной активности, а также их связь с безрецидивной выживаемостью. Удельный вес пула клеток с иммунофенотипом ALDH1+Ki-67+ в популяции стволовых ALDH1-позитивных клеток (ИСП) варьировал от 0 до 50% во всей исследуемой выборке, медиана составила 19,8 [11,62;25,29]%. Удельный вес пула CXCR4-положительных клеток в исследуемой выборке составлял от 0 до 32, медиана составила 6,4. При проведении многофакторного анализа с помощью регрессии Кокса определялось статистически значимое влияние потенциала метастазирования на риск возникновения рецидива заболевания и отсутствие статистически значимого влияния ИСП на прогрессию колоректальной аденокарциномы в группе пациентов младше 60 лет. В группе пациентов старше 60 лет определялось статистически значимое влияние ИСП на риск возникновения метастазов, при этом влияние маркера CXCR4 не достигало статистической значимости:

Таблица

Регрессионная модель Кокса. Связь показателей опухолевого дифферона с безрецидивной выживаемостью в группах пациентов различного возраста.

Показатель	Пациенты младше 60 лет				Пациенты старше 60 лет			
	p	HR	ДИ 95%		p	HR	ДИ 95%	
CXCR4+	0,020	22,876	1,631	320,862	0,063	8,109	0,892	73,707
ИСП	0,572	0,576	0,085	3,895	0,020	8,349	1,389	50,184

Закключение. Таким образом наши результаты свидетельствуют о том, что в разных возрастных группах факторы риска формирования рецидива аденокарциномы толстой кишки различны. У пациентов старше 60 лет фактором риска для формирования рецидива аденокарциномы толстой кишки является удельный вес пролифе-

рирующих клеток в пуле стволовых (ИСП). У пациентов среднего возраста фактором риска является степень выраженности экспрессии рецептора к хемокину 4 типа (CXCR4).

Литература

1. GLOBOCAN Database 2020 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Fulawka L., Donizy P., Halon A. Cancer stem cells – the current status of an old concept: literature review and clinical approaches // Biol Res.—2014. – Vol. 47. – P. 66-74.
3. Li F., Tiede B., Massague J., Kang Y. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis // Cell Res.—2007. – Vol. 17. – P. 3–14.

Жумабеков Н.С.¹, Жуманазаров Н.А.², Досжанов С.С.¹,
Надирбаев М.², Ирисметова Д.Н.²

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ Областное патологоанатомическое бюро Управления общественного здоровья Туркестанской области

² Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Казахстан, г. Туркестан

К настоящему времени в медицинской науке и практике здравоохранения всесторонне изучены медицинские причины перинатальной смерти и разработаны научно обоснованные меры профилактики. Однако перинатальная смертность обусловлена не только медицинскими причинами, но и большим количеством социально-профессиональных, экологических и этических причин(1,2). В работах отдельных авторов выявлено, что выполнение профилактических программ, направленных на предупреждение врожденных пороков развития, снижает перинатальную смертность на 25-40%. В основе таких программ лежит медико-генетический скрининг(3,5). С помощью скрининга можно выявить врожденные пороки развития на ранних сроках беременности.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), перинатальная смертность является одним из 12 показателей, обеспечивающих оценку и прогнозирование национального здоровья. По данным отдельных ученых (4,5) и Всемирной организации здравоохранения, показатель перинатальной смертности в мире колеблется от 7 до 50 случаев на 1000 живорождений, и ее снижение идет очень медленно.

Целью нашего исследования было изучить наиболее частых факторов и причин перинатальной смертности Туркестанской области.

Материал и методы исследования. В исследовании проанализированы уровень, состав и направленность развития медико-статистических материалов, полученных ретроспективными и проспективными методами. Общая исследовательская работа проводилась по определенной системе и этапам.

Результаты и обсуждение. В последнее время среди причин перинатальной смертности особое внимание уделяется рискам, исходящим от матерей. Значение экстрагенитальной патологии, приводящей к перинатальной смерти, понятно. Причиной этих патологий часто являются соматические заболевания, аборт и венерические заболевания. Исходы беременности напрямую связаны с правильным лечением экстрагенитальных заболеваний, качеством профилактики и правильностью проведения мероприятий по наблюдению за состоянием здоровья беременных акушерами-гинекологами, терапевтами и другими врачами.

Результаты многих социологических и эпидемиологических исследований показывают, что количество заболеваний, передающихся половым путем, среди женщин детородного возраста постоянно растет, доля лиц с экстрагенитальными заболеваниями среди женщин детородного возраста в сельской местности достигает 61,7%. Среди них доля подконтрольных медицинским служб составила 78,9%.

Как видно из таблиц, количество экстрагенитальных патологий растет из года в год. По сравнению с 2014 г. заболеваемость экстрагенитальными заболеваниями среди родильниц в 2021 г. увеличилась на 19%. Среди экстрагенитальных заболеваний преобладают болезни системы кровообращения, мочевыделительной и эндокринной систем (табл. 1).

Ряд патологий	Годы								2014–2021 гг. средний уровень
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
заболевания мочевыделительной и половой систем	16,2	16,9	17,4	16,8	18,4	16,8	19,1	19,8	17,5
заболевания системы кровообращения	9,1	10,2	13,9	11,7	13,1	12,8	14,3	12,9	12,1
дисфункция щитовидной железы	1,8	2,6	2,4	2,9	2,9	3,8	2,7	3,4	2,8
сахарный диабет	0,07	0,10	0,16	0,16	0,16	0,007	0,08	0,11	0,09

В 2014–2021 годах средняя распространенность болезней мочевыводящей и половой систем на 100 живорожденных составила 17,5 случая, болезней системы кровообращения – 12,1 случая, дисфункции щитовидной железы – 2,8 случая и сахарного диабета – 0,09 случая. С 2014 по 2021 г. уровень заболеваний мочевыделительной и половой систем увеличился на 22,2%, уровень заболеваний системы кровообращения увеличился на 41,7%, нарушений функции щитовидной железы – на 88,8%, сахарного диабета – на 57,1%. В связи с этим можно сказать, что количество экстрагенитальных заболеваний матерей, приводящих к перинатальной смертности, увеличивается из года в год. Таким образом, изучение особенностей перинатальной гибели плода показывает, что основными причинами являются гипоксия, респираторный дистресс-синдром, рожденные пороки развития. Причинами перинатальной смертности, связанными со здоровьем матери, оказались фетоплацентарная недостаточность, бесплодие, экстрагенитальная патология.

Литература

1. Сорокина З.Х. Проблемы перехода отечественного здравоохранения на международные критерии регистрации детей экстремальной массы тела // Проблемы управления здравоохранением. 2010. №5. С. 35–40.
2. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченко Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. 2011. №6. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/27/lang,ru/> (Дата посещения 22 октября 2012 г.)
3. Кожевникова Л.А., Молокова О.А., Урузбаев Р.М., Рычкова О.А. Анализ причин перинатальной смертности в г. Тюмени. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018; 63:(4). С. 146–147.
4. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Антенатальные факторы риска, приводящие к формированию врожденных пороков у новорожденных детей. // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т.7 (№4). – с. 60–64.
5. Курзина Е.А., Жидкова О.Б., Петренко Ю.В. и др. Прогнозирование состояния здоровья в анамнезе у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию. // Детская медицина Севера-Запада. 2010. – Т.1 (№1). – С. 22–27.

Жуманазаров Н.А.¹, Копабаяев М.Р.², Жумабеков Н.С.²,
Татыкаева У.Б.¹, Евтимиади Л.Х.², Убайдаева А.Б.¹

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН МАТЕРИНСКИХ СМЕРТЕЙ

¹ Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Казахстан, г. Туркестан

² Областное патологоанатомическое бюро Управления общественного здоровья Туркестанской области

Анализ причин гибели беременных женщин самый трудный раздел работы врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов, поскольку каждый такой случай имеет особое социальное и юридическое значение и, как правило, является финалом многих оперативных вмешательств, массивного лекарственного и трансфузионного лечения, длительной реанимации [1,2].

Вопросы оценки уровня и эффективности медицинской помощи волнуют не только клиницистов и организаторов здравоохранения. В процессе становления правового государства общество предъявляет к медицинским работникам все более высокие профессиональные, морально-этические и правовые требования. Усиливается так называемый «социальный» контроль качества медицинских услуг, при котором пациенты, не удовлетворенные оказанной им медицинской помощью, в частности акушерско-гинекологической, обращаются за разрешением конфликтов в судебные инстанции[3,4,5].

Система медицинского обслуживания населения в стране за последние годы претерпела кардинальные организационные изменения. Наряду с формированием новых экономических, медико-правовых, медико-социальных и иных отношений между производителем (медицинским учреждением) и потребителем (пациентом) медицинских услуг новые требования предъявляются и к содержанию последних, в частности, к качеству оказания медицинской помощи[4,5].

Цель работы – Определение основных дефектов медицинской помощи, выявляемых по материалам патологоанатомических вскрытий на догоспитальном и госпитальном уровнях и их возникновения.

Материал и методы. Объектом исследования явилось 22 экспертиз с установленной ятрогенной патологией, проведенных в Туркестанской ПАБ за 7-лет (2010-2016гг)-от общего числа (89) экспертиз качества оказания медицинской помощи составили 25%. Исследования проведены путем изучения различных медицинских документов (обменные карты, индивидуальные карты беременных, истории родов, истории болезней, амбулаторные карты), материалы архива протоколов патологоанатомического и аутопсийного исследования трупов.

Результаты и их обсуждения. При изучении случаев с летальным исходом в стационаре применяли метод сопоставления клинических и экспертных данных. При этом проанализированы место смерти пациенток, социальный статус женщин, их возраст, акушерский анамнез (количество беременностей и родов), сроки беременности при постановке на учет в женскую консультацию, собственное отношение женщин к настоящей беременности (желанная или нежеланная), способы родоразрешений, частота и показания к экстирпации матки, исходы для плода, структура перинатальных потерь.

Динамика материнской смертности в целом по ЮКО показывает, что с 2010 по III-квартал 2016 годы наблюдалась ярко выраженная тенденция роста материнской смертности на 100.000 живорожденных (с 13,4 до 17,9 соответственно). В 2015 году показатель материнской смертности удалось снизить на 10% по сравнению с 2012 годом, что составило 19,1 на 100.000 живорожденных. Однако за первую половину 2016 года показатель материнской смертности увеличился по сравнению с 2015 годом на 10% и достиг 18%.

Анализ результатов исследования показал, что проблема диагностики в лечебных учреждениях является достаточно серьезной и заключается в том, что диагнозы устанавливаются неправильно. Это в относительно равной степени касается всех групп патологий: экстрагенитальная патология (11 случаев из 89) -12,3%; ятрогенные заболевания (22 случаев из 89)- 24,8%; разрывы матки (6 случаев из 89) -6,8%; акушерский сепсис (12 случаев из 89)- 13,4%; гепатиты (7 случаев из 89)-7,9%; акушерские кровотечения (10 случаев из 89)-11,2%; преэклампсия и эклампсия(14 случаев из 89)-15,7%; заболевания внутренних органов (7 случаев из 89)-7,9%;. Количество неправильно установленных диагнозов чрезвычайно высокое – 70%.

Таким образом, на современном этапе развития общества и медицины отмечается растущее внимание к проблемам охраны здоровья граждан и оказания им медицинской помощи, что влечет усиление контроля за деятельностью медицинских работников, способствуя выявлению негативных последствий их в работе. В то же время в Республике Казахстан не ведется какого либо учета дефектов оказания медицинской помощи населению, в связи с чем, остаются не решенными вопросы связанные с юридической ответственностью медицинских работников. Решение этих вопросов имеет многоплановый характер со стороны юристов, организаторов здравоохранения, клиницистов.

Выводы. Специфика оценки качества оказания медицинской помощи в случаях летальных исходов определяет самостоятельное место этой проблемы в патологоанатомической деятельности. Необходимое условие эффективности аутопсийной работы – адекватная информационная поддержка.

Литература

1. Двореикий Л.И. Ятрогения в практике интерниста. Терапевтический архив 1,2019.С.121-127. DOI: 10.26442/0040366 0.2019.01.000041
2. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей / А.П. Милованов. Архив патологии. Приложение. – М.: Медицина, 2003.-76 с
3. Коваленко В.Л. Частота расхождения заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов как индикатор качества оказания медицинской помощи / В.Л. Коваленко, В.Н. Кокшаров // Архив патологии.2007. -Т.69, №1. С. 13-16.

4. Независимая патологоанатомическая экспертиза: содержание, понятия, организационные аспекты проведения /М.А. Пальцев и др. // Архив патологии. 2007. -Т.69, №1.-С. 10-13
5. Buist M, Jaffray L, Bell E, Hanna L, Weinstein P, Kumar S, Grimmer K. Utilisation of beds on the general medical unit by 'nonacute medical' patients: a retrospective study of incidence and cost in two Tasmanian regional medical hospital units. Intern Med J. 2014;44(2):171-7. doi.org/10.1111/imj. 12335

Завьялова М.В.^{1,2}, Вторушин С.В.^{1,2}, Неклюдов А.А.¹, Завьялов А.В.¹,
Андрюхова Е.С.¹, Падеров Ю.М.¹, Балахонова М.В.³, Крахмаль Н.В.^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

¹ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия

² НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, Томск, Россия

³ НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, Томск, Россия

Актуальность. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции увеличилась смертность от инфаркта миокарда [1]. У пациентов, страдающих COVID-19, выделяют три периода риска возникновения инфаркта миокарда. В первый период, соответствующий острой фазе воспалительного процесса, большое значение имеет избыточная продукция провоспалительных цитокинов, гиперкоагуляция и непосредственное повреждение вирусом эндотелия сосудов и кардиомиоцитов [2]. Второй период связан с прогрессированием вирусной пневмонии с поражением интерстициальной ткани легких и гипоксией [3]. В третий период, приблизительно к четвертой неделе от начала заболевания, риск возникновения инфаркта миокарда связывают с присоединением внутрибольничной бактериальной пневмонии, что ведет к усугублению имеющейся в клинике гипоксии [4]. Большое значение для ухудшения состояния пациентов с инфарктом миокарда при COVID-19 имеет вирусное поражение ткани почек с исходом в гломерулосклероз [5]. Представляет интерес изучение случаев инфаркта миокарда, возникающего у пациентов, перенесших COVID-19 и переживших все описанные периоды риска возникновения острой сердечной патологии.

Цель исследования. Изучение особенностей течения инфаркта миокарда у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы. Изучались случаи летальных исходов 612 пациентов, проходивших лечение в клиниках СибГМУ с 01.01.2020 по 31.12.2021 г.г. Из них 68 (11%) больных поступили переводом из респираторных госпиталей для реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции, у 544 пациентов (89%) указаний на перенесенный COVID-19 в анамнезе не было. Условиями для госпитализации в клиники являлся негативный ПЦР тест на РНК вируса SARS-CoV-2 и купирование острых воспалительных изменений. Инфаркт миокарда был диагностирован в 14% (7/68) случаев с перенесенным COVID-19 и в 10% (74/544) наблюдений без COVID-19. В группах больных, перенесших COVID-19, и без новой коронавирусной инфекции в анамнезе различий по полу, возрасту, росту, весу не было. Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Изучались данные протоколов патологоанатомических вскрытий и историй болезни пациентов с диагностированным инфарктом миокарда. Оценивались макроскопические и гистологические изменения сердца, коронарных артерий и почек. Учитывались фоновые заболевания, осложнения, непосредственная причина смерти. Анализировались показания скорости клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-EPI. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Применялись методы описательной статистики, критерий χ^2 , критерий Манна-Уитни. Обсуждались значения при $p < 0,05$.

Результаты. Инфаркт миокарда у больных с COVID-19 в анамнезе возникал спустя 10,0 (2,0÷21,0) дней от момента поступления в стационар для прохождения реабилитации. 1 тип инфаркта миокарда был диагностирован

в 100% случаев с перенесенной новой коронавирусной инфекцией и в 99% наблюдений без COVID-19. Тромбоз в коронарных артериях чаще (43%) обнаруживался у больных, перенесших COVID-19, в сравнении с группой пациентов без указаний на новую коронавирусную инфекцию (12%; $p=0,013$), при том, что нестабильные бляшки в исследуемых группах обнаруживались с приблизительно одинаковой частотой (71% и 62%). В группах с перенесенным COVID-19 и без такового частота встречаемости острого инфаркта миокарда составила 14% и 24%, рецидивирующего – 0% и 7%, повторного – 57% и 54%, повторного рецидивирующего – 28% и 15%. У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, все случаи (100%) инфарктов миокарда характеризовались трансмуральным распространением и некротическими изменениями сроком до 24 часов, что достоверно отличалось от данных параметров группы больных без COVID-19 (соответственно: 46%; $\chi^2=7,48$; $p=0,006$ и 71%; $p=0,045$). Условный размер (УР) некротических изменений миокарда, представляющий собой произведение наибольшей длины и наибольшей ширины очага, выраженных в миллиметрах, в случаях с COVID-19 в анамнезе был больше в сравнении с группой без COVID-19 (соответственно: 2500,0 (1645,0÷3600,0) и 600,0 (300,0÷1200,0); $p=0,0003$).

В качестве фоновых заболеваний у пациентов исследуемых групп присутствовали гипертоническая болезнь (100% и 97%) и/или сахарный диабет (57% и 43%). В 43% случаев у больных, перенесших COVID-19 и в 65% наблюдений у пациентов без новой коронавирусной инфекции диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП). Достоверных различий стадии ХБП выявлено не было. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с COVID-19 и без новой коронавирусной инфекции не различалась (43,5 (29,0÷54,0) и 36,0 (21,0÷45,0) соответственно). При гистологическом исследовании в обеих группах часто выявлялись склерозированные клубочки (100% и 91%). Количество склерозированных клубочков не различалось. Тубулонекроз чаще (100%) встречался у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией в сравнении с группой больных без COVID-19 (70%; $p=0,045$) и в 100% наблюдений имел тотальный характер, что отличалось от гистологической картины, обнаруженной в почках умерших пациентов без COVID-19 (56%; $p=0,01$). В качестве осложнений и непосредственной причины смерти в группе пациентов с COVID чаще являлись кардиогенный шок (57%) и острая легочно-сердечная недостаточность (33%), у пациентов группы сравнения – кардиогенный шок (43%).

Закключение. Инфаркт миокарда, возникающий у больных, перенесших COVID-19, был крупнее по размеру очага, всегда носил трансмуральный характер и приводил к быстрой гибели пациентов при явлениях кардиогенного шока или острой легочно-сердечной недостаточности. В ткани почек больных, перенесших COVID-19 и погибших от инфаркта миокарда, во всех случаях обнаруживался тотальный тубулонекроз. Не исключено, что такого рода особенности течения инфаркта миокарда могут быть связаны с предшествующим вирусным поражением кардиомиоцитов и ткани почек. Полученные данные представляют научный и практический интерес и могут быть рекомендованы для определения тактики ведения пациентов с перенесенным COVID-19.

Литература

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И. и др. // Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб./Росстат. – М., 2021. – 171 с.
2. Magadum A., Kishore R. Cardiovascular manifestations of COVID-19 infection// Cells. 2020; 9 (11): 2508–2529. DOI: 10.3390/cells9112508
3. Gawalko M., Kapłon-Cieślicka A., Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: incidence, putative mechanisms and potential clinical implications// IJC Heart & Vasculature. 2020; 30 (1): 100631–100639. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100631
4. Schiavone M., Gobbi C., Biondi-Zoccai G. et al. Acute coronary syndromes and Covid-19: exploring the uncertainties// Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (6): 1683–1702. DOI: 10.3390/jcm9061683
5. Larsen C.P., Bourne T.D., Wilson J.D. et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19/ Kidney Int Rep. 2020; 5 (6): 935-939. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.002

Зарубин Е.А., Коган Е.А.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У УМЕРШИХ ОТ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЕСНОЙ И ОСЕНЬЮ 2021 ГОДА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – быстро распространяющееся инфекционное заболевание, которое оказывает неблагоприятный эффект на мировую экономику и здравоохранение с конца 2019 года. В настоящее время количество всего зарегистрированных случаев заболевания во всем мире превышает 500 млн, а количество смертей перевалило отметку в 6 млн человек. (1) Течение пандемии сопровождалось волнами с периодическими всплесками заболеваемости, которые, вероятно, были обусловлены появлением новых штаммов. С каждой новой волной течение заболевания в какой-то мере отличалось от предыдущего всплеска: наблюдалась различная скорость распространения, вирулентность микроорганизма и тяжесть поражения восприимчивого организма. (2) Изменчивость течения болезни можно объяснить не только особенностями определенных штаммов, но и совершенствованием тактики лечения. В научной литературе есть исчерпывающие данные про характер течения заболевания в начале пандемии (3), однако, морфологические данные за весну (2 волна) и осень 2021 года (3 волна) отсутствуют. Целью данного исследования явилось изучение клинико-морфологических особенностей поражения легких при COVID-19 за период апрель-июль 2021 г и октябрь 2021 г, а также сравниваем их с уже существующими данными за март-июль 2020 г.

Материалы и методы. Исследованы истории болезни и проведены 118 вскрытий пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции в г. Москва. Составлены 2 исследуемые группы: 1 группа – 59 пациентов, умерших в период апрель-июль 2021 года; 2 группа – 59 пациентов, умерших в октябре 2021 г. Критериями включения в каждую группу были следующие параметры: первоначальной причиной смерти явилась коронавирусная инфекция; подтверждение вируса SARS-CoV-2 прижизненной или посмертной ПЦР-реакцией мазка слизистой оболочки полости рта и/или носа; наличие коронавирусной пневмонии; наличие полной истории болезни, включая протокол патологоанатомического вскрытия. В каждом случае были изучены клинические данные, а также был проведен поиск специфических признаков поражения легких в гистологических препаратах.

Результаты. Большая часть пациентов в весенний и осенний период умерли на 8-28 день заболевания. Самой распространенной причиной смерти у пациентов, умерших в 1 исследуемый период явилось диффузное альвеолярное повреждение (острый респираторный дистресс-синдром) – в 54,2% наблюдений. У умерших во второй исследуемый период самой частой непосредственной причиной смерти явился септический шок (45,7%). При микроскопическом исследовании легких признаки диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) в стадии экссудации были выявлены в 89,8% случаев в 1 исследуемой группе и в 96,6% наблюдений в 2 группе. В 1 группе процент наблюдений признаков пролиферативной фазы ДАП составил 59,4%, во второй – 54,3%. В предыдущей отечественной работе, посвященной исследованию морфологии коронавирусной инфекции первой волны, было показано, что признаки ДАП наблюдались в 76% случаев. (3) Признаки микротромбоза и коагулопатии наблюдались во всех исследуемых случаях всех волн. (3) В 61% случаев в 1 исследуемой группы и у 40,7% во 2 группе определялись вышеописанные признаки альвеолита, сопровождающиеся воспалительной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. Аналогичные изменения наблюдались у 92% умерших в 1 волну. (3) Бактериальная пневмония в 1 исследуемой группе встречалась у 79,7% умерших, во второй – 52,6% и в 25% случаев во время 1 волны. (3) В 1 исследуемой группе признаки тромбоваскулита наблюдались у 32,2% пациентов, во 2 группе лишь у 11,9% пациентов. У умерших в 1 волну коронавирусной инфекции было отмечено, что морфологические признаки воспаления сосудистой стенки встречались в 75% случаев.

Обсуждение. Таким образом, несмотря на распространение различных штаммов в разные волны, при тяжелом течении коронавирусной инфекции морфологическая картина схожа по некоторым вариантам поражения легких (рис.1). Так, признаки коагулопатии встречались во всех случаях всех волн. Диффузное альвеолярное повреждение наблюдалось в подавляющем большинстве случаев во всех группах, отмечается некоторое увеличение частоты встречаемости признаков ДАП. Встречаемость тромбоваскулитов и альвеолитов снизилась. Бактериальная пневмония в 2021 г встречалась чаще, чем в 2020 г. Данные изменения могут быть обусловлены как особенностями

отдельных штаммов, так и совершенствованием методов лечения коронавирусной инфекции. Для полноценного понимания пато- и морфогенеза необходимы дальнейшие исследования.

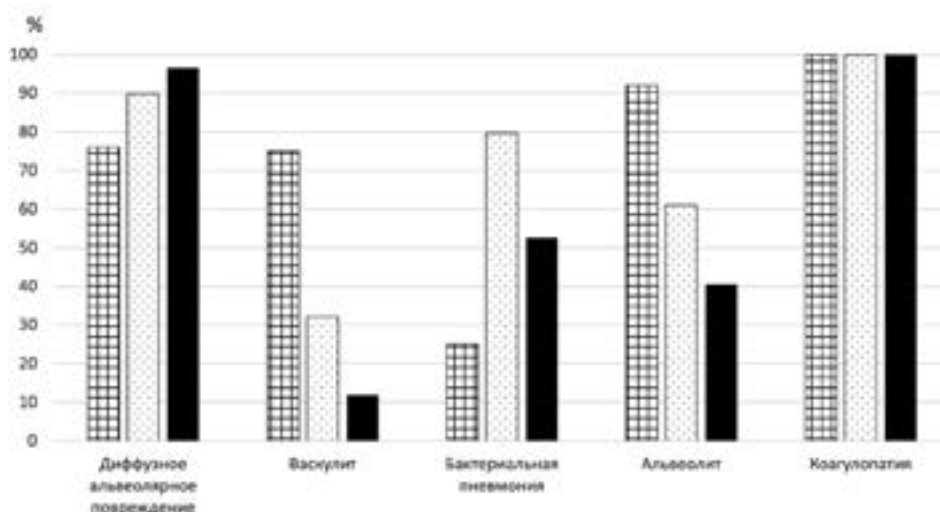


Рисунок 1. Частота встречаемости различных вариантов поражения легких у умерших 1 волны, весны и осени 2021 года.
Клетчатая заливка – у умерших в 1 волну, точечная – у умерших весной 2021 г, сплошная – у умерших осенью 2021 года

Литература

1. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
3. Коган Е., Демур С., Березовский Ю., Эргешов А., Голухова Е., Рыбка М., Шигеев С. Формы-фазы патологических изменений в легких при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник ЦНИИТ. 2020. № 4. С.49-63.

Иванов А.А.^{1,2}, Лушникова Е.Л.², Бакарев М.А.², Авдалян А.М.³

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ HSP70 В КЛЕТКАХ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

¹ КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул;

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск;

³ ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Москва.

Клинико-морфологическая неоднородность папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), а также трудности прогнозирования случаев с агрессивным течением опухолевого процесса делают актуальным поиск дополнительных молекулярных критериев для определения индивидуального прогноза и оптимальной тактики лечения. Одним из потенциальных биомаркеров является белок теплового шока HSP70 – участник сложной сети онкоассоциированных факторов, играющих важную роль в механизмах выживания опухолевых клеток, формировании резистентности к терапии [1]. В условиях клеточного стресса (гипертермия, гипоксия, онкогенез и др.) происходит индукция экспрессии HSP70 и его транслокация в ядро/ядрышки при помощи специфического пере-

носчика [2]. Сложность интерпретации локализации данного белка в клетке может быть одной из причин наличия противоречивых данных о прогностической значимости экспрессии HSP70 [3], несмотря на то что ее усиление характерно для большинства злокачественных новообразований [4]. В настоящем исследовании проведен анализ характера экспрессии HSP70 в клетках ПРЩЖ во взаимосвязи с некоторыми клинико-морфологическими и молекулярными параметрами, а также оценка роли данного фактора в прогнозе 10-летней специфической выживаемости.

Цель исследования. Оценить значение характера экспрессии HSP70 в прогнозе послеоперационной выживаемости при ПРЩЖ.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования и лечения 89 пациентов с ПРЩЖ. С 2003 по 2015 г. в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» был обследован и прооперирован 3101 пациент с ПРЩЖ, клинические данные по которым вносились в общую базу и дополнялись информацией об исходах из канцер-регистра. К моменту завершения набора и ретроспективного анализа материала 35 (1,1%) пациентов из этого массива наблюдений умерли по причине прогрессирования ПРЩЖ. Для каждого из них в качестве контроля случайным образом выбрано по три пациента общей когорты, живых на момент завершения 10-летнего срока послеоперационного наблюдения. После оценки качества морфологического материала и отсеивания сформирована окончательная выборка для исследования, которая включала в себя 25 случаев с летальным исходом по основному заболеванию и 64 контрольных наблюдения. Все этапы ИГХ-окрашивания проводили в автоматическом режиме в автостейнере BenchMark XT (Ventana) и в едином аппаратном комплексе для окраски и заключения TissueTek Prisma&Film. В работе применялась система визуализации UltraView Universal DAB Detection Kit (Ventana) – полимерный комплекс с вторичными антителами, хромоген DAB. Оценку результата иммуногистохимического исследования проводили согласно общепринятым методикам и рекомендациям производителя.

Результаты. При проведении иммуногистохимического исследования с антителом HSP70 (клон W27) в образцах ПРЩЖ выявлены различные типы реакции: цитоплазматическая (41% случаев), смешанная (39%), ядерная (9%), ядрышковая (4%) и ядерно-ядрышковая (7%). Статистическая обработка полученных данных показала отсутствие достоверных различий в опухолях с ядерной, ядерно-ядрышковой, ядрышковой экспрессией по сравниваемым параметрам, поэтому было принято решение объединить эти группы в одну («ядерная экспрессия»). Поскольку основные тенденции и отличия были связаны именно с этим типом, последующие сопоставления проводили с разделением характера экспрессии HSP70 на две категории – «цитоплазматическая/смешанная» и «ядерная».

Для наблюдений с ядерной экспрессией характерны более высокие показатели медианного размера опухоли (1,8 см против 1,1 см, $p = 0,023$), а также среднего возраста пациентов ($63,2 \pm 10,6$ против $47,1 \pm 12,7$ лет, $p < 0,001$). Ядерная экспрессия HSP70 чаще наблюдалась (36%) в старшей возрастной группе (≥ 45 лет для мужчин и 50 лет для женщин) и у пациентов с III–IV стадией ПРЩЖ (34%) – в сравнении с наблюдениями более молодого возраста и I–II стадиями (2 и 11% случаев, $p < 0,001$ и $p = 0,011$ соответственно). При однофакторном анализе установлена сильная взаимосвязь между характером экспрессии HSP70 и прогнозом заболевания: ядерная экспрессия была зафиксирована в 56% наблюдений с летальным исходом и только в 5% контрольных случаев ($p < 0,001$, V Крамера 0,584, ОШ = 25,0).

Для того чтобы оценить относительную значимость характера экспрессии HSP70 в прогнозе послеоперационной выживаемости при ПРЩЖ с учетом комплекса других факторов, мы включили данный признак в регрессионную модель вместе с рядом клинико-морфологических и молекулярно-биологических параметров, которые были исследованы у данных пациентов ранее и продемонстрировали значимую связь с прогнозируемым исходом по данным однофакторного анализа. Всего для введения в уравнение логистической регрессии были отобраны 11 признаков (в порядке убывания χ^2 Вальда): характер экспрессии HSP70, стадия заболевания, размер опухолевого узла, возраст, индекс Ki-67, статус экспрессии bcl2, инвазия в капсулу щитовидной железы, копияность гена HER2/Neu, солидный гистологический вариант ПРЩЖ, уровень экспрессии p53, пол. По результатам анализа характер экспрессии HSP70 вошел в число наиболее значимых независимых предикторов послеоперационной выживаемости при ПРЩЖ (наряду с инвазией опухоли в капсулу щитовидной железы, индексом Ki-67 и возрастом пациента), продемонстрировав максимальное значение скорректированного показателя ОШ (70,6; 95% ДИ 4,0–1235,3; $p = 0,004$).

Заключение. Характер экспрессии HSP70 в клетках опухоли значимо взаимосвязан с 10-летней специфической выживаемостью при ПРЩЖ: при ядерной локализации прогноз статистически значимо хуже, чем при смешанном и цитоплазматическом типах реакции. По данным многофакторного анализа, ядерная локализация HSP70 является независимым предиктором неблагоприятного исхода при ПРЩЖ.

Литература

1. Sherman M.Y., Gabai V.L. Hsp70 in cancer: back to the future // *Oncogene*. 2015; 34 (32): 4153-4161. doi: 10.1038/onc.2014.349.
2. Kose S., Imamoto N. Nucleocytoplasmic transport under stress conditions and its role in HSP70 chaperone systems // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (9): 2953-60. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.04.022.
3. Ramp U., Mahotka C., Heikau S., Shibata T., Grimm M.O., Willers R., Gabbert H.E. Expression of heat shock protein 70 in renal cell carcinoma and its relation to tumor progression and prognosis // *Histol. Histopathol*. 2007. 22 (10): 1099-107. doi: 10.14670/HH-22.1099.
4. Murphy M.E. The HSP70 family and cancer // *Carcinogenesis*. 2013. 34 (6): 1181-1188. doi: 10.1093/carcin/bgt111.

Кабаков А.В.¹, Казаков О.В.¹, Повещенко А.Ф.¹, Колдышева Е.В.²,
Капустина В.И.², Морозов Д.В.¹, Черкас В.Н.¹

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС-САМОК WISTAR

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

² ФГБНУ ФИЦ ФТМ – Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Новосибирск

Одной из основных причин смерти женщин в мире является рак молочной железы. К основным факторам влияющих на риск развития рака молочной железы относятся гормональный статус женщины, образ жизни и окружающая среда (1). В патологической анатомии, клеточной биологии, патофизиологии и экспериментальной терапии для проведения научных исследований на животных, ученые часто используют в экспериментах различные химические вещества для индуцирования злокачественных новообразований различных локализаций. Одним из множества химических веществ способных вызвать развитие опухолей является *N*-метил-*N*-нитрозомочевина (НМН). *N*-метил-*N*-нитрозомочевина относится к анкилирующим агентам, при введении которого в организм лабораторного животного развиваются опухоли, в том числе и рак молочной железы (2). Создание в эксперименте индуцированных злокачественных новообразований необходимо для разработки новых методов диагностики и экспериментальной терапии, с учетом фенотипической характеристики клеток опухолей, в том числе и при раке молочной железы, так как определение иммуногистохимического фенотипа РМЖ влияет на выбор терапии (3).

Материал и методы. Экспериментальная работа выполнена на 80 крысах-самках Wistar с массой 220 -250 грамм. Крысы-самки были разделены на 2 группы: 1-я группа – интактные особи (n=10), 2-я группа – животные, которым индуцировали РМЖ (n=70). Индукция опухоли выполнялась на крысах-самках Wistar в возрасте 3-х месяцев, путем введения *N*-метил-*N*-нитрозомочевины по методике (4). Из эксперимента животных выводили через 6 месяцев, под наркозом (40 мг/кг нембутала, внутривенно; Sigma-Aldrich, США) удаляли опухолевую ткань, фиксировали в 10-процентном забуференном растворе формалина, заливку в парафин производили по стандартной методике (5). В тканях опухоли иммуногистохимически исследовали уровни экспрессии рецепторов к эстрогену альфа (ER), прогестерону (PgR), эпидермальному фактору роста человека (Her-2/neu) и уровень пролиферативного потенциала опухолевых клеток (Ki-67) на автоматической платформе Autostainer Link48.

Результаты исследования. В 90% случаев у крыс-самок Wistar введение *N*-метил-*N*-нитрозомочевины приводило к развитию опухоли молочной железы, которая при гистологическом исследовании была верифицирована как умеренно дифференцированный инфильтративный протоковый рак с предраковыми изменениями в краевых зонах и внутрипротоковой пролиферацией. Иммуногистохимическое исследование не выявило экспрессию рецепторов к эстрогену на клетках аденокарциномы. В тоже время, в 66,6% случаев клетки аденокарциномы экспрессировали рецептор к прогестерону. Не выявлено наличие на клеточной мембране аденокарциномы рецеп-

торов к Her-2/neu. Кроме этого, оценка пролиферативной активности клеток аденокарциномы, индуцированной внутримаммарным введением НМН, выявило наличие экспрессии Ki-67 в 45% случаев.

Таким образом, на основании уровня экспрессии рецепторов к эстрогену альфа, прогестерону, ростовому фактору и уровню пролиферативного потенциала клеток аденокарциномы установлен люминальный В тип рака молочной железы по аналогии с типами рака молочной железы человека.

Литература

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J Clin. 2015; 65:87–108. doi:10.3322/caac.21262.
2. Dongcheng G., Jianhua L., Jingping Y. et al. Intraductal administration of N-methyl-N-nitrosourea as a novel rodent mammary tumor model. Ann. Transl. Med. 2021 Apr; 9(7):576. doi:10.21037/atm-21-1540.
3. Kathryn P., Sarah E. Breast cancer treatment // Am Fam Physician. 2021. Aug 1; 104(2):171-178.
4. Чочиева, А.Р. Изучение химиопрофилактической активности порошка брокколи на возникновение опухолей молочной железы, индуцированных у крыс НМН. Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 172–173.
5. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Кабаков А.В., Коненков В.И.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ ПЕРЕДНИХ СРЕДОСТЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ С ЦИТОКИНАМИ ЛИМФЫ У КРЫС С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
Новосибирск, РФ

Цитокины продуцируемые как лимфоидными, так и опухолевыми клетками оказывают влияние на множество различных клеток-мишеней, являются важными маркерами опухолевого роста. Взаимосвязь структуры отделенных от первичного опухолевого узла лимфатических узлов с концентрацией цитокинов в лимфе может иметь определенное значение для разработки оптимальных методов лечения рака молочной железы (РМЖ), направленных на усиление иммунных механизмов противоопухолевой защиты, для предотвращения послеоперационного рецидивирования и метастазирования, которое происходит, преимущественно, лимфогенно [1, 2].

Цель исследования – выявить взаимосвязи концентрации цитокинов лимфы с морфологическими параметрами структурных зон передних средостенных лимфатических узлов у крыс с химически-индуцированным РМЖ.

Материалы и методы. Животные (40 самок крыс Вистар) были разделены на контрольную (интактную) группу и группу РМЖ без лечения. РМЖ индуцировали инъекцией N-метил-N-нитрозомочевина (МНУ) 5 раз с интервалом 7 дней подкожно в область 2-й молочной железы с правой стороны. Крыс выводили из эксперимента через 6,5 месяцев после индукции РМЖ под наркозом. Лимфу брали из цистерны грудного лимфатического протока. Передние средостенные (паратимические) лимфатические узлы, являющиеся регионарными для тимуса, брали для гистологического исследования и изучали в окулярной тестовой системе при увеличении 32, 400 и 1000 раз. Концентрацию 24 цитокинов в лимфе оценивали методом проточной флуориметрии с использованием анализа 24-Plex Cytokines Pro Rat (Bio-Rad, США). Ранжирование Спирмена (r) было сделано для оценки корреляции.

При РМЖ выявлена положительная взаимосвязь количества митотически делящихся клеток в герминативных центрах с IL -5, GRO/KC и MIP-1 α (см. табл.). Цитокин IL-5 продуцируется Th2 и стимулирует пролиферацию и дифференцировку активированных В-клеток. Взаимосвязь в герминативных центрах иммунобластов (количество которых увеличено на 71%) с хемокинами MCP-1 и GRO/KC, определяющими хемотаксис иммунокомпетентных клеток может, свидетельствовать о сохранении активности местного иммунного ответа. На это также может указывать корреляция количества незрелых плазматических клеток в мозговых тяжах и мозговых

синусах с IL-7, который является ключевым цитокином регулирующим гомеостаз наивных Т-клеток и Т-клеток памяти [2]. О влиянии РМЖ на местный иммунный ответ также указывают корреляции хемокина MIP-1 α с увеличенным количеством митотически делящихся клеток в герминативных центрах и MIP-1 α с малыми лимфоцитами (количество которых уменьшено на 32%) в мозговых синусах лимфатических узлов. Взаимосвязь MIP-1 α с малыми лимфоцитами может быть обусловлена их миграцией из передних средостенных лимфатических узлов. MIP-1 α важен для активации Т-клеток, поскольку усиливает их пролиферацию, а также секрецию IL-2. Кроме того, мезенхимальные стволовые клетки также продуцируют IL-6, который индуцирует миграцию и инвазию клеток РМЖ [3]. Взаимосвязь малых лимфоцитов Т-зависимой зоны с IL-6 может служить одним из факторов роста и прогрессирования РМЖ. О влиянии РМЖ на местный иммунный ответ могут также указывать структурные преобразования в передних средостенных лимфатических узлах: выявлены активация пролиферации в герминативных центрах; увеличение количества незрелых плазматических клеток в 2,4 раза в мозговых тяжах и зрелых плазматических клеток на 34% – в мозговых синусах; обнаружено увеличение количества макрофагов во всех исследованных структурно-функциональных зонах, отмечается синусный гистиоцитоз. Выявленные взаимосвязи IL-2 с иммунобластами в мозговых синусах лимфатических узлов могут свидетельствовать о реализации механизмов иммунного ответа направленных на противоопухолевую защиту [4]. В паракортикальной зоне, играющей ключевую роль в противоопухолевом иммунном ответе увеличено количество малых лимфоцитов в 2 раза, макрофагов – в 4,8 раза, выявлена положительная корреляция количества малых лимфоцитов с IL-6 и M-CSF. В мозговых синусах выявлена взаимосвязь тучных клеток, как факторов, способствующих гомеостазу в иммунной системе с IL-10 и IL-12, что также может указывать на важную роль этих цитокинов в противоопухолевом иммунитете.

Таблица

Положительные связи клеток структурно-функциональных зон паратимических лимфатических узлов с цитокинами лимфы крыс с РМЖ при $p < 0,05$. Приведен коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r)

Группы	Клетки	IL-2	IL-5	IL-6	IL-7	IL-10	IL-12	IL-13	GRO/KC	IFN γ	M-CSF	MIP-1 α	TNF- α	MCP-1
Герминативные центры вторичных лимфоидных узлов														
Инт	М	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.95	–	–	–
	МФ	–	–	–	–	–	–	0.89	–	–	–	–	–	–
РМЖ	ИМ	–	–	–	–	–	–	–	0.95	–	–	–	–	0.95
	М	–	0.89	–	–	–	–	–	0.89	–	–	0.89	–	–
Паракортикальная зона														
РМЖ	МЛ	–	–	0.9	–	–	–	–	–	–	0.9	–	–	–
Мозговые тяжи														
Инт	НФ	0.89	–	–	0.89	0.89	–	–	–	–	–	–	–	–
РМЖ	НП	–	–	–	0.9	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	РК	0.89	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Мозговые синусы														
Инт	МФ	–	–	–	–	–	0.95	–	0.95	–	–	–	–	–
	ТК	–	–	–	–	–	0.9	–	–	0.89	–	–	–	–
	СЛ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.98	–	–	–
	НП	–	0.89	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.89	0.89
	ЗПл	–	0.9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
РМЖ	ИМ	0.95	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	СЛ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.98	–	–	–
	МЛ	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.9	–	–
	НП	–	–	–	0.9	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	ТК	–	–	–	–	0.89	0.89	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. $p < 0,05$. ИМ – иммунобласты, СЛ – средние лимфоциты, МЛ – малые лимфоциты, М – митозы, РК – ретикулярные клетки, МФ – макрофаги, НП – незрелые плазмциты, ЗПл – зрелые плазмциты, НФ – нейтрофилы, ТК – тучные клетки.

Таким образом, взаимосвязи цитокинов лимфы с морфологическими преобразованиями в передних средостенных лимфатических узлах при экспериментальном РМЖ, выявило ряд закономерностей, которые могут быть обусловлены местным иммунным ответом в лимфатических узлах направленным на повышенную активность противоопухолевого иммунитета.

Литература

1. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт. 2012. 1104с.,
2. Harrel M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis // Am. J. Pathol. 2007. 170 (2): 774-786.
3. Molloy A. P., Martin F. T., Dwyer R. M., Griffin T. P., Murphy M., Barry F. P., O'Brien. T., Kerin M. J. Mesenchymal stem cell secretion of chemokines during differentiation into osteoblasts, and their potential role in mediating interactions with breast cancer cells // Int J Cancer. 2009. 124 (2): 326-332.
4. Boyman O. Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system // Nat Rev Immunol. 2012. 12 (3): 180-190.

Казачков Е.Л.¹, Ильина Т.Е.^{1,2}, Сергийко С.В.^{1,2}

ПОЛИМОРФИЗМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА КАК СТРУКТУРНАЯ ОСНОВА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия
- ² Государственное автономное учреждение здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени, Городская клиническая больница №1, Челябинск, Россия

Актуальность. Фолликулярная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (ФОНЗП) – это новообразование щитовидной железы из высокодифференцированных клеток фолликулярного происхождения, обязательно инкапсулированное или четко очерченное, с *отсутствием* изменения ядер папиллярного типа, но с *наличием* сомнительных признаков капсулярной и сосудистой инвазии [1]. При окраске материала гематоксилином и эозином даже установление сомнительных признаков инвазии может быть ассоциировано с рядом трудностей. Согласно действующим клиническим рекомендациям [2], дооперационная морфологическая диагностики крайне затруднена, так как выявление признаков сомнительной инвазии возможно только при исследовании узла целиком, удаленного оперативным способом в пределах здоровых тканей. Вместе с тем примерно в 80% случаев можно было бы ограничиться динамическим наблюдением за больным без хирургического вмешательства. Поэтому разработка путей совершенствования структурной диагностики ФОНЗП с установлением потенциала злокачественности опухоли на дооперационном этапе безусловно является актуальной. В качестве возможных предикторов условной злокачественности опухолей этой группы в литературе упоминают определение мутации ряда генов (BRAF V600E, транслокация RET-PTC1 в гене RET и пр.), а также уровня экспрессии некоторых микро-РНК [3].

Цель исследования – дать на операционном материале морфологическую характеристику фолликулярных опухолей щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала с оценкой молекулярно-генетических и морфометрических критериев прогноза их условной доброкачественности или злокачественности.

Материалы и методы. В тиреоидном центре ГАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска в 2018 г. ретроспективно прооперировано 1097 пациентов с различной патологией щитовидной железы. Из них при гистологическом исследо-

вании с использованием регламентированных критериев диагностики [1] в 27 случаях диагностирована ФОНЗП, что составило 2,6% от общего числа оперированных. Среди лиц мужского пола ФОНЗП встретилась в 7,4%, среди пациенток – в 92,6%, соотношение мужчин и женщин в анализируемой группе составило 2:25, а их средний возраст – $51,9 \pm 13,3$ лет.

Для изучения уровня микро-РНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на основании литературных данных [4] нами был выбран ряд микро-РНК (miR-144, miR-145, miR-146b3, miR-155b3, miR-183, miR-199b2, miR-221b2, miR-31b3, miR-375b4, miR-451b2, miR-551b2, miR-7b2, miR-21/125b), позволяющий дифференцировать условную доброкачественность либо злокачественность ФОНЗП. Изучение профиля микроРНК методом ПЦР в режиме реального времени выполняли на базе ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН г. Новосибирска. В зависимости от уровня идентифицированных в ткани опухоли микроРНК сформированы две группы исследования: 1-я группа – условно доброкачественные ФОНЗП и условно злокачественные ФОНЗП опухоли.

На следующем этапе вычисляли ряд морфометрических показателей в опухоли (площадь и периметр ядра/клетки, наибольший и наименьший размер ядра/клетки и пр.) с помощью автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (USA) [5] в сравниваемых группах. Подсчет каждого параметра производился на 200 клеток. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (оценка нормальности распределения посредством критерия Колмогорова-Смирнова, расчет для количественных величин средних значений, сравнение двух несвязанных групп с нормальным распределением посредством критерия U-Манна-Уитни, для выявления взаимосвязи признаков вычислялся коэффициент корреляции Спирмена).

Полученные результаты. На основе повышенной или пониженной относительной экспрессии определённого профиля микро-РНК в клетках опухоли все наблюдения ФОНЗП разделены на 2 группы. Так как в общедоступной литературе аналогов нашего исследования обнаружить не удалось, эти группы были обозначены как условно доброкачественные (1-я группа, 14 наблюдений; 51,9%) и условно злокачественные (2-я группа, 13 наблюдений; 48,1%). Оказалось, что из всех исследованных морфометрических показателей статически значимые различия были выявлены лишь между средними значениями ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках ФОНЗП. Данное значение составило 0,41 [0,39; 0,44] в клетках опухолей 1-й группы и 0,34 [0,31; 0,39] – 2-й группы (критерий U-Манна-Уитни $p=0,03$; коэффициент корреляции Спирмена $r=0,03$).

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, можно заключить, что меньшее значение ядерно-цитоплазматического соотношения указывает на риск злокачественной трансформации ФОНЗП. Полученные данные расходятся с некоторыми положениями общего учения об опухолевом росте, но это может быть обусловлено разной функциональной активностью условно доброкачественных и условно злокачественных новообразований либо связано с небольшим количеством наблюдений в анализируемых группах. Полагаем, что целесообразен поиск дополнительных морфометрических предиктивных критериев, которые помогут уточнить потенциал злокачественности ФОНЗП и, идентифицированные в комплексе, позволят избежать проведения дорогостоящего молекулярно-генетического исследования. С другой стороны, при обнаружении на дооперационном этапе в трепанобиоптате щитовидной железы структурных диагностических критериев прогноза условно доброкачественного течения опухолевого процесса появится возможность обоснованно отказаться от хирургического вмешательства в пользу динамического наблюдения за пациентом.

Литература

1. Lloyd R V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода: Клинические рекомендации; 2020.
3. Сердюкова О.С., Титов С.Е., Малахина Е.С., Рымар О.Д. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018; 14(3): 140-148.
4. Nikiforova M. N., Chiosea S. I., Nikiforov Y. E. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors // Endocrine Pathology. 2009; 20(2): 85–91.
5. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis // Scientific reports. 2017; 7: 16878.

Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Новикова В.П.,
Федотова Е.П., Давыдова З.В., Миличева Ф.Ю.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДУОДЕНИТА ПРИ БОЛЕЗНИ УИППЛА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Актуальность: болезнь Уиппла (БУ) редкое хроническое системное заболевание инфекционного генеза, вызванное бактерией *Tropheryma whippelii*. При отсутствии лечения болезнь прогрессирует и ведет к летальному исходу [1]. Первое описание заболевания в 1907 г. американским патологом Дж. Х. Уипплом, который при аутопсии обнаружил у скончавшегося пациента мезентериальную лимфаденопатию и отложение липидов в кишечной стенке [4]. Это позволило предположить, что основу болезни составляет кишечная липодистрофия. Но позднее была доказана инфекционная природа болезни, а в 1992 году с помощью метода ПЦР была выявлена ДНК возбудителя. Возбудителем болезни Уиппла выступают патогены *Tropheryma whippelii* – представители класса Actinobacteria, семейство Cellulomonadaceae, род *Tropheryma*, грамположительная палочка, имеет редуцированный геном (927кб), ауксотроф [3]. Почти не культивируется на питательных средах. Заражение происходит фекально-оральным путем (бактерии были обнаружены в почве и сточных водах). Чаще всего бактерия попадает в организм человека в детском возрасте и длительно не вызывает клинических проявлений. Болезнь Уиппла не передается от человека к человеку, хотя человек может выступать носителем. У некоторых людей имеется генетическая предрасположенность, иногда встречаются семейные случаи заболевания [2]. Частота встречаемости в России составляет 1:2000000 населения. Чаще всего БУ страдают мужчины 50-60 лет, европеоидной расы. *Tropheryma whippelii* проникает сквозь слизистую оболочку тонкого кишечника и достигает собственной пластинки, где поглощается интестинальными макрофагами. Они продуцируют IL-10, который активирует иммунный ответ по гуморальному Т-клеточному типу (активируются Т-хелперы 2 типа). Новые макрофаги также поглощают бактерии, продуцируют IL-16 и подвергаются апоптозу. Разрушение приводит к диссеминации возбудителя в подслизистом слое. Продуцируемые IL-16 способствует созреванию дендритных клеток. Последние вызывают иммунологическую толерантность к *Tropheryma whippelii*. Миграция инфицированных дендритных клеток и лимфоцитов ведет к распространению бактерии по лимфатической системе. Длительное выделение цитокинов приводит к хроническому воспалению и развитию аутоаллергических реакций как из-за антигенной мимикрии разрушенных бактерий и тканей организма, так и в связи с неспецифическим повреждением последних воспалительной реакцией. Мультисистемный характер поражения определяет разнообразие клинических проявлений. В течение заболевания выделяют следующие стадии: 1. внекишечных проявлений (поражение суставов, лихорадка); 2. дисфункции кишечника (мальабсорбция с прогрессирующим похуданием и тяжелыми метаболическими проявлениями); 3. системных проявлений (поражение нервной, сердечно-сосудистой системы, явления полисерозита) [3]. Вследствие многообразия клинической картины, отсутствия специфических патогномичных синдромов диагностика болезни Уиппла затруднена. Основным методом диагностики является морфологическое исследование.

Цель исследования: описать морфологические изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки при болезни Уиппла на собственном наблюдении.

Материалы и методы: ретроспективный анализ медицинской карты амбулаторного больного, протоколов видеогастродуоденоскопии (ВГДС), гистологических препаратов биоптатов двенадцатиперстной кишки, окрашенных гематоксилином и эозином, реакцией ШИК (PAS-реакция); по Цилю-Нильсену.

Результаты: мужчина 49 лет, считает себя больным около 4 лет, обратился с жалобами на слабость, субфебрильную температуру, боли в суставах, судороги ног, диарею до 3-4 раз в сутки, похудание на 10 кг за 1 год. При видеогастродуоденоскопии в двенадцатиперстной кишке выявлено резкое снижение высоты ворсинок с формированием безворсинчатых зон, сохранные ворсинки неоднородные по длине и толщине, выявлен лимфостаз, многочисленные возвышающиеся образования светло-желтого цвета (бляшки). Для уточнения характера дуоденопатии и исключения целиакии была выполнена биопсия. При гистологическом исследовании биоптатов, маркированных как из залуковичных отделов (4 биоптата) и из луковицы двенадцатиперстной кишки (2 биоптата) отмечаются однотипные изменения – резко выраженное очаговое мультифокальное нарушение архитектоники слизистой оболочки кишки с утолщением слизистой оболочки ($932,2 \pm 51,2$ мкм) и деформацией ворсинок с формированием крупных булавовидных структур, углублением крипт ($372,3 \pm 2,5$ мкм). В собственной

пластинке слизистой оболочки отмечается резко выраженное расширение лимфатических щелей с формированием близко расположенных друг к другу кист, обильная плотная макрофагальная инфильтрация с наличием в цитоплазме макрофагов эозинофильных пенистых масс, небольшое количество нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и плазмочитов, диффузно располагающихся между макрофагами. Количество бокаловидных и клеток Панета снижено, эпителиоциты уплощены ($24,1 \pm 0,3$ мкм), на вершинах ворсинок местами десквамированы. Количество внутриэпителиальных лимфоцитов не увеличено (10 ± 1 на 100 энтероцитов). Подобная морфологическая реакция может наблюдаться при коринебактериозе, саркоидозе, гистоплазмозе, туберкулезе. Дифференциально-диагностическое значение имеет реакции ШИК, при постановке которой в данном случае выявлено интенсивное малиново-красное окрашивание крупных макрофагов, окраска по Цилю-Нильсену дала отрицательный результат.

Выводы: у мужчины 46 лет с внекишечными (суставными) и кишечными проявлениями болезни Уиппла выявлены изменения в двенадцатиперстной кишке, визуализированные на этапе ВГДС с выраженными проявлениями лимфостаза и отложений липидов и подтвержденные при гистологическом исследовании с обилием ШИК- положительных макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки, кистозной трансформацией лимфатических щелей с булавовидной деформацией ворсинок. Реакция других клеток воспалительного ряда была выражена слабо, гиперемия отсутствовала, что возможно обусловлено сформированной иммунологической толерантностью к возбудителю.

Литература

1. Куприянова Н.Н., Бердников Р.Б., Бозров Р.М. Болезнь Уиппла: обзор литературы и клиническое наблюдение // РМЖ. 2018.1 (II). 85-92.
2. Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Павлов В. К. Диагностика и лечение болезни Уиппла // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 123–127.
3. Thomas Marth, Verena Moos, Christian Müller, Federico Biagi, Thomas Schneider Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease // The Lancet Infectious Diseases. 2015. 5. 1-10.
4. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissues // Bull. John. Hopk. Hosp. 1907. Vol. 18: 382-391.

Каплин А.Н.¹, Павлова Т.В.², Бондарев В.П.³,
Павлова Л.А.², Каплина К.Р.⁴, Варавин О.В.²

ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ПЛОДА ПРИ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

²ФГАОУ ВО НИУ БелГУ, Белгород

³ОБУЗ «Областное патологоанатомическое бюро», Курск

⁴ОБУЗ «Курская городская больница №6», Курск

Актуальность. Пандемический характер распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 стал настоящим вызовом для мирового медицинского сообщества. На начало 2022 года было зарегистрировано около 400 млн. подтвержденных случаев заболевания COVID-19, из которых более чем 5,5 млн. закончились летальным исходом [1,2]. Беременные, роженицы, родильницы, а также новорожденные представляют особую группу риска по развитию данного заболевания, что вызывает особый интерес как для клиницистов, так и для морфологов [3]. В связи с этим авторами была предпринята попытка анализа влияния инфицирования матери на различных сроках беременности на перинатальные исходы. Также в ходе работы были выявлены наиболее характерные для COVID-19 патоморфологические особенности последа, изменения в организме плода и новорожденного в случаях антенатальной гибели.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 174 последа, обработка и описание которых проводились согласно стандартным методикам. Были выделены 2 группы: плаценты при благоприятном исходе беременности ($n=86$) и плаценты при антенатальной гибели плода ($n=11$). Статистическая обработка материала проводилась в программе Statistica 11.2. Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка, для оценки различий между группами применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Также были изучены все случаи антенатальной и поздней неонатальной гибели плода (новорожденного) у беременных, перенесших во время гестации новую коронавирусную инфекцию (10 случаев). Патологоанатомическое исследование проводилось в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 06.06.2013 N 354Н. «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».

Результаты и обсуждение. В первую очередь, нами было отмечено повышение риска развития самопроизвольного аборта при инфицировании беременных вирусом SARS-CoV-2 в первом триместре. Так, темп роста числа самопроизвольных абортов в Курской области в 2021 году составил 79,7% (115 случаев против 64 случаев в 2020 году). Данный факт может свидетельствовать в том числе и о негативном влиянии на механизмы плацентации, приводящим к критическим нарушениям в системе мать-плацента-плод.

Поражение плацент в случаях благоприятных исходов беременности характеризовались различными признаками, а также сочетанием признаков как материнской, так и фетальной мальперфузии, отмеченные также авторами большинства работ, посвященных данной теме. Наиболее часто определялись децидуальная артериопатия (44,18%), дефицит терминальных ворсин (50%), отложение фибрина в межворсинчатых пространствах (51,16%), особенно выраженный в случаях с пролонгированным течением заболевания, отечность ворсин различной степени выраженности (53,49%). Реже встречались хорангиоз, дисморфизм ворсин, воспалительные изменения.

Характерной особенностью плацент второй группы явился дисхроноз развития ворсинчатого дерева с увеличением числа промежуточных ворсин и компенсаторной гиперваскуляризацией терминальных ворсин (63,63%). Следует отметить, что достоверного увеличения частоты встречаемости признаков нарушенного кровообращения во второй группе по сравнению с первой не наблюдалось ($p<0,05$).

Уменьшение количества синцитиальных узелков, вплоть до полного их отсутствия, не наблюдавшиеся в плацентах первой группы, встречались в 54,54%. Обращали на себя внимание также обширные поля терминальных ворсин с истончением синцитиальной выстилки, окруженные большим количеством фибрина («лысые ворсины»). Описанная гистопатологическая картина плацентарной ткани в случаях антенатальной гибели плода, позволяет поставить вопрос о наличии COVID-19-ассоциированной плакопатии.

Антенатальная гибель плода, инфицирование матерей которых вирусом SARS-CoV-2 регистрировалось в III триместре, происходила по причине антенатальной гипоксии плода вследствие развития острой фетоплацентарной недостаточности. При аутопсических исследованиях плодов наблюдалась характерная патоморфологическая картина в виде множественных очаговых субплевральных и субэпикардальных кровоизлияний, множественных субкапсулярных кровоизлияния вилочковой железы, мацерации, эпидермолиза кожных покровов, явлений аутолиза.

Пороки развития соединительной ткани наблюдались у плодов, в случаях инфицирования матерей во II триместре беременности. У одного плода наблюдалось сочетание хейлосхизиса, аплазии носовых костей и полидактилии, у двоих – поражение клапанного аппарата сердца в виде тотального полиповидного фиброэластома. Подобные изменения створок клапанов сердца в случаях антенатальной гибели плодов не были зарегистрированы ранее ни при одной известной патологии вирусного генеза.

Что касается возможности внутриутробной передачи вируса SARS-CoV-2, нами был выявлен один случай инфицирования плода, подтвержденный посмертным ПЦР-исследованием фрагментов ткани легкого и селезенки (во фрагментах трахеи вирусного РНК не обнаружено). При этом при аутопсическом исследовании данного плода были выявлены признаки нарушения системы гемостаза: пристеночные организованные тромбы правого предсердия и желудочка сердца; тромбоз сагиттального и правого поперечного синусов твердой мозговой оболочки, субарахноидальных вен, нижней полой вены.

Заключение. Таким образом, инфицирование беременных вирусом SARS-CoV-2, несомненно, является фактором риска развития неблагоприятных исходов. В первом триместре таковым является самопроизвольный аборт, а во втором и третьем – антенатальная, а в некоторых случаях и неонатальная, гибель плода.

Литература

1. Щеголев, А.И. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.Н. Серов // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – №12. – С. 44-52. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>
2. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151921>.

3. Yu N., Li W., Kang Q., Xiong Z., Wang S., Lin X. et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 559-64. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).

4. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Jul 1;144(7):799-805. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA.

Каплин А.Н.¹, Павлова Т.В.²

ПРЕДГЕСТАЦИОННЫЙ И ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ПРЕДИКТОР СМЕРТИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

¹ ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

² ФГАОУ ВО НИУ БелГУ, Белгород

Актуальность. Предгестационный сахарный диабет (СД 1 типа, СД 2 типа и другие типы СД, выявленные до беременности) и гестационный сахарный диабет (ГСД) являются одними из наиболее неблагоприятных видов экстрагенитальной патологии, как для матери, так и для ребенка [1,2]. Беременность, осложненная нарушениями углеводного обмена, относится к группе высокого риска ранних репродуктивных потерь, акушерских осложнений и врожденных пороков развития плода. По некоторым данным, диабетическая эмбриопатия проявляется у 75% детей, рожденных от матерей нарушениями углеводного обмена [3,4].

Цель исследования: изучение структуры первоначальных и непосредственных причин смерти детей, рожденных от матерей с предгестационным и гестационным нарушением углеводного обмена.

Материалы и методы. Исследование включает анализ 18 протоколов патологоанатомических исследований умерших детей, рожденных от матерей с СД I, II типа и ГСД по данным ОБУЗ «Областного патологоанатомического бюро» г. Курска в 2020-2021 году. Распределение возрастного состава умерших: ранний неонатальный период – 7 случаев, поздний неонатальный период – 8 случаев, грудной возраст – 3 случая. В акушерском анамнезе женщин отягощающим фактором является только СД I, II типа и ГСД.

Результаты и обсуждение. При изучении анамнеза установлено, что большинство новорожденных (88,8%) от преждевременных родов (ПР), из них очень ранние ПР – 56,3%. У 83,3% новорожденных выявлена внутриутробная инфекция (ВУИ), однако первоначальной причиной смерти ВУИ является только в 33,3% случаев. Другими первоначальными причинами смерти являются: внутрижелудочковое кровоизлияние (22,2%), аспирация околоплодными водами (11,1%), синдром дыхательных расстройств новорожденного (11,1%), врожденные аномалии – 11,1%, гемолитическая болезнь и ущемленная паховая грыжа по 5,6% случаев летальных исходов. Непосредственными причинами смерти новорожденных, рожденных от матерей с СД, являются респираторный дистресс-синдром новорожденных (50%), некротизирующий энтероколит и отек вещества головного мозга (по 16,7%), острая сердечная недостаточность (11,1%), внутрижелудочковое кровоизлияние (5,6%). В ряде случаев распространенные отмечались пороки развития: ВПС (транспозиция магистральных сосудов, *Situs inversus*, врожденный порок сердца в виде полного отсутствия межжелудочковой перегородки (единый желудочек сердца), дефекта межпредсердной перегородки и транспозиции аорты и легочного ствола), центральной нервной системы (анэнцефалия, причем установлено, что на ранних сроках внутриутробного развития в условиях отягощенного анамнеза матери по сахарному диабету, частые острые респираторные вирусные инфекции, бронхит в I триместре (по клиническим данным), после рождения происходило прогрессирование гидроцефалии, что привело к развитию атрофии головного мозга, на момент проведения патологоанатомического исследования, выражавшейся в полной атрофии обеих полушарий головного мозга), костно-мышечного аппарата (расщелина губы, твердого нёба).

В 3-х случаях смерти в грудном возрасте смерть зафиксирована на дому, причиной которой послужил синдром внезапной детской смерти, по анамнестическим данным выявлено наличие у матери нарушения углеводного обмена. При патологоанатомическом исследовании обнаружены очаговые кровоизлияния в зоне синоатриального узла. Исходя из клинических данных патогенез смерти может быть представлен следующим образом – наличие гестационного сахарного диабета способствует неустойчивости к гипоксии эндотелия тканей плода, эпизод гипоксии в родах, обусловленный хронической фетальной гипергликемией и гиперинсулинемией усиливающие ритм основного метаболизма и повышающие потребление кислорода тканями, что ведет к развитию гипоксического состояния, не имеющего клинических проявлений, однако запускающие механизм повреждения эндотелия приводят к кровоизлиянию в сердечной мышце, как органе функционально напряженного в момент родов. Судя по гистологическим данным объем кровоизлияния не был одномоментным, по-видимому, нарастание дистрофических изменений привело к дерегуляции сердечного ритма и фибрилляции желудочков, что и послужило причиной внезапной смерти.

Заключение. Таким образом, беременность, протекающая на фоне предгестационных форм сахарного диабета и гестационного сахарного диабета, часто сопровождается рядом серьезных осложнений со стороны плода, приводящим к преждевременным родам и последующей смерти недоношенного и новорожденного в первый год жизни.

Литература

1. Lene Ringholm, Peter Damm, et al. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management // *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(7):406-416. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3.
2. María A. Guillén-Sacoto, Beatriz B., et al. Gestational diabetes mellitus: glycemic control during pregnancy and neonatal outcomes of twin and singleton pregnancies // *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65(6):319-327. doi: 10.1016/j.endinu.2018.01.011
3. Pavlova T., Kaplin A., et al. Causes of lethal outcomes in children, born from mothers with type I diabetes Virchows // *Archiv-European Journal of Pathology*. 2020. T. 477. № S1. С. 218.
4. Сибирская Е.В., Блинникова Е.С. Сахарный диабет и беременность (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26 (6):122-130.

Карпов М.А.^{1,2}, Надеев А.П.^{1,2}, Перова О.В.¹, Клочин В.Д.², Третьякова Е.В.¹

ЭТИОЛОГИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ТРУДНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

² ФГБНУ «ФИЦ трансляционной и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск

Актуальность. В настоящее время наблюдается тенденция к снижению младенческой смертности, но инфекционные заболевания как причина перинатальной и младенческой смертности продолжают занимать значительную долю в структуре летальности в перинатальный период [1]. К перинатальным инфекциям относят внутриутробные инфекции (ВУИ), неонатальный сепсис, пневмонии, вызываемые различными возбудителями, приводящие к генерализованному поражению внутренних органов [1 – 2].

Ведущую роль среди причин неблагоприятных перинатальных исходов и патологии детского возраста занимают ВУИ [3–5]. Известно, что к ВУИ относят группу инфекционно-воспалительных заболеваний, возникающих в результате ante- или интранатального инфицирования плода, которые различны по этиологии, но сходны по клиническим проявлениям [3]. Показано, что в зависимости от гестационного возраста новорожденного изменяется структура значимых возбудителей ВУИ: чем меньше гестационный возраст, тем более возрастает роль вирусных и внутриклеточных возбудителей, особенно относящихся к группе TORCH-комплекса [1-3].

Цель исследования: провести анализ этиологической структуры перинатальных инфекционных заболеваний с использованием современных лабораторных и высокотехнологических методов исследования.

Материалы и методы. Нами были проанализированы истории болезни и протоколы патологоанатомического вскрытия 33 новорожденных, умерших в перинатальном периоде, в 2017–2021 гг. Среди умерших новорожденных было 15 мальчиков (45%) и 18 девочек. (55%). Доношенными новорожденными были 8 (24,2%), недоношенных – 25 (75,8%) умерших (среди них 14 (56%) – глубоконедоношенные, родились при сроке гестации 22 – 27 недель). Нозологическая структура была представлена генерализованными формами ВУИ – 22 случаев (66,7%), врожденной пневмонией – 8 случаев (24,2%) и неонатальным сепсисом – 3 случая (9,1%).

Все случаи внутриутробного инфицирования характеризовались морфологическими признаками инфекционного поражения последа (плацентит, виллузит, фуникулит). В 21 случае (63,6%) новорожденные умирали в первые 3-е суток после рождения. В 3-х случаях проявления инфекционных заболеваний сочетались с наличием врожденных пороков и аномалий (эмбриофетопатии). Для верификации возбудителя на аутопсийном материале использовали бактериологический (бактериологический посев), иммуногистохимический (ИГХ) и ПЦР методы. При использовании ИГХ метода применяли моноклональные антитела к токсоплазме, вирусам Herpes simplex 1 и 2 типа, краснухи, цитомегаловирусам (CMV), Эбштейн-Барр, микобактериям туберкулеза. 1). Для ПЦР-диагностики использовали более широкую панель, которая, кроме упомянутых агентов, включала исследование на наличие генетического материала *Mycoplasma hominis*, вирусов гепатитов В и С, *Candida albicans*.

Результаты и их обсуждение. В 8 случаях (24,2%) инфекционные заболевания имели характерные морфологические проявления: наличие цитомегалических клеток в органах при инфекционных заболеваниях цитомегаловирусной этиологии (ЦМВ), наличие телец Коудри в печени при генерализованной врожденной герпетической инфекции, обнаружение мицелия и псевдомицелия грибов при заболеваниях микотической этиологии, наличие токсоплазменных псевдоцист и истинных цист, вакуольная дистрофия и внутриклеточные ШИК-позитивные включения при микоплазмозе. Однако, в оставшихся 25 случаях (75,6%) патоморфологические изменения в органах имели «неспецифический» характер.

Использование бактериологического метода при посевах из аутопсийного материала позволило установить этиологию в 9 случаях (27,2%). Выявленные инфекционные агенты были представлены бактериальными возбудителями: в 1-м случае при неонатальном сепсисе был получен рост *Enterococcus faecalis*. По одному случаю в органах были обнаружены грибы рода *Candida*, *E.Coli*, проявившиеся генерализованными формами внутриутробной инфекции, реализовавшиеся в 1-е сутки после рождения, сочетавшиеся с проявлениями инфекционного поражения последа. В части наблюдений выявляли микст-инфекции, в частности, сочетание ЦМВ и кандидоза.

Однако, использование только бактериологического метода не позволило в полной мере определить этиологию ВУИ. В 68,5% случаев применение бактериологического посева давало отрицательный результат при наличии явных морфологических проявлений генерализованных и локализованных форм инфекций, что обусловлено, вероятно, их вирусной или внутриклеточной бактериальной этиологией, либо в связи с применением массивной антибиотикотерапии.

Использование дополнительно метода ПЦР-диагностики позволило верифицировать этиологию в 11 случаях инфекционных заболеваний. Так, среди инфекционных агентов были выявлены *Myc. hominis*, CMV, Herpes simplex 1 и 2 типов, COVID-19.

Однако, в 3 случаях ПЦР метод в сочетании с использованием бактериологического исследования не дал положительного результата при наличии явных морфологических проявлений, в том числе и в случаях наличия характерных проявлений инфекционного заболевания. Дополнительное применение ИГХ исследования позволило установить наличие в тканях и органах CMV, Herpes simplex 1 и 2 типа.

Таким образом, из 33 случаев удалось установить этиологию инфекционных заболеваний в 25 случаях (75,6%)

Современные методы исследования и выявления инфекционных агентов позволяют обнаружить возбудителей в различных средах. Однако, в силу разнообразия инфекционных агентов и по различным причинам (в том числе, экономическим или материально-техническим), спектр искомых возбудителей перинатальных инфекций методами ПЦР и ИГХ-исследования ограничивается «стандартным» набором для выявления возбудителей инфекций группы TORCH, и не позволяет выявить других, в том числе и редких, возбудителей перинатальных инфекций.

Выводы

1. Специфические морфологические изменения в органах, характерные для ряда перинатальных инфекционных заболеваний, были выявлены в 8 случаях (24,2%).

2. Применение дополнительных методов выявления возбудителей перинатальных инфекций (бактериологический, ИГХ, ПЦР) позволило уточнить их этиологию еще в 14 наблюдениях (42,4%).

Литература

1. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. – СПб.: ЭлбисПб, 2002. – 352с.
2. Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Клочин и др. Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 52 – 63.
3. Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Овсянко Е.В. Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 182, № 10. С. 65 – 70.
4. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. // Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2020;54(2):142-158.
5. Надеев А.А., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. – Новосибирск: Наука, 2014. – 244 с.

Карпов М.А.^{1,2}, Клочин В.Д.¹, Надеев А.П.^{1,2}, Шкурупий В.А.^{1,2}

ПРОТИВОФИБРОТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКИСЛЕННОГО ДЕКСТРАНА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Актуальность. Длительное или повторяющееся токсическое повреждение печени ведет к развитию хронического гепатоза и циррозу печени, в то время как эффективные методы профилактики и лечения цирроза печени в настоящее время отсутствуют [1,2].

Показано уменьшение фибротических осложнений при вирусном гриппе А/Н5N1, висцеральном микозе, ожогах и спаечной болезни [3] окисленного слаборазветвленного полисахарида – окисленного декстрана (ОД), однако механизм препятствования фиброзированию органов остается не ясен.

Целью исследования было изучение противofiбротической эффективности окисленного декстрана в условиях хронического токсического гепатоза и его исходе в цирроз печени у крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на 30 крысах-самцах породы Wistar, с массой тела 280–320 г. Эксперимент проводили в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и принципами гуманного обращения с лабораторными животными. Крысы были разделены на 2 группы (по 15 особей): животным 1-й группы (нелеченные) моделировали посттоксический цирроз печени, животным 2-й группы с 30-х суток начинали интраперитонеально вводить по 2 мл 5% ОД с молекулярной массой 40 кДа два раза в неделю с равными промежутками, продолжая введение ОД до 90-х суток.

Хронический гепатоз моделировали путём интраперитонеального введения 50% масляного раствора CCl_4 на оливковом масле и перорального введения 6,5% водного раствора этилового спирта. Эксперимент длился 90 суток. С 1-х суток 20-и животным интраперитонеально вводили CCl_4 с кратностью 1 раз в 4 суток. После интраперитонеального введения CCl_4 , энтерально на следующие сутки в течение 3 дней вводили 6,5% водный раствор этилового спирта. К 30-м суткам эксперимента у крыс обнаруживали в печени признаки хронического гепатоза с проявлениями фиброза, склерозу были подвержены перипортальные пространства, в междольковых пространствах формировались соединительнотканые септы, встречались одиночные структуры по типу ложных долек. Введение токсических факторов прекращали на 60-е сутки эксперимента, когда у животных 1-й группы в печени печень становилась более плотной, узловатого вида, и при гистологическом исследовании обнаруживали типичные для цирроза ложные дольки. Образцы печени получали на 91-е сутки, подвергали стандартной гистологической обработке, микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизон, проводили иммуногистохимическое окрашивание моноклональными антителами к p-53.

Морфологическое и морфометрическое исследование печени проводили с использованием световой микроскопии и использованием закрытой тестовой системы из 25 точек. Подсчитывали численную плотность (Nai) ложных долек в тестовой площади 2400 мкм². В тестовой площади 1600 мкм² подсчитывали численную плотность (Nai) фибробластов при рутинной окраске и окрашенных антителами к p53, определяли объемную плотность (Vv) коллагена, вычисляли «фибропластическую активность» фибробластов соотношением объема коллагена к численной плотности фибробластов. Проводили корреляционный анализ полученных данных по методу Пирсона. Для оценки достоверности различий сравниваемых средних величин использовали критерий Стьюдента, достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования обнаружили, что количество ложных долек в печени у нелеченных крыс (1-я группа) было в 2,5 раза большим, в сравнении с таковым у крыс, получавших ОД (2-я группа). Сформированные ложные дольки были окружены коллагеном, объемная плотность которого в печени крыс, получавших ОД (2-я группа) была в перипортальных областях 2,3 раза меньшей, а в междольковых областях – в 6,4 раз меньшей у животных, получавших ОД (2-я группа), в сравнении с таковой у нелеченных крыс (1-я группа) (таблица). При этом численная плотность фибробластов была в 2,5 раза меньшей у крыс, получавших ОД (2-я группа), в сравнении с величиной аналогичного показателя у крыс 1-й группы, не получавших лечения (таблица). Численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, у крыс, получавших ОД (2-я группа) была меньшей, чем у животных без лечения (1-я группа) – $0,1 \pm 0,05$ и $0,5 \pm 0,10$ соответственно. «Фибропластическая активность» фибробластов была на 7,6% большей у нелеченных крыс 1-й группы, а корреляционной связи между объемными плотностями коллагена и численными плотностями (Nai) фибробластов не обнаружили.

Таблица

Результаты морфометрического исследования печени крыс при циррозе печени в исходе хронического гепатоза и его лечении окисленным декстраном ($M \pm m$).

Исследованные параметры	1-я группа (нелеченные)	2-я группа (лечение ОД)
Численная плотность (Nai) ложных долек	$11,8 \pm 0,31$	$4,8 \pm 0,32^*$
Численная плотность (Nai)	$16,5 \pm 0,51$	$6,5 \pm 0,24^*$
Объемная плотность (Vv) коллагена в перипортальных пространствах	$54,4 \pm 1,58$	$23,7 \pm 0,95^*$
Объемная плотность (Vv) коллагена в междольковых пространствах	$26,5 \pm 0,86$	$6,4 \pm 0,45^*$
Фибропластическая активность фибробластов	$1,80 \pm 0,05$	$1,37 \pm 0,06^*$

Примечание: * -отмечены достоверные отличия величин исследуемых показателей у крыс 2-й группы от величин аналогичных показателей у 1-й группы животных.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует выраженную противofiбротическую эффективность ОД. При уменьшении численной плотности (Nai) фибробластов с экспрессией p53, отсутствии корреляционной связи между численными плотностями (Nai) фибробластов и объемными плотностями (Vv) коллагена, противofiбротическая эффективность ОД связывали с ранее высказанной нами теорией блокады сборки ОД коллагена из тропоколлагена [4].

Литература.

1. World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004. – 94.
2. Буко В., Лукивская О., Белоновская Е. Перспективы противofiброзной терапии хронических заболеваний печени // Наука и инновации. 2013; 130 (12): 56-60.
3. Шкурупий В. А. Ким Л.Б., Ковнер А.В., Черданцева Л.А.. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний // Бюлл. сиб. мед. 2017. Т. 16, № 4. С. 75 – 85
4. Карпов М.А., Клочин В.Д., Шкурупий В.А. Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброобразования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени // Сибирский научный медицинский журнал. 2022. Т. 42, № 1. С.49-55.

Керученко М.А., Поморгайло Е.Г., Шиманская А.Г.,
Глатко С.Б., Мозговой С.И., Кононов А.В.

ЭКСПРЕССИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 ТИПА (HER2) ПРИ ДИСПЛАЗИИ (ИНТРАЗПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ) СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск

Рак желудка по-прежнему занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [1]. Желудочная дисплазия коррелирует с риском развития рака желудка и является его прямым предшественником: эволюция неопластических очагов имеет только одно направление – в инвазивную карциному [2]. Особый интерес представляет изучение трансмембранного белка HER2, проявляющего тирозинкиназную активность, не только для возможного назначения таргетной терапии при раке желудка, но и для попытки оценки опухолевой прогрессии предраковых состояний, так как по данным некоторых исследований [3,4] амплификация гена *her2* может являться скрытой мутацией и возникать на ранних этапах канцерогенеза.

Цель исследования – изучить частоту и закономерности экспрессии белка HER2 и амплификации гена *her2* при выраженных предраковых изменениях (от неопределенной эпителиальной дисплазии до инвазивной аденокарциномы).

В исследование было включено 80 образцов слизистой оболочки желудка – биопсийный материал, полученный при эндоскопическом исследовании у пациентов с жалобами на диспепсию. Исследуемые образцы включали: 7 случаев слизистой оболочки желудка без дисплазии, 35 случаев неопределенной неоплазии (гиперпролиферативная кишечная метаплазия); 9 случаев интраэпителиальной неоплазии низкой степени; 9 случаев интраэпителиальной неоплазии высокой степени; 5 случаев, подозрительных в отношении карциномы с инвазией; 2 случая интрамукозальной инвазивной карциномы и 13 случаев субмукозальной инвазивной карциномы. Все фрагменты фиксировали в нейтральном забуференном формалине в течение 24–48 часов, отправляли в рутинную проводку и помещали в парафиновый блок. Серийные срезы ткани толщиной 3 мкм для гистологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для проведения иммуногистохимического исследования использовались парафиновые срезы толщиной 4 мкм, помещенные на предметные стекла Superfrost Plus, антитела VENTANA HER2 (4B5) и система детекции iView DAB. Исследование выполнялось на иммуногистостейнере Ventana/Roche. Результат экспрессии белка HER2 оценивался согласно пороговым критериям интенсивности и типа окрашивания (по шкале от 0 до 3+), а также учитывая количество позитивно окрашенных клеток опухоли (≥ 5 клеток в опухолевом комплексе). При оценке экспрессии белка HER2 был учтен не только мембранный тип окрашивания клеток, но и неспецифические варианты (цитоплазматическое и ядерное). Для верификации статуса гена *her2* использовали набор ДНК-зондов INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail (Ventana Medical Systems, Inc., США) путём определения количества копий гена *her2* методом *in situ*-гибридизации с использованием серебра (SISH) и копий хромосомы 17 (*chr17*) методом *in situ*-гибридизации с использованием красного хромогена (Red ISH) на одном предметном стекле. Реакцию выполняли на гистологических срезах толщиной 4 мкм в автоматическом стейнере Ventana. Ген *her2* определялся зондом, меченным динитрофенолом (DNP) с последующей визуализацией системой детекции ultraView SISH DNP (*in situ* гибриди-зация с использованием серебра). Центромера *chr17* фиксировалась зондом, меченным дигоксигенином (DIG) с последующей визуализацией при помощи системы детекции с красным хромогеном ultraView Red ISH DIG Detection Kit.

При иммуногистохимической оценке белка HER2 в 3 образцах инвазивных карцином определялась высокая степень его экспрессии, из них 2 случая соответствовали варианту «3+» и 1 случай – варианту «2+». Во всех случаях с высокой экспрессией белка HER2 была выявлена амплификация гена *her2*, определяемая с помощью SISH. Усиление экспрессии с нарастанием предраковых поражений (от интраэпителиальной дисплазии низкой и высокой степени до аденокарциномы) не выявлено. В 65 случаях дисплазий при иммуногистохимической оценке белка HER2 обнаружилось неспецифическое (неканоническое) окрашивание различной степени выраженности (от слабой до выраженной, от очаговой до диффузной) в виде следующих паттернов: апикальная метка (частичное мембранное окрашивание апикального края клетки), цитоплазматическая метка (диффузное окраши-

вание цитоплазмы клетки), метка в виде «полоски» (очаговое цитоплазматическое окрашивание клетки, образующая в контуре железы полоску), ядерная метка (окрашивание ядра клетки).

Вероятно, отсутствие нарастания экспрессии белка HER2 с нарастанием градации предраковых поражений, можно объяснить наличием множества молекулярно-биологических событий, которые лежат в основе канцерогенеза рака желудка. Например, согласно классификации рака желудка на основе белкового профиля и мРНК [5] молекулярный патогенез лишь части опухолей желудка связан с повышенной экспрессией HER2 и aberrантной экспрессией P53. Таким образом, экспрессия белка HER2, вероятно, не может являться альтернативным маркером в дифференциальной диагностике, тем не менее высокий уровень экспрессии HER2, подтвержденный амплификацией гена *her2*, методом гибридизации *in situ*, даже неожиданно обнаруженный в диспластическом эпителии, может обоснованно отражать подозрение в отношении уже состоявшейся аденокарциномы. Этот феномен, безусловно, требует выполнения дополнительных гистологических срезов для поиска стромальной инвазии и более тщательной оценки гистологических признаков эпителиальной дисплазии, которая по-прежнему остается основным методом дифференциальной диагностики выраженных предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 239 с.
2. WHO Classification of tumours. Digestive system tumours/ WHO // IARC. – 2019. – 5th ed. – Vol.1. – 635p.
3. Kanayama K, Imai H, Usugi E et al. Association of HER2 gene amplification and tumor progression in early gastric cancer // *Virchows Arch.* 2018; 473 (5): 559-565.
4. Fassan M, Mastracci L, Grillo F et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis // *Histopathology.* 2012; 61 (5): 769–776.
5. Setia N., Agoston A.T., Han H.S. et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer // *Mod. Pathol.* 2016; 29 (7): 772-784.

Коган Е.А., Романовская А.Д., Жарков Н.В., Благова О.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ПРИ МИОКАРДИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Актуальность исследования. В клинической практике миокардиты являются причиной большинства аритмий у пациентов моложе 60 лет без ишемической болезни и пороков сердца, нередко относятся к «идиопатическим» и могут стать причиной внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста. По данным литературы, от 2 до 42% случаев внезапной сердечной смерти развивается у больных с хроническим миокардитом, [1]. С 2019 года в мире свирепствует пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Следует отметить особую актуальность исследования состояния миокарда при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, [2, 3]. Патогенетические механизмы и молекулярно-генетическая характеристика миокардитов до сих пор недостаточно изучены, в связи с чем крайне актуально морфологическое исследование миокарда.

Цель исследования: изучить морфологический субстрат аритмий при миокардитах различной природы.

Методы исследования. Группа I включала 68 пациентов с хроническим миокардитом, вызванным различными вирусными агентами (исключая вирус SARS-CoV-2). Данные пациенты были разделены на 3 подгруппы в соответствии с клиническим вариантом течения миокардита: аритмический (AB – 46 пациентов), декомпен-

сированный (ДВ – 19 пациентов), смешанный (СВ – 3 пациента). Группа II включала 32 пациента, умерших от проявлений новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и подтвержденной методом полимеразной цепной реакции. Контрольная группа III состояла из 20 пациентов, страдающих гипертонической болезнью, пороками клапанов сердца, ишемической болезнью сердца. Всем пациентам проводили клинко-лабораторное, вирусологическое и комплексное морфологическое исследование, включающее гистологический (гематоксилин и эозин, пикрофуксин по Ван Гизон), иммуногистохимический и морфометрический методы. В ходе иммуногистохимического исследования использовались антитела: CD3 (производитель Cell Marque, титр 1:1000); CD20 (производитель Cell Marque, титр 1:500); CD45 (производитель Dako, титр 1:100); CD68 (производитель Dako, титр 1:50); Perforin (производитель Cell Marque, 1:50); TLR-4 (производитель Gene Tex, титр 1:200); TLR-9 (производитель Gene Tex, титр 1:50); SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody (производитель Gene Tex, титр 1:500); SARS-CoV-2 spike antibody (производитель Gene Tex, титр 1:500).

Результаты исследования

Группа I. Возраст пациентов колебался от 25 до 78 лет (в среднем, $52,96 \pm 14,06$ лет). Возраст пациентов контрольной группы составил от 31 до 75 лет (в среднем, $65,20 \pm 9,57$ лет). Клинико-anamnestическое исследование пациентов с хроническим миокардитом подтвердило данные литературы: причиной аритмий пациентов моложе 60 лет является хронический миокардит.

Гистологически у 100% пациентов I группы выявлен лимфоцитарный миокардит. При АВ хронического миокардита чаще встречается дистрофия и апоптотические изменения кардиомиоцитов, а также субэндокардиальный липоматоз.

При иммуногистохимическом исследовании среднее количество CD3+ Т-лимфоцитов составило $13,12 \pm 3,61$ клеток на 1 мм^2 , среднее количество CD45+ лимфоцитов составило $27,08 \pm 10,64$ клеток на 1 мм^2 , CD68+ макрофаги в количестве до 50% клеток инфильтрата выявлены в 12 (17,64%) наблюдениях пациентов группы I.

Мы можем выделить следующие особенности перестройки ткани миокарда в этой зоне: нарастающая дистрофия и апоптоз кардиомиоцитов; субэндокардиальный липоматоз ткани; склероз эндокарда. Вышеперечисленные особенности можно назвать морфологическим субстратом развития аритмий у пациентов с хроническим миокардитом.

Группа II. Возраст пациентов с миокардитом, вызванным вирусом SARS-CoV-2, колебался от 32 до 97 лет (в среднем, $72,70 \pm 15,52$ лет).

Гистологически в интерстиции миокарда отмечалась диффузная лимфоидная инфильтрация, которая при ИГХ-исследовании представлена преимущественно CD45+ лимфоцитами (среднее количество – $22,90 \pm 8,22$ клеток на 1 мм^2) и CD68+ макрофагами (более 50% клеток инфильтрата в 78% случаях, а менее 50% клеток инфильтрата – в 21% пациентов). Кроме того, нами выявлена высокая частота апоптоза кардиомиоцитов, который, вероятно, связан с 3CLpro коронавируса – ингибитором аминокатализ, влияющим на активность клеточных протеасом.

Для поражения сердца при новой коронавирусной инфекции характерно вовлечение в воспалительный процесс эндо- и перикарда, что подтверждается данными гистологического и ИГХ-исследования (включая ИГХ-реакции на белки вируса).

Обнаружение РНК коронавируса в миокарде, а также белка нуклеокапсид и spike-белка в кардиомиоцитах подтверждают возможность прямого патогенного действия вируса на кардиомиоциты. Нами выявлено присутствие белка нуклеокапсид и spike-белка в макрофагах инфильтрата и в эндотелии микрососудов. Можно предположить, что при локализации вируса в макрофагах может происходить выброс ими большого количества цитокинов.

Выявленный нами в 93% случаев коронариит мелких веточек артерий позволяет говорить о том, что в патогенезе поражения миокарда при новой коронавирусной инфекции играет роль и ишемическое повреждение.

Следовательно, можно обсуждать три патогенетических механизма развития миокардита при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, которые имели место у пациентов, включённых в наше исследование: вследствие прямого повреждения кардиомиоцитов вирусом; из-за ишемического повреждения за счёт коронариитов и коагулопатии с последующей воспалительной реакцией; в результате выброса цитокинов клетками воспалительного инфильтрата при цитокиновом шторме.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить морфологический субстрат аритмий при хроническом миокардите и ОПИСАТЬ возможные патогенетические механизмы развития миокардита при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Литература

1. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013. 34(33):2636-2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
2. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009. 39(7): 618-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>.
3. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. 5(7): 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

Коган Е.А.¹, Авраамова С.Т.¹, Александров Н.С.¹, Жарков Н.В.¹,
Вовденко С.В.², Морозов А.О.², Безруков Е.А.²

РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ И СТРОМАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСПОРТЕРОВ МОНОКАРБОКСИЛАТОВ 1 И 4 ТИПОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ПРОСТАТЫ

- ¹ Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва
- ² Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Рак простаты являясь одной из самых частых причин смерти мужчин в развитых странах мира [1]. В этой связи вопрос поиска новых методов диагностики рака простаты, по-прежнему, является актуальным. Современные литературные данные содержат большое количество сообщений о метаболическом профиле рака простаты, т.н. «обратном» эффекте Варбурга – активное поглощение глюкозы и выделение большого количества лактата в ходе гликолиза при достаточном снабжении клеток кислородом проявляется лишь на поздних стадиях рака простаты и является прогностически неблагоприятным фактором [2]whereby cancer cells exhibit high rates of glucose consumption with consequent lactate production. To ensure rapid efflux of lactate, most cancer cells express high levels of monocarboxylate transporters (MCTs). Экспериментально доказано, что монокарбоксилаты 1 и 4 типов участвуют в транспорте лактата, пирувата, кетоновых тел и других метаболически важных веществ через клеточную мембрану, при этом участие в метаболизме лактата принимают и опухолевые клетки, и элементы стромы [3].

Цель исследования: оценить роль экспрессии монокарбоксилатов 1 и 4 типа опухолевыми и стромальными клетками рака простаты в прогнозе течения заболевания.

Материалы и методы. Клинико-морфологическое исследование архивного операционного материала проводили в период с июня 2015 по март 2017 года от 100 лиц, перенесших операцию радикальной простатэктомии по поводу рака простаты. В исследование были включены пациенты с гистологически подтвержденной аденокарциномой простаты. Был оценен ряд клинических параметров (возраст, уровень ПСА, объем простаты, балл ISUP), а также факт наличия биохимического рецидива после операции (повышение ПСА >0,2 нг/мл). При стандартном гистологическом исследовании с окрашиванием гематоксилином и эозином во всех наблюдениях проводился подсчет баллов согласно шкале Глисона в модификации J.Epstein et al (2016), а также оценивалось наличие положительных хирургических краев и экстрапростатическое распространение. Выполнено ИГХ исследование послеоперационного материала с определением экспрессии MCT1 и MCT4 опухолевыми и стромальными клетками. Подсчитана корреляция между интенсивностью экспрессии вышеописанных маркеров и вероятностью наличия биохимического рецидива после операции.

Паттерны окрашивания эпителия (МСТ 1, МСТ 4) и стромы (МСТ 4) с помощью изучались количественно и оценивались независимо друг от друга. При определении процента иммуноположительных участков карциномы и стромальных компонентов в образце учитывалась весь объем опухоли на предметном стекле.

Окончательный результат окрашивания эпителия определяли по следующим критериям:

- 0 – Отрицательная реакция – экспрессия отсутствует
- 1 – слабopоложительная реакция – экспрессия в < 20% клеток
- 2 – умеренная реакция – экспрессия положительная от 20 -40% клеток
- 3 – выраженная реакция – экспрессия положительная в более чем 40% клетках

Окончательный результат окрашивания стромы определяли по следующим критериям:

- 0 – Отрицательная реакция – экспрессия отсутствует
- 1 – слабopоложительная реакция – экспрессия в < 20% клеток;
- 2 – умеренная реакция – экспрессия положительная от 20 -40% клеток
- 3 – выраженная реакция – экспрессия положительная в более чем 40% клеток

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании маркер МСТ1 выявляли в виде окрашивания цитоплазматической мембраны опухолевых клеток. Положительная иммуноэкспрессия МСТ1 опухолевыми клетками в большей части наблюдений соответствовала 2-3 баллам, при этом отсутствие экспрессии отмечено в 14% случаев. В ряде наблюдений помимо положительной экспрессии опухолевыми клетками также характерна положительная реакция сохранных желез – 21%. Статистически значимой корреляции между уровнем экспрессии МСТ1, вероятностью биохимического рецидива и степенью злокачественности опухоли по ISUP не получено. Также, отсутствует корреляция между экспрессией МСТ 1 типа и наличием экстракапсулярного распространения опухоли ($r=0,034$, $p>0,05$).

Экспрессия маркера МСТ4 наблюдается как опухолевыми клетками, так и стромальными элементами. Мембранная экспрессия опухолевыми клетками отмечена во всех наблюдениях, положительная экспрессия нормальными и гиперплазированными определяется практически во всех наблюдениях. Корреляции между оценкой степени мембранного окрашивания опухолевых клеток и прогностической группой не отмечено ($p>0,05$).

Уровень стромальной экспрессии МСТ4, как правило, определяется низкими значениями, и соответствует 56% наблюдений. Значимая коррелятивная связь отмечена для комбинации высокой/умеренной экспрессии МСТ1 и высокой степени окрашивания стромальными элементами МСТ4 ($r=0,314$, $p<0,003$). Кроме того, замечено, что по мере нарастания уровня атипии изменяется соотношение в преобладании мембранного окрашивания над стромальным. Так, в наблюдениях ISUP 1 экспрессия опухолевыми клетками и стромой прослеживается в равном соотношении (50/50%), в образцах, относящихся к ISUP 5, стромальная экспрессия отмечается лишь в 10% случаев ($r=0,71$, $p<0,01$). В ходе подсчета непараметрической корреляции Спирмена определена статистически значимая прямая корреляция между преобладанием стромальной экспрессии МСТ4 над мембранной и фактом биохимического рецидива ($r = 0,403$, $p<0,001$), а также высокой степенью злокачественности по ISUP (4 и 5) ($r = 0,294$, $p=0,005$).

Заключение. Определение уровня экспрессии переносчиков монокарбоксилатов 1 и 4 типа в клетках аденокарциномы простаты и стромальных клетках опухоли может стать эффективным инструментом прогнозирования течения заболевания.

Список использованной литературы

1. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LI, Saltzstein DR, Harmon WJ, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018 Apr;21(1):78–84.
2. Whitaker-Menezes, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Ertel A, Flomenberg N, Witkiewicz AK, Birbe RC, Howell A, Pavlides S, Gandara R, Pestell RG, Sotgia F, Philp NG, Lisanti MP: Evidence for a stromal-epithelial “lactate shuttle” in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle.* 2011, 10 (11): 1772-83.
3. Pertega-GomesN. идр. Aglycolyticphenotype is associated with prostate cancer progression and aggressiveness: A role for monocarboxylate transporters as metabolic targets for therapy // *J. Pathol.* John Wiley and Sons Ltd, 2015. T. 236, № 4. С. 517–530.

Константинов А.С., Крюков К.А., Шелехова К.В.

ЭВОЛЮЦИЯ В ОПУХОЛИ: СТАРЫЙ ВЗГЛЯД, НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

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

Изменчивость новообразований с течением времени, спонтанно или индуцировано, является общеизвестным клиническим фактом. Новообразования изменяются со временем в процессе эволюции на клеточном уровне, обусловленной генетическими и эпигенетическими изменениями. Широко признаётся, что именно микроокружение неопластической клетки, т.е. экологическая ниша в которой она находится, определяет, какие изменения могут обеспечить адаптивные преимущества (1). В высшей степени сложная и гетерогенная экосистема опухоли содержит не только злокачественные клетки, но и взаимодействующие с ними клетки организма «хозяина», такие как эндотелиальные клетки, стромальные фибробласты и различные иммунные клетки, которые контролируют рост и инвазию опухоли. Несмотря на то, что важность этих эволюционных и экологических процессов в злокачественных опухолях в настоящий момент не вызывает сомнений, на сегодняшний день не предложено стройной методики для оценки и сравнения этих характеристик в различных опухолях (2). Предлагается общий обзор проблемы эволюционного подхода применительно к канцерогенезу. Будут обсуждаться возможности оценки опухолевого микроокружения как экологической ниши паренхиматозных клеток солидных опухолей и возможность выхода в клиническую практику. Приведены примеры анализа опухолевого микроокружения в колоректальных и уротелиальных карциномах.

Литература

1. Maley C. C., Aktipis A, Graham T.A., et al. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms // Nat. Rev. Cancer. 2017; 17(10): 605–619.
2. Giraldo N. A., Sanchez-Salas R., J. Peske D., et al. The clinical role of the TME in solid cancer // British Journal of Cancer. 2019; 120: 45–53.

Конышев К.В., Сазонов С.В.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ СУРРОГАТНЫХ ПОДТИПОВ ОПУХОЛИ ПРИ РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, Екатеринбург

Введение

Вопросы изменения суррогатных иммуногистохимических подтипов опухоли в регионарных метастазах при сравнении с первичной опухолью при раке молочной железы привлекают внимание исследователей, поскольку учет этого варианта опухолевой гетерогенности является возможным путем повышения эффективности терапии и оценки прогноза заболевания [1]. До настоящего времени не существует единого мнения о природе и значении для клиники таких различий. Некоторые авторы отрицают биологическое происхождение гетерогенности экспрессии белков, выявляемых иммуногистохимическим методом, сводя их к артефактам. Однако в большинстве работ, опубликованных в последние годы, существование биологически обусловленной иммунофенотипиче-

ской гетерогенности ткани первичной опухоли и метастазов не подвергается сомнению, а рекомендация оценивать Her2/neu-статус метастазов включена в рекомендации ASCO/CAP в редакциях начиная с 2013 года, а также в профильные клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов 2021 года [2-5]. При этом до настоящего времени нет единой точки зрения на закономерности изменений суррогатных иммуногистохимических подтипов при метастазировании РМЖ.

Цель исследования: оценить стабильность суррогатных подтипов рака молочной железы при регионарном метастазировании.

Материал и методы

Операционный материал от 104 пациенток с диагнозом инвазивного рака молочной железы неспецифического типа, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, не получавших неоадъювантную терапию, исследовался гистологическим, иммуногистохимическим (ИГХ) методами и методом SISH на базе лабораторий иммуногистохимии и молекулярно-генетических методов патолого-анатомического отделения ГАУЗ СО ИМКТ (Екатеринбург).

Срезы фиксированного формалином, залитого в парафиновые блоки материала первичной опухоли и регионарных лимфоузлов толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином для постановки диагноза и подтверждения наличия метастазов.

При исследовании ИГХ-методом срезы толщиной 5 мкм окрашивались моноклональными антителами к рецепторам эстрогенов (клон 1D5, Dako, Дания), рецепторам прогестерона (клон PgR636, Dako, Дания), белку Ki67 (Dako, клон MIB-1) (автостейнер Dako Link), моноклональными антителами к Her2/neu (клон 4B5, Ventana, США, автостейнер Ventana Benchmark GX). Ядра клеток докрашивались гематоксилином. Материал первичной опухоли в случаях с неопределенным уровнем экспрессии онкобелка Her2/neu исследовался методом SISH для оценки амплификации гена HER2 (INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, Ventana, США, автостейнер Ventana Benchmark XT).

Результаты окрашивания опухолевых клеток антителами к рецепторам стероидных гормонов оценивались в соответствии с системой оценки Allred, антителами к Her2/neu и результаты SISH-гибридизации – в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013. Экспрессия Ki67 оценивалась как процент окрашенных опухолевых клеток среди не менее 500 клеток в полях зрения с наибольшей пролиферативной.

На основе определенных ИГХ- и ISH-методами статусов гормональных рецепторов (ГР), Her2/neu и Ki67 первичная опухоль была отнесена к тому или иному суррогатному подтипу в соответствии с рекомендациями St. Gallen 2015 года: Люминальный А – ГР+, Her2-, Ki67<30% (52 пациентки); Люминальный В – ГР+, Her2-, Ki67≥30% (16 пациенток); ГР+, Her2+ (8 пациенток); ГР-, Her2+ (8 пациенток); Трижды негативный (20 пациенток). Также у каждой пациентки определялся суррогатный подтип регионарного метастаза, имеющего наиболее выраженные отличия иммунофенотипа при сравнении с первичной опухолью.

Оценивались частоты изменений подтипа РМЖ при регионарном метастазировании, выявленные частоты сравнивались с использованием точного теста Фишера. Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel 2007. Принятый уровень статистической значимости (p) составлял 0,05 и менее.

Результаты

Подтип первичной опухоли был сохранен при метастазировании в 73 случаях (70,2%, 95% ДИ 60,3-78,6%), изменение подтипа наблюдалось в 31 случае (29,8%, 95% ДИ 21,4-39,7%) (p<0,05). Среди 52 случаев с Люминальным А подтипом первичной опухоли в 10 случаях метастаз относился к другому подтипу (19,2%, 95% ДИ 10,1-33,0%); из 16 случаев с Люминальным В подтипом – в 11 случаях (68,7%, 95% ДИ 41,5-87,9%); среди 8 случаев с ГР+, Her2+ подтипом первичной опухоли метастаз демонстрировал дискордантность подтипа в 3 случаях (37,5%, 95% ДИ 10,2-74,1%); из 8 случаев с ГР-, Her2+ подтипом – в 4 случаях (50,0%, 95% ДИ 17,4-82,6%); из 20 случаев с трижды негативным подтипом первичной опухоли – в 3 случаях (15,0%, 95% ДИ 4,0-38,9%).

Выводы

1. Биологический подтип рака молочной железы при регионарном метастазировании в большинстве случаев остается стабильным среди случаев всей выборки.
2. Дискордантность подтипа наиболее часто наблюдается в случаях с Люминальным В подтипом первичной опухоли.
3. Наиболее стабилен при регионарном метастазировании РМЖ трижды негативный подтип.

Литература

1. Aurilio G., Disalvatore D., Pruner G., Bagnardi V., Viale G., Curigliano G., et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *European Journal of Cancer*. 2014; 50(2): 277-289. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.004>
2. Конышев К.В., Сазонов С.В. Изменение экспрессии иммуногистохимических маркеров в регионарных метастазах рака молочной железы. *Архив патологии*. 2020; 82(4): 19-25.
3. Konyshev K. V., Sazonov S. V., Kazantseva N. V. Changes of the luminal A subtype of breast cancer in local metastasis. *Virchows Archiv*. 2020; 477(Suppl 1): S226. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02938-x>
4. Конышев К.В., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Изменение рецепторного аппарата клеток карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. Екатеринбург: Редакция журнала «Вестник Уральской медицинской академической науки». 2019; 88-92.
5. Конышев К.В., Сазонов С.В., Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(5):716-725. DOI: 10.17816/KMJ2021-716

Красногорская О.Л.¹, Наркевич Т.А.², Муромцева В.А.¹

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ (БОЛЕЗНЬ КРОНА, ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ)

¹ ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России

² СПб ГБУЗ «Больница Боткина», Санкт-Петербург

Одной из самых сложных проблем в гастроэнтерологии и морфологии были и остаются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК).

Воспалительные заболевания кишечника – это хронические идиопатические заболевания, которые развиваются, как полагают, в результате патологического иммунного ответа на антигены кишечного микробиома при наличии наследственной предрасположенности. Они включают язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и неклассифицируемый колит (НК) с «перекрестом» клинико-морфологических признаков ЯК и БК, который, возможно, представляет собой третью нозологическую единицу группы ВЗК. (1)

По уровню распространённости ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, а по тяжести течения, частоте осложнений и летальности, занимают во всём мире одно из ведущих мест в структуре болезней ЖКТ.

В последнее время отмечается рост заболеваемости ЯК и БК и «омоложение» этой патологии. Ее пик приходится на возрастной период 20–40 лет, однако и ЯК, и БК встречаются как среди младенцев, так и у лиц пожилого возраста.

Этиология ЯК и БК остается не до конца установленной, так как не обнаружено определенного инфекционного агента, пищевого антигена или иного внешнего фактора, который мог бы вызвать заболевание в эксперименте.

В патогенезе ВЗК выделяют: генетическую предрасположенность; дисфункцию иммунной системы; активацию микробной флоры кишечника. (2)

Такие симптомы как лихорадка, слабость, снижение массы тела, анемия, тромбоцитоз и лейкоцитоз в подавляющем большинстве случаев сопровождают манифестацию ВЗК. Материалы и методы: За четыре года с 2018 года по 2021 год в патологоанатомическом отделении СПбГПМУ было исследовано 1422 колонобиоптата от пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет. Из них выявлено 673 случая болезни Крона и 261 случай язвенного колита.

Цель исследования: оценить морфологические изменения в биоптатах слизистой оболочки (СО) толстой кишки в зависимости от длительности течения ВЗК у детей.

Больные были разделены на 2 группы: 1 – впервые обследованные, 2 – поступившие на повторное обследование и лечение. Всем больным проводилась фиброколоноскопия со ступенчатым взятием биопсийного материала.

Для гистологического исследования брались биоптаты СО из терминального отдела подвздошной, слепой, всех отделов ободочной, сигмовидной и прямой кишки. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа.

Пациенты первой группы (234 детей), обследованные впервые с подозрением на воспалительное заболевание кишечника, не имели длительного стажа заболевания, не получали иммуносупрессивной терапии, по данным иммунограммы у них не выявлено значимых отклонений в ключевых звеньях иммунитета. Гистологически у данных пациентов отмечалось очаговое нарушение архитектоники, деформация и раздвоение крипт. Поверхностный эпителий неровный, местами отмечаются поверхностные эрозии и единичные язвенные дефекты. В слизистой оболочке во всех исследованных биоптатах отмечалась густая диффузная инфильтрация представленная лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, эозинофильными и нейтрофильными лейкоцитами. В части полей зрения инфильтрация ограничивалась собственной пластинкой, в других – распространялась на участки в подслизистой основе. Встречались гиперплазированные лимфоидные фолликулы. Также в собственной пластинке и подслизистой основе имелись лимфоидные скопления с сосудами. Стенки сосудов утолщены, эндотелий резко набухший. У 24 детей с болезнью Крона определялась продуктивная реакция в виде эпителиоидноклеточных гранулем с единичными гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса. У 14 детей с язвенным колитом воспаление носило резко выраженный тотальный характер с наличием криптитов и криптабсцессов.

Из 600 пациентов второй группы у 438 детей имелся положительный терапевтический эффект от проводимой терапии в виде купирования основной симптоматики, снижения фекального калпротектина и отсутствия параклинической активности. У всех больных отмечалась положительная эндоскопическая динамика. Выраженность воспалительных изменений снизилась. В слизистой и подслизистой оболочке отмечалась очаговая инфильтрация представленная лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами и эозинофильными лейкоцитами. Лимфоцитарные скопления и лимфоидные фолликулы с гиперплазией светлых центров присутствовали. У 54 пациентов при положительной клинической и эндоскопической динамике выявлено усугубление поражения слизистой кишки. Отмечались воспалительные изменения в слизистой и подслизистой оболочке. Встречались многочисленные эрозивные и язвенные дефекты, криптиты, криптабсцессы. В слизистой оболочке инфильтрация была более густой, и носила диффузный характер, нейтрофильные лейкоциты многочисленные. У 43 пациентов этой группы, страдающих болезнью Крона с течением времени появилась продуктивная реакция в виде эпителиоидноклеточных гранулем.



Выводы. По нашим наблюдениям ВЗК у детей может встречаться в любом возрастном промежутке. На нашем материале болезнь Крона встречалась в 3 раза чаще, чем язвенный колит. Тяжесть морфологических изменений не всегда коррелировала с клиническими и эндоскопическими данными.

Литература

1. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // Архив патологии. 2017. Т 79. № 3. С.3-9.
2. Ахриева Х.М., Зайратьянц О.В., Маев И.В., Макарова О.В., Тертычный А.С. Патологическая анатомия воспалительных заболеваний кишечника. Язвенный колит. Болезнь Крона: Руководство для врачей. – М.: Группа МДВ, 2019. 128 с.

Крот М.А., Демура Т.А., Коган Е.А., Попов Ю.В., Аскольская С.И.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ TGF β , PD-ECGF, Ki67 В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИГАНТСКИМИ ЛЕЙОМИОМАМИ МАТКИ

Миома матки – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20–40% женщин репродуктивного возраста [1].

Развитие и рост ЛММ во многом обусловлены состоянием рецепторного аппарата матки, как эндометрия, так и миометрия. Нарушение рецепторного аппарата может способствовать изменению характера роста опухоли (быстрый, медленный). Рост ЛММ, как полагают, зависит от гормонов яичников, цитокинов и факторов роста, через которые гормоны яичников и эндометрий могут оказывать стимулирующее воздействие на рост ЛММ [2], что может быть установлено по экспрессии в ткани эндометрия биомаркеров, например, таких как Ki67, TGF β , PD-ECGF и других [3]. Результатом такой аномальной продукции цитокинов и факторов роста может быть увеличение пролиферации клеток, накопление внеклеточного матрикса, или комбинация этих явлений [4]. Эндометрий может быть удобным объектом изучения роста ЛММ размеров.

Материал и методы: проведено ИГХ исследование биопсийного материала, соскоб эндометрия от 54 пациенток, которые были разделены на две группы; основная – с ЛММ больших размеров, больше 6 см в диаметре и контрольная с ЛММ малых размеров, менее 4 см в диаметре. Каждая группа была разделена на две подгруппы по возрасту: женщины моложе 45 лет и женщины старше 46 лет (I а,б, II а,б). Критерием исключения, явилось патология эндометрия у пациенток (гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит и полипы). Иммуногистохимически определяли экспрессию Ki67 (моноклональные мышиные антитела RTU, Dako), PD-ECGF (клон P-GF.44C) в разведении 1:100, Abcam), TGF β (клон TB21) в разведении 1:100, Abcam. Оценка результатов PD-ECGF и TGF β была полуколичественным методом от 2 до 6 баллов, где 2 балла это окрашивание от 0 до 20% клеток и соответствует слабой степени, 4 балла – от 41 до 60% и соответствует умеренной степени, 6 баллов – 61% и более, соответствует высокой степени. Расчет проводился на 300 клеток одного типа. Оценка экспрессии Ki-67 проводилась по подсчету процента окрашенных клеток эпителия. Экспрессия Ki67 в эндометрии пациенток с ЛММ больших размеров была достоверно выше ($p > 0,05$), по сравнению с эндометрием при ЛММ малых размеров и составили соответственно (25–30% и 3%–15%). Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции. Проводился статистический анализ по методу Мана Уитни.

Результаты исследования. При ИГХ исследовании в эпителии желез эндометрия, экспрессия Ki67 была выше, в группе ЛММ больших размеров моложе 45 лет (Ia) и составила 25–30%, а также ЛММ больших размеров старше 46 лет (Iб) – 25–27%. В эндометрии пациенток с ЛММ малых размеров экспрессия Ki67 составила 3–15% в обеих возрастных группах. Экспрессия Ki67 в эндометрии пациенток с ЛММ больших размеров была достоверно выше по сравнению с эндометрием при ЛММ малых размеров ($p > 0,05$).

Экспрессия белка TGF β , выявлялась в виде коричневого окрашивания цитоплазмы эпителиальных желез, макрофагов и фибробластов. У женщин с ЛММ больших размеров экспрессии белка TGF β в эндометрии в среднем составила 3 балла, а с ЛММ малых размеров – от 0,86 и 1,38 балла вне зависимости от их возраста. Таким образом, было установлено, что экспрессия TGF β имела тенденцию к повышению в основной группе по сравнению с контрольной группой. ($p < 0,05$).

Содержание PD-ECGF в эндометрии выявлялась в цитоплазме эпителия и фибробластах стромы слизистой полости матки. Уровень экспрессии PD-ECGF в эпителии желез был высоким в основной группе ЛММ больших размеров, у пациенток моложе 45 лет и старше 46 лет и составил соответственно 3,67 балла и 3,39 балла. В эпителии желез эндометрия у пациенток с ЛММ малых размеров уровень экспрессии PD-ECGF составил 1,5 и 1,6 баллов соответственно.

Обсуждение. По нашим данным, следует что быстрый рост лейомиомы матки больших размеров у пациенток репродуктивного и перименопаузального периода сопровождается повышенной экспрессией Ki67 на 25% и более в сочетании умеренной экспрессией PD-ECGF и TGF β в эндометрии. Мы можем предположить что рост ЛММ больших размеров стимулирует и рост эндометрия в том числе. Исследования эндометрия могут позволить прогнозировать рост ЛММ больших размеров и применять к этим пациенткам дифференцированный подход.

Список сокращений:

- ЛММ – лейомиома матки
- ГМК – гладкомышечные клетки
- TGF β – трансформирующий фактор роста бета
- PD-ECGF- трансформирующий фактор роста эндотелиоцитов

Литература

1. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Подред. Л.В. Адамян. М., 2015. 100. / Uterine myoma: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for managing patients, under the editorship of L.V. Adamyan, Moscow, 2015. 100
2. Ткаченко К.В. Энциклопедия клинической гинекологии М: изд. ООО «ЛитРес» 2015, – С. 62.
3. Коган Е.А., Унанян А.Л., Сидорова И.С. «Клинико-морфологические параллели и молекулярные механизмы стромально-паренхиматозных взаимоотношений при миоме матки». Молекулярная медицина, 2009, №1.-С. 9-15.
4. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием. Российский вестник акушера – гинеколога, 2011. N 2.-С. 37-43.

Кручинин К.С.¹, Омарова Ж.Р.¹, Туманов В.П.¹,
Самсонова М.В.², Глашкина С.А.¹, Мнихович М.В.¹,
Филатов В.В.¹, Черняев А.Л.², Жаров А.Р.¹

РЕЦИДИВЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ МАЛЬФОРМАЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ФЕНОТИПА ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

Лимфатические мальформации (ЛМ), также известные как кистозные гигромы и лимфангиомы, это доброкачественные новообразования сосудистого происхождения, имеющие лимфатическую дифференцировку, возникающие в результате ошибок в развитии лимфатических сосудов. Несмотря на доброкачественную природу и отсутствие упоминания в литературе признаков малигнизации, эти образования могут угрожать жизни за счет частой локализации в области головы и шеи. Большинство новорожденных имеют нормальные хромосомы и не имеют в семейном анамнезе сосудистых аномалий. [1]

Хотя патогенез ЛМ еще не изучен до конца, в последнее время различные группы ученых исследуют биологию и развитие лимфатических сосудов из-за их важной роли в метастазировании опухолей и воспалительных заболеваниях. Гистологически лимфатические капилляры выстланы эндотелиальными клетками со светлой цитоплазмой. Тонкостенные лимфатические капиллярные сосуды не имеют хорошо развитой базальной мембраны или покрытия из гладкомышечных клеток.

В последнее время были обнаружены специфические маркеры эндотелиальных клеток лимфатических сосудов и определен путь развития лимфатических сосудов, или лимфангиогенез. Просперо-родственный гомеобокс-ный транскрипционный фактор-1 (Prox-1) считается главным регулятором развития лимфатических сосудов. Prox-1 поляризованно экспрессируется в эндотелиальных клетках кардинальной вены, маркируя их для трансформации в лимфатический эндотелий. Эти клетки прорастают из кардинальной вены под действием сосудистого эндотелиального фактора роста С (VEGF-C), образуя первичный лимфатический мешок, который потом разветвляется на лимфатические капилляры. Было установлено, что VEGF-C и его рецептор VEGFR-3 являются ключевыми в ангиогенезе лимфатических и кровеносных сосудов. [2] LYVE-1, рецептор гиалуронана лимфатиче-

ских сосудов-1, является маркером эндотелиальных клеток лимфатических сосудов и, как полагают, экспрессируется на ранних стадиях развития лимфатической системы. Он играет роль в определении эндотелиальных клеток кардинальной вены как лимфатически компетентных. Эфферентные лимфатические капилляры затем сходятся и превращаются в более крупные собирательные лимфатические сосуды. Эти собирательные сосуды выстланы гладкомышечными клетками и экспрессируют подоплагин/М2А, сиалогликопротеин. Кроме того, образуются клапаны, направляющие поток лимфы в собирательных сосудах.

Одним из актуальных направлений в исследовании ЛМ является выявление различий между различными их типами. Рентгенологически ЛМ классифицируются на один из двух типов: ЛМ с кистами более 2 см в диаметре – «макрокистозные», а с кистами меньше этого размера – «микрокистозные». Несколько групп исследователей отметили разницу в клиническом поведении между микрокистозными и макрокистозными поражениями. [3] Микрокистозные поражения, чаще всего возникают в области шеи и на слизистой оболочке полости рта, труднее поддаются лечению и чаще рецидивируют.

Микрокистозные и макрокистозные поражения гистологически неразличимы. Оба вида образований имеют многочисленные расширенные лимфатические каналы, иногда заполненные аморфным белковым веществом и окруженные лимфоидными агрегатами и адипоцитами. Эндотелиальные клетки, выстилающие каналы, выглядят нормальными, но более крупные сосуды окружены дезорганизованными гладкомышечными клетками и волокнистой соединительной тканью. Микрокистозная и макрокистозная ткани ЛМ одинаково окрашиваются подоплагинном, широко используемым маркером лимфатических эндотелиальных клеток, что не подтверждает теорию о том, что микрокистозная ЛМ является дефектом капиллярных лимфатических сосудов, а макрокистозная ЛМ – дефектом собирающих лимфатических сосудов. Кроме того, маркер клеточной пролиферации Ki67 не был обнаружен ни в микрокистозном, ни в макрокистозном эндотелии лимфатических сосудов, что указывает на отсутствие пролиферативного процесса в этой ткани. Ряд исследователей установил, что крупные расширенные лимфатические сосуды не окрашивались последовательно антителом к подоплагину, в то время как мелкие лимфатические сосуды и сосуды, связанные с лимфоидной тканью, окрашивались более последовательно. Эти авторы разделили окрашивание на три категории в зависимости от процента сосудов, окрашенных антителом D2-40. Не было выявлено корреляции между степенью окрашивания и типом ткани ЛМ. Более низкая степень окрашивания лимфатических каналов большого калибра как D2-40, так и LYVE-1 была подтверждена Флорес-Варгасом и коллегами. [4]

Другим актуальным направлением исследования является установление патогенеза и характерных маркеров рецидивирующих ЛМ. По данным Sidle et al. сохранность эндотелия лимфатических сосудов осуществляется через MAPK-путь комбинацией VEGF-C и VEGFR-3. [5] Было подтверждено, что VEGF-C больше экспрессируется в рецидивирующих ЛМ, однако, уровень экспрессии VEGFR-3 оставался неизменным между не рецидивирующими и рецидивирующими лимфангиомами; также предполагается, что сигнализация VEGFR-3 не очень важна для выживания зрелых лимфатических сосудов. Это позволяет предполагать, что дифференциальная экспрессия VEGF-C указывает на возможность существования альтернативного механизма, ответственного за патологические изменения рецидивирующей лимфангиомы.

Таким образом высокая экспрессия VEGF-C позволяет прогнозировать вероятность возникновения рецидивов и возможных осложнений.

Литература

1. Eunice Y. Chen, Sirkka Liisa Hostikka, Sepehr Oliaei, et al. Similar Histologic Features and Immunohistochemical Staining in Microcystic and Macrocystic Lymphatic Malformations. // *Lymphatic Research and Biology* -2009. – Vol. 7(2).
2. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, et. al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. // *Nat Immunol* – 2004. – Vol. 5 – P. 74–80.
3. Perkins JA, Tempero RM, Hannibal MC, et. al. Clinical outcomes in lymphocytopenic lymphatic malformation patients. // *Lymphat Res Biol*. – 2007. – Vol.5 – P. 169–174.
4. Florez-Vargas A, Vargas SO, Debelenko LV, et. al. Comparative analysis of D2-40 and LYVE-1 immunostaining in lymphatic malformations. // *Lymphology*. – 2008. – Vol. 41 – P. 103–110.
5. Sidle DM, Maddalozzo J, Meier JD, et. al. Altered pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor levels in lymphangioma pathogenesis and clinical recurrence. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2005. – Vol.131(11) – P. 990–995.

Кудояров Р.Р., Мустафин Т.И., Кочержинский В.Г.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛОТРАВМАТИЧНОЙ АУТОПСИИ В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ COVID-19

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
кафедра патологической анатомии, Уфа

В соответствии с ФЗ РФ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», и приказом МЗ РФ от 06.06.2013 г. № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» полная эвисцерация должна проходить с соблюдением бережного отношения к телу умершего человека и максимальным сохранением его анатомической формы [2,3]. Представляется важным разработка новых методов малотравматичной аутопсии (МТА), что следует признать перспективным направлением в патологической анатомии [1]. Наряду с разработкой и внедрением в практику новых методов МТА, необходимым является создание новых инструментов, которые были бы способны обеспечить высокий технический результат секции органов. Общими требованиями как к самой малотравматичной методике вскрытия, так и к инструментарию для ее проведения служит простота и надежность, уменьшение продолжительности аутопсии, в условиях снижения травматизации тканей тела умершего с максимальным сохранением его анатомической формы [1]. Помимо соблюдения вышеуказанных требований, новые методы должны быть максимально информативными и достоверными, использоваться иметь возможность применяться при различных заболеваниях и патологических состояниях.

Наиболее полно отвечают этим требованиям методы МТА и относящиеся к ним инструменты, разработанные на кафедре патологической анатомии Башкирского государственного медицинского университета (патент на изобретение РФ №2329765 (МТА I) и №2614107 (МТА II)). Последние успешно внедрены в практику патологоанатомических отделений. Они востребованы в тех случаях, когда стоит вопрос о замене традиционной техники вскрытия трупа, в том числе по религиозным мотивам, что является актуальным для нашего региона.

В условиях эпидемии COVID-19 имеет место возросший интерес к малоинвазивной технологии секции органов. Пациенты, находясь в профильных ЛПУ (ковидных госпиталях) проходят комплексное обследование и интенсивное лечение. В случае летального исхода заключительный клинический диагноз основывается на данных клиники, широкого спектра инвазивных и не инвазивных методов исследования. Причем многие методы по сути являются патологоанатомическими, так как позволяют определить местоположение очага, его размеры и в некоторой степени судить о характере патологического процесса. К ним были отнесены результаты ультразвукового исследования, компьютерной томографии, эндоскопических методов и многие другие. Результаты прижизненных исследований нами учитывались, что позволяло сократить время проведения аутопсии, тем самым увеличить количество аутопсий, произведенных в одну рабочую смену в «красной зоне» патологоанатомического подразделения. При этом производились действия по обеспечению дополнительных бактериологических, вирусологических и иных исследований. В этих условиях не допускалась задержка выдачи тел умерших родственникам или законным представителям для дальнейшего погребения. Выбор метода аутопсии в пользу малотравматичной технологии позволил снять религиозные противоречия, при сохранении максимальной информативности и достоверности получаемой во время проведения секции органов информации.

Примечательно, что при наличии тяжелых коморбидных заболеваний, факта сложных оперативных вмешательств, мультифокальном варианте болезней, тактико-технических трудностях, возникающих во время аутопсии, имел место, переход от МТА к традиционным методам. Нами предложен алгоритм действий врача-патологоанатома, когда выбор произведен в пользу МТА (рис. 1). На первом этапе прозектор после тщательного анализа истории болезни (иных сопроводительных документов), беседы с лечащим врачом, планирует способ проведения малотравматичной аутопсии, определяя показания и противопоказания к ее проведению. На втором этапе уточняют характер технической оснащенности секционного зала, наличие дополнительного инструментария к МТА. При выявлении на первых этапах несоответствий и противопоказаний, противоречащих методу МТА применяют традиционный метод полной эвисцерации по Шору. На третьем этапе, прозектор, основываясь на результатах полученных ранее данных, производит выбор между МТА I или МТА II. При возникновении тактико-технических трудностей в ходе выполнения МТА, допускался переход от одного из способов МТА к другому. В ряде случаев предусмотрен переход от МТА к стандартной аутопсии, предусматривающей полную эвисцерацию. Наружное и внутренне исследование трупа проводят по общепринятой схеме. На четвертом этапе прозектор завершает аутопсию, и на основе четкого анализа найденных изменений в органах и тканях, оформляет предварительный патологоанатомический диагноз. После изучения результатов дополнительных исследований

осуществляют клинко-анатомическое сличение случая. Затем оформляют окончательный патологоанатомический диагноз. При этом клинко-анатомический анализ не зависит от способа проведения аутопсии.

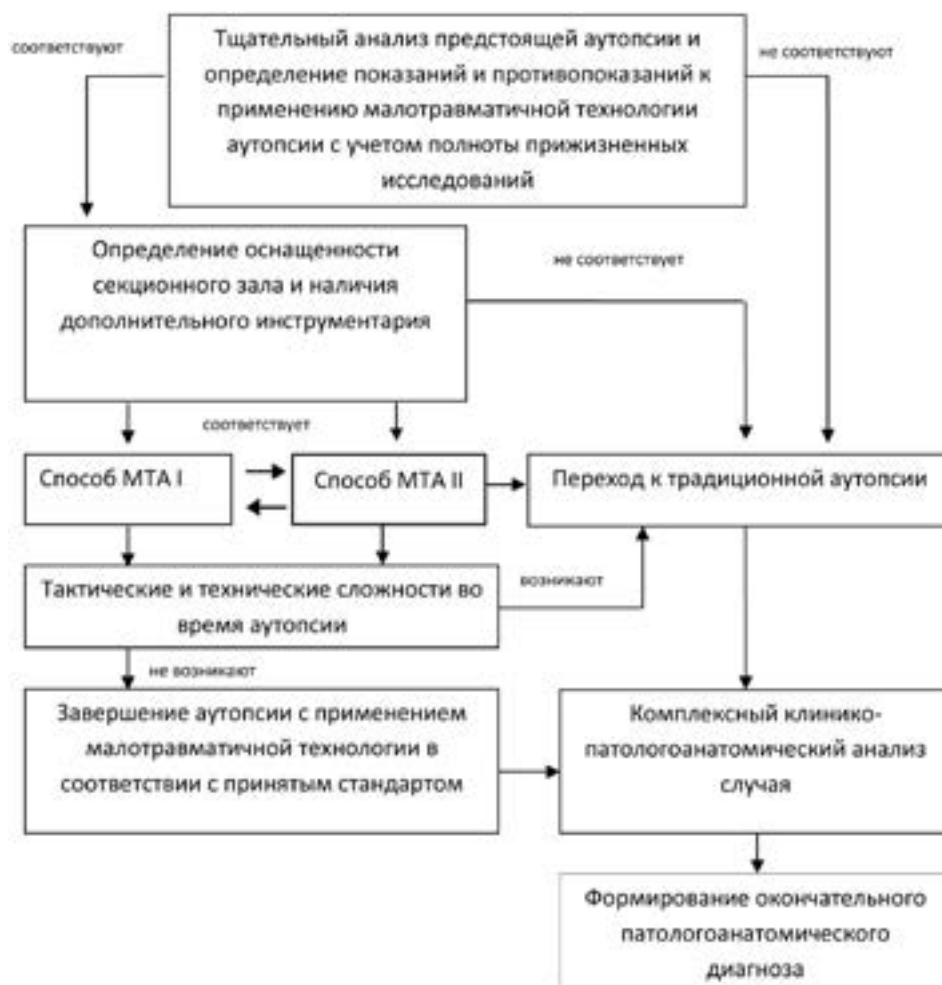


Рис.1. Алгоритм действий врача-патологоанатома при проведении МТА

Таким образом, малотравматичная технология вскрытия трупа отвечает основным требованиям стандарта патологоанатомического исследования, и позволяет производить оптимизацию посмертной диагностики. Причем являясь методом выбора, может быть использована в условиях эпидемии COVID 19. Малотравматичная аутопсия позволяет прозектору четко определять последовательность своих действий, придает патологоанатомическому исследованию современный дизайн, а качество вскрытия остается на должном уровне.

Литература

1. Кудояров Р.Р., Мустафин Т.И. Инструменты, применяемые в малотравматичной аутопсии // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – №1. – С. 230 – 237.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.06.2013 г. № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».
3. Федеральный Закон РФ от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Кудояров Р.Р., Мустафин Т.И.

МАЛОТРАВМАТИЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ АУТОПСИИ В ПРЕПОДАВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
кафедра патологической анатомии, Уфа

В настоящее время любой учебно-методический процесс, направленный на образование и подготовку специалиста в определенной отрасли, невозможно представить и воплотить без использования различного рода электронных образовательных технологий (ЭОТ), с развитием которых, совершенствуется и образовательный процесс. Кроме того, расширяется спектр возможностей для освоения студентами тематического (теоретического и практического материала) и повышается качество самостоятельной подготовки. Следует отметить, что данный процесс может выполняться дистанционно. ЭОТ позволяют повысить уровень образования и подготовки не только студентов, но и интернов, клинических ординаторов и широко использоваться в рамках последиplomного образования, что не маловажно в практической медицине.

Под термином “образовательные технологии” следует понимать совокупность всех методов, процессов и материалов, используемых или направленных на обучение или подготовку специалистов определенной специальности. В свою очередь термин “электронные образовательные технологии” означает использование в этом образовательном процессе различных информационно-коммуникационных технологий, а в частности возможностей интернета, мультимедийных устройств, электронных систем и ресурсов. ЭОТ являются основой, так называемого электронного обучения, подразумевающего под собой систему обучения при помощи информационных и электронных технологий. ЭОТ позволяют:

- учащимся самостоятельно работать с электронными материалами с помощью персонального компьютера, ноутбука, планшета, смартфона, DVD-проигрывателя или других средств как аудиторно, так и вне аудиторно;
- дистанционно взаимодействовать с преподавателем для получения знаний, консультаций, оценок, советов, информации по осваиваемой теме;
- создать сообщество пользователей социальных сетей учащихся по одной специальности;
- иметь круглосуточный дистанционный доступ к электронно-образовательным материалам и ресурсам;
- сформировать и повысить информационную культуру преподавателей;
- преподавателям освоить современные информационные технологии;
- повысить преподавателям эффективность образовательной деятельности;
- развивать учебные веб-ресурсы;
- создавать электронные учебные материалы;
- в любое время и в любом месте получить современные знания по определенной специальности;
- сделать доступным образование для лиц с особенностями психофизического развития.

Следует отметить, что в нынешнем Федеральном государственном образовательном стандарте высшего образования для медицинских специальностей работа электронных образовательных технологий регламентирована пунктами 4.2.2, 4.3.4, 4.3.5 [1.2]. В которых говорится что:

- каждый обучающийся в течение всего периода обучения должен быть обеспечен индивидуальным неограниченным доступом к электронной информационно-образовательной (4.2.2);
- обучающимся должен быть обеспечен доступ (удаленный доступ), в том числе в случае применения электронного обучения, дистанционных образовательных технологий, к современным (4.3.4);
- обучающиеся из числа инвалидов и лиц с ОВЗ должны быть обеспечены печатными и (или) электронными образовательными ресурсами в формах, адаптированных к ограничениям их здоровья (4.3.5).

На нашей кафедре длительное время разрабатываются различные методики малотравматичной аутопсии, специальные инструменты, технологии для ее выполнения, являющиеся одним из основных направлений в научно-исследовательской работе. Выпущено множество научных статей, методических рекомендаций по данной тематике, получены патенты на изобретение, инструменты и полезные модели. Данный вид малотравматичной аутопсии получил одобрение со стороны ведущих специалистов в области патологической анатомии. Обобщенные итоги работы были выпущены в виде монографии «Малотравматичные технологии в патологоанатомической практике». Малотравматичная технология вскрытия полностью соответствует приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2013 г. N 354н «О порядке проведения патологоанатомиче-

ских вскрытий», в котором подразумевается достойное отношение к телу умершего и максимальное сохранение его анатомических форм [3].

В свете вышеизложенного актуальным становится возможность проведения на базе кафедры патологической анатомии Башкирского государственного медицинского университета онлайн дистанционной демонстрации техники проведения малотравматичной аутопсии.

Для ее проведения в секционном зале патологоанатомического отделения, располагающегося в отдельном крыле здания, устанавливается электронное оборудование, позволяющее производить видео и аудио фиксацию аутопсии в живом времени, а также передавать видео и аудио сигнал онлайн на принимающее устройство, которое будет выводить картинку на проектор, расположенный в лекционном зале, располагающимся в другом крыле здания. Таким образом, студенты, учащиеся на нашей кафедре, в режиме реального времени получают, возможность ознакомиться с техникой проведения малотравматичной аутопсии, с комментариями происходящего прозектором, без необходимости посещения аутопсийного зала. Причем аудитория, которая располагается в лекционном зале значительно больше, чем может в себя вместить стандартный секционный зал патологоанатомического отделения. Помимо этого, случаи, которые представляют наиболее значимый интерес, могут быть записаны и транслироваться в любое необходимое время для образовательного процесса. Данная технология может применяться при обучении на кафедре интернов и ординаторов. Онлайн трансляция или запись проводимой аутопсии может использоваться в дистанционном обучении студентов, интернов, ординаторов других медицинских вузов, а также врачей-патологоанатомов других регионов.

Возможность проведения аутопсии онлайн и наличие конференцсвязи даст возможность применять данный метод в проведении мастер-классов для врачей-патологоанатомов в рамках заседания общества патологоанатомов Республики Башкортостан и использовать ее на различных форумах по патологической анатомии.

Данный электронный образовательный метод может применяться при проведении клинкоанатомических конференций в лечебно-профилактических учреждениях, в работе комиссий по изучению летальных исходов.

Литература

1. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12.08.2022 г. № 988 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 31.05.01. Лечебное дело».
2. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12.08.2022 г. № 965 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 31.05.02. Педиатрия».
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.06.2013 г. № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».

Кузькин С.А., Майбородина В.И.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА ПРИ ТРАВМЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЭКЗОСОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Для стимуляции регенераторных процессов в разных органах и тканях в последнее время все большее внимание уделяется клеточным технологиям. Мультипотентные стромальные клетки (МСК) и их производные – экзосомы, рассматриваются в качестве одних из ключевых компонентов с регенеративными свойствами. Экзосомы быстро поглощаются нативными клетками и являются идеальными естественными транспортерами для обмена между клетками, поскольку содержат множество сигнальных биомолекул. Согласно данным литературы, экзосомы МСК (ЭМСК) могут проявлять кардиозащитные, иммуномодуляторные и репаративные свойства, подавлять воспаление и апоптоз, стимулировать ангиогенез, усиливать пролиферацию и дифференцировку резидентных сердечных стволовых клеток [1].

Вместе с тем следует отметить, что практически отсутствуют данные о распределении экзосом в организме после разных способов их введения и полностью отсутствуют данные о возможности попадания экзосом в сердце после локальной инъекции в отдаленные органы и ткани в целях стимуляции их репаративной регенерации после повреждения. Необходимо также отметить определенную противоречивость результатов различных исследований: от сообщений о прямом поглощении экзосом кардиомиоцитами [2] до мнения, что сердце по своей природе невосприимчиво к доставке лекарств, опосредованной наночастицами [3].

В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования – изучить возможные морфологические изменения миокарда при травме костной ткани и экспериментальном применении ЭМСК.

Исследование проведено на беспородных кроликах обоего пола в возрасте 4–6 мес и массой 3–4 кг. В проксимальных мышечках обеих большеберцовых костей бором диаметром 2 мм создавали отверстия на глубину 4 мм. Непосредственно перед внедрением имплантатов дефект большеберцовой кости на правой и левой конечностях заполняли физиологическим раствором на фосфатном буфере (контроль) или в дефект вводили по 19 мкг ЭМСК в физиологическом растворе (опыт), через 10 – 20 секунд внедряли винтовые титановые имплантаты. Экзосомы были получены из МСК костного мозга крысы-самца инбредной линии Wag. Окрашивание липидных компонентов мембран экзосом проводили флюоресцентным красителем Vybrant CM-DiI. Животных выводили из эксперимента через 3, 7 и 10 сут после операции. Исследование парафиновых срезов миокарда левого желудочка проводили в микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия), в том числе и в режиме люминесценции.

Повреждение проксимального мышечка большеберцовой кости у кроликов сопровождается развитием дистрофических изменений кардиомиоцитов, отеком миокарда, полнокровием и расширением лимфатических сосудов, лейкоцитарной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов. В процессе обширных операций на трубчатых костях конечностей нами установлено попадание структур красного костного мозга в правые полости сердца с формированием тромбов, однако это были единичные случаи.

В миокарде левого и правого желудочков сердца кроликов после повреждения проксимального мышечка большеберцовой кости возрастала общая численность лейкоцитов, наиболее значительно через 3 сут эксперимента (соответственно на 72 и 67%). В результате введения ЭМСК после моделирования дефекта проксимального мышечка большеберцовой кости наиболее значительное увеличение общей численности лейкоцитов в миокарде левого и правого желудочков сердца происходило через 10 сут эксперимента (соответственно на 92 и 85%).

Введенные в поврежденный проксимальный мышечок большеберцовой кости кроликов ЭМСК с мечеными флюоресцентным красителем мембранами выявлялись через 3–7 сут в сосудах миокарда и периваскулярно в виде единичных ярко светящихся объектов при установки родаминового фильтра. Интенсивность свечения ЭМСК и их количество постепенно снижались вплоть до почти полного исчезновения к 10-м суткам эксперимента. В миокарде контрольных кроликов объекты с преимущественным свечением при использовании фильтра для родамина отсутствовали во все сроки эксперимента.

Применение ЭМСК сопровождалось более значительной дилатацией кровеносных сосудов с формированием обширных геморрагий, формированием тромбов как в полостях сердца, так и в его сосудах, пролонгацией явлений отека, но снижением выраженности дистрофических изменений кардиомиоцитов. Наиболее выраженные изменения структурной реорганизации миокарда правого и левого желудочков сердца кроликов после повреждения проксимального мышечка большеберцовой кости, в том числе и при введении ЭМСК, выявлены через 7 сут эксперимента. Эти изменения проявлялись в уменьшении объемной плотности кардиомиоцитов на 22–23%, увеличении объемной плотности сосудов микроциркуляторного русла соответственно в 8,5 и 5 раз и возрастании суммарной объемной плотности клеток, волокон и основного вещества соединительной ткани в 5–12 раз.

Таким образом, повреждение проксимального мышечка большеберцовой кости у кроликов может способствовать развитию посттравматических повреждений миокарда. Введенные в поврежденную большеберцовую кость кроликов ЭМСК способны мигрировать в миокард и сохраняться там до 10 сут. Применение ЭМСК для воздействия на регенерацию поврежденной костной ткани способствует более выраженной дилатации кровеносных сосудов с диapedезом эритроцитов и геморрагиями, пролонгированию отечных явлений, формированию тромбов полостях желудочков и сосудах сердца с облитерацией их просвета и склеротической трансформацией стенок при снижении выраженности дистрофических изменений кардиомиоцитов.

Литература

1. Belostotskaya G., Hendriks M., Galagudza M., Suchkov S. How to Stimulate Myocardial Regeneration in Adult Mammalian Heart: Existing Views and New Approaches // *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020:7874109.
2. Cheng H., Chang S., Xu R. et al. Hypoxia-challenged MSC-derived exosomes deliver miR-210 to attenuate post-infarction cardiac apoptosis // *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1):224.
3. Sun W., Zhao P., Zhou Y. et al. Ultrasound targeted microbubble destruction assisted exosomal delivery of miR-21 protects the heart from chemotherapy associated cardiotoxicity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 532 (1):60-67.

Куклин Д.С., Мустафин Т.И., Двинских А.В.

ОПЫТ ДИСТАНЦИОННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

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

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) существенно изменила привычный уклад самых разных сторон общественной жизни. Система образования, как важная ее составляющая, не избежала участи серьезных испытаний и корректив. Роль подготовки высококвалифицированных медицинских кадров, способных противостоять современным вызовам, в новых реалиях приобрела особую актуальность. Образовательный процесс в медицинском вузе традиционно предполагает очень тесное взаимодействие между преподавателями, обучающимися и пациентами, в основе чего лежит контактная форма аудиторной работы. Обучение по ведущим специальностям осуществляется исключительно в очной форме. Однако на протяжении двух последних лет практически во всех высших учебных заведениях России традиционный образовательный процесс не раз прерывался введением карантинных мероприятий в регионе. В подобных условиях вузы были вынуждены периодически переводить обучение в дистанционный или смешанный (контактно-дистанционный) формат.

Для реализации указанных мероприятий в рамках исполнения Указа Главы Республики Башкортостан «О введении режима «повышенная готовность» на территории Республики Башкортостан в связи с угрозой распространения новой коронавирусной инфекции» образовательный процесс в Башкирском государственном медицинском университете частично осуществлялся в дистанционном или смешанном формате с целью обеспечения безопасности обучающихся и сотрудников. Взаимодействие преподавателя и обучающегося было перенесено в интерактивную электронную образовательную среду. Последняя предполагает совокупность электронных информационных и образовательных ресурсов, а также информационных и телекоммуникационных технологий, обеспечивающих усвоение обучающимися образовательных программ, а также контроль этого процесса [1,2].

С целью унификации дистанционного образовательного процесса и повышения коммуникационной составляющей во взаимодействии преподавателей и обучающихся в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России была использована единая платформа Microsoft Teams. Данный сервис удобен тем, что представляет собой не просто вебинарную систему, а полноценную и самодостаточную образовательную среду. Создавая рабочие команды, преподаватель получает возможность одновременной работы со всей студенческой группой, а защищенные каналы связи исключают возможность для присутствия «посторонних». Функционал программы позволяет не только проводить видеотрансляции лекций и практикумов, но и прикреплять файлы с методическими материалами, формировать банки заданий, контролировать ход и результаты их выполнения, использовать интерактивную доску для совместной работы всей команды, общаться в командном чате. Использование всех указанных сервисов возможно не только на персональных компьютерах, но и с помощью мобильных устройств.

Возможность полноценной «визуализации» дистанционного учебного процесса приобретает особую значимость для преподавания патологической анатомии, как дисциплины, использующей значительное количество наглядного учебного материала в виде учебных макро- и микропрепаратов. На кафедре патологической анатомии БГМУ весь архив музейных макропрепаратов, учебных микропрепаратов, иллюстрирующих различные общепатологические процессы и нозологии, был оцифрован [3]. Это позволило полноценно его использовать для иллюстрирования не только лекций, но и практических занятий. В ходе разбора темы занятия преподаватель демонстрирует обучающимся фотоизображения соответствующих макропрепаратов в разных проекциях и микропрепаратов в различных полях зрения под малым и большим увеличениями. А использование видеоприставок дает возможность непосредственно отправлять в трансляцию «картинку» с микроскопа в режиме реального времени. С помощью интерактивной доски преподаватель демонстрирует практические приемы по зарисовке морфологических изменений и расставляет акценты по ключевым обозначениям. Ознакомившись с демонстрацией, обучающиеся проводят зарисовку учебных микропрепаратов в свои альбомы, оформляют описательную часть и условные обозначения, и выкладывают сканы своих работ в соответствующие папки в учебной команде на проверку преподавателю. Входной и итоговый контроль теоретических знаний осуществляется с помощью тестового контроля, интерактивных учебных заданий с помощью фотоизображения, а также ситуационных задач. Также имеется возможность опрашивать обучающихся и совместно разбирать узловые вопросы темы. Другими словами, на протяжении всего практического занятия имеется коммуникативный и визуальный контакт преподавателя и обучающихся.

давателя с обучающимися. Кроме того, функционал программы позволяет сохранять все видеотрансляции, и не только повторно их просматривать в онлайн режиме, но и скачивать для просмотра оффлайн, что является важным подспорьем для подготовки к зачетам и экзаменам. Однако, имеются и некоторые недостатки, как технического, так и тактического характера. К техническим недостаткам можно отнести отсутствие у отдельных студентов совместимого оборудования, проблемы с устойчивостью интернет-связи, неисправность отдельных технических элементов (камер, микрофонов и др.). В качестве тактических недостатков отмечается невозможность отработать навыки микроскопирования, а также работу в секционном зале.

Таким образом, дистанционное обучение имеет ряд недостатков и сложностей, по сравнению с традиционным форматом. Однако имеющийся опыт нашей кафедры показал, что современные технические платформы позволяют нивелировать многие из них и максимально приблизить функциональность образовательного процесса к контактной форме работы. Это позволяет рассматривать дистанционный формат в качестве альтернативной формы обучения в условиях чрезвычайных ситуаций, подобных пандемии.

Литература

1. Приказ Минобрнауки России от 23.08.2017 N 816 «Об утверждении Порядка применения организациями, осуществляющими образовательную деятельность, электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ» (Зарегистрировано в Минюсте России 18.09.2017N 48226) // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_278297
2. Федеральный закон от 29.12.2012 N273-ФЗ (ред. от 27.06.2018) «Об образовании в Российской Федерации» // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174
3. Шарифгалиев И.А., Куклин Д.С., Двинских А.В. и др. Опыт применения дистанционных образовательных технологий в преподавании дисциплины «Патологическая анатомия, клиническая патологическая анатомия» // Электронные образовательные технологии реализации программ ФГОС ВО по подготовке специалистов: материалы межвузовской учебно-методической конференции с международным участием. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2016. – С.278-280.

Куликов С.В., Шорманов И.С., Соловьев А.С.

ЗНАЧЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО РУСЛА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗРАСТОМ, В РАЗВИТИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ДЕТРУЗОРА ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль

Декомпенсация мочевого пузыря, неизбежно возникающая при гиперплазии предстательной железы (ГПЖ), приводит к застою мочи и развитию восходящего инфицирования верхних мочевых путей [1-2]. При этом морфогенетические особенности, характеризующие снижение сократительной способности детрузора, а также роль в этом измененной органной ангиоархитектоники, возникающей на фоне естественного старения, изучены недостаточно [3,4].

Цель. Изучение структурных изменений мочевого пузыря при декомпенсированной ГПЖ, а также определение значения перестройки артерий и вен разного уровня ветвления в развитии декомпенсации детрузора у лиц пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. Различные участки стенки мочевого пузыря исследовались у 30 мужчин в возрасте 60–80 лет, умерших от декомпенсированной ГПЖ при явлениях острой и хронической задержки мочи. В качестве контроля использовался материал, полученный от 15 лиц в возрасте 20-30 лет, погибших в результате причин

насильственного характера. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной не более 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по Масону, Харту, по ван Гизон, а также использовали ШИК-реакцию в модификации Мак Мануса. При иммуногистохимическом исследовании применяли антитела к S100 в нервных стволиках и к гладкомышечному актину SMA в стенке артерий. С помощью стереометрического исследования определяли удельную площадь детрузора, межмышечной стромы и сосудов. Для статистической оценки полученного цифрового материала использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении.

Результаты исследования. Переходный эпителий слизистой оболочки, при растяжении мочевого пузыря, подвергался альтеративным изменениям в виде гидропической дистрофии, некроза и десквамации клеток с оголением резко утолщенной, гиалинизированной базальной мембраны. Кроме того в слизистой оболочке отмечались кровоизлияния, образование эрозивно-язвенных дефектов в участках отторжения некротического детрита, нередко заполненных грануляционной тканью. Слизистая оболочка, подслизистая основа, а нередко и мышечная оболочка, были диффузно инфильтрированы лимфоцитами, плазмócитами и макрофагами с примесью сегментоядерных нейтрофилов. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе, кроме воспалительной инфильтрации, выраженного отека и полнокровия вен выявлялось разрастание грубоволокнистой соединительной ткани. Мышечные волокна детрузора подвергались атрофическим изменениям, а в межмышечной строме разрасталась грубоволокнистая соединительная ткань. В отдельных участках детрузора рубцовые поля занимали довольно большие территории, полностью замещая его мышечные волокна и разрушая эластический каркас с образованием дефрагментированных волокон. В нервных стволиках и окончаниях детрузора снижалась экспрессия S100, по сравнению с контролем. Стереометрическое показало, что удельная площадь мышечных волокон уменьшалась в 1,3 ($p=0,001$) раза, а межмышечной стромы – в 1,3 ($p=0,001$) раза, по сравнению с контролем. Во внеорганных артериях паравезикальной клетчатки определялись атеросклеротические бляшки, стенозирующие просвет сосудов на 25%. В крупных и средних внутриорганных артериях мочевого пузыря наблюдалось утолщение стенки за счет замещения интимы и меди гиаволокнистой соединительной ткани и гиалином со снижением экспрессии SMA, по сравнению с контролем. Внутренняя эластическая мембрана артерий расщеплялась, имела неравномерную складчатость и извилистость. В части артерий просвет приобретал неправильную конфигурацию, а внутренняя эластическая мембрана сглаживалась, что указывало на паралитические изменения сосудистой стенки. Мелкие артерии и артериолы также подвергались гиалинозу с сужением просвета. Миогенные адаптационные структуры, в виде интимальной мускулатуры и мышечно-эластических сфинктеров, хорошо развитые в артериях мочевого пузыря при компенсированной ГПЖ, подвергались атрофическим и склеротическим изменениям. В венах различного уровня ветвления наблюдались выраженное полнокровие, а в мелких венах и венулах – морфологическая картина стаза. Кроме того, в просвете вен выявлялись обтурирующие, красные тромбы. В некоторых венозных коллекторах встречались и организованные тромбы с признаками канализации и реваскуляризации, плотно сращенные со стенкой сосуда. Стенки вен утолщались в результате замещения мощной гладкой мускулатуры грубоволокнистой соединительной тканью. Наряду с фибросклерозом склеротические изменения были выявлены в таких мышечных адаптационных образованиях как, мышечные муфты, мышечные валики и клапаны.

Заключение. Как показали наши исследования, при ГПЖ у мужчин пожилого и старческого возраста, в крупных внеорганных артериях наблюдается стенозирующий атеросклероз, а также артериогиалиноз и ангиодистонические изменения, свойственные морфологической картине артериальной гипертензии. В венах выявляются признаки фибросклероза и тромбоза с явлениями организации. Данные изменения артерий и вен приводят к прогрессированию хронической ишемии и гипоксии в детрузоре, отражая формирование сосудистой декомпенсации. Одновременно с этим, в регуляторных структурах артерий (интимальная мускулатура и мышечно-эластические сфинктеры) и вен (мышечные муфты, валики и клапаны), выявляемых в стадию компенсации ГПЖ и адаптирующих нарушенную гемодинамику, также развиваются склеротические изменения. В результате этого они лишаются своей сократительной способности и часто являются лишь механическим препятствием на пути движения крови, усугубляя уже сложившиеся гемодинамические нарушения. Следовательно, декомпенсация детрузора при ГПЖ возникает вследствие нарастающей сосудистой декомпенсации, подтверждающее важное влияние сосудистого фактора в сочетании с нарушением нервной трофики детрузора, обусловленную поражением нервных проводников. Вследствие этого наблюдается грубый диффузный склероз детрузора с атрофией гладких миоцитов, разрушением эластических волокон, застоем и инфицированием мочи, развитием альтеративных изменений и хронического воспаления мочевого пузыря.

Литература.

1. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Винаров А.З., Цариченко Д.Г., Фиев Д.Н., Бушуев В.О. Особенности предоперационной подготовки и лечения при гиперплазии простаты больших размеров // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 1. – С. 50–53.

2. Урология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкар. – Москва: Медфорум, 2018. – 544 с.
3. Р. Э. Амдий, Т. Г. Гиоргобиани. Прогностическое значение снижения сократимости детрузора при оперативном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урологические ведомости. 2012;2(4):20-22
4. Раснер, П. И. Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные международные стандарты // Медицинское обозрение: Русский Медицинский Журнал. – 2018. – № 11. – Режим доступа: <http://www.rmj.ru/articles/urologiya/lechenie-simptomov-nizhnikh-mochevykhputey-u-patsientov-s-dobrokachestvennoy-giperplaziey-predstate/>.

Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Урузбаев Р.М., Куликова С.В., Потапова А.Н.

ГИПЕРРЕГЕНЕРАЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ НА ФОНЕ СУПЕРИНВАЗИОННОГО ОПИСТОРХОЗА

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г.Тюмень

Введение. Регенерация печени является актуальной проблемой гепатологии в связи с высокой хирургической активностью при многих заболеваниях этого органа. Большое значение отводится особенностям оперативной тактики гепатэктомии при описторхозе [1]. В современной литературе подробно изложены представления о регенерации печени млекопитающих, показана роль различных клеточных популяций в регенераторном процессе [2]. Инициаторным субстратом СК при описторхозной инвазии явился экскреторно-секреторный продукт (ЭСП) паразита, состоящий из множества белковых компонентов и экзометаболитов, играющих важную роль в системе «паразит-хозяин» [3]. В предыдущих публикациях нами были представлены результаты исследований по инициации региональных стволовых клеток (СК) печени после воздействия *Opisthorchis felinus* и частичной гепатэктомии (ЧГЭ). ЭСП путем сигнальных молекул инициирует пролиферацию и дифференцировку СК в элементы различных дифферонов экониш [4].

Цель работы. Представить цитогенез гиперрегенераторных процессов гепатоцеллюлярного дифферона при ЧГЭ на фоне СО.

Материалы и методы. Модель СО создавали у половозрелых сирийских хомяков (*Mesocricetus auratus*, Waterhouse, 1894) путем заражения 50 личинками *Opisthorchis felinus*, суперинвазия – 50 метацеркариями (n=286), ЧГЭ по методу G.M. Higgins, R.M. Anderson – удаление срединной доли печени (n=86). Резецированная часть печени составляла 17,3-17,7% массы органа. Животных забивали (передозировка наркоза) на 1, 3, 6, 16, 20, 30, 40, 60, 120, 240 сут. Препараты печени окрашивали посредством гистологических, гистохимических иммуногистохимических методов исследования. Для количественной оценки полноты регенерации (ПРП) после СО и ЧГЭ на фоне СО использовали формулу В.В. Гайворонской с соавт., 2013 [5]: где M_1 – масса печени через 16 сут после ЧГЭ, M_2 – масса печени после ЧГЭ, M_3 – масса резецированной ткани печени.

Результаты исследования. В раннем послеоперационном периоде (3,6 сут) во всех зонах органа отмечается пролиферация элементов репликативного потенциала печени, обладающих стволовостью (CD31, CD34, Oct 4, CD117 – положительные клетки). Наиболее выраженные пролифераты (CD34) представлены овальными клетками, дифференцирующиеся в прогениторные, далее – в элементы холангиоцеллюлярного (ХЦД) и гепатоцеллюлярного (ГЦД) дифферонов. Следует отметить, что до организации структур из элементов ХЦД и ГЦД была сформирована сосудистая сеть преимущественно путем васкулогенеза, т.е. из CD31, CD34 – позитивных клеток. Развитие паренхиматозного компонента печени (гепатоциты) наблюдалось по следующему тренду: 16 сут – отдельные симпласты гепатобластов, появлялись обширные поля гепатобластов с громадными ядрами (ЯЦО – 0,32); с 20 до 30 сут сформировались обширные поля гепатобластов с дальнейшим образованием балок и «дуктулярных» гепатоцитов из темных и светлых гепатоцитов с положительной реакцией с антителами α -фетопротеина. К 60 сут формировались аваскулярные островки, обширные очаги гепатоцеллюлярной ткани с тонкостенной

капсулой. Гиперрегенераты выступали над краем печени. При гистологическом изучении «аденом» из гепатоцитов к 120 сут не прослеживалось формирование перичеллюлярного фиброза. В хронической фазе регенераторного процесса в новообразованных структурах гепатоцитов появлялись новые пролифераты из элементов репликативного потенциала печени, что связано с выбросом яиц описторхисов. При СО масса печени к 240 сут эксперимента составляла 108,6%, после ЧГЭ на фоне СО – 125,8% по сравнению с массой печени здоровых хомяков.

Заключение. Установленные факты гиперрегенерации после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазивного описторхоза мотивируют применение компонентов синтетического секрета описторхисов после резекции этого органа у человека, а также для стимуляции развития паренхимы при дистрофических, некротических и других процессах в печени вследствие воздействия агентов различной этиологии.

Литература

1. Альперович Б.И., Хабас Г.Н. Резекция печени при описторхозном поражении // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии, 2001. № 12-13. С.42-45.
2. Ельчанинов А.В, Фатхудинов Т.Х.. Регенерация печени млекопитающих: межклеточные взаимодействия // М. Наука, 2020. 126 с.
3. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П. и др. Секретом мариты печеночного сосальщика *Opisthorchis felinus* // Паразитология, 2014. № 3. С.169-184.
4. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Чернов И.А. и др. Регенерация печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазивного описторхоза // Всероссийская научная конференция с международным участием, посвященная памятной дате института (60-летию НИИ морфологии человека имени Академика А.П. Авцына). Сборник научных работ. Москва, 2021. С.35-36.
5. Гайваронская В.В., С.В. Оковитый, И.Ю. Колышев и др. Влияние бемитила, этомерзола и яктона на процессы регенерации после частичной гепатэктомии // Биомедицина, 2013. № 1. С.16–21.

Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г.

КЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА ПРИ РЕГЕНЕРАТОРНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Вопросы регенерации миокарда после различных повреждающих воздействий (ишемия, метаболические и цитотоксические повреждения) занимают ведущее место в кардиопатологии. К ключевым вопросам в кардиологических исследованиях в аспекте репаративной регенерации можно отнести следующие: возможно ли, каким образом и в течение какого времени восстановление структуры и функции сердца после цитопатических воздействий и какие терапевтические мероприятия необходимы для достижения этой цели. В соответствии с доминирующей в течение многих десятилетий парадигмой регенерация миокарда после очаговой и диффузной гибели кардиомиоцитов осуществляется преимущественно за счет гипертрофии сохранившихся мышечных клеток сердца и развития заместительного диффузного или очагового склероза. В то же время анализ большого массива исследований [1, 2] показывает возможность пролиферации и дифференцировки резидентных сердечных стволовых клеток или нетерминально дифференцированных кардиомиоцитов.

Фундаментальные исследования по патологии миокарда, проведенные нами ранее с использованием комплекса современных морфологических методов, позволили выделить две основные формы сердечной недостаточности: альтеративную и регенераторно-пластическую. Одно из ключевых концептуальных положений этих исследований заключается в том, что исход и прогноз различных патологических процессов в сердце зависят не только от характера повреждения и форм клеточной смерти кардиомиоцитов, но также от форм и выраженности их регенерации.

Цель исследования – оценить регенераторный потенциал миокарда при регенераторно-пластической сердечной недостаточности с помощью комплекса морфологических и молекулярных методов.

Анализ регенераторного потенциала кардиомиоцитов проводили при моделировании цитопатических кардиомиопатий и развитии регенераторно-пластической сердечной недостаточности (на моделях хронической дислипидемии и гипотиреоза, антрациклиновой кардиомиопатии). Для оценки пролиферативного потенциала кардиомиоцитов (клеточной формы регенерации) использованы методы щелочной диссоциации фиксированной ткани (определение абсолютной численности кардиомиоцитов), иммуногистохимическое выявление маркера пролиферации, ПЦР-анализ экспрессии мРНК белков клеточного цикла [3, 4].

При моделировании антрациклиновой кардиомиопатии (введение доксорубина в дозе 10 мг/кг) снижение массы сердца первоначально сопровождалось уменьшением общей численности кардиомиоцитов в сердце на 20–25%, затем с 14-х суток происходило увеличение общей численности кардиомиоцитов на 45%, которое обуславливало увеличение массы сердца на 37%. Еще более выраженное увеличение общей численности кардиомиоцитов в сердце было выявлено при использовании доксорубина в дозе 20 мг/кг – на 49% через 3 суток после введения препарата, несмотря на стойкое снижение массы сердца (на 13%). Эти данные свидетельствуют об индукции пролиферации кардиомиоцитов после повреждающего воздействия и способности кардиомиоцитов к репликации.

По данным ПЦР-анализа, через 3 сут после однократного введения препарата количество мРНК циклина D2 (ключевого регулятора клеточного цикла) в кардиомиоцитах крыс снижалось на 38% по сравнению с контрольной группой. Однако через 14 сут после воздействия происходило значительное увеличение экспрессии мРНК циклина D2 (до 22,7 раза по сравнению с контролем), что сопровождалось увеличением общей численности кардиомиоцитов. Выявленное усиление экспрессии мРНК циклина D2 следует рассматривать в качестве важнейшего звена репаративной регенерации миокарда.

При моделировании хронической гиперхолестеринемии выявлено снижение репликативного пула кардиомиоцитов на 16% (по данным иммуногистохимической оценки маркера пролиферации Ki-67), в то время как при сочетании гиперхолестеринемии и гипотиреоза – его увеличение (на 40%). В данном случае также установлено, что изменения пролиферативной активности кардиомиоцитов коррелируют с их общей численностью в сердце и массой органа.

Выявление компенсаторного увеличения численности кардиомиоцитов после их массивной гибели под действием цитотоксических агентов ставит вопрос о поиске морфологических эквивалентов пролиферативной активности кардиомиоцитов и оценке пролиферативного пула. В миокарде нами выделена популяция «малых» кардиомиоцитов (длиной около 40 мкм) с близко расположенными ядрами (завершение телофазы), что не свойственно зрелым кардиомиоцитам. Малые кардиомиоциты располагаются часто на концах мышечных волокон и образуют своеобразные точки роста. На основании иммуногистохимического исследования сделано заключение, что в репликативный пул входят преимущественно предсуществующие нетерминально дифференцированные кардиомиоциты («малые» одноядерные кардиомиоциты), деление которых может способствовать поддержанию общей численности кардиомиоцитов в сердце при цитопатических воздействиях.

Полученные данные о характере и выраженности регенераторных реакций кардиомиоцитов при развитии регенераторно-пластической сердечной недостаточности позволяют заключить, что в качестве наиболее информативных критериев выраженности клеточных форм регенерации кардиомиоцитов при цитопатических воздействиях можно рассматривать абсолютную численность кардиомиоцитов. Популяция одноядерных кардиомиоцитов рассматривается в качестве одного из основных регенераторных резервов миокарда, ацитокинетическое деление которых способствует восстановлению популяции терминально дифференцированных двуядерных кардиомиоцитов, а митотическое деление – сохранению репликативного резерва миокарда. Установление клеточных форм регенерации кардиомиоцитов при развитии кардиомиопатий создает основу как для совершенствования клеточных и медикаментозных технологий стимуляции регенераторных процессов в миокарде, так и для оценки их эффективности.

Литература

1. Zhu F, Meng Q, Yu Y, Shao L, Shen Z. Adult Cardiomyocyte Proliferation: a New Insight for Myocardial Infarction Therapy // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2021; 14 (3):457-466. doi: 10.1007/s12265-020-10067-8.
2. Payan SM, Hubert F, Rochais F. Cardiomyocyte proliferation, a target for cardiac regeneration // Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res. 2020; 1867 (3):118461. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.03.008.
3. Zhu W., Reuter S., Field L.J. Targeted expression of cyclin D2 ameliorates late stage anthracycline cardiotoxicity // Cardiovasc. Res. 2019; 115 (5):960-965. doi: 10.1093/cvr/cvy273.
4. Мжельская М.М., Клиникова М.Г., Колдышева Е.В., Лушникова Е.Л. Экспрессия Flk-1 и мРНК циклина D2 в миокарде при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии и введении амида бегулоновой кислоты // Бюл. exper. биол. – 2017. – Т. 163, № 6. – С. 778 – 783.

Майбородин И.В., Фигуренко Н.Ф., Маслов Р.В., Рягузов М.Е.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПАРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ

Институт молекулярной патологии и патоморфологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Необходимость в частичной резекции печени в пределах здоровых тканей возникает при ее обширном травматическом повреждении, онкологических процессах и развитии метастазов, при обнаружении значительных доброкачественных опухолей и для элиминации некоторых паразитарных инвазий, таких как эхинококкоз и альвеококкоз. По месту резекции в печени формируется соединительнотканый или фиброзный рубец, а восстановление объема органа происходит за счет гипертрофии/гиперплазии оставшейся паренхимы. Трансплантация мультипотентных стромальных клеток (МСК) является новым фактором воздействия на недостаточность функций печени после ее резекции. Считается, что МСК могут проявлять свое терапевтическое влияние посредством трансдифференцировки в гепатоциты и непаренхиматозные клетки [1]. В то же время есть данные о том, что после введения в ткани МСК очень быстро погибают вследствие резкого изменения условий жизнедеятельности [2, 3]. Одновременно во всех работах, в которых сообщается о высокой эффективности клеточной терапии, отсутствуют данные о каких-либо возможных осложнениях и побочных эффектах применения МСК.

В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования – оценить с помощью морфологического исследования возможность дифференцировки аутологичных МСК костномозгового происхождения в гепатоциты и другие типы клеток в печени после ее частичной резекции в эксперименте.

Под общим ингаляционным эфирным наркозом, при соблюдении правил асептики и антисептики, у крыс линии Wag (возраст 6 мес; всего особей) производили срединную лапаротомию длиной 1,5 – 2 см и резецировали каудальный край левой доли печени. Через поврежденную поверхность в резецированную долю на глубину около 5 мм вводили 100 мкл суспензии МСК (10^5 клеток). МСК 2-го пассажа, полученные от крысы линии Wag, были трансфицированы ДНК плазмиды pEGFP-N1 (Clontech Laboratories Inc., USA), содержащей ген GFP. Дополнительно эти клетки метили флюоресцентным красителем Vybrant® CM-Dil. Неокрашенные срезы исследовали через 1, 2, 3, 4, 5 недель с использованием микроскопа Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз в режиме люминесценции.

Через 1 нед после резекции печени без введения МСК по месту разреза присутствовал толстый слой рыхлой волокнистой соединительной ткани. Вглубь органа от формирующегося рубца отходили длинные соединительнотканые прослойки, постепенно утончающиеся по мере удаления от места операции. Через 2 нед место резекции было закрыто соединительнотканым рубцом, на отдельных участках похожим по строению на глиссонову капсулу, от которого в паренхиму отходили соединительнотканые прослойки. Через 3–4 нед у большинства крыс процессы регенерации печени после резекции части ее доли практически завершались.

После операции с последующим введением МСК в течение 1 нед формирующийся рубец был толстым, прослойки соединительной ткани проникали вглубь органа. Непосредственно в поврежденной ткани печени и в формирующемся рубце присутствовало множество клеток, светящихся в условиях применения фильтра для родамина. Исследование с использованием моноклональных антител против антигена CD68 показало, что все объекты, светящиеся с большей интенсивностью при использовании родаминового фильтра, являются макрофагами.

Через 2–3 нед в глубине органа обращали на себя внимание соединительнотканые перетяжки разной толщины, которые, наиболее вероятно, были сформированы из пересеченных при резекции, тромбированных и облитерированных сосудов и желчных протоков. Многочисленные CD68+ клетки, интенсивно флюоресцирующие при использовании фильтра для родамина, были обнаружены в соединительной ткани. В печеночной паренхиме такие клетки часто были расположены вблизи кровеносных сосудов [4]. Макрофаги в рубце и в паренхиме печени активно фагоцитируют фрагменты окрашенных МСК, и в результате приобретают способность к красной люминесценции при использовании фильтра для родамина [4, 5].

Спустя 4 нед участок резекции у всех крыс был прикрыт восстановленной капсулой Глиссона, от которой в паренхиму отходили соединительнотканые прослойки. На участке с рубцом после резекции и в соединительнотканых прослойках внутри органа ярко флюоресцировали разным цветом крупные CD68+ макрофаги. В этих клетках интенсивность люминесценции иногда была выше при использовании фильтра для родамина, в некоторых случаях – на фоне применения фильтра Alexa 488.

Через 5 нед происходило практически полное восстановление структуры печени после частичной резекции. Толстые прослойки соединительной ткани в паренхиме отсутствовали, но присутствовали очень тонкие соединительнотканые структуры. В капсуле, рубце на поверхности органа, по ходу тонких прослоек соединительной ткани и непосредственно в паренхиме органа даже в этот срок были обнаружены в значительном числе CD68+ структуры, светящиеся насыщенным красным цветом.

Особо следует подчеркнуть, что ни в одном случае после инъекции МСК не было найдено формирования из введенных клеток ни гепатоцитов, ни эпителиоцитов желчных протоков, ни эндотелиоцитов и перицитов сосудов, в том числе и грануляционной ткани, ни даже клеток соединительной ткани. Об этом свидетельствовало отсутствие в указанных структурах свечения как белка GFP, так и окрашенных Vybrant® CM-DiI включений.

Таким образом, введение МСК в резецированную печень не сопровождается их дифференцировкой в какие-либо клеточные элементы реципиентного организма. Основная масса МСК после введения в печень фагоцитируется клетками Купфера, что не позволяет рекомендовать МСК в качестве потенциального источника для возобновления утраченной массы печени.

Литература

1. Tuo L., Zeng W.Z., Xue H.L., Wu X.L. Umbilical cord mesenchymal stem cells and their association with liver fibrosis // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017; 25 (1):65-68.
2. Майбородин И.В., Морозов В.В., Аникеев А.А. и др. Возможность усиления склероза тканей после инъекции мезенхимных мультипотентных стромальных клеток в область формирующегося рубца в эксперименте // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2017; (2):105-113.
3. Babaei A., Katoonizadeh A., Ranjbar A. et al. Directly injected native bone-marrow stem cells cannot incorporate into acetaminophen-induced liver injury // *Biologicals*. 2018; 52:55-58.
4. Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В. и др. Макрофагальная адсорбция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток как доказательство их миграции по сосудам после тканевой инъекции // *Молекулярная медицина*. 2018; 16 (4):56–61.
5. Майбородин И.В., Матвеева В.А., Маслов Р.В. и др. Флуоресцирующие макрофаги в лимфатических узлах после применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном GFP // *Новости хирургии*. 2014; 22 (5):526-32.

Макарова А.Е., Свистунов В.В.

ОПЫТ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДИК ПЕРСНИФИЦИРОВАННОГО УЧЁТА И ВНУТРИБРИГАДНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАГРУЗКИ ВРАЧЕЙ-ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ПАО ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск

Руководителям патологоанатомических отделений и бюро (далее – ПАО/ПАБ) необходимо распределять нагрузку между врачами отделения. Это вызывает затруднения, так как каждый из видов их нагрузки – биопсии и вскрытия дополнительно подразделяется на категории сложности. Без применения специальной методики оценить и сопоставить объемы выполненной врачами нагрузки фактически не представляется возможным. Нами проведено исследование, целью которого стала разработка и внедрение методик персонифицированного учёта и внутрибригадного распределения нагрузки врачей-патологоанатомов.

Нагрузка патологоанатомов включает в себя два вида – прижизненные патологоанатомические исследования биопсийного или операционного материала (или биопсии) и вскрытия, каждый из которых подразделяется на 5

категорий сложности. Нормы нагрузки для врачей-патологоанатомов напрямую законодательно не определены не на федеральном уровне, не на уровне Иркутской области, как субъекта Федерации. Штатные нормативы, утверждённые приказом Минздрава №179н, изначально для этого не предназначенные, могут быть использованы для определения соотношения между различными видами нагрузки в виде коэффициентов, что даёт возможность представить любые виды нагрузки врачей-патологоанатомов в сопоставимых величинах, выраженных в числе наиболее простого из видов их нагрузки – в количестве биопсий первой категории сложности. Далее в нём выражаются все остальные виды нагрузки – биопсии и вскрытия остальных категорий, с первой по пятую. Для этой цели используются коэффициенты сложности, полученные на основе соотношения количества вскрытий и биопсий различных категорий, приходящиеся на одну ставку врача в соответствии со штатными нормативами. Данный подход представляет собой методику персонализированного учёта нагрузки патологоанатомов. В свою очередь, ее реализация позволяет не только получить наглядное представление о выполнении запланированной нагрузки каждым из врачей, но и сравнивать её, оперативно осуществляя внутрибригадное распределение нагрузки между врачами отделения.

С целью реализации предложенных методик нами была разработана соответствующая специализированная компьютерная программа, написанная на языке программирования Java и предназначенная для работы в операционных системах Windows. Программа обладает большим числом функций. В их числе: ввод и редактирование информации о врачах отделения; ввод информации о количестве выполненных каждым врачом вскрытий и биопсий с учётом категории сложности; расчёт нормы нагрузки врача с учётом занимаемых ставок; расчёт объёма нагрузки, выполненной врачом на данный момент времени; определение удельного веса нагрузки, выполненной врачом, выраженного в процентах от нормы за месяц; расчёт объёма перевыполнения или невыполнения нагрузки в процентах относительно среднего; расчёт суммарных и средних значений показателей; ранжирование списка врачей (по количеству ставок, выполненных вскрытий и биопсий, норме планируемой нагрузки, её объёму, удельному весу выполненной нагрузки, объёму перевыполнения или невыполнения нагрузки); сохранение и загрузка информации из файла.

Сущность предложенных нами методик персонализированного учёта и внутрибригадного распределения нагрузки врачей-патологоанатомов отражена в ряде научных трудов [1,2,3]. Методики были изложены в методическом пособии, рекомендованном Центральным координационно-методическим советом Иркутского государственного университета и Министерством здравоохранения Иркутской области по согласованию с Главным внештатным специалистом по патанатомии Иркутской области в качестве практического пособия для врачей и руководителей структурных подразделений патологоанатомической службы. Авторами также получено свидетельство о государственной регистрации представленной программы в Федеральной службе по интеллектуальной собственности – Роспатенте [4].

Предложенные методики и их программное обеспечение внедрены в практическую деятельность ведущих структурных подразделений патологоанатомической службы Иркутской области – Областного патологоанатомического бюро и патологоанатомического отделения Иркутской городской клинической больницы №1.

Выводы

1. Анализ литературных источников и нормативных актов по проблемам нормирования труда позволил определить, что, хотя нормы нагрузки врачей-патологоанатомов напрямую законодательно не определены, штатные нормативы, утверждённые приказом Минздрава РФ №179н, могут быть использованы для определения соотношения между различными видами нагрузки патологоанатомов.

2. Результаты социологического исследования проблем нормирования труда патологоанатомов, включавшего почти 90% данных врачей на территории Иркутской области, свидетельствуют, что в настоящее время фактически не применяются эффективные способы учёта нагрузки, выполненной данными специалистами. Несмотря на то, что в законодательстве определены категории сложности вскрытий и биопсий, на практике их распределение между врачами осуществляется в порядке простой очереди, на что указывают более половины респондентов. Уровень знаний опрошенных врачей о нормировании их труда является низким, лишь каждый четвёртый знает свою норму нагрузки. Хотя на вопрос об использовании специализированного программного обеспечения для распределения нагрузки утвердительно ответили лишь менее 6% опрошенных, более 85% респондентов указали на целесообразность его разработки и внедрения.

3. Возможность использовать штатные нормативы патологоанатомических отделений и бюро для представления различных видов нагрузки врачей-патологоанатомов в сопоставимых величинах позволила разработать методики персонализированного учёта и внутрибригадного распределения их нагрузки, являющиеся реальными механизмами, обеспечивающими приведение объёмов работы врачей в соответствие с количеством занимаемых ими ставок и эффективное распределение нагрузки между ними.

4. Разработанная и внедренная в деятельность медицинских организаций компьютерная программа позволяет в полной мере реализовать соответствующую методику.

Литература

1. Свистунов В.В., Макаров С.В., Макарова А.Е. Нормирование труда и оценка трудозатрат врачей патологоанатомических отделений // Архив патологии. 2017. № 79(3). С.53-56.
2. Макарова А.Е., Свистунов В.В., Макаров С.В. Персонализированный учет и внутрибригадное распределение нагрузки врачей-патологоанатомов на основе использования методики нормирования их труда // Архив патологии. – 2019. – №81(2). – С. 47-50. DOI:10.17116/patol20198102147
3. Макарова А.Е., Свистунов В.В., Макаров С.В. Опыт разработки программного обеспечения для персонализированного учета нагрузки врачей-патологоанатомов // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №10(178). – С. 126-132.
4. Макаров С.В., Свистунов В.В., Макарова А.Е. Программа для расчета нагрузки, выполненной врачами-патологоанатомами. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем». – 2018. – №8. – Номер регистрации (свидетельства): 2018660122 от 16.08.2018 г.

Маслякова Г.Н.¹, Воронина Е.С.¹, Палатова Т.В.¹,
Хоркина И.Ю.², Кудаев Т.В.²

МУКОРОЗ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)

¹ ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

² ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов

Мукороз (мукомикоз) – глубокий хронический микоз, характеризующийся поражением кожи, внутренних органов, и имеющий склонность к генерализации процесса из-за частого прорастания в сосуды. Возбудитель принадлежит к семейству зигомикетов и встречается повсеместно в окружающей среде.

Мукороз является относительно редким заболеванием, он отличается агрессивным течением и высоким уровнем летальности. Основные клинические формы мукомикоза – легочная, риноцеребральная, кожная, кишечная и диссеминированная (1).

Использование антибиотиков широкого спектра и кортикостероидов для лечения COVID-19 может подавлять иммунитет, вызывая колонизацию оппортунистических грибковых инфекций (2). Летом 2021 года во время второй волны пандемии COVID-19 в Индии была объявлена эпидемия мукороза (3), однако в литературе имеются единичные публикации о случаях мукороза в разных странах мира (4).

В данной работе проведен анализ пяти случаев мукороза у пациентов с COVID-19. В двух случаях мукороз проявлялся поражением тканей орбиты, в трех случаях – слизистой оболочки желудка. У всех пациентов диагностировалась тяжелая коморбидная патология: хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, хронические формы ИБС, артериальная гипертензия и др. Пациенты в комплексной терапии COVID-19 получали лечение антибиотиками и глюкокортикостероидами.

Поражении тканей периорбитальной области и головного мозга наблюдалось у двух мужчин в возрасте 59 и 61 лет. У обоих пациентов мукороз начинался с появления отека, гиперемии периорбитальной области, кровоизлияний в слизистую глаз. Позже, в области переносицы, век, глазного яблока развивался некроз, за счет чего кожа приобретала черный цвет.

У пациента 59 лет, на 18 день от начала развития коронавирусной инфекции COVID-19 появилось слезотечение из левого глаза, стал нарастать отек век левого глаза. Был диагностирован кератоконъюнктивит левого глаза, тромбоз орбитальных вен слева, подозрение на тромбоз кавернозного синуса слева. Через 5 дней при КТ исследовании были обнаружены участки деструкции медиальных стенок левой орбиты, левой гайморовой пазухи, нижней стенки лобной пазухи слева, левых отделов фронтальной пазухи. На МРТ головного мозга отмечались признаки структурных изменений в левой лобной, медиальных отделах правой лобной долей, в области базаль-

ных ядер слева. Следует отметить, что при КТ легких отмечалась положительная динамика за счет уменьшения количества, размеров и протяженности участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». На вскрытии: в левой теменно-височной области головного мозга – очаги размягчения, некроз тканей орбиты и век, деструкция медиальной стенки левой орбиты, левой гайморовой пазухи, нижней стенки фронтальной пазухи слева. При гистологическом изучении материала, полученного при аутопсии, при окраске гематоксилином и эозином в сосудах головного мозга были выявлены признаки деструктивного васкулита и тромбангита. В ткани головного мозга – очаги лейкоцитарной инфильтрации, скопления гифов гриба в виде бледных нитей с нечеткими контурами мицелия, септированность мицелия отсутствовала. Гифы гриба в других органах не обнаружены. В тканях глазного яблока крупные поля некроза, кровоизлияния, гифы гриба, слабая лейкоцитарная инфильтрация. В паренхиматозных органах – дистрофические изменения, в легких – пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения. Пациент умер на 14 день от момента появления симптомов кератоконъюнктивита и через 32 дня с момента заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19.

У второго пациента, с продолжительностью заболевания коронавирусной инфекцией 19 дней, смерть наступила на третьи сутки с момента появления признаков мукороза, который также начинался с появления отека и гиперемии периорбитальной области, а затем развития некрозов черного цвета. Деструкция тканей глазницы не обнаружена. Гифы гриба выявлялись в мягких тканях периорбитальной области, полости носа (соскоб с окраской по Романовскому-Гимзе), а также в головном мозге (гистологическое исследование). В данном случае, очагов деструкции и воспалительной инфильтрации в веществе головного мозга обнаружено не было.

У трех пациентов с основным заболеванием: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, поздняя пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения, продолжительность заболевания составляла 21, 23 и 40 дней. Данные пациенты в возрасте 58, 65 и 70 лет также имели тяжелую коморбидную патологию. У двух пациентов в клинике было диагностировано желудочное кровотечение. При аутопсии в желудке в одном случае было обнаружено опухолевидное образование, возвышающееся над поверхностью слизистой размером 7,0 x 4,0 см и прикрытое свертками крови, в двух других язвенные дефекты с периаульцерозным некрозом и сгустками крови.

При гистологическом исследовании в слизистой оболочке желудка обнаружены очаги некроза, язвенно-эрозивные поражения слизистой. Гифы мукора были обнаружены в просвете кровеносных сосудов и очагах некроза, в подслизистой, мышечной и серозной оболочках. Вокруг грибов – очаги лимфоцитарной и лейкоцитарной инфильтрации. Гифы гриба определялись в виде бледных нитей с нечеткими контурами мицелия, мицелий не септирован. Для дифференциальной диагностики микозов учитывались следующие показатели: размер и строение нити гифа мукора, слабая окраска ШИК-реакции, преимущественное поражение сосудов [5].

Заключение

Мукороз – вторичное заболевание развивающиеся на фоне снижения иммунитета при тяжелых вирусных заболеваниях, в том числе COVID-19. При данном микозе не наблюдается выраженной воспалительной реакции, преобладают некротические изменения.

Многие авторы самой частой формой висцерального мукороза называют бронхолегочную. Морфологические изменения в легочной ткани при интерстициальной вирусной пневмонии и при бронхолегочной форме мукороза схожи: участки некроза, десквамация альвеолоцитов, единичные многоядерные клетки, разрастание грануляционной ткани, фиброз. В нашем исследовании ни в одном случае мы достоверно не обнаружили гифы грибов в легочной ткани.

Литература

1. Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадрикова и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных. (результаты проспективного исследования)// *Онкогематология*. – 2017.-12 (2). – С. 14 – 22.
2. Khushboo C., Deepak S., Deepayan S. et al. Mucormycosis after COVID-19 in a patient with diabetes // *Lancet* 2021; 398: 10.
3. Setia A., Bhattacharya S. Mucormycosis and its implication in COVID-19// *Indian J Pharm Pharmacol.*- 2021;8(2):97-99
4. Sharma S., Grover M., Bhargava S. et al. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum// *J. Laryngol Otol.* 2021 May;135(5):442-447.
5. Хмельницкий О.Л., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб, 2005.- 432с.

Махмутова В.И., Шарыпова Я.Ю.

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *HELICOBACTER PYLORI*, В Г. НАДЫМ И НАДЫМСКОМ РАЙОНЕ ЯМАЛО-НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

ГБУЗ ЯНАО «Надымская центральная районная больница», Надым

Хронический гастрит – это длительно текущее, рецидивирующее воспалительное поражение слизистой оболочки желудка, характеризующееся дистрофическими изменениями железистых элементов, гиперпластическими и атрофическими процессами, воспалительной инфильтрацией межклеточной ткани и перестройкой желез. Это полиэтиологическое заболевание, но наиболее важным этиологическим фактором хронического гастрита является бактерия – *Helicobacter pylori*.

Первым установил зависимость между выраженностью воспаления в слизистой оболочке и степенью ее колонизации *Helicobacter pylori* австралийский патологоанатом Робин Уорен, получивший за это открытие в 2005 г. Нобелевскую премию совместно с Барри Маршаллом.[1]

В структуре заболеваний органов пищеварительной системы хронический гастрит является самым распространенным заболеванием по всему миру во всех возрастных группах. Около 80% всех случаев гастрита связано с инфицированием *Helicobacter*. Инфицированность в России взрослого населения *H.pylori* составляет около 90%, детей – 40%. Процент заражения *H.pylori* жителей Ямало-Ненецкого автономного округа составляет 75% взрослого и 30% детского населения, это связано с климатическими условиями (низкие температуры, короткий световой день), с особенностями географического положения и питания.[2]

Материалом для исследования послужил анализ биопсийного материала, полученного после проведения эзофагодуоденоскопии у лиц с хроническим гастритом. Исследование проводилось в разных возрастных группах, среди коренного и пришлого населения, мужчин и женщин.

В патологоанатомическом отделении проводился анализ 1525 случаев биопсий с установленным диагнозом хронический гастрит за 2018 – 2020 гг. (в 2018 г. – 377 исследований (24,7%), в 2019 г. – 551 исследование (36,1%), в 2020 г. – 597 исследований (39,1%)). Для выявления *H.pylori* парафиновые срезы окрашивались специальным красителем «Гимза для определения *H.pylori*».

На долю гастритов, ассоциированных с *H.pylori*, от общего количества гастритов в 2018 г. приходится 24,4%, из них женщин – 27,7%, мужчин – 23,3%. В 2019 г. – 17,9% приходится на гастриты, обусловленные *H.pylori*, из них женщин – 12,9%, мужчин – 21,4%. В 2020 г. – 20,1% выявленных гастритов, ассоциированных с *H.pylori*, из них женщин – 27,3%, мужчин – 15,6%. Таким образом, 2019 г. отмечается тенденция к снижению количества гастритов ассоциированных с *H.pylori*, а к 2020 г. прослеживается тенденция к увеличению. При проведении анализа полученных данных было отмечено, что гендерные различия резко не выражены. На долю гастритов ассоциированных с *H.pylori* у мужчин пришлось 20,1%, а у женщин 20,6%.

Больше всего гастритом страдают люди от 45 до 59 лет (45%), минимальные показатели были зарегистрированы в возрастных группах до 18 лет (1,3%) и в возрастной группе от 75 до 90 лет (4,7%). За 2018 – 2020 гг. в возрастной группе до 18 лет из 20 случаев гастритов выявлено 4 гастрита (20%), обусловленных наличием *H.pylori*. В возрастной группе от 18 до 44 лет из 250 случаев гастрита, верифицировано 79 случаев (31,6%), обусловленных наличием *H.pylori*. В возрастной группе от 45 до 59 лет из 687 случаев гастрита, определено 162 гастрита (23,6%), обусловленных наличием *H.pylori*. В группе от 60 до 74 лет из 496 случаев гастрита, выявлено 56 гастритов (11,3%), обусловленных наличием *H.pylori*. В возрастной группе от 75 до 90 лет из 72 установленных случаев гастрита, определено 10 гастритов (13,8%), обусловленных инфицированием *H.pylori*, от общего количества гастритов в этой возрастной группе.

В условных группах коренного и пришлого населения, отмечается преобладание бактерии *H.pylori* у жителей группы пришлого населения – 183 случая, что составляет 58,8% (2018 – 2019 гг. по 57 случаев, 2020 г. – 69), а у коренного населения верифицирована бактерия *H.pylori* в 128 случаях, что составляет 41,2% (2018 г. – 35 случаев, 2019 г. – 42, 2020 г. – 51). Причинным фактором может являться адаптивный тип перестройки реакции организма, различный социально экономический уровень жизни двух этнических групп людей, различия и особенности пищевого поведения, генетические факторы и трудовая деятельность.

Слабая степень обсемененности была установлена в 73 случаях (23,5%) из всех гастритов, ассоциированных с *H. pylori*, и это морфологически соответствовало слабому воспалительному процессу в слизистой оболочке желудка с низкой клеточной плотностью воспалительного инфильтрата, прослеживалось уменьшение количества межэпителиальных эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Умеренная степень встречалась в 154 случаях (49,5%) и в этих случаях морфологическая картина соответствовала умеренной активности воспаления. Выраженная степень обсеменения бактерией выявлена в 84 случаях (27%), морфологически верифицированы выраженные воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка со значительным количеством межэпителиальных эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, что является показателем активности воспалительного процесса.

Таким образом, согласно полученным данным, прослеживается корреляция между степенью обсемененности *H. pylori* и степенью выраженности воспалительных изменений слизистой стенки желудка.

Повсеместное распространение данной патологии связано с субтотальной урбанизацией и ростом численности населения, а также качеством продуктов и менталитетом населения. Гастрит с хроническим течением заболевания является одним из важных звеньев в цепи процессов, приводящих к развитию язвенной болезни, атрофического гастрита, аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка. Своевременная диагностика и лечение этих патологических процессов крайне важны.

Литература

1. М. А. Пальцев, Л. В. Кактурский, О. В. Зайратьянц. Патологическая анатомия: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1264 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М., «Триада – X», 1998, – 496 с.

Мелиева З.Ю.¹, Мелиева Ф.Ю.²

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЯИЧНИКИ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Введение. Рак молочной железы – злокачественный онкологический процесс, затрагивающий железистую ткань молочной железы с последующими нарушениями ее функций, который является наиболее распространенным видом рака. В течение жизни раком молочной железы будет болеть примерно каждая двенадцатая женщина. В 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 миллиона случаев этого заболевания и примерно 685 000 женщин умерли от этой болезни [4]. Рак молочной железы является главной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний.

Самые высокие стандартизированные по возрасту коэффициенты смертности от рака молочной железы отмечаются в Африке и Полинезии. В странах Африки к югу от Сахары половина случаев смерти от рака молочной железы приходится на женщин в возрасте до 50 лет [4].

В России рак молочной железы среди злокачественных опухолей также занимает 1 место. При этом заболеваемость постоянно растет [5]. По статистическим данным заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями молочной железы за последние 15 лет увеличилась более, чем в 2 раза [5].

Ежегодно в России выявляется около 70 тысяч случаев рака груди [5]. В среднем каждой 5-й женщине ставят диагноз «рак молочной железы» в той или иной стадии.

В 2018 г. в России выявлено 71 312 новых случаев РМЖ (+1187 случая – неинвазивная карцинома), что составляет 89,9 на 100 тыс. женского населения. Прирост заболеваемости за 10 лет составляет 32,2%. Смертность в России в 2018 составила 22 295 (31,2%) [5].

В 2019 году в РФ было впервые выявлено 74 490 случаев рака молочной железы, что составило 50,7 случаев на 100 тыс. населения [5].

Проблема диагностики и лечения карцином яичников остается одной из самых важных в области гинекологии и онкогинекологической патологии. Среди больных с опухолями яичников смертность на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению. Карциномами яичников в мире ежегодно заболевают 225 000 женщин, и 140 000 умирают [3]. В России заболеваемость данной патологией составила в 2010 г. 13 093 женщин, смертность – 7820 жизней, причем на первом году умирают около 25% больных [1]. Заболеваемость карциномами яичников в России повысилась с 49,5 на 100 тыс. женщин в 2003 г. до 68,1 на 100 тыс. женщин в 2013 г. [2].

Основными методами лечения являются хирургические вмешательства и химиотерапия. Во время лапаротомии у первичных больных КЯ чрезвычайно важное значение имеет оценка макроскопического вида опухоли (одно-двустороннее поражение, размеры, наличие разрастаний на поверхности кистозного образования и серозных оболочек, разрыв кисты, вовлечение в опухолевое поражение других органов и др.). Объективный визуальный осмотр брюшной полости играет важную роль в адекватном стадировании заболевания, особенно в установлении начальной клинической стадии развития опухоли.

Выявление метастаза рака в яичники – неблагоприятный прогностический признак. Метастазы в яичники выявляются у 10–30% больных раком молочной железы. В 80% случаев метастатическое поражение яичников двустороннее. Интервал между выявлением рака молочной железы и метастаза в яичники зависит от стадии процесса и в среднем составляет 11,5 месяцев. Показатель средней выживаемости больных после диагностики метастазов в яичники составляет 16 месяцев. Изредка возможно появление метастазов в яичники через много лет (до 10 лет) после начала лечения рака молочной железы.

Морфологическое исследование операционного и биопсионного материала позволяет установить гистогенез и гистотип новообразования, дифференцировку и степень злокачественности карцином яичников.

Цель исследования. Оптимизация диагностики и улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раков молочной железы с метастазами в яичники.

Материалы и методы. Изучены результаты морфологического исследования метастаза карцином яичников, удаленных у 12 женщин при оперативном лечении в СПб ГУЗ ГКОД за 2017 г.

Результаты и обсуждения. Возраст пациентов составил от 42 до 77 лет. Из них у 4 больных в возрасте от 58 до 78 лет встречались серозные карциномы яичников, у 3 пациентов был дольковый рак, возраст составил от 47 до 77 лет. Низкодифференцированная карцинома обнаружена у 3 женщин 42 – 77 лет. Умереннодифференцированная карцинома характеризовалась у 2 пациентов в возрасте 48 и 59 лет.

Макроскопически яичники были увеличены незначительно. Опухоли величиной более 5 см в наибольшем измерении выявлялись редко. Поверхность яичников неровная, с множественными плотными мелкими белесоватыми узелками. На разрезе, также часто определялись множественные небольшие белого цвета узелки. В единичных случаях на поверхности разреза определялись мелкие кисты.

При микроскопическом исследовании в метастазе определялись те же гистологические структуры, что и в первичном раке молочной железы. Опухолевые клетки формировали железистые, иногда железисто-папиллярные, трабекулярные или инсулярные структуры. В редких случаях выявлялись скопления клеток типа перстневидных. Строма опухоли встречалась разной плотности и клеточности.

Закключение. Наибольшее число больных с метастазами в яичник находилось перименопаузальном возрасте, когда появлялись нарушения гонадотропно-оварияльной функции, гормонального баланса в системе: «гипофиз-яичник». На фоне процессов дизадаптации и гиперэстрогении в организме женщины происходит различные гиперпластические и опухолевые разрастания в органах-мишенях.

Литература

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 18-24.
2. Карпин, А.Д. Старинский В.В. Петрова, Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. – М.:ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2014. – 235 с.
3. Нейштадт, Э.Л. Опухоли яичника / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2014. – 352 с.
4. Рак молочной железы <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
5. Статистика заболеваний молочных желез. <https://www.antirak.ru/statistics.html>

Михеева Т.В.¹, Хоменюк С.В.¹, Майбородин И.В.²

ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ИМПЛАНТАЦИЮ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ

¹ ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

² Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Среди биополимеров, применяемых для создания имплантатов, особое место занимают быстро и безусловно биодеградируемые материалы. Изделия на основе коллагена являются в большой мере интересными для клинической медицины из-за их механической прочности, значительной биосовместимости, полной и быстрой абсорбции. Полностью деградируемые коллагеновые матрицы часто используют для доставки мультипотентных стромальных клеток (МСК) в организм. При этом недостаточно данных о взаимодействии коллагеновых материалов с живым организмом, особенно о влиянии на этот процесс МСК.

Цель исследования – изучить влияние аутологичных МСК костномозгового происхождения, адсорбированных на биодеградируемой мембране, на постимплантационные тканевые реакции в эксперименте.

Работа основана на результатах морфологического исследования изменений подкожно-жировой ткани крыс-самцов инбредной линии Wag массой 180 – 200 г в возрасте 6 мес в разные сроки после имплантации в межлопаточную область коллагеновой мембраны с адсорбированными МСК, мембраны которых были предварительно окрашены Vybrant® CM-Dil. Неокрашенные срезы исследовали в микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз в режиме люминесценции

Через 1 нед после имплантации коллагенового материала с адсорбированными МСК при изучении в режиме люминесценции рядом с имплантатом были выявлены многочисленные мелкие овальные объекты с четкими краями, которые очень ярко светились при установке родаминового фильтра. Иногда на краю коллагеновой мембраны были обнаружены типичные мелкие сосуды с однослойной оболочкой, которая очень интенсивно флюоресцировала при использовании фильтра для родамина, что позволяет считать эти сосуды новообразованными при участии МСК. В литературе есть данные о дифференцировке МСК в клеточные элементы сосудистых оболочек [1]. Основной причиной усиления васкуляризации тканей вокруг имплантатов с адсорбированными на их поверхности МСК является прямое участие этих клеток в ангиогенезе через их дифференцировку в клетки сосудистых оболочек [2].

Через 2 нед не было зарегистрировано на периферии коллагенового материала и рядом с имплантатом четко дифференцируемых структур, образованных из клеток с преимущественной флюоресценцией. На таких участках ярким цветом светились только мелкие включения в отдельных клетках.

Необходимо обратить внимание еще на один феномен, обнаруженный через 2 нед после имплантации коллагенового изделия с адсорбированными МСК. Оболочки крупных и мелких сосудов (вен, артерий и капилляров), расположенных в подкожно-жировой клетчатке на некотором удалении от места операции, приобретали способность к очень интенсивной люминесценции при использовании фильтра для родамина. Отмечено избирательное окрашивание эндотелиальной выстилки и эластиновых структур сосудистой стенки. Причем, это не было единичной находкой, такое свечение наблюдали у 67% животных в данный срок.

Через 3 нед на неокрашенных срезах в условиях флюоресцентной микроскопии уже четко нельзя было разграничить периферию коллагенового материала и окружающие ткани. В отдельных участках находились многочисленные мелкие частицы с интенсивной люминесценцией при применении родаминового фильтра. Создавалось впечатление, что часть таких объектов (более ярких) была расположена внеклеточно, непосредственно в тканевых структурах, тогда как другие объекты (более крупные и с оранжевым, а не красным свечением) были цитоплазматическими включениями. Вместе с этим, не исключено, что все мелкие ярко светящиеся частицы также присутствовали в цитоплазме клеток, скорее всего, фагоцитов [3, 4]. По сравнению с предыдущим сроком флюоресценция эндотелия и других структур сосудов стала менее интенсивной (практически оранжевой или даже желтой). Вместе с этим, было отмечено и характерное свечение периваскулярных структур, похожих на эластические волокна и расположенных на довольно значительном удалении от эндотелия и просвета сосуда.

Через 4 нед после операции в местах имплантации коллагеновой мембраны можно было увидеть только единичные объекты, похожие на клетки, с более ярким свечением включений при установке фильтра для родамина. В большинстве таких клеток флюоресцировали также единичные очень мелкие включения, некоторые можно было обнаружить только при тщательном просмотривании всего среза на большом увеличении.

Таким образом, отличительной особенностью применения коллагенового материала с адсорбированными МСК костномозгового происхождения являются усиление васкуляризации за счет формирования новых сосудов при участии МСК и клеточной инфильтрации материала в первые 2 недели после операции. Такой эффект в дальнейшем приводит к более быстрой деградации всего имплантированного коллагена, в том числе и более плотных его участков, но не предотвращает образования многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой. Что касается судьбы адсорбированных на коллагеновой мембране МСК, то, согласно данным флуоресцентной микроскопии, они постепенно резорбировались и фагоцитировались макрофагами, которые в дальнейшем могли мигрировать с их остатками в другие органы и ткани [5].

Литература

1. Майбородин И.В., Якимова Н.В., Матвеева В.А., Пекарев О.Г., Майбородина Е.И., Пекарева Е.О. Ангиогенез в рубце матки крыс после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010; 150 (12):705-711.
2. Майбородин И.В., Михеева Т.В., Кузькин С.А., Майбородина В.И., Кадырова А.И., Шевела А.И. Некоторые особенности формирования капсулы после имплантации силикона с адсорбированными мультипотентными мезенхимальными клетками // Молекулярная медицина. 2019 ;17 (2):56–64.
3. Rodrigues M., Yates C.C., Nuschke A., Griffith L., Wells A. The matrikine Tenascin-C protects multipotential stromal cells/ mesenchymal stem cells from death cytokines such as FasL // Tissue Eng Part A. 2013; 19 (17-18):1972-1983.
4. Yates C.C., Nuschke A., Rodrigues M., Whaley D., Dechant J.J., Taylor D.P., Wells A. Improved transplanted stem cell survival in a polymer gel supplemented with Tenascin C accelerates healing and reduces scarring of murine skin wounds // Cell Transplant. 2017; 26 (1):103-113.
5. Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., Хоменюк С.В., Майбородина В.И., Морозов В.В., Рягузов М.Е., Марчуков С.В., Козлова Ю.Н. Распределение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и их детрита по организму после подкожного введения // Журнал общей биологии. 2020; 81 (2):96–107.

Мичурина А.П., Хейфец Е.Н.

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПАННИКУЛИТОПОДОБНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ (PTCL). НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) – это опасный гипervоспалительный синдром, завершение тяжелой неконтролируемой реакции, при которой возникает гиперцитокинемия со значительным, но неэффективным иммунным ответом. Это последствие врожденной или приобретенной неспособности иммунной системы справиться с пусковым механизмом – чаще инфекционным агентом. ГФС может быть врожденным (первичным) и вторичным (ассоциированным). Первичный ГФС чаще проявляется в раннем детском возрасте. Наиболее частыми причинами ГФС являются: злокачественные лимфопролиферативные заболевания, хроническая инфекция, вызванная вирусом Эбштейн-Барра, Covid-19, системные заболевания соединительной ткани. ГФС и системные воспалительные реакции любого другого генеза сходны. В связи с этим проявления ГФС нередко сложно отличить от септического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, других критических состояний(1).

В патогенетическом развитии ГФС можно выделить следующие основные этапы: нарушение функциональной активности Т-клеток и естественных киллеров (NK); потеря способности Т/ NK-клеток адекватно реагировать на инфекцию, опухоль или другие причины; пролиферация NK- и Т-клеток и выделение ими большого

количества провоспалительных цитокинов (механизм обратной связи); активация моноцитарно-макрофагальной системы; развитие тяжелой системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности (1).

Диагноз вторичного ГФС установить крайне сложно, поскольку его проявления часто относят к симптомам вызвавшего его заболевания. В настоящее время используют критерии врожденного ГФС, предложенные международной группой по изучению гистиоцитозов (HLH-2004), основными из которых считаются мутации генов PRF1, UNC13D, Munc 18-2. Клинические проявления определяются степенью выраженности и стадией развития ГФС, среди них: лихорадка устойчивая к противомикробному лечению; нормализации температуры тела можно добиться в результате применения иммуносупрессивной терапии; поражение печени (у подавляющего большинства больных) варьирует от бессимптомного течения с изменениями в крови до развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома; кожные проявления в 6-65% в форме генерализованной макулопапулезной сыпи, эритродермии, отека, панникулита, кореподобной сыпи и пурпуры; поражение легких в виде альвеолярного и интерстициального отека легких; поражение ЦНС у 30–35% пациентов: судороги, менингизм, снижение уровня сознания, паралич черепно-мозговых нервов, психомоторное возбуждение, атаксия, гипотония, раздражительность. Лабораторные признаки ГФС: гемофагоцитирующие клетки в биоптате костного мозга один из самых ненадежных и малоспецифичных критериев, т. к. это – физиологический процесс, сопровождающий острые воспалительные реакции, опухоли системы крови, гемолиз, а также наблюдающийся при иммуносупрессивной и цитостатической терапии); биохимические признаки поражения печени: гиперферритинемия; двух- трехкратная цитопения.

Наблюдение из практики. Мужчина 27 лет заболел остро, жалобы на повышение температуры тела до 40°C, миалгию, не купируемые приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. При лабораторном исследовании на предмет острых инфекционных заболеваний были исключены HIV, HCV, HBV, CMV, HSV, EBV, SARS CoV 2, иерсиниоз, псевдотуберкулез, лептоспироз, малярия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Проведен скрининг аутоиммунных заболеваний соединительной ткани все полученные результаты были в пределах референсных значений. Клинический и биохимический анализы крови демонстрировали анемию легкой степени, панцитопению, повышение уровня печеночных ферментов, признаки нарушения белково-синтетической функции печени, повышение уровня триглицеридов, ферритина, ЛДГ, креатинина мкмоль/л и снижение уровня фибриногена. Проведенная КТ органов брюшной полости выявила гепатоспленомегалию, правостороннюю уретеропиелозктазию, инфильтрацию клетчатки малого таза, забрюшинного пространства, области купола слепой кишки, жидкость в брюшной полости, преимущественно, в правых отделах и двусторонний гидроторакс. Смерть наступила через два месяца от начала заболевания. Заключительным клиническим диагнозом был выставлен неverifiedированный васкулит, с поливисцеральным поражением: почки, брыжейка толстой кишки, сердце, печень, легкие. При аутопсии макроскопически выявлена желтушность и отечность кожных покровов, слизистых оболочек, гидроторакс, асцит, гепатоспленомегалия (масса печени 2400 гр, селезенки 650 гр), уплотнение мезентериальной жировой клетчатки, клетчатки малого таза, области купола слепой кишки и забрюшинного пространства справа, с очаговыми кровоизлияниями.

При гистологическом исследовании в ткани печени обнаружены массивные некрозы гепатоцитов, с многочисленными скоплениями макрофагов, в цитоплазме которых определяются эритроциты, сегментоядерные лейкоциты и лимфоциты (гемофагоцитоз); сохранные гепатоциты с выраженной жировой вакуолизацией цитоплазмы. Структура селезенки резко нарушена, с преобладанием красной пульпы, наличием многочисленных полей макрофагов, с выраженными признаками гемофагоцитоза. В просветах почечных канальцев коркового и мозгового слоев мультифокальные скопления базофильных кристаллов с ярким свечением в поляризованном свете (оксалат кальция). В ткани легких, миокарда и головного мозга специфических признаков поражения не выявлено. Жировая клетчатка всех исследованных локализаций и большой сальник гистологически представлены зрелой жировой тканью, с переплетающимися полями фиброзной ткани, формированием долек, диффузной неравномерной инфильтрацией из атипичных лимфоидных клеток, с гиперхромными ядрами, узким ободком бледной цитоплазмы. Атипичные лимфоидные клетки окаймляют отдельно взятые адипоциты, встречаются очаговые некрозы адипоцитов, без формирования липогранулем. Клетки сопровождения представлены лимфоцитами, лейкоцитами и гистиоцитами, с вакуолизированной цитоплазмой; распространенный кариорексис. В многочисленных скоплениях макрофагов выраженный гемофагоцитоз. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые лимфоидные клетки экспрессируют CD3, CD8 (гиперэкспрессия), CD2, CD7, TIA, Granzyme-B. Индекс пролиферативной активности Ki67 ~50-60%. Опухолевые клетки не экспрессируют CD4, CD20, CD30, CD56, HHV8, CMV, LMP1 (2).

По результатам аутопсии установлен диагноз неходжкинской лимфомы, с вовлечением мезентериальной, тазовой и забрюшинной жировой клетчатки, морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками SPTCL, в результате которой развился развернутый гемофагоцитарный синдром, приведший к тяжелой полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Литература

1. Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные // Клиническая онкогематология. 2015. № 8(2): С.169–184.
2. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. et al.. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4thed. // Lyon: IARC. 2017: С.383-385.

Мишнев О.Д.¹, Гринберг Л.М.², Зайратьянц О.В.³,
Черняев А.Л.^{1,4}, Самсонова М.В.⁴

ПАНДЕМИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ СЕПСИСА

- ¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)
² ФГБОУ ВО УрГМУ (Екатеринбург)
³ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)
⁴ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

Введение. В условиях пандемии коронавирусной инфекции, продолжающейся уже более двух лет, прогнозировать дальнейшее течение которой крайне сложно, проблемы, ассоциированные с инфекционной патологией, приобретают глобальное значение. В связи с этим еще более значимой, и при этом традиционно дискуссионной, становится проблема сепсиса. С момента публикации статьи О.Д. Мишнев, Л.М. Гринберга и О.В. Зайратьянца по патологии сепсиса на страницах журнала «Архив патологии» (2016, №6, с. 3-8) прошло 5 лет, и сегодня мы уже можем говорить не только о некоторых итогах внедрения Международного консенсуса Сепсис-3 в практику, к выходу которого была приурочена указанная статья, но и учитывать при этом ситуацию пандемии COVID-19. Полученные рабочей группой Главного патологоанатома Москвы данные о патологической анатомии COVID-19, представленные в фундаментальном атласе¹, позволяют сделать определённые новые заключения по данной проблеме.

Цель работы. Попытка представить современный взгляд на проблему патологии сепсиса в аспекте достижения консенсуса в сложных и меняющихся условиях пандемии коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Авторам статьи, имеющим большой и различный опыт практической, научной и педагогической деятельности, в том числе, в области инфекционной патологии, в свое время удалось (не без труда) достичь «внутреннего консенсуса» по основным обсуждаемым проблемам. Основные результаты этого консенсуса с учетом данных литературы представлены ниже.

Результаты и обсуждение. Мы полагаем, что история современного периода изучения сепсиса начинается в 1991–1992 годах. Согласительная Чикагская конференция 1991 года и последовавшие в 1992 году публикации имели принципиальное и непреходящее значение для современной медицины и биологии в целом. В основу Чикагского Консенсуса, главным идеологом которого был Роджер Боне (R.C.Bone), положена теория системной воспалительной реакции (синдром СВР), являющаяся глобальным обобщением основных принципов патофизиологии взаимодействия макроорганизма и микроорганизма. Следует отметить, что практически в это же время Н.К. Пермяков публикует программную статью («Архив патологии» 1992, № 4, с. 9-13) по патологической анатомии сепсиса, в которой приходит к заключению, что основным критерием диагностики сепсиса является гнойный септический очаг, а основной формой заболевания – септикопиемия. При этом септициемии, протекающую по типу «молниеносного» бактериального шока, он рассматривает вне рамок сепсиса. Таким образом, автор выделяет две формы – сепсис и бактериальный шок, что в принципе соответствует современной трактовке Международного консенсуса Сепсис-3, который закономерно сужает рамки сепсиса до 2 форм: сепсис и септи-

¹ Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М., Черняев А. Л., Мишнев О. Д., Крупнов Н. М., Калинин Д. В. Под общей ред. О. В. Зайратьянца. – Москва, ГБУ НИИОЗММ ДЗМ., 2020. – 140 с., илл.

ческий шок, определяя их как угрожаемые жизни состояния. Удивительно, но в международных руководствах по патологии, включая Robbins Pathology, практически отсутствуют систематические материалы по патологической анатомии сепсиса. Мы поддерживаем консенсус Сепсис-3, однако полагаем принципиально важным разделение собственно сепсиса на две формы: с метастатическими очагами (чаще, но не всегда, это септикопиемия) и без метастатических очагов – септицемия (в англоязычной литературе термин часто продолжает использоваться как синоним сепсиса). Патологоанатомическая диагностика септицемии, в отличие от септикопиемии, представляет существенные трудности, требует клинико-морфологического анализа и применения дополнительных методов исследования.

В современных условиях пандемии коронавируса остро встает вопрос о возможности развития вирусного сепсиса, что подтверждается результатами патоморфологического изучения аутопсийного материала. Возможность вирусной этиологии сепсиса представляется нам вполне вероятной, тогда как ранее мы считали ее сомнительной. При этом мы не можем игнорировать тот факт, что герпетический сепсис включён в МКБ-10. Развитие системного воспаления при генерализованной вирусной инфекции не вызывает сомнений. Как известно, в патогенезе ССВР большое значение имеет поражение эндотелия, что характерно для многих вирусных инфекций. Однако, по аутопсийным материалам не удастся достоверно доказать именно первичный коронавирусный сепсис, несмотря на множественность поражения органов, наличие «цитокинового шторма» и прочие признаки, так как морфологическую картину существенно усложняет присоединение нозокомиальной бактериальной инфекции. Очевидно, что необходимо системное изучение этого вопроса, с проведением ранних вскрытий, использованием электронной микроскопии, ИГХ и других методов исследования. При этом следует подчеркнуть, что клинические критерии Сепсис-3 вполне укладываются в концепцию первичного вирусного сепсиса при COVID-19, что позволило выделить его в клинических рекомендациях как особую форму течения болезни.

Заключение. Проблемы патологии сепсиса в условиях пандемии коронавирусной инфекции представляются еще более актуальными, поскольку в очередной раз поднимается тема вирусной этиологии сепсиса. Консенсус Сепсис-3 является основанием для сближения позиции отечественных патологов с международными критериями диагностики сепсиса. Вторичный бактериальный сепсис чаще диагностируется и становится все более частой причиной смерти при лечебных мероприятиях по поводу COVID-19. Первичный вирусный сепсис при COVID-19 не только вполне вероятен, но и клинически считается обоснованным, однако требует дополнительных комплексных исследований для получения достоверных критериев патологоанатомической диагностики.

Мнихович М.В.¹, Безуглова Т.В.¹, Романов А.В.¹, Лозина М.В.²,
Ширипенко И.А.², Сидорова О.А.², Тхао Минь Нгуен²,
Каминер Д.Д.², Сотникова Т.Н.⁴, Снегур С.В.³, Павлова Ю.Г.³,
Омарова Ж.Р.², Пастухова Д.А.⁴

ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ПОЛИАНГИИТ И COVID-19. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАБЛЮДЕНИЯ

¹ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, г Москва

² ФГАОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова

³ ГБУ РО «Областная клиническая больница» г.Рязань

⁴ ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) представляет собой редкое и грозное аутоиммунное заболевание, относящееся к группе системных васкулитов, ассоциированных с гиперпродукцией антинейтрофильных цитолитических антител [АНЦА]. Манифестирует заболевание, как правило, с такими явлениями, как назофарингит, ринит, синусит. При отсутствии своевременной терапии ГПА стремительно переходит в генерализованную мультисистемную форму. Вовлечение в процесс различных органов определяется поражением того или иного

участка сосудистого русла, однако преимущественно затрагиваются верхние дыхательные пути, почки и легкие. Патогистологическая картина в легких характеризуется множественными гранулемами с гигантскими многоядерными клетками, точечными очагами периваскулярного фибриноидного некроза, альвеолярными кровоизлияниями. Микроскопически в почках отмечается картина некротического пауциммуного «полулунного» гломерулонефрита, описываются множественные гранулемы и васкулит с нейтрофильной инфильтрацией сосудистых стенок [3,4].

Особенно актуальной становится проблема ГПА в свете пандемии коронавирусной инфекции. Достоверные исследования сообщают о микрососудистом васкулите как о характерной черте заболевания, вызванного Sars-Cov-2. Тропность молекулы вируса к АПФ-2, в том числе имеющегося и на поверхности эндотелиальных клеток, и активация каскада иммунологических реакций приводит к развитию тяжелых эндотелиопатий и эндотелиальных дисфункций, повреждению гликокаликса, тромбообразованию и выраженному ДВС-синдрому. Как правило, в процесс вовлекаются высоковазкуляризированные органы: легкие, почки. Патогистологическая картина НКИ характеризуется микрососудистыми тромбозами, некротическими изменениями эндотелиоцитов, значительной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией сосудистых стенок, появлением участков склероза. Микроскопическая картина легких дополняется появлением плотного белково-слизистого инфильтрата в альвеолярном пространстве (гиалиновые мембраны) [1,2].

В качестве примера сочетания ГПА и НКВИ COVID – 19 приводим клинический случай: пациент С. 36 лет поступил в диагностическое отделение ЛПУ в крайне тяжелом состоянии. Клинический диагноз системный васкулит поставлен больному в сентябре 2015 г, когда после перенесенных ОРВИ появились постоянные ноющие боли и припухлости в суставах нижних конечностей, в том числе стоп и коленных, а затем в других суставах, утренняя скованность до 3 часов, затруднение в ходьбе, повышение температуры до 38 градусов, геморрагические высыпания на коже суставов, безболезненные язвы на слизистой ротовой полости. Похудел на 7 кг в течение 3 недель. На основании данных инструментальных обследований и лабораторных анализов больному поставлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом и назначен преднизолон в максимальной дозировке с последующим постепенным снижением дозы. Однако спустя несколько месяцев больной самостоятельно снизил дозировку, а впоследствии полностью отказался от лечения. С 2016 года неоднократно поступал в стационар с обострением ГПА: лихорадкой, геморрагическими высыпаниями на конечностях, некротической ангиной, кровохарканьем, нефритическим синдромом. 07.08.2021 пациент был доставлен в реанимационное отделение в состоянии комы; методом ПЦР выявлен РНК Sars-Cov-2, по данным лучевого метода исследования КТ 4. Несмотря на проведение необходимых реанимационных мероприятий, пациент скончался.

Результаты

При проведении патологоанатомического исследования, макроскопически отмечаются множественные точечные кровоизлияния в веществе головного мозга, а также признаки вклинения мозжечка в большое затылочное отверстие с развитием набухания-отека головного мозга. В грудной полости определяются мелкие кровоизлияния на обеих листках плевры, а также явные признаки серозно-фибринозного плеврита (1200 мл) с наличием серозно-фибринозного экссудата в плевральных полостях. На слизистой оболочке трахеи определяются желто-зеленые гнойные массы с примесью фибрина. Легкие увеличены в размерах, плотной консистенции по всем долям, с резко сниженной воздушностью с тяжистыми участками в паренхиме легких с множественными фибринозными наложениями на висцеральной плевре. Ткань легких темно-красная, резко полнокровная, с тяжелым рисунком строения, с поверхности разрезов стекает значительное количество розовой пенистой жидкости и крови. Паренхима легких плотной консистенции, воздушность снижена. Фибринозный перикардит. Почки визуально равновеликие, декапсулируются с затруднением. На разрезе резкое полнокровие мозгового вещества с ишемизированием и истончением коры. Слоистость паренхимы выражена слабо. Чашечно-лоханочная система почки расширена, ее сосуды инъецированы.

Гистологически в легких очаговый альвеолярный отек, часть альвеол заполнена тонкими базофильными нитями фибрина, крупными макрофагами с зернистой цитоплазмой, слущенными альвеолоцитами, во многих альвеолоцитах гипертрофированные гиперхромные ядра, встречаются некротизированные альвеолоциты, в терминальных бронхиолах очаги плоскоклеточной метаплазии, во многих альвеолах и терминальных бронхиолах гиалиновые мембраны, межальвеолярные перегородки широкие, полнокровные, в капиллярах эритроцитозы, инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами, встречаются мегакариоциты, в просветах мелких ветвей легочных артерий эритроцитарно-фибриновые массы, местами пристеночные тромбы, в просветах крупных бронхов слущенный эпителий, очаги метаплазии, лейкоцитарный экссудат, слизь, перибронхиально рыхлая лимфоидная инфильтрация, в других полях зрения очаги карнификации, серозно-гнойной и фибринозно-гнойной инфильтрации, на плевре фибрин и набухшие мезотелиоциты. Множественные пристеночные и обтурирующие тромбы

ветвей легочных артерий и вен разного калибра. Вокруг сосудов отмечаются скопления гистиоцитов, эпителиоидных клеток и коллагена, формирующих множественные гранулемы, включающие также гигантские многоядерные клетки.

При микроскопии в почках визуализируется склероз и гиалиноз большинства клубочков, оставшиеся же клубочки приобрели лапчатую форму, некробиоз эпителия канальцев, заполненных белковыми слепками. Наблюдается очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы, а также множественные кровоизлияния и фиброз в стенке лоханки. Формируется картинка некротизирующего гломерулонефрита. Периваскулярно наблюдаются многочисленные гранулемы. Отмечается тромбоз артериол и капилляров.

Результат молекулярно-биологического исследования аутопсийного материала легких и трахеи – обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Вывод

Клинический случай демонстрирует поражение при 2-х тяжелых сочетанных (аутоиммунного и инфекционного генеза) заболеваниях с системным повреждением сосудистого русла. Сочетанные сосудистые изменения при ГПА и НКВИ COVID – 19 недостаточно изучены и малоописаны, но представляют большой интерес как для клиницистов, так и для патологоанатомов, так как обуславливают особенности клинической картины заболевания и приводят к развитию ряда смертельных осложнений.

Литературные источники

1. Iba, T., Connors, J.M. & Levy, J.H. Коагулопатия, эндотелиопатия и васкулит COVID-19. Воспаление. Res.69, 1181-1189 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
2. Becker, R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. J Thromb Thrombolysis 50, 499–511 (2020).
3. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis. [Updated 2021 Dec 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
4. Almaani, S.; Fussner, L.A.; Brodsky, S.; Meara, A.S.; Jayne, D. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. J. Clin. Med. 2021, 10, 1446.

Мнихович М.В.¹, Безуглова Т.В.¹, Романов А.В.¹, Лозина М.В.²,
Ширипенко И.А.², Сидорова О.А.², Каминер Д.Д.², Снегур С.В.³,
Павлова Ю.Г.³, Омарова Ж.Р.², Сотникова Т.Н.⁴, Пастухова Д.А.⁴,
Кручинин К.С.²

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 С ПОРАЖЕНИЕМ КОНЕЧНОСТЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ РАСПИЛОВ ПО Н.И. ПИРОГОВУ

- ¹ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва
- ² ФГАОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова
- ³ ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань
- ⁴ ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

COVID-19 – это новое респираторное вирусное заболевание, которое вызывает вирус SARS-CoV-2. Примерно у 20% пациентов COVID-19, согласно исследованиям, наблюдаются нарушения гемостаза, в виде повышения концентрации D-димера и продуктов деградации фибриногена, а при тяжелом течении заболевания, грубые нарушения гемостаза наблюдаются в 100% случаев [1].

Нарушения гемостаза проявляются такими заболеваниями, как тромбоз глубоких вен и обширная легочная тромбоэмболия. Касательно механизмов возникновения тромботических наложений можно рассматривать такие состояния, как предсмертный ДВС-синдром, активацию системы комплемента, вирусную диссеминацию с вовлечением эндотелия в инфекционный процесс, активацию путей свертывания, вызванную гипоксемией [2]. Многие отчеты из западных стран и Китая предполагают, что тромбоз тесно связан с клиническим ухудшением состояния пациентов с COVID-19. Например, по данным из Нидерландов, при среднем времени наблюдения 14 день, тромбоз возникал у 75 (40,8%) пациентов отделения интенсивной терапии из 184 [3]. Острый тромбоз может привести к сильной ишемии конечности, что провоцирует ее некроз и дальнейшее поражение тканей вплоть до гангрены, которая, в свою очередь, требует вмешательства хирургов.

Активное исследование в области патологии сосудистой системы при поражении вирусом SARS-CoV-2 требует подробного топографо-анатомического представления о степени поражении сосудистого русла верхних и нижних конечностях. Конечно, этого можно достичь с помощью методов лучевой диагностики, однако-современные подходы к визуализации тромботических осложнений конечностей не показывают полной и наглядной картины повреждения сосудов при обширных тромбозах. Лучевые и другие методы диагностики при подобной патологии не способны полностью визуализировать анатомические структуры поврежденных конечностей. По этой причине, классические методы морфологического исследования лучшим образом сохраняют подробности топографии конечностей при ишемических повреждениях в результате тромботической окклюзии.

Николай Иванович Пирогов – основатель топографической, патологической анатомии и хирургии и его труд «Иллюстрированная топографическая анатомия распилов, проведенных в трех измерениях через замороженное человеческое тело», другое название «Ледяная анатомия» от 1859 года, в котором выдающийся ученый описал метод распила механической пилой замороженного тела с определенной толщиной послойно: в поперечных, продольных, передне-задних или косых проекциях. Именно такой классический подход позволил точнейшим образом обрисовать внешний вид и топографическое расположение областей тела и органов [4].

В свою очередь, метод, основанный Н.И. Пироговым лег в основу нашего метода, целью которого была оценка возможностей его применения к визуализации тромбов в сосудистом русле верхних и нижних конечностей.

Материалы и методы. Настоящее исследование основано на изучении и анализе ампутационного материала 4 верхних и 6 нижних ишемизированных в результате тотального тромбоза конечностях, вызванном осложнением, связанным с COVID-19, с целью оценки изменения сосудов в патологоанатомической практике. В ходе работы были задействованы методы: макроскопическое препарирование, метод распилов в аксиальной проекции по методу «Ледяной анатомии» Н.И. Пирогова. Нефиксированный, промытый в 0,9% растворе хлорида натрия ампутант замораживали в морозильной камере при температуре -15 °С на протяжении 24 часов. Далее, с помощью ленточнопильного станка JET модели JWBS-10S, получали серию распилов препарата с шагом в 5см. в аксиальной проекции. В ходе распила было получено 28 аксиальных распилов в разных топографических областях конечностей.

Таким образом, с помощью такой технологии было получено 28 точных срезов верхних и нижних конечностей толщиной 5 см. Такие срезы позволяют наглядно демонстрировать тромбогенные отложения на каждой конечности во всех пораженных сосудах, включая поверхностные и глубокие. Помимо этого, были обнаружены множественные участки мышечной ткани на различных этапах повреждения, вызванных критической ишемией.

Результаты исследования показывают, что для точных распилов и сохранения топографо-анатомических характеристик таких уязвимых структур как сосуды, артериальные впадения и сосудисто-нервные пучки, важно адекватное уплотнение, которое достигается путем замораживания. В последующем, полученные срезы были отобраны, исходя из лучшей визуализации необходимых структур, и фиксированы в 10% растворе формалина для последующего сохранения и экспонирования.

Основанные на методе ледяной анатомии Н.И. Пирогова, предложенный способ диссекции конечности, позволили более точно оценить степень поражения конечностей при нарушениях гемостаза и тромбогенными осложнениями, вызванными тяжелым течением COVID-19.

Литература

1. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений // Вестник РАМН. 2020; 75 (4): 306–317.
2. McGonagle D., Bridgwood C., Ramanan AV. et al. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics // *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (3): 224-233.
3. Horiuchi H., Morishita E., Urano T. et al. Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020 // *J. Atheroscler. Thromb.* 2021;28 (4): 406-416.
4. Шевченко Ю. Л., Китаев В. М. «Ледяная анатомия» Н.И. Пирогова - прообраз современных лучевых изображений // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010; (9): 4-8.

Мнихович М.В.¹, Безуглова Т.В.¹, Романов А.В.¹,
Ширипенко И.А.¹, Сидорова О.А.¹, Лозина М.В.¹

ЛИМФАНГИОАРХИТЕКТОНИКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СВЕТЕ АНАТОМИЧЕСКОГО ОБОСНОВАНИЯ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва

² ФГАОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова

Введение. История изучения лимфатической системы молочной железы тянется еще со времен античности, однако первым, кому удалось описать ее относительно достоверно, был французский анатом Мари Филиберт Констант Саппей (1810-1896). Путем введения препарата ртути в маммарные лимфатические сосуды ему удалось визуализировать околодольковые лимфатические сосуды, сливающиеся в субареолярное лимфатическое сплетение, а также сделать вывод о том, что отток лимфы в подмышечные лимфоузлы осуществляется именно через него [1]. Некоторое время спустя Димитрие Герота смог описать ход лимфатических сосудов по передней брюшной стенке к поддиафрагмальным лимфоузлам печени. Окончательно опровергнуть гипотезу о наличии единственного пути оттока лимфы удалось Turner –Warwick с помощью применения препаратов коллоидного золота. Его опыты четко визуализировали ток лимфы в лимфатические узлы, минуя пространство Саппея [2]. Исследование морфологии лимфатической системы молочной железы в конце концов привело к выводу о существовании парамаммарной подкожно-жировой клетчатке поверхностного лимфатического ареолярного сплетения, выносящие лимфатические сосуды которого образуют анастомозы с глубоким ареолярным сплетением. Лимфатические капилляры, идущие по ходу кровеносных сосудов в паренхиме молочной железы, образуют паренхиматозную лимфатическую сеть, формируя сплетение и анастомозы между ними как внутри долек, так и парамаммарно. Далее связь между сплетениями и лимфатическими узлами обеспечивается крупными собирающими сосудами.

На 2012 год данные статистики сообщают о 1,7 миллионах случаев заболевания раком молочной железы. Смертность от рака молочной железы достигает приблизительно 521,900 случаев [3], причём не менее 70% умерших были поражены метастазами [4]. Известно, что возраст является фактором риска развития рака молочной железы у женщин.

С клинической точки зрения особенности топографии и морфологии лимфатической системы молочной железы критически важны в онкологической практике, так как высокая васкуляризация органа обеспечивает значительный риск метастазирования. Особенно часто рак молочной железы метастазирует в легкие, кости, печень и мозг [5]. Выявленная связь лимфангиоархитектоники молочной железы и лимфогенного метастазирования обеспечивает актуальность подробного изучения лимфатической и лимфонодулярной систем молочной железы в свете лимфогенного метастазирования.

Цель. Изучение топографо-анатомических особенностей лимфатического сплетения Саппея с учетом особого значения этой анатомической структуры для метастазирования рака молочной железы по лимфатическим структурам. Материалы и методы. На базе ФГБНУ НИИ морфологии человека проведена цветная лимфография двух молочных желез, полученных после мастэктомии, с целью четкой и достоверной визуализации субареолярного сплетения Саппея. Для этого в лимфатические сосуды миллилитровым шприцом вводился краситель Эванса. Стоит отметить, что техника процесса крайне сложна и затруднительна в исполнении и требует от исследователей предельно точных знаний топографической анатомии.

Результаты. В ходе исследования нами были описаны и изучены особенности топографии и анатомии подареолярного лимфатического сплетения Саппея в виду их высокой значимости для процессов лимфогенного метастазирования при раке молочной железы. Заключение. Несмотря на положительные результаты работы и успешный результат исследования, предельно достоверная визуализация лимфатических сосудов молочных желез по-прежнему остается технически сложной задачей, по причине некоторых особенностей методологии, а также анатомии молочных желез. Однако полученные данные дают в достаточной мере полные представления о лимфогенном метастазировании. Для осуществления менее травматических и косметических операций необходимо безошибочно определить пораженный метастазами лимфоузел, что становится возможным только при предельно четких представлениях о строении и топографии всех лимфатических структур молочной железы.

Литература

1. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. Clin Anat. 2009 Jul;22(5):531-6. doi: 10.1002/ca.20812. PMID: 19484798.
2. TURNER-WARWICK RT. The lymphatics of the breast. Br J Surg. 1959 May;46:574-82. doi: 10.1002/bjs.18004620004. PMID: 13839973.
3. American Cancer Society (2011) Global cancer facts and figures, 2nd edn. American Cancer Society, Atlanta;
4. American Cancer Society (2011) Breast cancer facts and figures 2011–2012. American Cancer Society, Atlanta
5. Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, Ueno NT. Bone Metastasis of Breast Cancer. Adv Exp Med Biol. 2019;1152:105-129. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_7. PMID: 31456182.

Мнихович М.В.¹, Безуглова Т.В.¹, Романов А.В.¹, Снегур С.В.²,
Павлова Ю.Г.², Сотникова Т.Н.⁴, Сидорова О.А.³, Лозина М.В.³,
Ширипенко И.А.³, Пастухова Д.А.⁴

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ: ВЗГЛЯД ПАТОЛОГА

- 1 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына», Москва
- 2 ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань
- 3 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- 4 ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

*«Гораздо важнее различных способов
накладывания шва вопрос о матери-
але, из которого он готовится»*

Н.И. Пиров.

На современном этапе развития хирургии особое внимание уделяется реконструктивной и эстетической хирургии, что привело к резкому росту числа операций, проводимых хирургами этой специальности. Высокое распространение и особую популярность приобрела маммопластика. История маммопластики начинается с 1895 года, когда в Германии актрисе была пересажена в молочные железы ее липома, локализованная на бедре, однако операция закончилась неудачей: развилось воспаление и массивное рубцевание. Позднее неоднократно производились попытки пересаживать жировую ткань в область молочной железы, однако особенности молочной железы (МЖ) не позволили провести успешную операцию по тем или иным причинам. Также в качестве альтернативного метода применил парафин, шарики из слоновой кости или из стекла. Внедрение в медицинскую практику силикона привело к формированию фундамента современной маммопластики. В последние годы количество женщин, прошедших эндопротезирование молочных желез, растет. Современный уровень технологий позволяет создавать индивидуальные импланты, различающиеся по текстуре поверхности, форме, составу наполнителя (например: солевой раствор или силиконовый гель).

Цель исследования: подробное изучение структуры, морфологических, морфофункциональных и клинических особенностей осложнений реконструктивно-пластических операций на молочной железе.

Исследовали материал от 37 пациенток, у которых наблюдались осложнения после реконструктивно-пластических операций на МЖ, произведенных после хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) и доброкачественной патологии МЖ, с применением инъекции гелевых композиций и имплантов в ретромаммарную область и ткань молочной железы. Сравнительная оценка и анализ реакции на материал импланта опирались на оценку морфологических изменений тканей (окраска гематоксилином и эозином, методом Массона) и морфо-

метрического анализа клеточно-тканевого состава в области размещения, также с использованием в отдельных случаях иммуногистохимического метода. Проведена сравнительная оценка между степенями контрактуры по Baker и по Wilflingseder.

Были выявлены следующие осложнения, связанные с реконструктивно-пластической операцией на МЖ, произведенной после хирургического лечения РМЖ и доброкачественной патологии МЖ: отеки, асимметрия, серомы, гематомы, потеря чувствительности дермы, потеря эластичности и мастоптоз, контурирование импланта под слоем эпидермиса, смещение импланта, эффект стиральной доски. Согласно нашим наблюдениям были выявлены: трещины (5/37, 15.5%) и разрывы (2/37, 5.5%) имплантов, капсулярная контрактура (III/IV степени по Baker) (10/37, 27%) и некрозы (8/37, 21%). Рубцы, а также повреждение протоков и ткани МЖ выявлены в 19 случаях (19/37, 51.3%). Данным пациенткам эксплантация имплантов и гелевых композиций проводили вместе с капсулой. Данные гистологического исследования контрактур вокруг имплантатов и гелевых композиций показали связь контрактуры с реакцией на инородное тело. Также сформированная соединительнотканная капсула была неоднородна: обладала большой толщиной, участки преобладающего фиброза с участками гиалиноза сочетались с зонами воспалительной инфильтрации. Не выявлено полной интеграции структур капсулы и гелевых композиций в окружающую соединительную ткань: была обнаружена четкая граница между ними. Вблизи импланта (в пограничной зоне капсулы) были обнаружены единичные гигантские многоядерные клетки и множество крупных макрофагов. В соединительнотканной капсуле с окружающей ее жировой клетчаткой отмечались лимфо-макрофагальные инфильтраты небольшого размера, содержащие примесь единичных нейтрофилов. В составе клеточных популяций в капсуле отмечено преобладание макрофагов, однако обнаружены также фибробласты и миофибробласты. Среди клеточных популяций в капсуле преобладают макрофаги, но отмечено и наличие миофибробластов и фибробластов. «Синовиальная метаплазия» капсулы импланта молочной железы отмечалась в 80% случаев. Изучение извлеченных гелевых композиций показало, что гелевый материал имеет компактное расположение и ячеистую структуру, подвергается слабому эозинфильному окрашиванию. Также в гелевом материале обнаруживаются скопления крупных макрофагов, при этом инфильтрация нейтрофилами носит умеренный характер. Вокруг материала замечено формирование тонкой рыхлой соединительнотканной капсулы. В капсуле и окружающей клетчатке выявляется небольшое нейтрофильная инфильтрация и отек интерстиция. Пролиферация фибробластов слабо выражена, макрофагальная реакция – умеренная. Малочисленные макрофаги обнаруживаются в пограничном слое капсулы с материалом, также видны гигантские клетки в большом количестве, лимфо-макрофагальные инфильтраты, видимые в небольшом количестве, содержат примесь единичных нейтрофилов. За пределами капсулы обнаруживаются небольшие скопления материала, который отделился от основной компактной массы. Крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой резорбируют эти массы.

Следовательно, формирование капсулы из соединительной ткани вокруг любого инородного тела, оказавшегося в тканях организма, детерминировано биологически, и так называемый капсулярный фиброз носит характер нормального прогнозируемого процесса. Гистологическое исследование контрактур вокруг имплантатов выявило, что реакция на инородное тело и контрактура напрямую связаны, причем в реакции выявлено преобладание макрофагов. Макрофаги, продуцирующие монокины, стимулируют процесс пролиферации фибробластов. В свою очередь, фибробласты интенсивно синтезируют факторы роста (FAP и FGFb), что запускает синтез коллагена.

Сравнительная оценка степеней контрактуры по Baker и по Wilflingseder показала, что III степень по Baker проявляется по Wilflingseder констриктивным фиброзом с наличием гигантских клеток, в то время как IV степень по Baker проявляется по Wilflingseder в виде гранул инородных тел, валом из воспалительных клеток с наличием очагов неоваскуляризации и возможным развитием синовиальной метаплазии капсулы.

Литература

1. Добрякова О.Б., Ковынец Н.Н. Аугментационная маммопластика силиконовыми эндопротезами. М.: МОК ЦЕНТР; 2000. 148 с.
2. Lin W.G. Contraction of capsule after augmentation mammoplasty. An analysis of 91 cases. Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. 1993; 9 (1): 27–9.
3. Smahel J., Hurwitz P.J., Hurwitz N. Soft tissue response to textured silicone implants in an animal experiment. Plast. Reconstr. Surg. 1993; 92 (3): 474–9.
4. Ginsbach G., Kuhn W. Strukturanalyse der Kapseln um Mamma Prothesen (Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen). Z. Plast. Chir. 1979; 3 (1): 28–43.
5. Майбородин И.В., Ковынец Н.Н., Добрякова О.Б. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики. Хирургия. 2007; 3: 49–53.

6. Gabriel S.E., Woods J.E., O'Fallon W.M., Beard C.M., Kurland L.T., Melton L.J. 3rd. Complications leading to surgery after breast implantation. N. Engl. J. Med. 1997; 336 (10): 677–82.
7. Kanhai R.C., Hage J.J., Karim R.B., Mulder J.W. Exceptional presenting conditions and outcome of augmentation mammaplasty in male-to-female transsexuals. Ann. Plast. Surg. 1999; 43 (5): 476–83.
8. Caffee H.H., Hardt N.S., La Torre G. Detection of breast implant rupture with aspiration cytology. Plast. Reconstr. Surg. 1995; 95 (7): 1145–9.

Молокова О.А., Сахаров С.П., Фролова О.В., Хорошилова О.В.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АССОЦИИРОВАННОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень;
ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Тюмень

Актуальность. Нозокомиальные инфекции, вызванные ГР-отрицательной и ГР-положительной микрофлорой, являются актуальной проблемой практического здравоохранения [1, 2]. Почти в 40% случаев микроорганизмы представлены ассоциацией ГР-положительных и ГР-отрицательных бактерий, среди которых ведущую роль играют *S. aureus*, *P.aeruginosa* [3]. Ассоциированные инфекции отличаются склонностью к генерализации, имеют тяжелое клиническое течение, трудны для диагностики и лечения.

Цель исследования: изучить морфологические особенности поражения жизненно важных органов – легких, почек и печени при экспериментальной инфекции, вызванной ассоциацией культивируемых форм бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus*

Материал и методы исследования. В эксперименте использованы 2 группы животных. 1 группа – основная из 26 кроликов породы шиншилла, зараженных культивируемыми формами *P.aeruginosa* и *S. aureus*, выделенных от пациентов, находившихся на лечении в ожоговом отделении 1 ОКБ г. Тюмени. 2 группа – контрольная из 6 животных. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, готовили гистологические срезы, окрашивали стандартными гистологическими методиками. На оцифрованных изображениях гистопрепаратов («MIRAX MIDI» (Carl Zeiss, Германия) измеряли диаметр клубочков, дистальных и проксимальных канальцев в почках; подсчитывали число погибших и гипертрофированных гепатоцитов (ЧПГ и ГГ), число двуядерных гепатоцитов (ДЯ). Толщину межалвеолярных перегородок, площадь дистелектазов в легких определяли с помощью программного обеспечения с использованием микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия).

Результаты и их обсуждение. Всего в эксперименте погибло 22 кролика (84,6%). Первый пик летальности – 8-9-е сутки, погибло 69,2% животных. Второй пик летальности – 12-е сутки, погибло 18,2% животных. При микроскопическом исследовании в легких венозный застой, кровоизлияния в межалвеолярные перегородки; скопление в просвете альвеол фибрина, отечной жидкости, гемолизированных эритроцитов, макрофагов; формирование дистелектазов паренхимы; развитие интерстициальной пневмонии, поражение бронхов с лимфоцитарной инфильтрацией стенки и разрушением мышечных волокон. Бронхиолы находились в состоянии спазма, развивались участки спадения паренхимы легких и очаги компенсаторной эмфиземы. Выявленные результаты свидетельствуют, что легкие являются первым органом – мишенью, в котором развиваются самые тяжелые поражения, соответствующие диффузному альвеолярному повреждению легких (ДАП). Диффузное альвеолярное повреждение – универсальное повреждение легких, являющееся проявлением острого повреждения легких различной этиологии. В основе патологического синдрома лежит некроз альвеолярных и эндотелиальных клеток, приводящий к коллапсу альвеол и последующему фиброзу легких. Морфометрия легких выявила общую закономерность: развитие интерстициальной пневмонии и прогрессирование дыхательной недостаточности обусловлено увеличением толщины межалвеолярных перегородок, инфильтрированными лимфоцитами, и площади выключенной из дыхания паренхимы легких. Легким отводится большая роль в прогрессировании генерализованного инфекционного процесса и развитии полиорганной недостаточности.

Почки являются вторым органом – мишенью, в котором развиваются выраженные нарушения, проявляющиеся развитием интерстициального нефрита и острой почечной недостаточности. Поражение почек обусловлено, в первую очередь, нарушением выделительной функции с накоплением азотистых шлаков. Выявляется полнокровие клубочков, отек межклубочного вещества. На первый план выступает повреждение эпителия проксимальных и дистальных канальцев, с развитием белковой дистрофии и некроза. В поздние сроки развивается интерстициальный нефрит с лимфоцитарной инфильтрацией межклубочного вещества. В условиях прогрессирующего нарушения кровообращения статистически достоверно увеличивается площадь капиллярного клубочка. Наибольшая нагрузка приходится на дистальные канальцы, в которых осуществляется экскреция в мочу веществ, подлежащих выведению из организма. При морфометрии выявлено достоверное увеличение диаметров проксимальных и дистальных канальцев по сравнению с нормой. Присоединение интерстициального нефрита способствует прогрессированию морфологических нарушений, вызывая развитие острой почечной недостаточности.

Поражение печени развивается в меньшей степени, не достигая выраженной печеночно-клеточной недостаточности. Портальной вене отводится большая роль в генерализации инфекционного агента. Под действием бактериальных токсинов и цитокинов повреждается эндотелиальный монослой, что приводит к обнажению гликокаликса и потере атромбогенных свойств, способствуя адгезии форменных элементов крови. На 12-е сутки выявляется развитие гепатита с лимфоцитарной инфильтрацией портальных трактов, формированием ступенчатых перипортальных некрозов. Выраженность дистрофических изменений в печени усиливается. Отражением прогрессирования заболевания и развития интерстициального гепатита является увеличение ЧПГ и уменьшение количества ДЯ и ГГ, что свидетельствует об отсутствии адекватного компенсаторного ответа печени на патогенный агент.

Сформировавшийся комплекс патофизиологических изменений вызывает развитие органной дисфункции (в первую очередь -дыхательной недостаточности), способствующей взаимной поддержке недостаточности других органов (печени, почек), что характеризуется прогрессированием и самоподдержанием патологического процесса, приобретающего характер порочного круга и сопровождается потерей организмом способности самостоятельно поддерживать гомеостаз. Тяжелые патоморфологические изменения в легких, почках и печени свидетельствуют о синдроме полиорганной недостаточности, являющимся универсальным синдромом критических состояний, в 90% случаев имеющим инфекционную природу [4]. Смерть животных обусловлена ранним СПОН, развивающимся в течение 3-х суток с момента возникновения синдрома системного воспалительного ответа, что соответствует 8-12 суткам эксперимента. В основе раннего СПОН лежит депрессия иммунной системы, обусловленная супрессией ответа Т-клетками и «параличом» макрофагов.

Литература

1. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ /С.В. Яковлев, М.П. Суворова, В.Б. Белобородов, Е.Е. Басин, Е.В. Елисеева, С.В. Ковеленов, У.С. Портнягина, А.А. Рог, В.А. Руднов, О.Н. Барканова // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 61. № 5-6. С. 32-42.
2. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Москва, 2017. 131 С.
3. Сахаров С.П., Аксельров М.А., Фролова О.И. Анализ видового состава микроорганизмов у детей с термической травмой //Медицинский альманах. 2019. Т. 61. № 5-6. С. 94-97.
4. Алимова Х.П., Алибекова М.Б. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения // Вестник экстренной медицины. 2019. Том 12. №1. С. 75-80.

Мурашов И.С.^{1,2}, Волков А.М.^{1,2}, Кливер Е.Э.¹,
Савченко С.В.³, Лушникова Е.Л.²

МОРФОЛОГИЯ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.

¹ ФГБУ «НМИЦ имени акад. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск

² ФГБНУ ФИЦ ФТМ, Новосибирск

³ ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Атеросклеротическая бляшка, проходя этапы своего развития, может с момента возникновения и до фиброзной облитерации просвета сосуда оставаться стабильной, нестабильной, или переходить из одного состояния в другое [1]. Такие преобразования атеросклеротических бляшек связаны с возможностями компенсации сосудистой стенки, которая определяется как сосудистое ремоделирование и может идти по двум основным путям [2]. Первый – это путь экспансивного ремоделирования по типу расширения просвета сосуда в пораженном сегменте, которое протекает при разрушении компонентов внеклеточного матрикса. Второй – это путь сосудистой компенсации, сужение просвета сосуда за счет укрепления и утолщения интимального слоя, или констриктивное ремоделирование. В таких артериях наблюдается повышенное содержание гладкомышечных клеток и коллагена, что ведет к стабильности атеросклеротического очага, но, с другой стороны, и к хроническому стенозированию просвета КА. Дисбаланс между компонентами внеклеточного матрикса и металлопротеиназами приводит к снижению механической устойчивости фиброзной покрышки и формированию нестабильной бляшки.

На сегодняшний день нестабильные атеросклеротические бляшки принято разделять на 3 типа: 1) липидный (фиброатерома), 2) воспалительно-эрозивный и 3) деструктивный (дистрофически-некротический) [3]. Характерными чертами первого типа являются крупное атероматозное ядро (циркулярно или эксцентрично расположенное), истонченная фиброзная покрышка; второго – небольшое липидное ядро, фиброзная покрышка, обильно инфильтрированная клетками воспалительного ряда (макрофаги и Т-лимфоциты) или пенстыми клетками; третьего – выраженные дистрофические изменения и некрозы в покрышке, очаги кальцификации разных размеров под истонченной покрышкой.

Целью данной работы было провести сравнительный анализ как морфологии нестабильной атеросклеротической бляшки, так и иммуногистохимических показателей внеклеточного матрикса, таких как ММП-2, ММП-9, коллаген 4-го типа, и неопластогенеза, таких как фактор VIII, CD31 и CD34, в различных типах нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий пациентов после операции коронарного шунтирования.

В ходе операции у 68 мужчин была проведена коронарная эндартерэктомия. Каждый из 68 образцов, содержащий атеросклеротически пораженную интиму и часть среднего слоя коронарной артерии, был продольно и поперечно симметрично разделен на три фрагмента для проведения гистологических исследований. Стабильные бляшки были определены в 104 случаях, нестабильные – в 100. Иммуногистохимическая экспрессия оценивалась полуквантитативным и количественным методами. Результаты представлены в виде средних значений с оценкой достоверности различий с использованием t-критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) или критерия Манна-Уитни (для признаков с ненормальным распределением).

Согласно результатам проведенных исследований, из 100 образцов нестабильных бляшек, дистрофически-некротический тип оказался самым распространенным и отмечался в 64 образцах, вторым по распространенности оказался липидный тип – 23. Воспалительно-эрозивный тип нестабильных бляшек был выявлен в 13 случаях.

Сравнение тканевой экспрессии металлопротеиназ в различных типах нестабильных атеросклеротических бляшек позволило выявить наибольшую концентрацию антигенов к ММП-9 в тканях бляшек липидного типа – в 1,4 раза ($p < 0,05$) больше, по сравнению с бляшками воспалительно-эрозивного типа, и – в 1,24 раза ($p < 0,05$) больше, по сравнению с бляшками дистрофически-некротического типа. Значимых различий в экспрессии ММП-2 между нестабильными бляшками трех типов получено не было. Из различных типов нестабильных бляшек наибольшая тканевая экспрессия коллагена 4 типа наблюдалась в бляшках дистрофически-некротического типа по сравнению с бляшками воспалительно-эрозивного и липидного типа, в 2,8 и 2,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Такая зависимость может быть обусловлена большим количеством ММП-синтезирующих клеток в бляшках липидного и воспалительно-эрозивного типа, таких как макрофаги и пенстые клетки. Тогда как в бляшках дистрофиче-

ски-некротического типа преобладают зоны некроза, кальциноза и плотной фиброзной ткани с большим содержанием внеклеточного матрикса.

При иммуногистохимическом анализе панэндотелиальных маркеров CD31, CD34 и FactorVIII в различных типах нестабильных бляшек, в бляшках воспалительно-эрозивного типа была отмечена повышенная экспрессия маркеров CD31 и CD34 по сравнению с липидным (в 7,6 и 18,95 раза соответственно) и дистрофически-некротическим типом (в 31,1 и 39,8 раза). Оценка плотности сосудов в бляшках различных типов по маркеру FactorVIII не показала статистически значимых различий, но тенденция к повышенной плотности сосудов в бляшках воспалительно-эрозивного типа также имела место.

Таким образом, при анализе проведенного иммуногистохимического исследования атеросклеротических бляшек коронарных артерий были выявлены характерные особенности для каждого из трех типов их нестабильности. Бляшки дистрофически-некротического типа, несмотря на наличие в них распространенных некрозов и кальцификации, показали самую высокую экспрессию коллагена 4 типа и сниженную степень васкуляризации, подтвержденную маркерами CD31 и CD34, относительно двух других типов нестабильности. В бляшках липидного типа была выявлена повышенная экспрессия MMP-9, в сравнении с бляшками дистрофически-некротического и воспалительного типа. Воспалительный тип нестабильной бляшки дополнительно отличается повышенной степенью васкуляризации относительно двух других нестабильных типов, что подтверждается экспрессией маркеров CD31 и CD34. Столь значимый уровень васкуляризации свидетельствует о хорошем кровоснабжении атеросклеротического очага, что в свою очередь объясняет отсутствие таких морфологических проявлений атеросклеротического процесса как очаги некроза, крупноглыбчатая кальцификация и расширенный клеточный состав бляшек такого типа.

Литература

1. Ю. И. Рагино, А.М. Чернявский, А.М. Волков, И.И. Волкова, М.И. Воевода. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск: Наука; 2011. 168 с.
2. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. The good, the bad, and the ugly // Circ. Res. 2002. Vol. 90. P. 251-262.
3. Шлычкова Т.П. Структурные особенности и распространенность нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда: дис. канд. мед. наук. – М., 2006. – 182с.

Нагорная Д.П., Тертычный А.С.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА, УДАЛЕННЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИ

Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО
Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, РФ

Введение. С развитием эндоскопических методов исследования в последние годы растет количество случаев выявления нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудка и их удаления во время проведения эндоскопии. При последующем гистологическом исследовании важно подтвердить диагноз и провести оценку окружающей слизистой оболочки для отнесения НЭО желудка к одному из трех типов, из которых наиболее частым является 1 тип НЭО желудка, возникающий на фоне аутоиммунного гастрита.

Материалы и методы. При анализе биопсий за 2020-2021 годы НЭО желудка были обнаружены у 16 больных. Возраст пациентов варьировал от 31 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил 57 лет. Среди пациентов 60% женщин и 40% мужчин (1,5:1).

Результаты. Размеры опухолей варьировали от 0,1 см до 0,6 см. Средний показатель составил 0,3 см. Локализация НЭО в желудке была следующей:

- 1) в теле желудка были обнаружены 13 опухолей;
- 2) субкардиальный отдел желудка – ;
- 3) кардиальный отдел – 1;
- 4) на границе свода и тела желудка – 1.

Единичные опухоли выявлены в 6 случаях, множественные опухоли – в 10 наблюдениях. Преимущественная локализация в собственной пластинке слизистой – 8 случаев, опухоль проникала также в подслизистый слой в 3 наблюдениях, у 5 больных опухоль преимущественно располагалась в подслизистой основе. Резекция в пределах непораженных тканей была выполнена в 14 случаях. У 2 пациентов в зоне резекции обнаруживались опухолевые клетки с признаками коагуляции.

Состояние окружающей НЭО слизистой оболочки: было следующим: в подавляющем большинстве случаев отмечались атрофические изменения, представленные псевдопилорической и кишечной метаплазией, а также гиперплазией фовеолярного слоя. Обнаруженные морфологические характеристики позволили диагностировать аутоиммунный атрофический гастрит у 12 больных. У 4 пациентов биоптатов окружающей слизистой оболочки не было представлено. Во всех случаях было проведено ИГХ исследование с антителами к хромогранину А и синаптофизину. Был подтвержден диагноз НЭО у всех больных и обнаружена гиперплазия нейроэндокринных клеток в окружающей слизистой оболочке у 12 из 16 больных. Пролиферативная активность оценивалась по индексу Ki67 и варьировала в пределах 2%-3% опухолевых клеток.

Заключение. Анализ НЭО желудка показал, что большинство опухолей возникают на фоне аутоиммунного гастрита и относятся к высокодифференцированным G1. НЭО характеризовались небольшими размерами и были успешно удалены эндоскопически. Рецидивы опухоли были отмечены у 2 пациентов, которым было проведено повторное удаление НЭО. Рецидивы НЭО по своим морфологическим и иммуногистохимическим характеристикам полностью соответствовали ранее удаленным. Изменений в степени дифференцировки опухоли не происходило. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациентов с НЭО достаточно вести консервативно и проводить динамическое наблюдение.

Литература:

1. Gastric Neuroendocrine Tumor and Duodenal Gastrinoma With Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis, Chen, William C. MD; Warner, Richard R. P. MD; Harpaz, Noam MD, PhD; Zhu, Hongfa MD, PhD; Roayaie, Sasan MD; Kim, Michelle Kang MD, PhD //Pancreas: January 2019 – Volume 48 – Issue 1 – p 131-134, doi:10.1097/MPA.0000000000001204
2. Neuroendocrine Proliferations of the Stomach. A Pragmatic Approach for the Perplexed Pathologist. Cockburn, Amber N. MD; Morgan, Christopher J. DO; Genta, Robert M. MD, FACG //Advances In Anatomic Pathology: May 2013. Volume 20. Issue 3. p 148–157, doi: 10.1097/PAP.0b013e31828d185d
3. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? H. Scherübl, G. Cadiot, R.T. Jensen, T. Rösch, U. Stölzel, G. Klöppel //Endoscopy 2010; 42(8): 664-671. DOI: 10.1055/s-0030-1255564

Надеев А.П.

МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТЬ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ: ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ И НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Актуальность. По данным ВОЗ во всем мире в период с 1990 по 2013 годы общее число материнских смертей (МС) снизилось на 45% [1]. Коэффициент МС в Российской Федерации в последнее десятилетие неуклонно снижается. Так, в 1996 г. этот показатель составил 57,7 на 100 тыс. живорожденных, в 2001 г. – 36,5,

2006 г. – 23,8; в 2009 г. – 22,6, 2016 – 10,0; 2017 – 8,8, 2018 – 9,1, 2019 – 7,9 [1], что соответствует и даже несколько ниже аналогичного показателя в странах Европы и США [1, 2]. В Новосибирской области в последнее десятилетие также отмечается тенденция уменьшения количества летальных исходов и показателя МС: коэффициент МС в 2012 г. составил 4,99 на 100 тыс. живорожденных, 2015 г. – 3,3, 2016 – 15,6, 2017 – 4,27, 2018 – 12,2, 2019 – 6,6; 2020 – 12,48 [3].

Нозологическая структура МС в последнее десятилетие также претерпела изменения, как в России, так и в мире. В настоящее время в России наиболее распространенной первоначальной причиной смерти являются прямые причины акушерской смерти (25,9 – 52,7%), затем следуют акушерская эмболия (15,6%), прочие причины акушерской смерти (14,3%), отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде (8,8%), кровотечение в связи с отслойкой и предлежанием плаценты (8,2%), сепсис во время родов и в послеродовом периоде (7,5%), кровотечение в родах и послеродовом периоде (5,4%), аборт, начатые и начавшиеся вне лечебного учреждения и неуставленного характера (5,4%), внематочная беременность (4,1%), разрыв матки до начала родов и во время родов (2,7%), медицинский аборт. Экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) как первоначальная причина МС в России представлена следующими нозологическими формами: доминируют сердечно-сосудистые заболевания (51,7%), болезни органов дыхания (29,8%), инфекционные заболевания (туберкулез и др.) [4]. Показатели и нозологическая структура МС в Новосибирской области несколько отличались от данных по России [5].

Цель исследования: изучить причины и нозологическую структуру материнской смертности в Новосибирской области за период 1994 – 2021 гг..

Материалы и методы. Нами проанализировано 75 историй родов и протоколов патологоанатомического вскрытия в случаях материнской смерти за период с 1994 г. по 2021 г., произошедшие в Новосибирской области, разделенных на две группы: 1-я группа – первоначальная причина смерти, связанная с акушерскими заболеваниями (прямые); 2-я группа – связанные с ЭГЗ (косвенные). Для рассмотрения динамики нозологической структуры материнской смертности все случаи были распределены по 5-летиям

Результаты исследования. Во все периоды наблюдения преобладала МС с ведущей первоначальной причиной, связанной с акушерской нозологией (прямые причины) (табл.). Средний возраст женщин во все периоды наблюдения был одинаковым.

Таблица

Динамика первоначальных причин при материнской смерти в Новосибирской области за 1994 – 2021 гг.

Периоды наблюдения (годы)	Количество случаев	Средний возраст женщин (лет)	Первоначальные причины материнской смертности	
			Акушерские (прямые)	Экстрагенитальные заболевания
1994-1998	18 (24%)	28,7 ± 6,2	72,2% (n=13)	27,8% (n=5)
1999-2003	14 (18,7%)	28,7 ± 8,5	78,6% (n=11)	21,4% (n=3)
2004-2008	4 (5,3%)	26,2 ± 6,9	100% (n=4)	–
2009-2013	11 (14,7%)	28,9 ± 9,0	63,6% (n=7)	36,4% (n=4)
2014-2018	18 (24%)	29,6 ± 7,0	72,2% (n=13)	27,8% (n=5)
2019-2021	10 (13,3%)	29,2±3,62	60% (n=6)	40% (n=4)
Итого	75	29,2±2,9	72% (n=54)	28% (n=21)

Ведущей первоначальной причиной материнской смертности стали в первое пятилетие (1994 – 1998 гг.) преэклампсия, включая HELLP-синдром, ЭГЗ и ятрогенная патология (в том числе, анафилактический шок). В последнее 5-летие (2014 – 2018 гг. и 2019 – 2021 гг.) ведущие позиции сохраняли ЭГЗ, которые составили 5 наблюдений (27,8%) и 5 наблюдение (50%), соответственно, на 2-м месте акушерская тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), обусловленная тромбозом глубоких вен нижней конечности, вен малого таза, маточных вен – 5 наблюдений (27,8%) и 3 наблюдения (60%), соответственно. Третье место принадлежало преждевременной отслойке плаценты – 3 случая (12,5%).

Среди ЭГЗ ведущее место принадлежит инфекционным заболеваниям (сепсис, инфекционный эндокардит, генерализованный туберкулез, с 2020 г. – новая коронавирусная инфекция (4 наблюдения)), составляя 47,6% (n=10); опухоли (аденома гипофиза, феохромоцитома, трофобластическая опухоль, рак шейки матки) – 22,2%

(n=4); заболевания сердца и сосудов (острое расслоение аорты с кровотечением, разрывы аневризм селезеночной артерии с кровотечением, врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардит) – 22,2% (n=4). Указанная структура ЭГЗ отличается от таковой в России, в структуре которой преобладают заболевания сердца и сосудов [4].

Возрастающее значение ЭГЗ в структуре МС, наблюдаемое как в России, так и в развитых странах, обусловлено рядом факторов, в числе которых наличие коморбидных и полиморбидных заболеваний у беременных женщин, как правило, это хронические соматические и инфекционных заболеваний [5].

Заключение. Ведущими заболеваниями в нозологической структуре МС в Новосибирской области в последнее десятилетие являются ЭГЗ, а также акушерская ТЭЛА и отслойка плаценты. Основными заболеваниями в структуре ЭГЗ явились инфекционные заболевания, в том числе новая коронавирусная инфекция, доброкачественные и злокачественные опухоли, заболевания сердца и сосудов.

Литература

1. Надеев А.П., Жукова В.А. Патологическая анатомия акушерских заболеваний. Новосибирск, Наука, 2019.
2. Collier AY, Molina RL. Maternal Mortality in the United States: Updates on Trends, Causes, and Solutions // *Neoreviews*. 2019. 20(10):e561-e574
3. Здравоохранение Новосибирской области. Статистические материалы. Основные показатели. – Новосибирск: МИАЦ, 2020.
4. Михалева Л.М., Конопляников А.Г., Кудрявцева Я.Ю., Оленев А.С. и др. Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы // *Клин и эксперим. морфология*. 2021. № 2. С. 22–31.
5. Надеев А.П., Карпович Г.С. Экстрагенитальные заболевания, коморбидные состояния и полиморбидность при материнской смерти // *Архив патологии*. 2019. № 4. С. 11 – 16.

Надеев А.П.¹, Кливер В.Е.¹, Фомичев А.В.²,
Волков А.М.², Мурашов И.С.², Кливер Е.Э.²

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА НА СТЕПЕНЬ КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ПЕРЕСАДКИ СЕРДЦА

¹ ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет, Минздрава России, Новосибирск

² ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

Актуальность. Ортоптическая трансплантация сердца (ОТС) в настоящее время является ключевым методом лечения пациентов в терминальной стадии хронической сердечной недостаточности [1]. Проблема критического дефицита донорских органов, рост потребности в трансплантации сердца диктуют необходимость расширять такие критерии отбора доноров как возраст, функциональные характеристики и предполагаемое время ишемии донорского сердца. В настоящее время нет единого мнения относительно допустимого времени холодовой ишемии, по данным некоторых авторов, длительная транспортировка и, соответственно, продленная холодовая ишемия могут стать критическими факторами в сохранении жизнеспособности органа, послеоперационной дисфункции аллографта и смерти реципиента [2]. Оптимальной считается длительность холодовой ишемии донорского сердца, не превышающая 240 минут [3]. Однако ряд исследований показали, что время холодовой ишемии не оказывает значимого влияния на результаты ОТС, что требует дальнейшего изучения данного вопроса [4,5].

Цель исследования: оценка влияния на частоту и степень клеточного отторжения холодовой ишемии трансплантата длительностью более 240 минут в первый месяц после ортотопической трансплантации сердца.

Материал и методы. Изучены эндомикардиальные биопсии (ЭМБ) 27 пациентов (20 мужчин (возраст 42,7±7,58 лет) и 7 женщин (возраст 37,42±7,34 лет), которым в период с 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ имени

акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России выполнена ОТС. ЭМБ биопсия выполнялась после ОТС в течение первого месяца еженедельно, во время каждой процедуры с помощью специального биоптома забирали не менее 6 образцов миокарда с прилегающим эндокардом из межжелудочковой перегородки со стороны полости правого желудочка. Для гистологического исследования биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин с помощью диспенсера с нагревающей и охлаждающей платами. Из парафиновых блоков на микротоме Microm HM 550 приготавливали гистологические срезы толщиной 4 – 5 мкм. Гистологические срезы окрашивали по стандартным методикам: гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, а также проводили PAS реакцию. Препараты изучали в светлом поле, а также в поляризованном свете микроскопа Axio Scope A1.

Диагностику степени клеточного отторжения проводили на основании классификации Международного общества трансплантации сердца и легких (The International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT, 2004) (S. Stewart et al., 2005): G0R (клеточная инфильтрация отсутствует или представлена единичными элементами, признаков повреждения кардиомиоцитов нет); легкая – G1R (единичные локусы повреждения мышечных клеток, связанные с одним очагом лимфомакрофагальной инфильтрации); умеренная- G2R (множественные локусы эндомикардиального повреждения в ассоциации с очагами лимфомакрофагальной инфильтрации); выраженная- G3R (диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, присутствие нейтрофильных гранулоцитов, очаги кровоизлияний). Достоверность различий средних величин и корреляционных взаимоотношений вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты. Возраст реципиентов составил $39,45 \pm 5,36$ лет (мужчины $37,84 \pm 5,45$ лет, женщины $42,42 \pm 8,61$ лет). Донорский орган был транспортирован до места проведения ОТС наземным транспортом во всех 27 случаях. Время искусственного кровообращения и окклюзии аорты составило соответственно $231,1 \pm 71,4$ и $112,5 \pm 34,4$ минуты (мужчины $240,95 \pm 71,4$ и $115,31 \pm 34,4$ минуты; женщины $203,0 \pm 97,76$ и $104,85 \pm 29,28$ минуты). Общая длительность операции была равной $451,70 \pm 134,8$ минуты (мужчины $492,64 \pm 134,8$, женщины $352,28 \pm 70,33$ минуты). Длительность холодовой ишемии трансплантата составила $342,70 \pm 63,1$ минуты (мужчины $337,4 \pm 63,1$ мин., женщины $357,85 \pm 70,28$).

К истечению 30-дневного срока наблюдения степень отторжения G0R (табл.) была выявлена у 2 пациентов (7,4%), G1R у 21 пациента (77,8%). Степень G2R встречались в 2 случаях (7,4%), G3R не встречалась, умерло 2 пациента (7,4%). Следует отметить, что госпитальная летальность не показала значимой ассоциации с длительностью ишемии трансплантата, включая случаи, ассоциированные с первичной дисфункцией трансплантата.

Таблица

**Степень клеточного отторжения холодовой ишемии трансплантата через 30 дней
после ортотопической трансплантации сердца**

Степень	1 биопсия	2 биопсия	3 биопсия	4 биопсия
G 0R	4	4	4	2
G 1R	20	20	20	21
G 2R	3	1	1	2
G 3R	0	0	0	0
Летальность	0	2	2	2
ИТОГО	27	25	25	25

Заключение. Длительность холодовой ишемии трансплантата не показала отрицательного влияния на результаты ОТС в отдаленном периоде наблюдения. Изучаемая группа реципиентов характеризовались высокой выживаемостью, доминирующей легкой степенью отторжения (G1R), не требующей применения радикальной коррекции иммуносупрессивной терапии.

Литература

1. Готье С.В., Стародубов В.И., Габбасова Л.А., Хомяков С.М., Кучерявый А.В., Минина М.Г. Национальный трансплантационный регистр: состояние и перспективы развития. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(S):5–7.

2. Chambers D.C., Yusen R.D., Cherikh W.S., Goldfarb S.B., Kucheryavaya A.Y., Khusch K. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung and Heartlung Transplantation Report–2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. J. Heart Lung Transpl. 2017;36(10):1047–1059.

3. Russo M.J., Chen J.M., Sorabella R.A., Martens T.P., Garrido M., Davies R.R. et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007;133(2):554–outcomes. Transplant. Proc. 2001;33(7–8):3803–3804.

4. Berry G.J., Burke M.M., Andersen C. et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation J. Heart Lung Transplant. 2013; 32: 1148–61.

5. Альсов С.А., Фомичев А.Ф., Доронин Д.В., Шмырев В.А., Осипов Д.Е., Чернявский А.М. Клинический случай трансплантации сердца с предельно длительной холодовой ишемией донорского органа. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(1):110–113.

Надеев А.П., Карпов М.А.

ЗНАЧЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МАТКИ ПРИ ГИСТЕРЭКТОМИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Актуальность. Ампутация (экстирпация) матки при различных видах акушерской патологии является, как правило, экстренным вмешательством, обусловленным, прежде всего, риском массивного маточного кровотечения и также инфекционных осложнений [1]. Кроме того, существуют показания для ампутации матки не экстренного характера, к которым могут быть отнесены фибромиоматоз матки [2], опухолевые заболевания и другие. Гистерэктомия приводит к синхронному дисгормональному поражению органов репродуктивной системы, так называемому гормональному удару (гонадотропных и стероидных гормонов) на гормональнозависимые рецепторы молочных желез, яичников, шейки матки и цервикального канала. Матка является источником медиаторов, участвующих в свертывании крови, поэтому ее удаление в дальнейшем приводит к нарушениям свертывающей системы крови, развитию ДВС-синдрома [2, 3].

Цель исследования: патологоанатомическое исследование ампутированных (экстирпированных) маток в родильном доме крупной многопрофильной больницы г. Новосибирска (ГКБ № 1) за период 2010–2020 гг.

Материал и методы исследования. За период 2010–2020 гг. были исследованы 46 ампутированных (экстирпированных) маток. Патологоанатомическое изучение маток осуществляли с применением органометрического, макро- и микроскопического методов исследования [3].

Результаты исследования. Число родов в родильном доме и ампутированных маток, возраст беременных, масса новорожденных за период 2010–2020 гг. представлены в таблице. Нами отмечена отчетливая тенденция к снижению количества ампутированных (экстирпированных) маток, что свидетельствует об увеличении органосохраняющих операций при оперативных родах.

Центральное предлежание плаценты (чаще – полное) и приращение плаценты составило 16 наблюдений (34,8%). Во всех наблюдениях при предлежании плаценты в анамнезе у женщин отмечали кесарево сечение, что является одним из факторов риска развития предлежания плаценты [4]. В 9 наблюдениях предлежание плаценты сочеталось с ее приращением (56,3%), в 3 случаях наблюдали только приращение плаценты (18,8%). За последние 50 лет произошел 10-кратный рост количества пациенток с вращением плаценты.

Атоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде наблюдали 11 случаях (23,9%), возраст женщин составил $34,7 \pm 1,38$ лет. В 2 наблюдениях кровотечение носило массивный характер (кровопотеря достигала 2500–3000 мл и более). Как правило, атоническое послеродовое кровотечение развивалось на фоне хронического метроэндометрита (100%), было обусловлено нарушением II волны интравазальной трофобластической инвазии [5], развитием ДВС-синдрома (матка Кувелера).

Таблица

Динамика количества родов и ампутированных (экстирпированных) маток за период 2010 – 2020 гг.

Годы	Количество родов	Количество исследованных маток	Возраст беременных	Масса новорожденных
2010	2642	8	33,4±2,25	2380±148
2011	1803	9	33,9±1,59	3473±309,0
2012	3456	7	32,4±2,04	2925±45,0
2013	3323	4	29,5±1,76	3315±335,0
2014	3305	2	36,0±1,0	3720±327,2
2015	3564	6	34,8±1,85	2923±456,7
2016	3732	5	35,8±1,56	2515±306,6
2017	3099	1	31	1300
2018	2834	1	35	2600
2019	2 568	2	36,0±1,2	3450±277,6
2020	2 848	1	40	3250

Разрыв матки наблюдали в 7 случаях (15,2%), возраст беременных составил 32,0±2,62 г. Чаще всего наблюдали спонтанный (полный или неполный) разрыв матки – 5 наблюдений (83,3%), в 1-м наблюдении – разрыв матки по рубцу после кесарева сечения. В основном гистопатический разрыв матки проходил в области тела или нижнего сегмента матки. Спонтанный («гистопатический») разрыв матки происходил в 2-х наблюдениях при наличии признаков гнойно-некротического метроэндометрита.

В 6-и случаях (13,1%) проведена экстирпация матки у женщин 34,0±2,02 г в связи с развитием послеродового гнойно-некротического метроэндометрита, осложнившегося сепсисом.

Фибромиоматоз матки диагностировали в 5 случаях (10,9%), у возрастных беременных (возраст женщин – 39,5±1,89 лет). В основном это были крупные или множественные фибромиоматозные узлы, нередко локализуемые в области внутреннего зева матки и затрудняющие спонтанные роды.

В 1-м наблюдении у женщины 31 г ампутировали матку в связи с малоинвазивным плоскоклеточным раком шейки матки (2,2%).

Основным коморбидным заболеванием для этих состояний стал хронический метроэндометрит, при этом нередко в стадии обострения (36,1%).

Заключение. В период 2010–2020 гг. отмечается тенденция снижения количества ампутированных (экстирпированных) маток. Основными причинами гистерэктомии явились: центральное предлежание плаценты в сочетании с приращением плаценты (34,8%), атоническое маточное кровотечение (23,9%), а также спонтанный разрыв матки (15,2%), острый послеродовый эндометрит (13,1%). Основным коморбидным состоянием при различных патологиях матки, приведших к ее ампутации, явился хронический эндометрит.

Литература

1. Feduniw S, Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M. Epidemiology, prevention and management of early postpartum hemorrhage - a systematic review // Ginekol Pol. 2020;91(1):38-44.
2. Silasi DA, Gallo T, Silasi M, Menderes G, Azodi M. Robotic versus abdominal hysterectomy for very large uteri // JSLS. 2013 Jul-Sep;17(3):400-6.
3. Надеев А.П., Жукова В.А. Патологическая анатомия акушерских заболеваний. Новосибирск, Наука, 2019.
4. Zheng J, Liu S, Xing J. Prognosis and related risk factors of patients with scarred uterus complicated with central placenta previa. Ginekol Pol. 2019;90(4):185-188.
5. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. Красноярск: Литера – принт, 2009.

Надеев А.П.

СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ КРУЖОК КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ КАК ЭТАП ОТБОРА И ПОДГОТОВКИ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ-ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

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

Современное развитие высшего медицинского образования, вызванное социально-экономическими преобразованиями в России, постоянный рост объема учебной и научной информации, увеличение количества изучаемых дисциплин при неизменных сроках обучения в медицинских вузах потребовали перехода на качественно новый уровень обучения, отвечающий современным требованиям: строгого соответствия нормативно-правовым актам, обеспечение фундаментальности образования, усиление практической направленности. Компетентность включает реальный профессионализм, индивидуальную характеристику степени соответствия требованиям профессии, сочетание психических качеств индивидуума, обладание человеком способностью и умением выполнять определенные трудовые функции и умение действовать самостоятельно и ответственно [1].

В этой связи научно-исследовательская работа студентов (НИРС) является одной из важнейших ступеней становления будущего врача и научного работника. Современное развитие системы высшего медицинского профессионального образования невозможно без вовлеченности студентов в фундаментальные и прикладные исследования, что позволит не только поддерживать известные в мире российские научные школы, но и вырастить новое поколение исследователей, ориентированных на потребности современного здравоохранения. Научные исследования должны стать важнейшим ресурсом и инструментом освоения студентами компетентности поиска, анализа, освоения и обновления информации [2].

На базе кафедры патологической анатомии Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ) расположено патологоанатомическое отделение многопрофильного лечебно-профилактического учреждения г. Новосибирска (коечный фонд составляет 1500), а сотрудники кафедры в течение многих десятилетий, начиная со времени основания НГМУ в 1935 г., не только работали врачами-патологоанатомами, но и возглавляли это отделение. Патологоанатомическое отделение многопрофильной больницы является централизованным, и ежегодно в нем проводится более 2000 патологоанатомических вскрытий и исследуется около 150 тыс. объектов операционно-биопсийного материала [3]. В 2013 г. был организован отдельный анатомический (секционный) зал для обучения студентов и курсантов. Анатомический (секционный) зал оборудован видеокамерой с возможностью дистанционной передачи изображения и его архивирования, плазменными панелями по периметру зала. Таким образом, на кафедре патологической анатомии НГМУ сложился уникальный учебно-производственный комплекс, который обеспечивает, с одной стороны, подготовку кадров для патологоанатомической службы Новосибирской области, и методическое руководство ее деятельностью, с другой стороны, кафедра патологической анатомии имеет солидную учебно-методическую базу, что позволяет расширить фонд учебно-методических материалов для обучения студентов, ординаторов и врачей-курсантов.

Результаты

На кафедре патологической анатомии функционирует студенческий научный кружок (СНК) с момента образования кафедры (1935 г.). В работе СНК существует ряд направлений НИРС:

1. Участие в проведении патологоанатомических вскрытий с последующим написанием протоколов вскрытия и клинико-анатомическим разбором.
2. Статистический анализ протоколов патологоанатомического вскрытия и операционно-биопсийного материала по нозологическим формам.
3. Знакомство с высокотехнологическими методами (иммуногистохимический, молекулярно-генетический) патологоанатомического исследования.
4. Участие в экспериментальной научной работе, проводимых на кафедре патологической анатомии и в лабораториях НИИ СО РАН.
5. Изготовление макропрепаратов для музея кафедры патологической анатомии, обучение методам гистологической техники.

Результаты морфологических исследований студенты докладывают на заседаниях СНК. Лучшие научные работы студентов направляются на научно-практические конкурсы-конференции студентов и молодых ученых, проводимых НГМУ: Российская (итоговая) научно-практическая конкурс-конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна», секция «Морфология» (включая патологическую анатомию), на которой представлены до 100 тезисов и 25 докладов.

С 2016 года проводится Международная морфологическая научно-практическая конкурс-конференция студентов и молодых ученых «Морфологические науки - фундаментальная основа медицины», представленная тремя секциями «Анатомия человека», «Клеточная биология. Гистология. Эмбриология», «Патологическая анатомия. Судебная медицина». На заседаниях секций заслушивают до 60 устных докладов и издается сборник научных работ, включающих до 100 тезисов. Традиционно конференция посвящается выдающемуся ученому-морфологу.

По итогам секционных заседаний жюри, представленное доцентами и профессорами, определяют победителей в двух номинациях: «Лучшая научная работа студента» и «Лучшая научная работа молодого ученого».

На пленарном заседании Российской научно-практической (итоговой) конкурс-конференции с международным участием «Авиценна» и Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки - фундаментальная основа медицины» вручают дипломы победителям и памятные серебряные медали.

Участие в СНК кафедры позволяют привлечь студентов для подготовки к будущей специальности врача-патологоанатома, вызвать интерес как к практической деятельности патологоанатома, так и к научной деятельности по морфологическому профилю. Результаты такой деятельности позволили существенно омолодить кадры врачей патологоанатомической службы Новосибирской области: доля молодых врачей-патологоанатомов (до 35 лет) составила в 2015 – 2021 г. 38%.

Заключение. Таким образом, сочетание традиционных и научно-инновационных методов для практического обучения студентов и привлечение их к НИРС позволяет не только осваивать курс патологической анатомии, но и отбирать будущие кадры для патологоанатомической службы.

Литература.

1. Хунафина Д.Х., Галиева А.Т. Современное преподавание в медицинской высшей школе // Международный журнал экспериментального образования. 2011. № 4. С. 57-58.
2. Горенков Е.М., Энгиноева М.Р., Мамедова К.К. Научно-исследовательская работа студента как качество процесса профессионального высшего образования // Наука и мир. 2014. № 3-3 (7). С. 45-47
3. Пальцев М.А., Коваленко В.Л., Аничков Н.М. Руководство по биопсийно-секционному курсу. М.: Медицина, 2002. 256 с.

Непомнящая Е.М., Ульянова Е.П., Меньшенина А.П., Златник Е.Ю.,
Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В.

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону.

Введение. Важную роль в развитии и прогрессии злокачественной опухоли играет ее микроокружение. Этому факту в настоящее время придают особое значение. Состав клеток микроокружения разнообразен и определяет клеточную гетерогенность [1]. Последняя в свою очередь оказывает влияние на опухолевый рост, а в последующем и на возможную резистентность к терапии. Поэтому определение роли лимфоцитов в опухолевом росте и изменении их соотношений под действием разных методов лечения приобретает большое значение.

Цель: оценить некоторые факторы микроокружения рака шейки матки (субпопуляции Т-лимфоцитов: CD4+, CD8+) у больных, не получавшими неоадьювантного лечения с больными, у которых применяли разные варианты лечения данного заболевания

Материалы и методы. В исследование включены материалы 258 больных местно-распространенными формами рака шейки матки T2a-2bNx-1M0 стадий. Пациенты разделены на группы: без лечения – 21 больная, с курсом терапии НАПХТ – 84, которым в неоадьювантном периоде проведена химиотерапия по схеме «цисплатин, блеомицетин», ПА+НАПХТ – 60, которым проведен сеанс плазмафереза в сочетании с курсом химиотерапии, ПА+НАПХТ+ИФН – 93, которым добавлена неспецифическая иммунотерапия индуктором интерферона. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей с использованием моноклональных кроличьих антител к CD4 (SP35, Cell Marque) и мышинных антител к CD8 (C8/144B, Cell Marque) с использованием автостейнера Thermo Scientific 480S. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США), использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. При изучении факторов локального иммунитета в опухолях пациенток всех исследуемых групп были обнаружены как CD4+ клетки, так и CD8+. Следует отметить, что у больных, получавших ПА+НАПХТ+ИФН и стандартную НАПХТ оптимального режима положительный статус по CD4+ обнаружен у 100% пациенток, тогда как после ПА+НАПХТ – у 33% больных. CD8+ клетки выявлены у 100% пациенток, проходивших курс ПА+НАПХТ, у 50% больных, получавших ПА+НАПХТ+ИФН и у 75% больных, получавших НАПХТ. Таким образом, включение в программу неоадьювантного лечения плазмафереза приводит к инфильтрации ткани опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами, тогда как дополнительное использование индуктора интерферона вызывает инфильтрацию преимущественно Т-хелперами.

Таблица 1

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров основных субпопуляций Т-лимфоцитов в опухолях больных при различных методах лечения

Маркер	Группы больных								
	Без НАПХТ (I)		с курсом НАПХТ (II)		с курсом ПА+НАПХТ (III)		с курсом ПА+НАПХТ+ИФН (IV)		U
CD4+	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	p (I-II)=0,508 p (I-III)=0,670 *p (I-IV)=0,005 p (II-III)=0,231 **p (II-IV)=0,003 ***p (III-IV)=0,002
	15	6-42	17	10-37	13	3-60	40↑	23-75	
CD8+	9	6-57	13	8-27	33↑	13-63	12	2-52	p (I-II)=0,375 •p (I-III)=0,012 p (I-IV)=0,335 ****p (II-III)=0,003 p (II-IV)=0,189 ***p (III-IV)=0,006

Примечание.

- * –отличия показателей статистически значимы между группами больных без НАПХТ и ПА+НАПХТ+ИФН ($p<0,05$);
- – отличия показателей статистически значимы между группами больных без НАПХТ и ПА+НАПХТ ($p<0,05$);
- ** –отличия показателей статистически значимы между группами больных с НАПХТ и ПА+НАПХТ+ИФН ($p<0,05$);
- *** – отличия показателей статистически значимы между группами больных с ПА+НАПХТ и ПА+НАПХТ+ИФН ($p<0,05$);
- **** – отличия показателей статистически значимы между группами больных с НАПХТ и ПА+НАПХТ ($p<0,05$)

Как видно из табл. 1, статистически значимые различия локального содержания CD4+ клеток отмечены только у больных, получавших комбинацию ПА+НАПХТ+ИФН, по сравнению с данными во всех остальных исследованных групп. Так, уровень CD4+ лимфоцитов был выше в опухолях этих больных по сравнению как с больными после проведения стандартной НАПХТ (в 2,4 раза), так и при ПА+НАПХТ (в 3,1 раза), а также по сравнению с больными, не получавшими неоадьювантного лечения (в 2,7 раза), т.е. включение в курс лечения индуктора интерферона способствует повышению инфильтрации опухолевой ткани Т-хелперно-индукторными

лимфоцитами. Статистически значимых различий по данному показателю между остальными группами больных не выявлено.

Что касается уровня CD8+ клеток, то их количество было максимальным у больных, получавших ПА+НАПХТ, по сравнению с другими группами: в 3,7 раза выше данного показателя у больных без неоадьювантного лечения, в 2,5 раза выше в группе больных, получавших стандартную НАПХТ, и в 2,8 раза по сравнению со значением лимфоцитов этой субпопуляции у больных после проведения ПА+НАПХТ+ИФН. Только после ПА+НАПХТ количество CD8+ клеток в опухолевой ткани превышало содержание в ней CD4+ лимфоцитов.

При оценке тканевого уровня CD4+ и CD8+ клеток обращает на себя внимание его низкие значения у больных, не получавших неоадьювантного лечения (15% и 9% соответственно), что говорит о том, что НАПХТ как в стандартном режиме, так и в использованных нами модификациях, не вызывает количественного снижения локально присутствующих в опухоли Т-лимфоцитов основных субпопуляций, а, напротив, способствует их повышению.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в лечение больных плазмолфераза сопровождается активацией Т-цитотоксического, а дополнительное использование индуктора интерферона – Т-хелперно-индукторного звена локального клеточного иммунитета.

Литература

1. Зибиров Р. Ф., Мозеров С. А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. Т. 7. №. 2. С. 67.

Омарова Ж.Р.¹, Самсонова М.В.², Черняев А.Л.², Кручинин К.С.¹

ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

При COVID-19 в части наблюдений может развиваться «цитокиновый шторм», или гиперцитокинемия, – потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением различных воспалительных цитокинов, и химических медиаторов [1]. Цитокиновый шторм – это общий термин, характеризующий нарушения иммунной регуляции с системным воспалением и полиорганной дисфункцией, вплоть до полиорганной недостаточности [2]. Chen et al. (2020) для диагностики цитокинового шторма при COVID-19 предлагает использовать следующие критерии: 1) пневмония COVID-19, требующая искусственной вентиляции легких; 2) лихорадка (максимальная температура > 38 ° C); 3) СРБ > 100 мг/л; 4) сывороточный ферритин > 1000 мкг/л. Пациенты, отвечающие этим критериям, имели повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке (медиана 91 пг/мл).

Мужчина 32 лет госпитализирован больницу с диагнозом U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (вирус не идентифицирован). Из анамнеза известно, что пациент заболел 3 дня назад, когда появились недомогание, повышение температуры до 38°C. При поступлении состояние тяжелое, жалобы на одышку в покое и слабость. Частота дыхания (ЧД) 32 движения в минуту, сатурация крови при вдыхании атмосферного воздуха (SpO₂) 88%, сознание ясное, температура тела 38,6°C, артериальное давление (АД) 122 и 76 мм рт.ст., пульс на лучевой артерии 98 ударов в минуту. Пациент не был вакцинирован против новой коронавирусной инфекции. Результат экспресс-тестирования полимеразной цепной реакцией назофарингеального мазка на COVID-19 отрицательный. Тяжесть состояния больного обусловлена дыхательной недостаточностью и интоксикационным синдромом. Лабораторные показатели крови: интерлейкин 6 (ИЛ-6) 5558 пг/мл, С-реактивный белок (СРБ) 520 (0-5,0) мг/л, ферритин 2007,8 мкг/л, фибриноген 6,45 (3,5-4,5) г/л, прокальцитонин 85,7 (0-0,046) нг/мл, Д-димер 5199 (0-650,0) нг фибрин-эквивалентных единиц (ФЭЕ)/мл, лимфоциты 0,1×10⁹/л (1,2-3,0), лейкоциты 0,6×10⁹/л (4,0-11), тромбоциты 46×10⁹/л (180-320). При выполнении трансторакальной эхокардиографии выявлено снижение фракции выброса левого желудочка до 44%, диффузный гипокинез миокарда левого желудочка,

повышение среднего давления в легочной артерии до 45 мм рт.ст. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с внутривенным болюсным контрастированием: «субплевральные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и обширные зоны консолидации высокой интенсивности с ретикулярными изменениями, захватывающие 80% объема правого и 20% – левого лёгкого». В связи с тяжестью состояния больной был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких. Пациент получал антибактериальную терапию и терапию, коррегирующую нарушения метаболизма. Однако, несмотря на проводимую интенсивную терапию и реанимационные мероприятия, менее чем за сутки от начала госпитализации была констатирована биологическая смерть.

По результатам аутопсии в обеих плевральных полостях обнаружено по 300 мл желтоватой прозрачной жидкости. Слизистая оболочка трахеи и бронхов всех калибров серовато-розовая с точечными кровоизлияниями, в их просветах – следы серовато-розовой слизи. Легкие: масса левого легкого – 580 г, правого – 830 г, поверхность легких имела синюшно-красную окраску, а на разрезе – чередование участков темно-вишнёвого, грязно-красного и грязно-бордового цвета. С поверхности разреза обильно стекала серо-красноватая мутная жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Отёк и набухание головного мозга. Масса сердца 340 г, дилатация полостей сердца, выраженная дряблость миокарда, в почках – полнокровие пирамид, ширина коркового слоя 1 см. Гиперплазия селезенки (масса 250 г) с обильным соскобом пульпы. В тканях трахеи, лёгких и селезенки методом ПЦР вирус SARS-CoV-2 не был идентифицирован.

При гистологическом исследовании в просветах малой части альвеол обнаружены внутриальвеолярный отёк и скопления эритроцитов, в просветах основной массы альвеол – скопления лимфоцитов, макрофагов, в цитоплазме части макрофагов определялись фагоцитированные эритроциты и клеточные фрагменты. Межальвеолярные перегородки в этих участках утолщены за счет интерстициального отека, выраженного полнокровия капилляров. В части капилляров обнаружены сладжи эритроцитов и фибриновые тромбы. В просветах большей части бронхиол выявлены скопления лимфоцитов и макрофагов. При иммуногистохимическом исследовании ткани лёгких с антителами против нуклеокапсида SARS-CoV-2 (клон X 155, ООО «ХЕМА», Россия) выявлена положительная реакция в капиллярах межальвеолярных перегородок и единичных альвеолоцитах. В головном мозге обнаружен периваскулярный и перицеллюлярный отек, полнокровие, стаз эритроцитов, в просветах единичных артериол – организующиеся тромбы, отёк и полнокровие сосудов мягких мозговых оболочек. В миокарде выявлено перинуклеарное скопление зерен липофусцина в кардиомиоцитах. В почках обнаружены коллапс единичных клубочков, некроз эпителия части канальцев, полнокровие капилляров части клубочков и артериол. В селезенке выявлено резкое обеднение пульпы лимфоцитами, очаги кровоизлияний.

В описанном наблюдении у пациента со стремительным течением COVID-19 клинико-лабораторные признаки «цитокинового шторма» развились уже к 3 суткам от начала заболевания. При этом в лабораторных показателях обращают на себя внимание лейко-, лимфо- и тромбоцитопении в сочетании с повышением лабораторных параметров крови: СРБ в 100 раз, D-димера в 10 раз, ферритина в 4 раза, а ИЛ-6 – почти в 1000 раз относительно референсных значений.

По нашему мнению, обнаружение в альвеолах массивного скопления макрофагов, часть из которых содержала фагоцитированные эритроциты и фрагменты апоптотических телец, является отражением активации клеточного звена иммунитета, индуцируемой провоспалительными цитокинами. Интересно, что в фазу «цитокинового шторма» частицы вируса с помощью метода ИГХ обнаружены преимущественно в капиллярах межальвеолярных перегородок, а не в альвеолоцитах.

Таким образом, локализация вируса SARS-CoV-2 преимущественно в капиллярах межальвеолярных перегородок вместе с признаками выраженной активации макрофагального звена, по-видимому, отражают развитие «цитокинового шторма» при новой коронавирусной пневмонии. Гиперцитокинемия приводит к активации капиллярного эндотелия и активному выбросу в системный кровоток цитокинов, привлекающих в альвеолы эффекторные клетки, в том числе лимфоциты. Последующее усиление фагоцитоза, вероятно, направлено на поглощение макрофагами апоптотических телец – фрагментов лимфоцитов. На данном этапе развития болезни вирус, по всей вероятности, локализуется преимущественно в эндотелии сосудов, повреждение которого в сочетании с развитием внутрисосудистой коагулопатии приводит к развитию полиорганной недостаточности.

Данное наблюдение демонстрирует патогистологические изменения в лёгких при развитии «цитокинового шторма» у пациента с критическим течением COVID-19.

Литература.

1. Lukan N., «Cytokine storm», not only in COVID-19 patients. Mini-review // Immunology Letters. 2020; 228: 38–44.
2. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. Cytokine Storm // The New England journal of medicine. 2020; 383(23): 2255–2273.

Омарова Ж.Р.¹, Самсонова М.В.^{2,4}, Черняев А.Л.^{2,3},
Бережная Э.Э.⁵, Варясин В.В.⁵

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩЕМ COVID-19

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва),

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (Москва)

³ ФГНБУ «НИИ морфологии человека им. акад. А.П.Авцына» (Москва),

⁴ ГБУЗ МКНЦ им. А.С.Логонова (Москва),

⁵ ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ (Москва)

Известно, что наиболее тяжелым клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции является вирусная интерстициальная пневмония в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП).

Цель исследования – изучить морфологические изменения в легких у умерших от COVID-19 в Москве при длительности заболевания более 30 суток, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Материал и методы. Был проанализирован аутопсийный материал легких от 10 умерших (1 женщина, 9 мужчин), медиана возраста умерших составила 43,1 (19-58) год. Во всех наблюдениях были проанализированы медицинские карты стационарного больного и протоколы аутопсий. У всех умерших прижизненно была подтверждена новая коронавирусная инфекция COVID-19 при исследовании нозофарингеальных мазков методом ПЦР. Продолжительность заболевания составила 44,9 (14-91) суток, продолжительность госпитализации – 21,4 (3-63) суток. Все пациенты находились на инвазивной вентиляции легких и на ЭКМО, медиана продолжительности которых составила 28,5 (7-91) и 30,4 (6-87) суток соответственно.

Во всех 10 наблюдениях были оценены макро- и микроскопические изменения в легких. В каждом наблюдении было проанализировано от 3 до 10 кусочков из разных сегментов легких. Гистологические препараты легких были окрашены гематоксилином и эозином, проведена гистохимическая окраска по Верхофф-Ван-Гизону. Оценку микроскопических изменений в легких проводили по модифицированной схеме, предложенной Mauid T. et al. При этом определяли наличие гиалиновых мембран в альвеолах, внутриальвеолярного фибрина, эритроцитов и сидерофагов, интерстициального отека и воспаления, цитопатических изменений в клетках альвеолярного эпителия, наличие инфарктов легких, микротромбов в ветвях легочных артерий и вен, метаплазию эпителия бронхов, бронхиол и альвеол, десквамацию альвеолярного эпителия, наличие макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток в просветах альвеол, наличие мегакариоцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок, грануляционной ткани в просвете бронхиол и альвеол, микроскопических признаков бронхопневмонии.

Результаты. На аутопсии легкие были резиновой плотности, маловоздушные, их масса составила в среднем 1515 (1000-1920) г. Легкие, как правило, заполняли весь объем грудной полости, с поверхностей разрезов стекала малиновая непрозрачная густая жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Во всех наблюдениях имела место пролиферативная фаза ДАП. В двух наблюдениях была выявлена бактериальная пневмония, в одном наблюдении – мукормикоз с поражением легких и миокарда. При гистологическом исследовании выявлены фибрин с разрозненными фибробластами и фибробластическая полиповидная ткань в просветах части бронхиол и альвеол, отложения коллагена в стенках альвеол, пролиферация альвеолоцитов 2 типа и плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия. Кроме того, встречались участки фиброателектазов, состоящих из нежной соединительной ткани с небольшим количеством коллагеновых волокон и пролиферацией гладких мышц, сидерофаги в просветах альвеол, отложения железосодержащего пигмента в эндотелии и стенке сосудов.

Тромбоз ветвей легочной артерии был выявлен у 4 умерших, вен – у 2, микротромбы и сгустки эритроцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок – у 5, что косвенно указывает на нарушение системы коагуляции в течении COVID-19, связанной, вероятно, не только с вирусным воздействием, но и с повреждением эндотелия, обусловленным влиянием ЭКМО.

При длительно текущем COVID-19 у пациентов продолжительно находившихся на ИВЛ с одновременным использованием ЭКМО в ткани легких наблюдали пролиферативную фазу ДАП. В настоящем исследовании частота вторичной бактериальной или грибковой инфекции в целом не превышает таковую у пациентов с меньшей длительностью заболевания, однако, эти результаты требуют дальнейшего подтверждения на большей выборке.

Литература

1. Melhuish T.M., Vlok R., Thang C., et al., Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation support for patients with COVID-19: A pooled analysis of 331 cases. // The American Journal of Emergency Medicine. 2021; **39**: 245–246.

Остроглядова И.А., Шиманская А.Г., Любавина А.Е.,
Мозговой С.И., Маркелова М.В., Кононов А.В.

СТРУКТУРНЫЕ КОМПАРТМЕНТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В АБСОЛЮТНОМ И ОТНОСИТЕЛЬНОМ ВЫРАЖЕНИИ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ АТРОФИИ

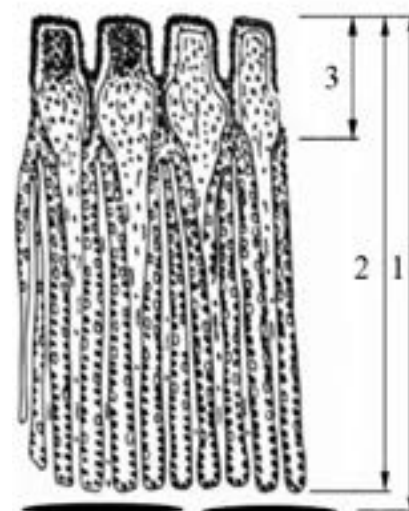
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

Хронический атрофический гастрит, вызванный инфицированием *Helicobacter pylori* – первое распознаваемое и четко идентифицируемое гистопатологическое событие в каскаде канцерогенеза в слизистой оболочке (СО) желудка (каскад Р. Correa). Патологоанатом постоянно сталкивается со сложностями идентификации и градации атрофии. Перспективными являются попытки объективизации этого процесса путем применения методов медицинской морфометрии.

Для исследования был произведен забор фрагментов СО желудка из 71 желудка, резецированного по поводу злокачественного новообразования, вне зоны опухоли. Среди полученных препаратов были отобраны 384 образца СО (87 – из антрального отдела, 297 – из тела желудка), которые имели хотя бы одно поле зрения при увеличении микроскопа $\times 40$, демонстрирующее всю толщину СО от поверхностного эпителия до мышечной пластинки, ориентированное перпендикулярно плоскости среза и не имеющее фокусов кишечной метаплазии. Для оценки степени выраженности атрофии (утраты желез) использовался стандартизированный подход с применением визуально-аналоговой шкалы Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [1].

В нескольких точках в каждом образце были выполнены три измерения: толщина слизистой оболочки (ТСО), длина желез (ДЖ) и длина шеечно-фовеолярной зоны (ДШФЗ) с расчетом средних значений этих параметров и на их основе были получены три средних значения отношения длин: длины шеечно-фовеолярной зоны к длине желез (ДШФЗ/ДЖ), длины шеечно-фовеолярной зоны к толщине слизистой оболочки (ДШФЗ/ТСО) и длины желез к толщине слизистой оболочки (ДЖ/ТСО). Также было определено среднее количество поперечных сечений желез (ЧПСЖ) в одном поле зрения при большом увеличении микроскопа Primo Star («Carl Zeiss», Германия) [2].

Для каждого из указанных параметров были рассчитаны различия между оценками категорий классификации в групповом режиме (F-test, критерий Фишера – отношение выборочных дисперсий), а также коэффициент корреляции Спирмена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics ver. 23.



1 – толщина слизистой оболочки
2 – длина желез
3 – длина шеечно-фовеолярной зоны

Результаты и их обсуждение

Градация атрофии при использовании визуально-аналоговой шкалы в антральном отделе желудка была следующей: отсутствует – 9 образцов, слабая – 19 образцов, умеренная – 35 образцов, выраженная – 24 образца; в теле желудка: отсутствует – 52 образца, слабая – 81 образец, умеренная – 90 образцов, выраженная – 74 образца.

На основании расчета критерия Фишера и коэффициента корреляции Спирмена с позиции оценки атрофии методами морфометрии для СО антрального отдела желудка перспективным следует считать параметр ДШФЗ/ТСО (слабо выраженная положительная корреляционная связь), а для СО тела желудка как наиболее перспективные могут быть рассмотрены такие параметры, как ЧПСЖ и ДЖ/ТСО (слабо выраженная отрицательная корреляционная связь), ДШФЗ/ТСО и ДШФЗ/ДЖ (умеренно выраженная положительная корреляционная связь).

		Атрофия			
		Отсутствует	Слабая	Умеренная	Выраженная
ТСО, мкм	тело	1161,50	1070,02	1047,39	927,80
	анtrum	1065,20	936,69	943,25	866,97
ДЖ, мкм	тело	1110,81	1019,77	989,92	865,62
	анtrum	974,90	869,14	890,01	794,66
ДШФЗ, мкм	тело	376,77	353,69 ¹²³	415,11 ⁴	423,68 ⁴
	анtrum	477,94	453,33	463,86	448,54
ДЖ/ТСО	тело	0,955	0,952 ²	0,944 ²	0,933 ¹³⁴
	анtrum	0,915	0,926 ³	0,939 ¹²⁴	0,917 ³
ДШФЗ/ТСО	тело	0,329	0,339 ²	0,401 ²	0,465 ³⁴
	анtrum	0,467	0,488 ¹³	0,504 ⁴	0,528 ⁴
ДШФЗ/ДЖ	тело	0,345	0,356 ²	0,426 ²	0,499 ³⁴
	анtrum	0,510	0,528 ¹²³	0,538 ⁴	0,576 ⁴
ЧПСЖ, х40	тело	14,65	15,54 ¹²³	14,22 ⁴	13,26 ⁴
	анtrum	12,67	13,67 ²	13,02 ²	12,37 ³⁴

¹ Значимая разница ($P < 0,05$) по сравнению со случаями отсутствия атрофии

² Значимая разница ($P < 0,05$) по сравнению со случаями тяжелой атрофии

³ Значимая разница ($P < 0,05$) по сравнению со случаями умеренной атрофии

⁴ Значимая разница ($P < 0,05$) по сравнению со случаями слабой атрофии

Оценка атрофии СО желудка с помощью морфометрических параметров и с использованием визуальной аналоговой шкалы может помочь решить проблему определения и градации атрофии слизистой оболочки желудка по субъективным признакам. Использование соотношений морфометрических параметров вместо абсолютных значений может позволить меньше зависеть от индивидуальной вариабельности параметров СО желудка, а также таких технических факторов, как деформация тканевого образца, вызванная методикой забора материала и фиксацией в формалине.

Ограничивает использование метода морфометрии в рутинной практике патологоанатома тот факт, что для проведения измерений пригодны только образцы, демонстрирующие всю толщину СО и ориентированные перпендикулярно плоскости среза. При этом стандарты ориентировки фрагментов СО желудка соблюдаются не чаще, чем в 4% случаев гастробиопсий [3]. Не применим метод морфометрической оценки и в случае наличия фокусов кишечной метаплазии, поскольку при этом изменяется гистоархитектоника СО желудка.

Выраженная воспалительная инфильтрация и отек могут отдалять железы друг от друга и создавать ложное впечатление об утрате желез и атрофии СО (неопределенная атрофия), но вряд ли они повлияют на отношения длин. Возможность использования этих параметров в условиях наличия выраженного воспаления требует дальнейшего изучения.

Заключение

Для оценки атрофии методами морфометрии для СО антрального отдела желудка перспективным следует считать параметр ДШФЗ/ТСО, а для СО тела желудка – ЧПСЖ, ДЖ/ТСО, ДШФЗ/ТСО, и ДШФЗ/ДЖ. Ограничивают применение этого метода наличие фокусов кишечной метаплазии и нарушение стандартов ориентировки фрагментов СО желудка. Дальнейшего изучения требует оценка возможности использования морфометрических параметров в условиях наличия выраженного воспаления (неопределенной атрофии желез).

Литература

1. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10). Клинические рекомендации RPS3.11(2018) / А.В. Кононов, С.И. Мозговой, А.Г. Шиманская. – М.: Практическая медицина, 2019. – 192 с.
2. Ruiz B, Garay J, Johnson W, et al. Morphometric assessment of gastric antral atrophy: Comparison with visual evaluation. *Histopathology*. 2001; 39: 235–8.
3. Шиманская А.Г. Морфологические методы и экспертный подход при верификации атрофии слизистой оболочки желудка в биопсийной диагностике атрофического гастрита. *Молодой ученый*. 2012; 4: 496-5.

Панеях М.Б., Насыров Р.А.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Актуальность. В Российской Федерации у новорожденных те или иные пороки сердечно-сосудистой системы встречаются с частотой 0,162-0,163 на 1000 родившихся живыми детей[3,4]. В структуре летальности с учетом антенатальной гибели плода врожденные пороки сердца составляют до 40% среди всех случаев смерти от врожденных пороков развития. 2-3% приходится на синдром гипоплазии левых отделов сердца, который включает в себя гипоплазию митрального клапана, резкое уменьшение объема левого желудочка, гипоплазию аортального клапана и восходящей аорты[1,2]. Наиболее часто смерть пациентов наступает от острой сердечной недостаточности. Несмотря на достаточно хорошо изученные макроскопические признаки гипоплазии левых отделов сердца, структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла и механизм повреждения миокарда являются не до конца ясными.

Материалы и методы. На базе ПАО Клиники ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ для исследования были отобраны 12 случаев летального исхода, за 2014-2017 года, детей проживших от 14 часов до 24 суток, с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и хирургической коррекцией гемодинамики. Летальный исход у пациентов исследуемой группы наступил от 1 часа до 8 суток после оперативного лечения. Для сравнения при проведении морфометрии были выбраны 12 случаев летального исхода детей, проживших 3-24 дней, умерших от инфекции характерной для перинатального периода. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и по методу Вейгерта. Для морфометрии использовалась программа Pannoramic viewer. Кроме того проводилось ИГХ исследование с антителами к VEGF.

Результаты

При световой микроскопии у всех детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца эндокард был представлен отечной волокнистой соединительной тканью, выстлан крупными эндотелиальными клетками уплощенной формы с вытянутыми ядрами, расположенными параллельно базальной мембране, и скудной эозинофильной цитоплазмой. В одном случае выявлялся фиброэластоз эндокарда. Наряду с этим, стоит отметить выраженный гиперхроматоз ядер эндотелиальных клеток во всех представленных наблюдениях. В толще миокарда наблюдались немногочисленные сосуды синусного типа с утолщенными стенками из-за набухания эластических мембран, отмеченное при окраске по Вейгерту. При окраске по Ван Гизону в 11 случаях из 12 выявлялся умеренно выраженный периваскулярный склероз вокруг синусов миокарда. Во всех наблюдениях большинство подобных сосудов спавшиеся, вытянутой формы, но определялись и немногочисленные, звездчатые, полнокровные синусы. Эндотелиоциты в этих сосудах были увеличены в размере, часть ядер вытянутые, другие набухшие овальной

формы. Кроме того, во всех синусных сосудах толщи миокарда отмечался гиперхроматоз ядер. Очагово в немногочисленных, небольших синусах эндотелиоциты были расположены «частьколом». Капилляры миокарда, с неравномерным полнокровием, располагались неравномерно, местами на значительном расстоянии друг от друга, в других участках формировали некрупные скопления по 5-9 сосудов в одной группе, оплетая кардиомиоциты. Ядра эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла сердца были достаточно крупные, округлой формы, гиперхромные, их цитоплазма скудная, эозинофильная. Кроме того, в 9 из 12 наблюдений определялась «гофрированность» базальной мембраны эндотелия сосудов микроциркуляторного русла сердца. Дистрофические изменения клеток миокарда во всех представленных наблюдениях были выражены неравномерно, большинство кардиомиоцитов с мелкими вакуолями в цитоплазме. В 3 случаях из 12 отмечались небольшие очаги некролиза кардиомиоцитов с крупными вакуолями, вплоть до оптически пустой цитоплазмы с кариопикнозом ядер. Очагово поперечная исчерченность цитоплазмы кардиомиоцитов была сохранена, ядра в этих клетках крупные, овальной формы, светлые. Прослойки волокнистой соединительной ткани между клетками миокарда с мелкоочаговыми кровоизлияниями и неравномерно выраженным отеком, наиболее ярко представленным вокруг сосудов синусного типа. В волокнистой соединительной ткани эпикарда выявлялись неравномерно выраженный отек и небольшое количество тонкостенных сосудов, вытянутой формы, большая часть из которых были пусты, другие полнокровные. Эндотелиоциты характеризовались гиперхромными ядрами овальной и слегка вытянутой формы ориентированными параллельно базальной мембране и скудной эозинофильной цитоплазмой. Капилляры эпикарда были немногочисленные, с выраженным полнокровием. Эндотелиальные клетки микрососудов достаточно крупные, с округлыми и овальными, гиперхромными ядрами и скудной эозинофильной цитоплазмой.

При проведении морфометрии среднее значение числа капилляров в группе наблюдения составило 1182 сосуда ($p < 0,05$) на 1 см^2 в миокарде правого желудочка, что значительно отличается от аналогичных показателей в группе сравнения, которые в среднем составили 146 ($p < 0,05$) на 1 см^2 . Для мышечной оболочки левого желудочка, у детей из группы наблюдения, среднее значение числа капилляров составило 583 сосуда ($p < 0,05$) на 1 см^2 . Среднее число микрососудов в 1 см^2 миокарда левого желудочка в случаях группы сравнения составило 149 ($p < 0,05$). При иммуногистохимическом исследовании с антителами к VEGF экспрессия наблюдалась во всех случаях из группы наблюдения и группы контроля. Кроме эндотелиальных клеток положительная реакция с антителами к VEGF в цитоплазме единичных в поле зрения при увеличении X400 моноцитов в просветах сосудов синусного типа и тканевых гистиоцитах миокарда.

Выводы. Таким образом, данные морфологического и иммуногистохимического исследования, дополняя друг друга, указывают на признаки ранней компенсации гемодинамических нарушений при синдроме гипоплазии левых отделов сердца за счет разрастания капиллярного русла. Эти изменения привели к несовершенному ангиогенезу с ремоделированием сосудистого русла миокарда. Как проявление несостоятельности микроциркуляторного русла миокарда являются необратимые повреждения кардиомиоцитов во всех слоях миокарда. Выявленные характерные изменения микрососудов и кардиомиоцитов обусловили развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности, что следует рассматривать в качестве непосредственной причины смерти и понимания танато-генеза у детей с гипоплазией левых отделов сердца.

Литература

1. Д.О. Иванов, В.Н. Серов, О.Г. Фролова и др. Руководство по перинатологии // СПб: Информ Навигатор. 2015. С.33-34.
2. Yabrodi M, Mastropietro CW. // Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival. *Pediatr Res*. 2017 Jan;81(1-2):142-149.
3. Л.А. Бокерия, К.В. Шаталов. Детская кардиохирургия: руководство для врачей. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева 2016; стр. 684-700.
4. Hunter LE, Simpson JM. Prenatal screening for structural congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(6):323- 34.

Панченко К.И., Денисов Н.В.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ, СВЯЗАННЫЕ С ИХ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Известно, что частота патологических процессов, включая рак, и темпы регенерации в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неодинаковы. Однако в литературе мало сведений об особенностях патологических процессов, связанных с их локализацией, и об их взаимосвязях. Многочисленными исследованиями подтверждена связь хеликобактерного гастрита с развитием рака желудка кишечного типа, однако механизм её реализации до конца неясен и продолжается поиск других значимых факторов в его развитии. В толстой кишке, подобный хеликобактеру, ведущий фактор канцерогенеза не выявлен. Большое значение придается повреждению генома. Роль предшествующих раку патологических процессов в его происхождении не ясна. В тонкой кишке, проблема хронического дуоденита также исследована недостаточно (1), а первичные эпителиальные опухоли – редкое событие.

Органы ЖКТ являются частью иммунной системы, защищающей организм от антигенов. Большой объём лимфоидной ткани слизистой оболочки вместе с эпителиальным слоем отделяют внутреннюю среду организма от содержимого полостей ЖКТ. Исследование лимфоидного инфильтрата помогает в диагностике многих заболеваний, прогнозировании опухолей ряда локализаций, и разработке методов иммунотерапии (2). Однако практическое применение результатов этих исследований затруднено, из-за гетерогенности лимфоцитов, находящихся в эпителиальном пласте и собственной пластинке слизистой оболочки, и недостаточным знанием биологических свойств их субпопуляций (3). Изучение связей состояния эпителия и различных отделов лимфоидной ткани ЖКТ, могло бы способствовать пониманию биологической сущности воспаления, атрофии, метаплазии, дисплазии эпителия и роли различных лимфоцитов в патогенезе названных процессов). Представляется перспективным анализ корреляций между локализацией патологического процесса в ЖКТ, его эволюцией от хронического воспаления до карциномы, количеством различных клеток, инфильтрирующих собственную пластинку и эпителий слизистой оболочки и митотическим режимом в эпителиальном пласте для использования органных особенностей в диагностике рака.

Цель исследования улучшить морфологическую диагностику заболеваний ЖКТ, уточнив роль локализации в особенностях течения и взаимосвязи патологических процессов. Для этого предложен новый подход к системному изучению заболеваний пищеварительного тракта – сравнительный анализ морфологических особенностей патологических процессов в различных производных энтодермы, выстилающих ЖКТ. В соответствии с целью работы исследованы следующие заболевания: хронические неспецифические воспаления, гиперпластические полипы, аденомы (ворсинчатые и тубулярные) и аденокарциномы (ворсинчатые и тубулярные). Изучался биопсийный и операционный материал, взятый из 8 отделов ЖКТ, которые по ходу его образуют следующий ряд: кардиальный отдел желудка (КОЖ), тело желудка (ТОЖ), пилорический отдел желудка (ПОЖ), ДПК, тощая и подвздошная кишки (ТК), ободочная кишка (ОК), сигмовидная кишка (СК), прямая кишка (ПК). Объём исследования составил 218 случаев, в том числе: 80 гастробиопсий, 36 дуоденобиопсий, 19 резецированных участков из других отделов тонкой кишки и 83 колонобиопсий, взятых в больницах г. Ярославля.

Задачи исследования

1. Используя окраски гематоксилин-эозином и по Моури, определить степени обсеменённости пристеночной слизи НР, атрофии и перестройки желез, выраженности и активности хронического воспаления, митотический режим эпителия, соотношение клеток, инфильтрирующих как собственную пластинку, так и эпителий слизистой оболочки желудка и кишечника при хроническом воспалении, гиперпластических полипах и аденомах с различной степенью дисплазии и аденокарциномах разных отделов ЖКТ.

2. Определить соотношение CD4, CD8, CD103 лимфоцитов, и клеток, содержащих иммуноглобулины А, G и М, в слизистой оболочке вышеперечисленных отделов ЖКТ методом прямой иммунолюминесценции с мечеными флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ) моноклональными антителами фирмы Dako против человеческих антигенов CD4, CD8, CD103 и сывороткой против иммуноглобулинов А, G и М человека, с последующим подсчётом количества окрашенных в пласте из 1000 клеток.

3. Проанализировать корреляционные связи между отделом ЖКТ и перечисленными морфологическими показателями состояния структур в гистологических препаратах, с использованием слизистой оболочки, посредством статистической обработки данных, полученных при исследовании гистологических препаратов. Данные, полученные при исследовании биоптатов, в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA (версия 6.0) компании StatSoft, на IBM PC совместимом компьютере в среде WINDOWS.

В итоге получены новые и систематизированы имеющиеся данные о роли локализации в развитии патологических процессов в ЖКТ. Так, выявлено, что тонкая кишка характеризуется высокими уровнями индекса субэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов, инфильтрации эозинофильными лейкоцитами и минимальными степенями атрофии и активности хронического воспаления в отличие от других отделов ЖКТ.

Изучены разные отделы лимфоидной ткани слизистой оболочки ЖКТ (внутри- и субэпителиальные мононуклеарные лейкоциты, лимфоидные фолликулы и диффузная мононуклеарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, отдельные субпопуляции лимфоцитов) и впервые выявлены прямая корреляция между внутри- и субэпителиальными мононуклеарными лейкоцитами и обратная корреляция между индексом субэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов и митотическим индексом, а также долей патологических митозов. Установлены органные особенности корреляционных отношений между субэпителиальными мононуклеарными лейкоцитами и другими клетками инфильтрата, а также дисплазией эпителия. В частности, в желудке индекс субэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов прямо пропорционален количеству лимфоцитов с IgA, и обратно пропорционален количеству лимфоцитов с IgG и инфильтрации эозинофильными лейкоцитами, что может свидетельствовать о различных вариантах иммунного ответа. В сигмовидной кишке большей степени дисплазии соответствовал максимальный индекс внутриэпителиальных мононуклеарных лейкоцитов, тогда как в кардиальном отделе желудка отмечалась обратная зависимость.

В процессе исследования оценена связь различных морфологических признаков патологического процесса с его прогрессированием в сторону рака кишечного типа. Уточнены дифференциально-диагностические критерии для гиперпластических полипов, аденом и аденокарцином (митотический индекс, доля патологических митозов). Митотический индекс и доля патологических митозов максимальны в аденокарциномах, а минимальны в гиперпластических полипах и также, в двенадцатиперстной и толстой кишках, при хроническом воспалении. Причем аденомы отличаются меньшей долей ПМ от аденокарцином. В ДПК и толстой кишках они отличаются большей долей патологических митозов от хронического воспаления и гиперпластических полипов.

Литература

1. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.: «Издательство «ПРАЙМ-ЕВРОЗНАК». 2004. 224 с.; 112
2. Arnold D., Seufferlein T. Targeted treatments in colorectal cancer: state of the art and future perspectives. // Gut. 2010. № 6. P.838-858.

Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Панюшкин Л.В.,
Колокольцев В.Б., Кононов А.В.

ДИАГНОСТИКА РАННИХ ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ СТАНДАРТА БИПСИЙНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск

Диагностика атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) представляет собой важную проблему, от решения которой зависит возможность осуществления вторичной профилактики рака желудка кишечного типа: интегральная выраженность атрофических изменений в биоптатах СОЖ антрального отдела и тела – стадия хронического

гастрита (ХГ) – служит основанием для определения группы риска развития аденокарциномы. В соответствии с международными протоколами эндоскопического исследования оценка стадии ХГ требует морфологического исследования пяти гастробиоптатов. Однако соблюдение принятых протоколов лишь в 4% наблюдений [1] делает невозможным высказывание о стадии ХГ в большинстве исследуемых диагностических случаев. Возможным путем решения проблемы диагностики атрофии по недостаточно репрезентативному биопсийному материалу выступает применение иммуногистохимических (ИГХ) маркеров – белков, ассоциированных с клеточной перестройкой СОЖ.

Цель исследования: разработка подхода к оценке выраженности атрофии СОЖ на основе ИГХ метода для повышения качества диагностики стадии ХГ и реализации предиктивной оценки в отношении риска развития рака желудка по недостаточно репрезентативному биопсийному материалу.

Материал и методы. Материалами исследования выступали биоптаты СОЖ, полученные от 155 пациентов с ХГ при проведении фиброгастроскопии в соответствии с протоколами системы Operative link for gastritis assessment (OLGA) (775 биоптатов). Для диагностических наблюдений, включенных в исследование, рассчитывали показатели степени и стадии ХГ с использованием визуально-аналоговой шкалы, основанной на протоколе исследования OLGA. Морфологические изменения СОЖ описывали в соответствии с протоколами Модифицированной Сиднейской системы. Для ИГХ характеристики СОЖ использовали маркеры CDX2 (Cell Marque, США), клон EPR2764Y в разведении RTU; MUC5AC (Novocastra, Великобритания), клон CLH2 в разведении 1:100; MUC6 (Novocastra, Великобритания), клон CLH5 в разведении 1:100; MUC2 (Cell Marque, США), клон MRQ-18 в разведении 1:100; CD10 (Cell Marque, США), клон 56C6 в разведении 1:200. Для характеристики экспрессии CDX2 использовали индекс оценки, учитывающий интенсивность, протяженность и паттерн окрашивания [2]. Экспрессию желудочных (MUC5AC, MUC6) и кишечного (MUC2) муцинов проводили по шкале интенсивности (0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная), экспрессию маркера CD10 оценивали бинарно (наличие/отсутствие). Методы статистической обработки включали расчет критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, коэффициента корреляции Спирмена, построение моделей логистической регрессии.

Результаты. При ИГХ характеристике зон абсолютной атрофии отмечали продукцию секретируемого муцина MUC5AC в поверхностных отделах желез, секретируемого муцина MUC6 – в глубоких отделах желез. Протяженность зоны, экспрессирующей MUC6, укорачивалась по мере увеличения градации атрофии. Очаги метапластической атрофии характеризовались ядерной экспрессией CDX2 во всех эпителиоцитах (высокой интенсивности – в участках полной тонкокишечной метаплазии, низкой – в очагах неполной кишечной метаплазии). CDX2-позитивные метки низкой интенсивности отмечались в желудочном эпителии, в том числе – в зонах абсолютной атрофии. Была характерна экспрессия MUC2 в цитоплазме бокаловидных клеток в участках кишечной метаплазии независимо от типа, а также экспрессия CD10 в зоне щеточной каемки высоких цилиндрических клеток в очагах полной тонкокишечной метаплазии.

Среди ИГХ маркеров, включенных в исследование, наибольшее диагностическое значение продемонстрировал фактор кишечной дифференцировки CDX2, обладающий: отчетливо распознаваемым и воспроизводимым ядерным характером окрашивания, равномерным распределением на протяжении желез СОЖ и наличием экспрессии как в зонах метапластической, так и абсолютной атрофии. При оценке экспрессии CDX2 в гастробиоптатах была выявлена положительная корреляция умеренной силы между значением индекса и градацией атрофии ($r=0,665$ ($p<0,001$)). Положительная корреляция сохранялась между значением индекса $CDX2_{\text{сумм}}$, рассчитанного путем суммирования значений индекса CDX2 в каждой из точек СОЖ, и стадией ХГ по OLGA-system ($r=0,70$ ($p<0,01$)). При оценке вклада изменений в каждой точке взятия биоптатов и ретроспективном соотношении индекса CDX2 в двух точках СОЖ и стадии ХГ наибольшая корреляция была выявлена для точек 3 (угол желудка) и 5 (большая кривизна тела желудка), в трех точках – для точек 1 (большая кривизна антрума), 3 и 5 ($r=0,592$ ($p<0,01$)). Для предикции стадии ХГ на основе индекса CDX2 в указанных сочетаниях точек были построены модели логистической регрессии. В качестве оптимальной была выбрана модель, основанная на взятии биоптатов из трех точек (1, 3, 5) и оценке индекса CDX2 в них, обладающая максимальными параметрами валидности: чувствительностью 80,4%, специфичностью 82,8% и диагностической точностью 83,9%. Для оценки эффективности модели и определения порога отсечения индекса $CDX2_{\text{сумм}}$, обладающего оптимальным соотношением параметров чувствительности и специфичности в диагностике хронического атрофического гастрита стадий III-IV по OLGA-system (стадий высокого риска развития аденокарциномы желудка) был проведен ROC-анализ, по результатам которого площадь под кривой AUC составила 0,895 [ДИ 0,836; 0,939], порог отсечения индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ – 7 баллов.

Заключение. Полуколичественный индекс CDX2 может быть использован для оценки атрофии СОЖ. Построенная регрессионная модель, основанная на расчете полуколичественного индекса CDX2 в двух/трех точках СОЖ, позволяет повысить прогностическую ценность биопсийного исследования и точность стратифицированной оценки риска развития аденокарциномы желудка при ХГ в условиях получения недостаточно репре-

зентативного биопсийного материала. Наибольшую эффективность в диагностике стадии ХГ белок CDX2 демонстрирует при получении биопсийного материала из трех точек (большая кривизна антрального отдела, угол, большая кривизна тела желудка). При указанной схеме получения биопсийного материала пороговое значение индекса, равное 7, характеризуется оптимальным соотношением параметров чувствительности и специфичности в диагностике ХГ группы высокого риска развития рака желудка кишечного типа.

Литература

1. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies // Aliment Pharmacol Ther. 2013. Vol. 38, №4. P. 424-31.
2. Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. и др. Белок CDX2 как суррогатный маркер атрофии слизистой оболочки желудка // Журнал анатомии и гистопатологии. 2021. Т.10, №3. С. 60-67.

Пастернак И. А., Казачков Е.Л., Пастернак А.Е.

СТРУКТУРА ТИРЕОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

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

Морфологическая диагностика опухолей щитовидной железы (ЩЖ) считается сложным разделом работы в патологической анатомии. Трудности верификации относятся не только к опухолям, а также к их дифференциальной диагностике с очаговым аутоиммунным тиреоидитом и узловыми формами зоба [1]. Кроме того, в последнем пересмотре гистологической классификации опухолей ЩЖ выделены их новые категории и изменена номенклатура ранее выделяемых неоплазий [2].

Цель – изучить нозологический профиль, частоту и динамику тиреоидных опухолей у детей Челябинской области.

Нами ретроспективно был исследован операционный материал у пациентов 7-17 лет, оперированных в центре хирургической эндокринологии в 2000-2019 гг. При пересмотре тканевых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, с учетом современных подходов были диагностированы неоплазии ЩЖ у 60 детей.

Структура опухолей ЩЖ была представлена в 30,4% (n=49) карциномами, в 6,8% аденомами и другими фолликулярными неоплазиями (n=11). В настоящее время, по сравнению с 30-летним периодом прошлого века, у детей Челябинской области регистрируется тенденция к снижению частоты регистрации карцином, не имеющая статистической значимости (рисунок). По нашим данным, в отличие от сведений за 1969-1999 гг. [3], при карциномах ЩЖ у детей не регистрируются отдаленные гематогенные метастазы.

Доля папиллярной карциномы составила 63,4% (n=38), соотношение полов женщины: мужчины – 2,7:1, медиана (Me) возраста – 12 лет. Многофокусный рост опухоли на момент операции установлен у 18,4%, инкапсулированный рост – у 86% пациентов этой группы (таблица). Данные таблицы свидетельствуют о том, что почти одинаково часто регистрировались pT1-T2, в единичных случаях – pT3-T4 стадии опухоли. Наличие регионарных метастазов (pN1) обнаружено более чем в трети случаев – 31,6% (n=12). Среди гистологических форм диагностирован классический папиллярный рак – 71% (n=27), фолликулярный вариант опухоли – 18,5% (n=7), солидно-трабекулярный – (n=2), по одному случаю варианта из высоких клеток и диффузно-склерозирующего строения.

Частота фолликулярной карциномы составила 13,3% (n=8) случаев; из них 7 девочек, возраст пациентов Me – 14,5 лет. Инкапсулированный рост опухоли был у 7 пациентов. Размеры новообразования, соответствующие параметрам pT2, установлены в большинстве случаев (n=7), регионарные метастазы у больных этой группы отсутствовали. При морфологическом исследовании инкапсулированный вариант с сосудистой инвазией обнаружен почти у всех пациентов (n=7).

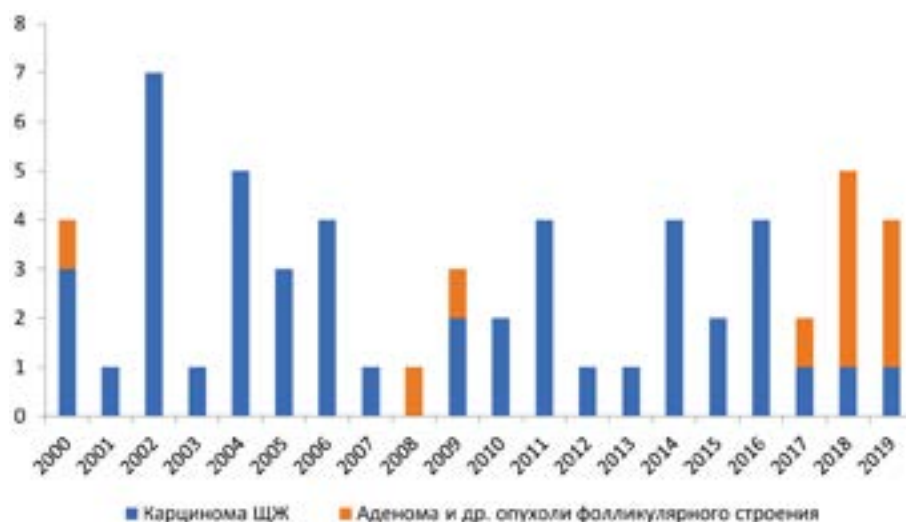


Рис. Частота тиреоидных неоплазий у детского населения Челябинской области в 2000-2019 гг. (по операционному материалу).

Таблица

Распределение стадий карциномы щитовидной железы у детей Челябинской области в зависимости от гистологической формы опухоли

Карцинома, pT/ pN размер узла (Me)	T1		T2		T3		T4	
	N0	N1	N0	N1	N0	N1	N0	N1
Папиллярная карцинома (Me-1,75см)	13	6	5	12		1		1
Фолликулярная карцинома (Me-2,0см)	3	5						
Медуллярная карцинома (Me-1,0 см)	3							

Медуллярная карцинома верифицирована в 5% (n=3) случаев, соотношение женщины: мужчины – 1:2, медиана возраста 14 лет. У всех пациентов диагностирована pT1N1M0 стадия опухоли, с инкапсулированным ростом в 2 наблюдениях. Патоморфология медуллярной карциномы соответствовала солидному варианту.

Фолликулярная аденома обнаружена у 5 девочек (8,3%); возраст Me -15 лет. Опухоль росла в капсуле, размеры Me-1,8 см. Среди морфологических вариантов встретились Гюртле-клеточные опухоли (n=2), а также неоплазмы микрофолликулярного, солидного и сосочкового строения (по 1).

Количество пациентов с инкапсулированными опухолями фолликулярного строения, впервые выделенными в классификации ВОЗ, составило 10% (n=6) всех неоплазий ЩЖ. Среди них неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа была представлена 2 случаями (3,3%): девочка и мальчик в возрасте 16 лет; размеры опухоли составили 1,9 см. Фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала диагностирована также у 2 разнополых пациентов в возрасте по 11,5 лет с размерами узла 2,5 см. Высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (Me-1,6 см) обнаружена у 2 девочек, возраст 16 лет.

Таким образом, проведенный структурный анализ опухолей ЩЖ у пациентов детского возраста показал следующее:

- тиреоидные неоплазии у 91,7% детей и подростков имеют фолликулярное строение и в 81,7% случаев представлены карциномами;
- наблюдается тенденция к снижению частоты регистрации случаев тиреоидных карцином за 20-летний период, хотя и статистически не значимая; при этом отмечается уменьшение частоты агрессивного роста опухоли.

Литература

1. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб: СОТИС; 2002
2. WHO Classification of tumours of endocrine organs. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds). Lyon: IARC, 2017.
3. Осипов С.В., Привалов В.А., Яйцев С.В. и соавт. Особенности клинического течения и отдаленные результаты хирургического лечения рака щитовидной железы у детей и подростков // Детская хирургия. 2002; 4: 33-36.

Пауков В.С., Ерохин Ю.А.

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ – ПРОБЛЕМА ТЕРАПЕВТОВ

Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАО ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова;
Новомосковская городская клиническая больница, Новомосковск Тульской области

Злоупотребление спиртными напитками является актуальной проблемой для всего мира. В России ежегодная смертность от болезней, связанных со злоупотреблением алкоголем достигает 700 тыс. человек, а от отравлений его суррогатами в стране погибает еще около 40 тыс. человек [1]. Однако злоупотребление алкоголем привлекает внимание врачей только тогда, когда у больных развивается алкоголизм, характеризующийся физической и психической зависимостью от алкоголя и выраженными психическими расстройствами. При этом не учитываются долгие годы пьянства, т.е. злоупотребления спиртными напитками, не сопровождающегося зависимостью от алкоголя и психической симптоматикой. Пьяниц не считают больными и ими медицина не занимается. Однако среди людей, хронически злоупотребляющих алкоголем алкоголизмом страдают лишь 10% больных [2]. Вместе с тем у 90% пьяниц развиваются тяжелые изменения практически всех внутренних органов, которые многие годы остаются компенсированными и не имеют выраженной симптоматики. Только когда компенсаторные возможности организма оказываются исчерпанными, появляется психопатологическая симптоматика. Поэтому понятие алкоголизма не отражает широты патогенеза хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) и требует иной трактовки этого недуга.

Понимание этого привело нас к необходимости разработки представлений об алкогольной болезни (АБ), как о страдании, имеющем значительно более длительный и разнообразный пато- и морфогенез, нежели алкоголизм. Наши многолетние исследования основаны на результатах аутопсий 1133 трупов больных (960 мужчин и 173 женщин), в возрасте от 18 до 73 лет, умерших дома или в стационарах. Были выделены 3 основные группы наблюдений: 1-я контрольная из 125 трупов больных возрасте от 25 до 73 лет, у которых было исключено злоупотребление алкоголем при жизни. 2-ю группу составили 787 (78,1%) умерших в возрасте от 18 до 72 лет, страдавших пьянством. 3-я группа наблюдений состояла из 221 (21,9%) умершего в возрасте от 21 до 73 лет, страдавших алкоголизмом с выраженным абстинентным синдромом. Они неоднократно лечились в наркологическом диспансере.

Для микроскопического исследования использовали гистологические и гистохимические методики. Для посмертной объективной диагностики ХАИ проводили определение в крови концентрации соответствующих ферментов печени, а также среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ). Статистическую достоверность определяли по вычислению коэффициента Стьюдента.

Результаты исследования. При пьянстве органом-мишенью является печень, от уровня базального метаболизма которой в значительной степени зависит прогрессирование патологии во внутренних органах и в определенной степени – длительность стадии пьянства. У всех умерших выявлен жировой гепатоз, в 25,9% случаев – перивенулярный и перипортальный склероз. Хронический алкогольный гепатит (ХАГ) имел место лишь в 2,8% случаев при длительном пьянстве. В 0,8% случаев наблюдались тельца Мэллори, вокруг которых отмечалось лимфо-лейкоцитарная инфильтрация. В сердце выявлена начинающаяся или умеренно выраженная алкогольная кардиомиопатия (АКМП). Атеросклероз коронарных артерий выражен умеренно. В легких наблюдался хронический бронхит, обычно гнойный, перибронхиальный и периваскулярный склероз, микроателектазы и очаги перифокальной эмфиземы. В головном мозге дистрофические изменения, значительное увеличение темных, темных сморщенных нейронов и клеток-теней. В поджелудочной железе определялись явления хронического панкреатита, во всех случаях наблюдался перидуктальный и перилобулярный склероз. В почках у многих больных отмечалась умеренная атрофия клубочков, гиалиновые цилиндры в просветах канальцев, межуточный склероз. Фиброз стромы и снижение количества капилляров выявлялось в надпочечниках и половых органах. Таким образом, уже при пьянстве наблюдается полиорганная патология и это позволит рассматривать пьянство как важнейшую стадию АБ.

В стадию алкоголизма и его осложнений прогрессирует поражение печени, в которой в 52,3% наблюдений обнаруживались тельца Мэллори, что сочеталось с отчетливым распространением ХАГ. Практически у каждого 3-го больного развивался монолобулярный алкогольный цирроз печени с лейкоцитарной инфильтрацией. У всех больных выражена АКМП. В сосудах микроциркуляции гиалиноз, количество самих микроциркуляторных сосудов снижено. В 90% наблюдений головного мозга выявлен склероз мягкой мозговой оболочки, обеднение вплоть до опустошения клеточными элементами коры мозга. При алкогольных эксцессах наблюдалось обострение алкогольной энцефалопатии по типу Гайе-Вернике. Достоверно нарастало количество «клеток – теней», темных и темных сморщенных нейронов. В поджелудочной железе выраженный перилобулярный склероз, атрофия

ацинарных клеток. Аналогичные изменения происходят в яичках и яичниках. У большинства больных в почках отмечался хронический пиелонефрит.

Обсуждение результатов исследования. Проведенное исследование показало, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, еще задолго до развития у них алкоголизма развивается поражение практически всех органов. При этом и при пьянстве, и при алкоголизме возникают принципиально одинаковые изменения. Вместе с тем, в стадии алкоголизма, очевидно, в связи с падением базального метаболизма печени, все эти изменения достигают такой степени, что появляются качественные отличия алкоголизма от пьянства. Значительно страдает иммунная система, извращается иммунный ответ и снижается его интенсивность, возникают генетические нарушения обмена этанола и его метаболитов [3]. Именно в эту стадию образуется наибольшее количество телец Мэллори и наиболее ярко проявляются их аутоантигенные свойства [4], возникает Т-клеточный иммунный ответ, нарастает активность Т-супрессоров, увеличивается секреция В-клетками IgA, IgG и IgM, повышается продукция провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-1 β , IL-8 [5]. На 32% чаще, чем при пьянстве развивается ХАГ, нарастает фиброз печени и почти в 3 раза чаще, чем при пьянстве развивается АЦП.

Ключевым моментом, с нашей точки зрения, в патогенезе ХАИ является образование при алкоголизме телец Мэллори, имеющих аутоантигенный характер и порождающих ответную необратимую аутоиммунную воспалительную реакцию. Именно это, наряду с глубиной морфологических изменений внутренних органов и систем, в подавляющем большинстве случаев, делает стадию алкоголизма необратимой.

Таким образом проведенные исследования, позволяют рассматривать ХАИ как АБ, патогенез которой имеет стадийный характер. Полученные результаты позволяют утверждать, что при ХАИ необходимо выделять пьянство, как клиническую стадию АБ, предшествующую алкоголизму и требующую интенсивного лечения, главным образом, терапевтами. Целенаправленное лечение пьянства позволяет рассчитывать на обратное развитие морфологических изменений или компенсацию функций органов и систем. Вместе с тем, алкоголизм, как практически неизлечимая стадия АБ, может оставаться предметом терапии психиатров-наркологов, однако при этом необходимо привлекать к лечению и терапевтов, т.к. больные страдающие алкоголизмом, с медицинской точки зрения, являются глубоко больными людьми.

Литература

1. Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология. 2007;12:29-36.
2. 3.Lingford – Hughes A.R., Davies S.J.C., Williams T.M. et al// Brit. Med. Bull.- 2003.-Vol. 65/- P. 209-222
3. Демин А.А. Оценка роли средовых и генетических факторов в развитии зависимости от психоактивных веществ у молодых мужчин в психогигиенических исследованиях. Автореф. канд. диссерт. 2012, 21с.
4. Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А., Малышева Е.М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, 2019, № 5, т.28, с.7 -17
5. Shen H, French BA, Liu H, Tillman BC, French SW. Increased activity of the complement system in the liver of patients with alcoholic hepatitis. Exp Mol Pathol. 2014;97(3):338–44

Пеняева Е.В., Сухачева Т.В., Соборов М.А., Гарманов С.В.,
Акылов А.А., Мироненко В.А., Серов Р.А.

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕНКИ АОРТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЁ РАСШИРЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ

Расширение стенки аорты, в том числе при патологии аортального клапана обусловлено нарушением ее механических свойств в условиях гемодинамической перегрузки, которое сопровождается преобразованием структуры всех слоев стенки аорты. При дилатации восходящей аорты более 55 мм значительно возрастает риск

ее расслоения, что является показанием к протезированию аорты. Цель исследования: выявить гистологические признаки ремоделирования стенки аорты при ее дилатации, изучить взаимосвязь морфологических изменений с клиническими параметрами пациентов.

Методы. Исследованы интраоперационные биоптаты стенки восходящего отдела аорты 62 пациентов 18–84 лет (34 мужчины, 28 женщин) с расширением восходящей аорты и пороком аортального клапана, которым проведено протезирование аортального клапана и/или восходящего отдела аорты.

Пациенты были разделены на 2 группы. В группе $Ao < 55$, диаметр восходящего отдела аорты пациентов составил менее 55 мм (средн. $46,2 \pm 6,9$, $n=36$). Возраст пациентов $53,7 \pm 15$ лет, ударный объем ЛЖ – 89 ± 37 мл, ФВ ЛЖ – $57,6 \pm 7,9\%$, КСО ЛЖ – 66 ± 29 мл, КДО ЛЖ – 155 ± 56 мл. Стеноз аортального клапана выявлен у 41,6% пациентов, недостаточность аортального клапана 2–4 степени – у 41,6% пациентов, двустворчатый аортальный клапан – у 52,8% пациентов. В группе $Ao \geq 55$, диаметр восходящего отдела аорты пациентов составил более 55 мм (средн. $63,1 \pm 12$, $n=26$). Возраст пациентов – $56,8 \pm 11$ лет, ударный объем ЛЖ – 104 ± 37 мл, ФВ ЛЖ – $59,7 \pm 8\%$, КСО ЛЖ – 71 ± 31 мл, КДО ЛЖ – 177 ± 64 мл. Стеноз аортального клапана выявлен у 11,5% пациентов, недостаточность аортального клапана 2–4 степени – у 80,8% пациентов, двустворчатый аортальный клапан – у 30,8% пациентов.

Фрагменты стенки восходящего отдела аорты фиксированы в забуференном формалине и залиты в парафин. Гистологические срезы окрашены гематоксилином и эозином, Массон-трихромом, альциановым синим (рН 2,5) и по Вейгерту. На светооптическом уровне ($\times 100$) измерена толщина интимы, меди и адвентиции аорты. Выраженность кистовидной дегенерации меди аорты определена на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином по 4-балльной шкале: 0 – нет изменений, 1 – диффузная базофилия в меди аорты или единичные очаговые изменения, 2 – множественные очаги базофилии или единичные кистовидные образования; 3 – множественные кистовидные образования в меди. Кроме того, полуколичественно по 4-балльной шкале определена выраженность фрагментации эластических волокон и фиброза.

Результаты сопоставлены с данными клиники с использованием методов непараметрической статистики.

Результаты. Выявлена значительная вариабельность строения стенки восходящей аорты, толщина оболочек аорты различалась в 2–60 раз, изменение структуры стенки аорты затрагивало все слои аорты.

У пациентов с расширением аорты менее 55 мм (группа $Ao < 55$) толщина интимы была достоверно меньше, чем в группе $Ao \geq 55$ ($83,9 \pm 67,3$ vs $177,5 \pm 173$, Манн-Уитни, $p < 0,05$), в то время как размеры меди ($1200,7 \pm 208,5$ vs $1155,5 \pm 306,7$) и адвентиции ($625,9 \pm 265,4$ vs $616,6 \pm 278,6$) в группах $Ao < 55$ и $Ao \geq 55$ не отличались (Манн-Уитни, $p > 0,05$). Корреляционный анализ показал, что увеличение диаметра аорты пациентов группы $Ao < 55$, но не группы $Ao \geq 55$, коррелировало с утолщением интимы ($\kappa=0,46$; $p=0,007$), которое, в свою очередь, сопровождалось утолщением меди ($r=0,41$; $p=0,02$), а увеличение толщины меди – утолщением адвентиции ($r=0,46$; $p=0,01$). Расширение интимы за счет ее миксоматозных изменений или склероза характерно для пациентов группы $Ao < 55$ с гемодинамической перегрузкой миокарда ЛЖ – с увеличенным ударным объемом ЛЖ ($r=0,42$; $p=0,02$), КСО ЛЖ ($r=0,50$; $p=0,033$) и КДО ЛЖ ($r=0,55$; $p=0,02$). У 16,7% пациентов в интима определялись атеросклеротические бляшки.

У пациентов группы $Ao \geq 55$ дилатация восходящей аорты коррелировала с истончением меди ($r=-0,63$; $p=0,0011$). Изменение размеров меди обратно коррелировало с изменением толщины интимы ($r=-0,48$; $p=0,02$) и прямо – с изменением толщины адвентиции ($r=0,51$; $p=0,02$). У пациентов группы $Ao \geq 55$ зоны кистовидной дегенерации меди встречались в стенке аорты 34,6% пациентов, что достоверно чаще, чем в группе $Ao < 55$, где они были выявлены только у 8,3% пациентов. Развитие кистовидной дегенерации меди сопровождалось очаговым исчезновением гладкомышечных клеток, нарушением упорядоченного расположения, фрагментацией или отсутствием эластических волокон, и скоплением в этих зонах базофильного внеклеточного матрикса, содержащего кислые гликозаминогликаны. В группе $Ao \geq 55$ фрагментация эластики была более выражена у пациентов с увеличенным диаметром аорты ($r=0,8$; $p=0,000001$), КСО ($r=0,75$; $p=0,0007$) и КДО ЛЖ ($r=0,73$; $p=0,001$), и ударным объемом ЛЖ ($r=0,72$; $p=0,002$). Кроме того, у 30,7% пациентов группы $Ao \geq 55$ и 19,4% пациентов группы $Ao < 55$ в меди аорты обнаружены зоны очагового фиброза меди и ламинарных некрозов. У 19,2% пациентов групп $Ao \geq 55$ в интима встречались атеросклеротические бляшки.

Заключение. Изменение стенки дилатированной аорты связано с преобразованием структуры интимы, меди и адвентиции. Увеличение диаметра восходящего отдела аорты до 55 мм сопровождается преимущественным нарастанием толщины ее внутреннего слоя в ответ на гемодинамическую перегрузку миокарда ЛЖ. Дилатация восходящего отдела аорты свыше 55 мм, вкупе с гемодинамической перегрузкой миокарда ЛЖ характеризовалась истончением меди со значительными изменениями ее структуры – развитием кистовидной дегенерации, фрагментацией эластических волокон и фиброзом.

Полякова Л.В., Калашникова С.А.

ОЦЕНКА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Современные направления в эндокринологии диктуют необходимость морфологического уточнения критериев оценки узловых образований, которые сопровождаются перестройкой тиреоидной паренхимы. Однако данная патология является разнородной по этиологии, патогенезу и морфологическим проявлениям, где клинически узловые образования могут соответствовать как доброкачественной опухоли, так и злокачественной [1,3]. Наряду с этим, изменение стромально-паренхиматозного соотношения и наличием «клинически» выраженных узлов могут сопровождать такие заболевания как: аутоиммунный тиреоидит, кисты, сосудистые аномалии и т.д [2]. Также описаны пролиферативные процессы ткани щитовидной железы при лекарственной терапии соматических заболеваний. Данный факт, может свидетельствовать о том, что не только экзогенные, но и эндогенные факторы могут привести к развитию тиреопатии, сопровождающейся формированием узловых образований. В связи с этим, актуальным представляется исследование ткани щитовидной железы у лиц с синдромом хронической эндогенной интоксикации.

Целью исследования является оценка узловых образований щитовидной железы по данным иммуногистохимического исследования на фоне хронической эндогенной интоксикации.

Исследование проводилось на аутопсийном материале, полученном у 32 лиц мужского пола в возрасте 30-45 лет, где критериями включения являлось наличие неалкогольного цирроза печени, сопровождающегося печеночной недостаточностью с развитием синдрома хронической эндогенной интоксикации. Доли щитовидной железы условно разделили на верхнюю, среднюю и нижнюю части на основании данных о кровоснабжении железы с оценкой ткани как в центральной, так и периферической части. Предварительно производилось гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, а в последующем с оценкой пролиферативной активности тироцитов с использованием тиреоспецифического фактора транскрипции (TTF-1), а также белков семейства Рах8. Для исключения злокачественной направленности пролиферативных процессов нами было использованы такие иммуногистохимические маркеры как цитокератины 8,18 (СК8,18) [4]. При гистологическом исследовании были выбраны препараты с наиболее высокой пролиферативной активностью тироцитов, которые сопровождалась обособлением этих участков как в отдельные тиреоны, так и с формированием узловых образований. Следует отметить, что наиболее часто данные морфологические изменения наблюдались в нижней доле щитовидной железы, что можно объяснить особенностями кровоснабжения ткани из системы подключичной артерии. В дальнейшем, данные препараты исследовали с определением иммунопозитивных участков к факторам транскрипции и СК8,18. Было установлено, что пролиферация тироцитов происходила преимущественно за счет интрафолликулярного эпителия, где в одном случае наблюдались папиллярные структуры с положительной иммунопозитивной реакцией на СК8,18. В анамнезе у данного пациента не было указаний на эндокринологический анамнез. В остальных случаях, иммунопозитивное окрашивание имели клетки интрафолликулярного эпителия, наряду с клетками экстрафолликулярного эпителия. Наряду с активной пролиферацией тироцитов явно отсутствовали признаки гипертиреоза (увеличение высоты тироцитов, краевая резорбция коллоида, «фестончатые фолликулы»). При оценке экспрессии факторов транскрипции наибольшее количество иммунопозитивных клеток наблюдалось также со стороны интрафолликулярного эпителия, за исключением тех случаев, где ткань претерпевала микрофолликулярную трансформацию с образованием множества мелких узелков, где фолликулы были выстланы кубическим эпителием с однородным коллоидом и наличием единичных иммунопозитивных островков экстрафолликулярного эпителия.

При анализе биохимических показателей крови и полученных данных гистологического исследования, было установлено, что выявленные узловые образования развивались на фоне синдрома хронической эндогенной интоксикации, что подтверждается данными литературы, где указывается, что щитовидная железа является высокочувствительной к различного рода воздействиям и играет важную роль в поддержании гомеостаза. Также о влиянии эндогенных токсических соединений на ткань щитовидной железы может свидетельствовать тот факт, что локализация узловых образований прослеживалась в нижней части долей, что является наиболее кратчайшим путем от сердца через систему подключичной артерии. Направленность пролиферативных процессов

можно расценивать как приспособительную реакцию к длительной эндогенной интоксикации, однако имеется риск развития онкологических заболеваний, что сопровождалось экспрессией СК8,18 у одного пациента наряду с формированием папиллярных структур.

Таким образом, формирование узловых образований имело определенную зональность и сопровождалось экспрессией тиреоидспецифических факторов транскрипции, что может служить риском развития новообразований щитовидной железы и диктует необходимость скринингового обследования щитовидной железы у лиц с синдромом хронической эндогенной интоксикации.

Литература

1. Абросимов А.Ю. Инкапсулированные фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала в новой международной гистологической классификации // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2017. Т.13. №4. С.9-15.
2. Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы // Эндокринная хирургия. 2018. Т.12. №3. С.109-127.
3. Кондратьева, Т.Т. Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практическая онкология. 2007. Т.8., № 1. С.9-16.
4. Guo D, Xu Q, Pabla S, et al. Cytokeratin-8 in Anaplastic Thyroid Carcinoma: More Than a Simple Structural Cytoskeletal Protein // Int. J.Mol. Sci. 2018; 19(2): 577.

Романов. В.С., Беляев И.В., Зайцева С.М., Соин Д.Н.

СЛУЧАЙ СМЕРТИ ВСЛЕДСТВИЕ РОЕМС-СИНДРОМА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии

Введение. РОЕМС-синдром – это редкое мультисистемное заболевание, вызванное циркулирующими в крови иммуноглобулинами вследствие плазмоцитарной дискразии. Её распространенность редко достигает 2 случая на 100000 в год, что является следствием крайне трудной диагностики, так как эти случаи протекают со стертой или атипичной клинической картиной [2,3].

Диагностические критерии выявления РОЕМС-синдрома были разработаны в 2003 году. Они включают в себя обязательные, большие и малые критерии. К обязательным критериям РОЕМС-синдрома относят полинейропатию в виде – снижение чувствительности по типу «носков и перчаток», а также нарастающие моторные нарушения. Вторым обязательным критерием является наличие у пациента моноклональной плазмоклеточной пролиферации. К большим диагностическим критериям относят остеосклеротические поражения, ангиофолликулярная гиперплазия одного или многих лимфоузлов и повышение плазменного эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Органомегалия, эндокринопатия, отеки различных локализаций, полицитемия, тромбоцитоз и изменения кожи относятся к малым критериям определения РОЕМС-синдрома [1,4].

Клинико-anamnestические данные. У Больной А, 39 лет в дебюте заболевания появились и нарастали признаки дистальной симметричной сенсомоторной нейропатии в виде онемение стоп, чувства покалывания в руках и ногах в ночное время. Данный диагностический признак имел прогрессирующее течение и сопровождался выраженной отечностью и пастозностью конечностей. В течение месяца к сенсорным расстройствам присоединились аллодиния и гиперпатия, что привело к грубым моторным отклонениям в виде нарастания слабости и болезненных ощущений при движении. Проведенное электромиографическое исследование подтвердило у больной наличие генерализованных признаков значительно выраженного аксонально-демиелинизирующего повреждения. Методом электрофореза белковых фракций и иммунофиксации белков сыворотки определены гипопротениемия, гипоальбуминемия, М-градиент сыворотки крови равный 3,4 г/л, свободные легкие цепи – лямбда и градиент IgG/М-градиент. При типировании суточной мочи белка Бенс-Джонса не обнаружено. В миелограмме наблю-

дался плазмцитоз с наличием двухядерных клеток, а также пластиносодержащие и пластинообразующие мегакариоциты. В течении 2 лет болезни, несмотря на проводимую терапию стероидными препаратами и внутривенные введения иммуноглобулинов клиническая картина с отрицательной динамикой. Прогрессировали снижение толерантности к глюкозе, нарастал тромбоцитоз, появились симптомы двухстороннего отека зрительного нерва. В исходе заболевания присоединились инфекционные и тромбоэмболические осложнения, непосредственной причиной смерти явилась острая надпочечниковая недостаточность.

При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки органомегалии, в виде гипертрофии печени, селезенки, лимфоузлов шейных групп и подмышечных лимфоузлов. Гистологически в срезах лимфоузла отмечался обедненный центр размножения с широкой мантийной зоной, в которой определяются большое количество незрелых сосудистых щелей и зрелые сосуды, а также содержатся плазмциты. Краевой и промежуточный синусы различимы. В просвете синусов видны гистиоциты. Данная морфологическая картина была расценена как фолликулярная гиперплазия с выраженной внутрифолликулярной васкуляризацией. При иммуногистохимическом исследовании среза лимфоузла отмечалась положительная экспрессия CD21 и CD23, что характеризует фолликулярно-дендритные клетки, В-лимфоциты, экспрессирующие CD20, занимают всю фолликулярную зону. Наряду с этим, в фолликулярной зоне отмечалась повышенная экспрессия VEGF. Экспрессия Т-лимфоцитов CD3, CD4, CD8 определяется в перифолликулярной зоне и в межфолликулярной области. Также отмечались кожные проявления – симптом “белых ногтей” – ногти на руках и ногах белесоватого цвета с синюшным оттенком. Наряду с этим отмечался отечно-асцитический синдром в виде выраженных отеков нижних конечностей, двухстороннего гидроторакса асцита и гидроперикарда. В костях черепа, малого таза, в грудном и поясничном отделе позвоночника имелись дегенеративно-склеротические изменения в виде очагов остеосклероза. При исследовании периферической нервной системы имелись признаки гипертрофии основных ветвей нервов верхних и нижних конечностей, микроскопически отмечались резко выраженный отек нервных волокон, их склеротические изменения, местами с явлениями фрагментации и разволокнения. В скелетных мышцах выявлялись участки атрофии с замещением фиброзно-жировой тканью. При гистологическом исследовании костного мозга отмечали преобладание гранулоцитарного ряда клеток, большое количество плазмцитоз с наличием среди них единичных двухядерных клеток. Помимо признаков основного заболевания, были обнаружены патоморфологические изменения, обусловленные наличием осложнений. Отмечалось наличие тромбов в просветах глубоких вен нижних конечностей, тромботические массы смешанного характера в просвете надпочечниковых вен с формированием инфарктов правого и левого надпочечников. В просвете нижнедолевой ветви правой легочной артерии определялись тромбы в стадии ревазуляризации.

Обсуждения. На основании выявленных при клинко-морфологическом исследовании обязательных, больших и малых диагностических критериев была сформулирована основная причина смерти – ROEMS-синдром. Выявленные морфологические признаки инфарктов надпочечников, которые клинически проявляли себя острой надпочечниковой недостаточностью, расценены как непосредственная причина смерти.

Заключение. Таким образом, данный клинко-морфологический случай смерти при ROEMS-синдроме является показательным, так как при диагностики данной полиорганной патологии были выявлены все критерии определяющие развитие этого тяжелого и, как правило, трудно диагностируемого заболевания в рамках клинического исследования.

Литература

1. Бессмельцев С. С. и др. Способ диагностики ROEMS-синдрома. – 2016.
2. Куташов Д. В. Синдром ROEMS. Клинический обзор. // Вселенная мозга. – 2021. – Т. 3. – №. 2. – С. 4-6.
3. Михайлов А. М. и др. Многоцентровая болезнь Кастлемана и ROEMS-синдром: результаты клинко-морфологического обследования и вариантов лечения // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57. – №. Приложение. – С. 126-127.
4. Dispenzieri A. ROEMS syndrome // Blood reviews. – 2007. – Т. 21. – №. 6. – С. 285-299.

Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В.

МИКРОРНК И АССОЦИИРОВАННЫЙ БЕЛОК (MIR-21 И PDCD4) – БИОМАРКЕРЫ РАННИХ И ВЫРАЖЕННЫХ ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

Нарушения в эпигеномной регуляции клетки, связанные с aberrантной экспрессией микроРНК играют большое значение в канцерогенезе при раке желудка (РЖ). МикроРНК, эпигенетически ингибируя экспрессию большого количества генов, подавляют синтез белков, играющих ключевую роль в канцерогенезе, что подтверждается нарушенной экспрессией микроРНК во многих опухолях, в том числе и при РЖ. При этом, одной из наиболее значимой, по данным ряда публикаций при РЖ представляется роль miR-21. Важнейшим белком-мишенью miR-21, за счет подавления синтеза которого она реализует свое влияние на ключевые биологические процессы клетки, такие как пролиферация, апоптоз, эпителиально-мезенхимальный переход, является белок PDCD4 (programmed cell death protein 4), который за счет подавления активности эукариотического комплекса инициации трансляции 4F ингибирует избыточную продукцию многих белков, имеющих ключевое значение в канцерогенезе РЖ [1].

Цель исследования – оценить экспрессию miR-21 и продукцию белка-мишени PDCD4 в тканях слизистой оболочки желудка (СОЖ) при хроническом воспалении и РЖ для возможного использования их в качестве молекулярных маркеров ранней диагностики РЖ.

Материал и методы. Объект исследования – фрагменты СОЖ. Первая группа – операционный материал 60 желудков, резецированных по поводу РЖ (по 1 фрагменту ткани аденокарциномы и по 4 фрагмента СОЖ дистантной зоны, на расстоянии не менее 10 мм от границы опухолевого роста) с гистологической картиной хронического гастрита. Вторая группа – 62 случая эндоскопического биопсийного исследования СОЖ, на каждый из которых было забрано по 5 фрагментов. Локализация забора фрагментов в обеих группах соответствовала протоколу системы классификации хронического гастрита OLGA [2]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Гистологическую обработку материала, окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике. Степень и стадию хронического гастрита, оценивали при помощи визуально-аналоговой шкалы Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [3]. Гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, определяли в соответствии с «Классификацией опухолей системы пищеварения ВОЗ» 5-е издание.

Уровень экспрессии miR-21 в тканях определялся методом ОТ-ПЦР в реальном времени (нормализация на малую РНК U6) с использованием реактивов производства АО «Вектор-Бест (г. Новосибирск).

Иммуногистохимическая реакция с анти-PDCD4 антителами (клон EP 102, 1:100, «abcam», США; система детекции «Diagnostic BioSystems», США) проводилась в соответствии с инструкцией производителя. При анализе результатов использовали способ полуколичественной иммуногистохимической оценки белка PDCD4 [4].

Данные представлены в виде медианы, (25 и 75 персентеля). При сравнении 2 выборок применялся: U-критерий Манна–Уитни, 3 групп – критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным сравнением с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Критическим уровнем значимости при сравнении двух групп принимали $p \leq 0,05$, трех – $p = 0,017$.

Для корреляционного анализа взаимосвязи экспрессии miR-21 и индекса белка PDCD4 использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла, с расчетом доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень значимости – $p \leq 0,05$.

Результаты. В группе биоптатов СОЖ отмечен низкий уровень экспрессии miR-21: медиана – 42, (33–83). При иммуногистохимическом исследовании в этой группе отмечалась высокая степень экспрессии белка PDCD4: медиана 10 баллов (10–11).

В дистантной зоне, при гистологической картине хронического гастрита отмечалось значительное повышение уровня относительной экспрессии miR-21: 158 (105–269), но уровень белка PDCD4 сохранялся высоким: медиана 10 баллов (10–11).

В тканях аденокарциномы желудка уровень относительной экспрессии miR-21 достигает максимума: медиана составила 270 (130–385), что сопровождается резким падением уровня белка PDCD4: медиана индекса белка PDCD4 3 балла (1–4).

При сравнении значений уровня экспрессии miR-21 между тремя исследуемыми группами было выявлено наличие статистически значимых отличий (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,0007$). Апостериорное попарное сравнение показало статистически значимое повышение уровня miR-21 в тканях слизистой оболочки дистантной зоны по сравнению с биоптатами СОЖ с аналогичной гистологической картиной, но без ассоциации с РЖ ($p=0,0006$). Несмотря на дальнейшее повышение экспрессии miR-21 в тканях аденокарциномы, статистически значимые отличия в сравнении с образцами дистантной зоны не обнаружены, $p=0,2$.

При аналогичном сравнении значений индекса белка PDCD4 между тремя группами также выявлены статистически значимые отличия ($p=0,00001$). Но при попарном сравнении наоборот, не обнаружены отличия между образцами дистантной зоны и биопсийным материалом СОЖ ($p=0,48$). Тогда как образцы ткани аденокарциномы показывают резкое падение продукции белка PDCD4 в сравнении как с группой биоптатов СОЖ, так и с образцами дистантной зоны, $p=0,00001$.

При оценке корреляционной связи между уровнем экспрессии miR-21 и индексом белка PDCD4 была обнаружена статистически достоверная ($p=0,00001$) обратная корреляционная связь умеренной силы ($\tau = -0,43$), 95% ДИ $[-0,51; -0,35]$.

Полученная умеренная сила корреляционной связи связана с повышением экспрессии miR-21 на ранних этапах канцерогенеза, как было показано по результатам нашего исследования, еще до возникновения морфологически определяемых признаков неоплазии в СОЖ, тогда как падение продукции ее белка-мишени было обнаружено только в тканях аденокарциномы. По данным публикаций отмечается, что мутации гена белка PDCD4 опухолевых клетках редки, а снижение экспрессии связано именно с эпигенетической регуляцией, преимущественно за счет miR-21 [5]. Таким образом, несмотря на умеренную силу корреляционной связи, вероятно, именно гиперэкспрессию miR-21 следует считать причиной резкого падения белка PDCD4 в ткани аденокарциномы желудка кишечного типа.

Литература

1. Stojanovic J., Tognetto A., Tiziano D.F. et al. MicroRNAs expression profiles as diagnostic biomarkers of gastric cancer: a systematic literature review // *Biomarkers*. 2019; 24 (2): 110-119.
2. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial // *Digestive and Liver Disease*. 2008; 40 (80): 650–658.
3. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. и др. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины // *Архив патологии*. 2011. № 4. С.52-56.
4. Способ полуколичественной оценки белка PDCD4 иммуногистохимическим методом: пат. 2706005 Рос. Федерация: МПК G01N 33/50, G01N 33/53: №2018135219/04(057936): заявл. 04.10.2018: опубл. 13.11.2019 / В.А. Рубцов и др.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. – 3с.
5. Matsuhashi S., Manirujjaman M., Hamajima H., Ozaki I. Control Mechanisms of the Tumor Suppressor PDCD4: Expression and Functions // *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (9): 2304.

Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А., Ботина А.В., Маркусевич Е.В.

ПРЕПОДАВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 затронула всю образовательную систему и заставила ускоренно внести значительные изменения в преподавании всех дисциплин медицинских вузов, в том числе патологической анатомии и клинической патологической анатомии. В сложившихся условиях для реализации усвоения обучающимися компетенций нового федерального государственного образовательного стандарта необходимо

было перестроить привычные принципы организации учебного процесса. Перед профессорско-преподавательским составом кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России стояла сложная задача. С одной стороны, сохранить традиционно фундаментальное классическое преподавание дисциплин, а с другой – внедрить инновационные технологии, направленные на приоритетное сохранение качества практической подготовки будущих специалистов. Следует отметить, что активного использования информационно-образовательных сред и цифровых платформ ранее не было в связи с отсутствием значительного материально-технического обеспечения. В то же время нельзя не отметить, что пандемия послужила мощным стимулом для широкого внедрения инноваций в сфере образования и для обеспечения непрерывности обучения с учетом противоэпидемиологических мероприятий.

Тем не менее, высшее медицинское образование испытывает значительные трудности в связи с переходом первоначально на дистанционное обучение, а затем на гибридную форму обучения в условиях роста заболеваемости новой коронавирусной инфекции COVID-19. Бесспорно, преподаватели столкнулись с новой ситуацией, которая определила принципиальную перестройку организации учебного процесса. Перед кафедрой стояла и стоит сложная задача, с одной стороны соблюдать и выполнять учебный план на основе проблемного метода обучения и междисциплинарной интеграции, а с другой стороны разработать новые технологические методики, способные максимально приблизить студента к освоению практических навыков.

Первоначально в дистанционный формат были переведены лекции и практические занятия, что затруднило реализацию проблемного метода обучения, для которого характерно наличие проблемных клинко-морфологических ситуаций/задач, которые затем реализуются в тезисах, доказательствах, выводах. Именно контактная работа/обучение, сопровождающая проблемный метод обучения, позволяет обучить студентов навыкам клинко-анатомического мышления, синтетического обобщения диагностических признаков болезней и правильного их толкования в причинно-следственных взаимоотношениях механизмов и проявлений заболеваний.

Для качественного обеспечения учебного процесса в период пандемии существуют причины, объективно его отягощающие, наибольшее значение среди которых имеют недостаточная материально-техническая база и отсутствие единых программ и методической литературы. Сложности были также связаны и с техническими вопросами (нестабильность интернет-соединения, недостаток технически современных компьютеров, освоение платформ для проведения вебинаров) и первоначально личностными особенностями, обусловленными тем, что большая часть профессорско-преподавательского состава впервые столкнулась с форматом онлайн-обучения. Бесспорным положительным фактором явилось наличие учебно-методических материалов, разработанных ранее на кафедре (рабочая тетрадь, учебно-методические пособия согласно современным федеральным государственным стандартам, презентации по части тем к практическим занятиям, лекциям, элективным курсам). Тем не менее, преподавание продолжалось при максимальной демонстрации патологических процессов. Возможно, что перенос в онлайн-режим лекций имеет определенные преимущества, в частности, максимальная иллюстрированность патологических процессов на макро- и микроскопическом уровне, что обеспечивает большую наглядность в индивидуальном познании дисциплины. Преимуществом онлайн-лекции заключается в том, что ее можно записать и повторно прослушать перед промежуточной или итоговой аттестацией. Кроме того запись лекции могут прослушать студенты, пропустившие лекцию. Тем не менее, аудиторные занятия направлены не только на получение информации студентами, но и на решение задач по приобретению практических навыков через диалог, решение ситуационных задач и т.д.

Самая главная задача была и остается – сохранить в гибридном обучении принципы аудиторного занятия.

Для обеспечения эффективного практического занятия использовалась компиляция различных подходов, которые в принципе составляют и основу аудиторных занятий и включают контроль теоретических знаний, объяснение и демонстрация преподавателем основных положений и в заключении контроль интеграции знаний и практических навыков у студентов. То есть контроль теоретических знаний проводился в виде тестирования, затем демонстрация макро – и микропрепаратов, в том числе с препаратами музея кафедры, а затем самостоятельная работа в рабочей тетради с отражением (рисунок, описание) патологических процессов.

Дополнительно были размещены учебно-методические пособия в электронной библиотеке Университета, в том числе и презентации с значительным иллюстративным материалом. Для выполнения поставленных задач важен ППС кафедры, преподаватели имеют высокие квалификационные и личностные характеристики.

Таким образом, опыт полученный при пандемии COVID-19 показывает, что несмотря на определенные ограничения дистанционного обучения, возможно его сочетание с классическими методами преподавания патологической анатомии с использованием проблемного метода обучения и междисциплинарной интеграции. Концепция, сущность, методика проблемного обучения определяет последовательное и самостоятельное усвоение студентами нарастающих по сложности этапов познания каждого раздела общей и частной патологической анатомии с овладением навыков использования этих данных для решения конкретных клинических задач. Таким образом, отчетливо прослеживается «необходимость повседневной связи общей проблемы с частными вариантами ее

применения». Обучение в медицинском ВУЗе в настоящее время предполагает обеспечение понимания и формирования у обучающихся возможности интеграции и использования в прикладном аспекте содержания каждой дисциплины для построения целостного представления о патологическом процессе и различных нозологических формах, что является необходимым условием для решения профессиональных задач.

Самойлова С.И.^{1,3}, Решетов И.В.¹, Демура Т.А.¹, Парамонова Н.Б.¹,
Сукорцева Н.Н.¹, Святославов Д.С.¹, Ефремов Г.Д.², Левендюк О.А.³,
Фешкина А.Н.³, Диденко М.И.³, Горохова Т.И.³, Прохорова А.И.³

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 В ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ РОТОГЛОТКИ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Институт кластерной онкологии имени профессора Л.Л.Левшина, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, Москва

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

³ Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Единый научно-клинический патологоанатомический референс-центр, Москва

Актуальность

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек продемонстрировала эффективность у пациентов с распространенным орофарингеальным раком (ОФР), независимо от ВПЧ статуса (вируса папилломы человека). Однако наилучшие результаты наблюдались у пациентов с ВПЧ -ассоциированными и PD-L1 позитивными плоскоклеточными карциномами. Так, пациенты с ВПЧ-ассоциированными и PD-L1-позитивными ОФР при применении ниволумаба достигли наибольшей общей выживаемости (1,2).

Цель

Оценить экспрессию PD-L1 в ОФР, влияние ВПЧ-статуса на экспрессию PD-L1, общую и безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы

У 64 пациентов с ОФР до начала неoadьювантной терапии ТРП была выполнена биопсия опухоли с гистологическим исследованием и последующим иммуногистохимическим тестированием p16 и PD-L1. Экспрессия p16 считалась положительной при интенсивной ядерно-цитоплазматической экспрессии в более 70% опухолевых клеток (3). Экспрессия PD-L1 (SP263) определена с использованием методики комбинированного положительного счёта (CPS). В зависимости от значения CPS сформированы три группы: слабая экспрессия ($CPS < 1$), промежуточная экспрессия ($1 \leq CPS < 20$) и сильная экспрессия ($CPS \geq 20$) (4).

Результаты

Из 64 пациентов с ОФР преобладали мужчины; соотношение мужчин и женщин составило 3:1. Средний возраст заболевших 52,5 лет. Пациенты стратифицированы по pT, pN и степени злокачественности опухоли.

Среди орофарингеальных карцином преобладали ВПЧ-ассоциированные карциномы (72%). Орофарингеальная плоскоклеточная, ВПЧ-негативная карцинома диагностирована у 28% пациентов. Критерии степени злокачественности этой формы сопоставимы с плоскоклеточной карциномой других анатомических локализаций головы и шеи: G1 у 10 (16%), G2 у 25 (39%), G3 у 29 (45%) больных.

Экспрессия PD-L1 в ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных карциномах головы и шеи варьирует в диапазоне 49,2%-75% (5). В когорте наших пациентов положительная экспрессия PD-L1 имела у 89% пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком; у 72% при ВПЧ-негативном раке ротоглотки. Однако обнаружены различия между уровнем экспрессии PD-L1 и транскрипторно-активной ВПЧ-инфекцией. В группе ВПЧ-ассоциированных орофарингеальных карцином преобладали пациенты с гиперэкспрессией PD-L1 (54% случаев), что в три раза выше, чем в группе ВПЧ-негативных раков (17%). В ВПЧ-негативных карциномах ротоглотки преобладали пациенты с промежуточной экспрессией PD-L1 ($1 \leq \text{CPS} < 20$)-55%, тогда как в группе ВПЧ-ассоциированных ОФР промежуточная экспрессия имела у трети больных. Число отрицательных тестов ($\text{CPS} < 1$) в 2,5 раз меньше в группе ВПЧ-позитивных раков, чем в группе ВПЧ-негативных орофарингеальных карцином. Общая ($p < 0,003$) и безрецидивная выживаемость ($p < 0,016$) в группе ВПЧ-позитивного рака ротоглотки в два раза выше по сравнению с группой ВПЧ-негативного ОФР.

Выводы

ВПЧ-позитивный ОФР характеризуется сильной экспрессией PD-L1, с более высокой общей и безрецидивной выживаемостью по сравнению с ВПЧ-негативным ОФР. Уровень экспрессии ингибитора иммунных точек следует рассматривать не только как прогностический биомаркер оценки ответа на иммунотерапию, но и как предиктор более благоприятного течения болезни, особенно при ВПЧ-позитивных карциномах.

Литература

1. Ferris R.L. Et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression//Oral oncology. 2018. T. 81. C. 45–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008.
2. Galvis M. M. et al. Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis//Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020. T. 150. C. 102966. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.102966
3. Head and Neck Biomarker Reporting Template https://documents.cap.org/protocols/HN.Bmk_2.0.0.1.REL_CAPCP.pdf.
4. Burtneess B. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study//The Lancet. 2019. T. 394. № 10212. C. 1915–1928. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
5. Outh-Gauer S. et al. The microenvironment of head and neck cancers: papillomavirus involvement and potential impact of immunomodulatory treatments//Head and Neck Pathology. 2020. T. 14. № 2. C. 330–340. DOI: 10.1007/s12105-020-01147-x.

Сапегина О.А., Бахтин А.А.

АГРЕССИВНАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ ОПУХОЛЬ ВИСОЧНОЙ КОСТИ И ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОГО МЕШОЧКА

ФГБУ НИИЦ Оториноларингологии ФМБА России, Москва

Агрессивная папиллярная опухоль височной кости и эндолимфатического мешочка это редкая опухоль, происхождение и точная природа которой, до сих пор не установлены. Большинство опухолей были обнаружены в области эндолимфатического мешочка и терминального мешковидного расширения вестибулярного водопровода, однако, наряду с этим описаны редкие случаи, возникающие в области луковицы яремной впадины, среднего уха и сосцевидного отростка без рентгенологических свидетельств поражения эндолимфатического мешочка. Как правило, в силу особенностей клинического течения, и трудности морфологической диагностики, данная опухоль диагностируется уже на поздних сроках, когда в процесс вовлечены не только среднее ухо, но и сосцевидный отросток, каменистая часть височной кости и задняя черепная ямка. Большой объем поражения еще более затрудняет установление истинного гистогенеза опухоли.

Неустановленный точный гистогенез и потенциал злокачественности сосочковых новообразований, привели к тому, что эти опухоли в разных руководствах обозначаются и классифицируются по разному: так в классификации ВОЗ от 2006 года выделяли отдельную группу «сосочковые опухоли среднего уха», к которым были отнесены агрессивная сосочковая опухоль (ICD-O code 8260/1) и Шнейдериановы папилломы [1], а опухоль эндолимфатического мешочка (ICD-O code 8140/3) в эту группу не вошла. В пересмотре классификации ВОЗ от 2017 года группа «сосочковых опухолей среднего уха» расформирована: «агрессивная сосочковая опухоль среднего уха» и «опухоль эндолимфатического мешочка» выделены как отдельные единицы, а Шнейдериановы папилломы вовсе удалены из данной классификации [2]. Американская же ассоциация военных патологов (AFIP, 2012) объединяет эти две опухоли, ввиду их агрессивного течения, в единый термин – «агрессивная папиллярная опухоль височной кости и эндолимфатического мешочка» [3].

Агрессивные папиллярные опухоли височной кости и эндолимфатического мешочка поражают широкий возрастной диапазон, медиана заболеваемости приходится на 42 года. Двусторонние опухоли крайне редки, и, как правило, ассоциированы с болезнью фон Гиппеля-Линдау [4].

Специфической клинической картины данная опухоль не имеет, как, например, пульсирующий шум, характерный для параганглиомы среднего уха. Самым ранним проявлением агрессивной папиллярной опухоли височной кости и эндолимфатического мешочка являются односторонняя потеря слуха и головокружение, у небольшого числа пациентов наблюдается перфорация барабанной перепонки. Все папиллярные новообразования демонстрируют местно инвазивный рост с костной деструкцией. Несмотря на локально-агрессивное течение, отдаленных метастазов, на сегодняшний день, зарегистрировано не было.

Гистологическая картина опухоли характеризуется формированием папиллярных структур, состоящих из фиброваскулярных стержней разного размера, выстланных одним слоем кубических или цилиндрических клеток с заметной полярностью. Степень выраженности сосочков различна: некоторые опухоли состоят из высоких, тонких, хорошо сформированных сосочков с минимальной фиброзной реакцией, тогда как другие демонстрируют меньшие по размеру фиброзные сосочки, смешанные с сопутствующей десмопластической реакцией. Опухолевые клетки с четкими границами, содержат умеренное количество прозрачной, вакуолизированной или эозинофильной цитоплазмы. Ядра расположены в центре, овальные или слегка неправильной формы, с крупнозернистым хроматином и небольшими незаметными ядрышками. Ядерный полиморфизм и митотические фигуры отсутствуют. Часто присутствует гипоцеллюлярная десмопластическая стромальная реакция с кровоизлияниями, холестериновыми гранулами и воспалительной инфильтрацией прилежащей фиброзной ткани и кости.

Наиболее часто опухоль иммунореактивна в отношении Cytokeratin Pan, EMA и Vimentin. Вариабельная иммунореактивность наблюдается для NSE, Leu-7, GFAP и протеина S-100. Реакция на Lysozym, Actin s.m., Synaptophysin, Chromogranin, Desmin и Thyroglobulin отрицательная.

Агрессивные папиллярные опухоли височной кости и эндолимфатического мешочка, прежде всего, следует отличать от аденом среднего уха. На биопсийном материале папиллярные опухоли и аденомы среднего уха состоят из кубовидных эпителиальных клеток с десмопластической стромальной реакцией. Папиллярные опухоли, однако, представляют собой преимущественно папиллярные поражения, часто состоящие из клеток со светлой цитоплазмой, тогда как аденомы среднего уха представляют собой железисто-трабекулярные новообразования, состоящие из эпителиальных клеток с эозинофильной цитоплазмой. Клинически папиллярные опухоли обычно представляют собой широко распространенные деструктивные поражения, сосредоточенные вокруг эндолимфатического мешочка, тогда как аденомы обычно ограничиваются полостью среднего уха. Агрессивную папиллярную опухоль следует дифференцировать с метастатической папиллярной карциномой щитовидной железы, поскольку папиллярные опухоли содержат железистые или кистозные участки с PAS-положительным белковым веществом, напоминающим коллоид. Ядра папиллярных опухолей височной кости и эндолимфатического мешочка обычно лишены ядерных бороздок и напластовывания, типичные для папиллярной карциномы щитовидной железы. В сложных случаях используется иммуногистохимическое окрашивание на Thyroglobulin, который всегда присутствует в папиллярных поражениях щитовидной железы, но отсутствует в первичных опухолях височной кости и эндолимфатического мешочка.

Наиболее сложный дифференциальный диагноз проводится между папилломой сосудистого сплетения и папиллярной опухолью височной кости и эндолимфатического мешочка с распространением в мозжечковый угол. Различить эти опухоли при рутинной окраске гематоксилином и эозином проблематично, так как существует заметное морфологическое сходство между выстилающими клетками эндолимфатического мешочка и сосудистого сплетения. В данном случае выходом является лишь иммуногистохимическое исследование с Transthyretin: папиллома сосудистого сплетения является Transthyretin-положительной опухолью, а папиллярная опухоль височной кости и эндолимфатического мешочка – отрицательной.

За период 2014-2022 в ФГБУ НМИЦО ФМБА России выявлено 3 случая агрессивной папиллярной опухоли височной кости и эндолимфатического мешочка.

Литература

1. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D., (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors // IARC Press Lyon: 2005; p.355-356
2. El-Naggar F.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.G. (Eds): WHO Classification of Head and Neck Tumors (4th edition) // IARC Lyon: 2017; p. 266-268
3. Stacey E. Mills., Edward B. Stelow, Jennifer L. Hunt: AFIP Atlas of tumor pathology, Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear // Silver Spring Maryland 2012; p.554-557
4. Douglas R. Gnepp, Justin A. Bishop: Gnepps Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck, Third edition // Elsevier Inc 2021; p. 960-962

Светов Д.А., Александров Н.С.

МУЛЬТИФОРМНАЯ ГЛИОБЛАСТОМА GRADE IV С РАЗВИТИЕМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНФАРКТА ЛЕГКОГО И ПРИСОЕДИНЕНИЕМ АСПЕРГИЛЛЕЗА. СЕКЦИОННЫЙ СЛУЧАЙ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России
Институт клинической морфологии и цифровой патологии, Москва

Введение. Глиобластома (ГБ) – наиболее часто встречающаяся первичная злокачественная опухоль ЦНС, с агрессивной формой роста и крайне неблагоприятным прогнозом. Выделяют 3 вида ГБ: глиосаркома, гигантоклеточная и мультиформная. Заболеваемость среди онкобольных 3 случая на 100 тысяч населения в год. ГБ чаще встречается у мужчин (6:1), преимущественно пожилого возраста. Пик заболеваемости – 75–84 года. Продолжительность жизни таких больных составляет 1–2 года.

Для всех первичных опухолей ЦНС основной классификационный критерий – степень злокачественности (Grade I–IV, WHO). Понятие основывается на выявлении в микроскопической картине одного из признаков: ядерный атипизм, митозы, пролиферация эндотелия сосудов, некрозы. Признаки учитываются следующим образом: Grade I – нет ни одного из указанных признаков; Grade II – атипия ядер, допускаются единичные митозы; Grade III характеризуется множеством митотических фигур; Grade IV – выраженная пролиферация эндотелия сосудов, наличие некрозов[1]. Наиболее частая локализация опухоли – височные и лобные доли. Особенность течения всех злокачественных глиом – высокая склонность к развитию рецидивов и метастазов. Метастазы могут располагаться как в одном, так и в разных полушариях, могут быть интракраниальными и экстракраниальными (значительно реже) [2].

Описание случая. Пациентка О., 70 лет, поступила в патологоанатомическое отделение с клиническим диагнозом «Глиобластома Grade IV, двусторонняя полисегментарная пневмония с распадом». На вскрытии в правой височной и теменной долях головного мозга узел грязно-серого цвета, с признаками распада, нечеткими границами, размерами 5,0х3,0х3,0 см, дряблой консистенции. При исследовании легких в 3 сегменте левого, а также в 3 и 6 сегментах правого легкого – очаги треугольной формы, с верхушкой, направленной к корню, и основанием, обращенному к плевре, плотной консистенции, синюшно-багрового цвета. В 6 сегменте вокруг плотного синюшно-багрового очага – множественные мелкие сливающиеся сероватые очажки, выступающие над поверхностью разреза, с поверхности разреза стекает мутная серая жидкость. Также в просвете вышеописанных ветвей легочных артерий – плотные синюшно-багровые массы, полностью обтурирующие просвет сосудов. В просвете правой подколенной вены плотные синюшно-багровые массы, спаянные со стенкой сосуда и полностью обтурирующие просвет. Выставлен предварительный патологоанатомический диагноз «Глиобластома Grade IV, тромбы в глубоких венах правой голени, тромбоэмболия 3 сегментарной ветви левой легочной артерии, 3 и 6 сегментар-

ных ветвей правой легочной артерии с развитием геморрагических инфарктов легкого, периинфарктная пневмония в 6 сегменте правого легкого». Материал направили на гистологическое исследование.

При микроскопическом исследовании ткани мозга опухоль из клеток различных размеров полигональной формы со слабозозинофильной цитоплазмой, крупными гиперхромными ядрами причудливой формы; также встречаются клетки полигональной формы небольших размеров с вытянутыми нормохромными или гипохромными ядрами. Определяются единичные митотические фигуры, фокусы пролиферации эндотелия сосудов, крупные очаги некроза, что подтверждает диагноз ГБ Grade IV. В препаратах легких – участок ткани с сосудом и тромбозом, вокруг которого ткань имбибирована кровью с клетками, лишенными ядер и гомогенизированной цитоплазмой. В ткани вокруг некроза – полнокровные сосуды, нейтрофилы в просвете альвеол. В зоне некроза рост грибковой микрофлоры, представленный отдельными гифами и веерообразными разрастаниями мицелия, элементы гриба по периферии с базофильностью, в центре – с бесцветностью. Гифы имеют многочисленные палочкообразные структуры, ветвящиеся под углом 45°. Материал дополнительно направили для проведения PAS-реакции, являющейся специфическим методом определения компонентов ткани, содержащих мукополисахариды с гликолевыми или амингидроксильными группами. PAS-положительные компоненты микрофлоры в результате окрасились фуксифильно (в фиолетово-вишневый цвет), что подтверждает этиологию инфекции – грибы р. *Aspergillus*. В просвете вены нижней конечности – свежий обтурирующий тромб.

Обсуждение. Пациентка страдала ГБ, по поводу которой ей неоднократно проводилась лучевая и химиотерапия. Ввиду лежачего положения больной в течение последних дней жизни развился тромбоз глубоких вен правой голени, осложнившийся тромбозом мелкого калибра. Особенностью данного случая является нехарактерная локализация опухоли в теменной доле, массивная тромбозия мелких ветвей легочных артерий с развитием множественных геморрагических инфарктов и присоединением периинфарктной очаговой пневмонии и аспергиллёза на фоне ГБ, отмечено отсутствие экстракраниальных метастазов. Дополнительно была применена гистохимическая реакция с ШИФ-йодной кислотой для подтверждения этиологии грибов. Секционный случай показывает сложность клинической диагностики инфаркта легкого как развития осложнения онкопроцесса, а также морфологической и гистохимической диагностики микозов в работе патологоанатома.

Литература

1. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2018;82(3):88 – 96.
2. Горайнов С.А., Потапов А.А., Игнатенко М.А., Жуков В.Ю., Процкий С.В., Захарова Н.А., Охлопков В.А., Шишкина Л.В. Метастазы глиобластом: ретроспективный анализ серии из шести клинических наблюдений. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2015;79(2):33 – 43.

Севергина Л.О., Кисляков Д.А., Коровин И.А.

О ЗНАЧИМОСТИ ПОЛНОЦЕННОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Институт клинической морфологии и цифровой патологии ИКМ им. Н.В.Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИКМ им. Н.В.Склифосовского, Первый МГМУ им.

И.М.Сеченова

Рак мочевого пузыря представляет собой достаточно распространенное онкоурологическое заболевание, занимающее второе место по частоте встречаемости среди всех опухолей мочевыделительной системы после рака простаты. На момент выявления первичной опухоли примерно у 75% пациентов отсутствует инвазия в мышечный слой – имеет место не-мышечно-инвазивный рак (НМИР) [1, 2]

Для изучения возможностей наиболее полного и адекватного морфологического анализа с целью улучшения результатов хирургического лечения больных с раком мочевого пузыря, нами проведено комплексное клиническо-морфологическое исследование, в которое вошли 86 пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря стадии Ta-T1, прооперированные в период 2019 – 2021гг. в институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета и в отделении урологии Воскресенской районной больницы № 2. Традиционная трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУРМП) выполнена 35 пациентам, лазерная en-bloc резекция опухоли (L-ERBT) – 51 пациенту. Применялась модифицированная методика операции L-ERBT с увеличением ширины отступа от опухоли в 5-10мм, что позволяет получить больший объём материала для морфологического исследования и провести полноценную оценку циркулярного (хирургического) края, а также выявление фокусов сопутствующей *carcinoma in situ* CIS с большей вероятностью. Кроме того, для получения качественного материала для патоморфологического исследования использована особая методика подготовки макропрепарата по методике «пенопласт» – фиксация к нему основания опухоли при помощи игл, так называемая распеньковка. Помимо возможности отсечения краёв резекции, данная методика позволяет получить чёткий срединный срез, проходящий через саму опухоль и её основание – через блок «опухоль+резецированная стенка».

При оценке влияния методики традиционной ТУРМП на качество макропрепарата, становятся понятными трудности морфологической интерпретации такого материала. Удаление экзофитной части опухоли, основания опухоли, а также дополнительная резекция кратера резекции и края слизистой, прилежащей к опухоли, осуществляются послойно, а «чипсы», получаемые в ходе резекции, перемешиваются в ходе операции. В результате вероятность верификации таких элементов, как пучки детрузора в основании опухоли, а также достоверная оценка глубины инвазии опухоли, может быть затруднительна. Так, по глубине инвазии в группе ТУРМП удалось достоверно стадировать 91,41% пациентов, у 8,59% стадия Т после операции осталась неопределенной – Тх. Наличие стадии Тх потребовало выполнения повторной операции (ре-ТУР) для точного стадирования опухоли. У всех пациентов стадии Тх отмечено отсутствие детрузора в препарате. В группе L-ERBT всем пациентам было выполнено стадирование опухоли по глубине инвазии, пациентов со стадией Тх не было, что однозначно говорит о более высоком качестве полученного материала.

Наличие пучков детрузора в биоптате является критерием качественно выполненной первичной резекции – его присутствие может свидетельствовать о радикальном удалении опухоли, а также позволяет исключить и мышечно-инвазивный рак. В нашей серии наблюдений было показано значительное превосходство метода L-ERBT над традиционной ТУРМП по выявлению элементов мышечного слоя. Присутствие детрузора в группе ТУРМП составило всего 60,16%, в то время, как в группе L-ERBT – 97,89%.

Помимо верификации основных морфологических параметров опухоли, в биоптатах, полученных после операции L-ERBT, была проведена более детальная оценка вертикального и горизонтального края резекции, а также T1-субклассификация. Наиболее значимой частью макропрепарата для морфологов является неразделенный блок «опухоль+резецированная стенка», который несет в себе практически всю необходимую для клиницистов информацию. Это глубина инвазии (стадия Т), наличие детрузора, наличие фокусов CIS в крае слизистой оболочки, прилегающей к опухоли, наличие фокусов лимфо-вазкулярной и перинеуральной инвазии. Экзофитная часть опухоли ценна лишь для уточнения дифференцировки опухоли или степени её злокачественности (G), а также выявления фокусов вариативной гистологии (VH). Учитывая тот факт, что опухоль может иметь различную глубину инвазии в разных участках, а фокусы VH (например, микропапиллярные структуры) могут хаотически располагаться в опухолевой ткани, мы применяли серийные (мультиплицированные) срезы. Помимо основных параметров, при сохранении целостного и корректно срезанного блока «опухоль+резецированная стенка» морфологу значительно проще оценить весь слой *lamina propria* и отследить тонкие пучки *muscularis mucosae* на границе с подслизистой основой. Это позволяет значительно легче выполнить субстадирование T1 по любой из действующих субклассификаций: гисто-анатомических (T1a/T1b или T1a/T1b/T1c), основанных на инвазии до/в/за *muscularis mucosae*, или метрической (T1m/T1e), основанной на измерении глубины и ширины инвазии. Следует отметить, что все используемые варианты субклассификации продемонстрировали сильную корреляцию с развитием рецидива и прогрессированием опухоли [3]. В нашем исследовании мы использовали упрощённый вариант субклассификации – когда ключевым различием субстадий является интактность MM, что соответствует T1a; инвазия опухоли как в её толщу, так и в более глубокий слой (подслизистую основу стенки) трактуются как T1b. В нашей серии наблюдений в биоптатах, полученных после операции L-ERBT, субстадирование T1 оказалось возможным в 96,67%.

Использование любого варианта субклассификации опухолей стадии T1 является перспективным и многообещающим направлением при морфологической оценке биоптатов. Адекватное и полноценное морфологическое заключение лежит в основе корректной стратификации пациентов по группам риска с целью обеспечения адекватного послеоперационного менеджмента.

Литература

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. // Cancer statistics, 2010. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2010; 60:227–300.
2. Comp  rat E, Larr   S, Roupret M, Neuzillet Y., Pignot G, Quintens H et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. // *Virchows Archiv*. 2015; 466: 589.
3. Kardoust Parizi M, Enikeev D, Glybochko PV, Seebacher V, Janisch F, Fajkovic H, Ch  stla PL, Shariat SF. Prognostic value of T1 substaging on oncological outcomes in patients with non-muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: a systematic literature review and meta-analysis. *World Journal of Urology*. 2020 Jun; 38(6):1437-1449.

Семенова А.Б.¹, Макарова М.В.², Черневский Д.К.², Баранова Е.Е.^{2,3},
Немцова М.В.², Сагайдак О.В.², Беленикин М.С.², Криницына А.А.²,
Ревкова М.А.², Родионова Д.А.², Михайлов В.С.², Соколова Н.Р.²,
Уланова П.В.², Шичкова Ю.С.², Антоненко А.Н.², Белов Р.О.²,
Сафина С.А.², Панферова А.А.², Бяхова М.М.¹, Галкин В.Н.¹,
Бодунова Н.А.⁴, Воронцова М.В.⁵, Данишевич А.М.⁴, Хатьков И.Е.⁴,
Каннер Д.Ю.⁶, Савелов Н.А.⁶, Шабунин А.В.⁷, Греков Д.Н.⁷, Лебедев С.С.⁷,
Проценко Д.Н.⁸, Межуева А.О.⁸, Мищенко А.В.⁹, Привезенцев А.С.⁹

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ВЫЯВЛЕННЫХ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *BRCA1*, *BRCA2* И *PALB2* У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ИММУНОФЕНОТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- ¹ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва
- ² ООО «Эвоген», Москва
- ³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
- ⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ»
- ⁵ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва
- ⁶ ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ»
- ⁷ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ»
- ⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ», Москва
- ⁹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д. Д. Плетнева ДЗМ», Москва

Введение

Основополагающая роль в развитии наследственного рака молочной железы (РМЖ) принадлежит патогенным генетическим вариантам генов *BRCA1* и *BRCA2*. По данным научной литературы, среди *BRCA*-ассоциированного РМЖ наиболее часто встречаются случаи тройного негативного иммунофенотипа у женщин в возрасте до 50 лет [1], при этом в российской выборке пациентов с РМЖ отмечается высокая частота варианта гена *BRCA1* 5329dup (другие обозначения – 5266dup, 5382insC). Применение метода полногеномного секвенирования позволяет выявлять все клинически значимые варианты генов *BRCA1* и *BRCA2* и оценивать их представленность у пациентов с различными иммунофенотипами РМЖ.

Цель

Оценить структуру патогенных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* (Partner and localizer of *BRCA2* – ген, кодирующий белок, связывающийся с *BRCA2*), выявленных у пациентов с различными иммунофенотипами рака молочной железы.

Материалы и методы

За период с 01.02.2021 по 31.03.2022 в рамках научного проекта в г. Москве проведено 1070 полногеномных исследований пациентам с диагностированным РМЖ в сочетании с одним из критериев: возраст пациента на момент манифестации заболевания до 50 лет, двустороннее поражение молочной железы, первично-множественные злокачественные новообразования, наличие в семье двух и более родственников I и/или II степени родства с диагностированными раком молочной железы и/или яичника. Из 392 пациентов с РМЖ, у которых выявлены клинически значимые генетические варианты, ассоциированные с наследственными онкологическими заболеваниями, выделена и проанализирована группа носителей патогенных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*.

Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови (QIAamp DNA Blood Mini Kit). Пробоподготовка для WGS с использованием PCR-free протокола, секвенирование на базе DNBseq-T7 (MGI, Китай). Для валидации выявленных генетических вариантов проведено секвенирование по Сэнгеру.

Результаты

У 116 из 1070 обследованных пациентов выявлено 118 патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*. В двух случаях выявлено сочетанное носительство двух патогенных вариантов: *BRCA1* (5329dup, rs80357906) и *BRCA2* (c.6998dup, rs754611265), *BRCA1* (c.1961del, rs80357522) и *PALB2* (c.509_510del, rs515726123).

У 45 носителей (39%) патогенных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* иммунофенотип РМЖ классифицирован как тройной негативный, у 42 (36%) – люминальный А или В HER2/neu-негативный, у 4 (3%) – люминальный HER2/neu-позитивный и у 1 (1%) – нелюминальный HER2/neu-позитивный. У 24 (21%) носителей на момент включения в исследование отсутствовали данные об иммунофенотипе РМЖ.

Среди всех случаев РМЖ наиболее часто встречается люминальный HER2/neu-негативный иммунофенотип (60-70%) [2], при этом у носителей патогенных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* по результатам проводимого научного проекта ожидаемо преобладает тройной негативный иммунофенотип РМЖ, что связано с критериями включения в исследование.

Таблица

Распределение «частых» вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с различными иммунофенотипами РМЖ

Ген	«Частый» вариант	Количество выявленных вариантов	Иммунофенотипы РМЖ
<i>BRCA1</i>	5329dup (rs80357906)	42	Тройной негативный – 25 Люминальный HER2/neu-негативный – 10 Люминальный HER2/neu-позитивный – 1 Иммунофенотип неизвестен – 6
<i>BRCA1</i>	c.181T>G (rs28897672)	5	Тройной негативный – 3 Люминальный HER2/neu-негативный – 2
<i>BRCA1</i>	c.1961del (rs80357522)	4	Тройной негативный – 2 Люминальный HER2/neu-негативный – 2
<i>BRCA1</i>	c.4035del (rs80357711)	2	Тройной негативный – 2
<i>BRCA1</i>	c.3700_3704del (rs80357609)	1	Тройной негативный – 1
<i>BRCA1</i>	c.3756_3759del (rs80357868)	1	Иммунофенотип неизвестен – 1
<i>BRCA2</i>	c.5946del (rs80359550)	1	Иммунофенотип неизвестен – 1
	Всего	56	Тройной негативный – 33 Люминальный HER2/neu-негативный – 14 Люминальный HER2/neu-позитивный – 1 Иммунофенотип неизвестен – 8

Среди выявленных 118 патогенных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* варианты гена *BRCA1* встретились в 73 случаях, *BRCA2* – в 35, *PALB2* – в 10, «частых» вариантов (наиболее распространенных в российской выборке пациентов) генов *BRCA1* и *BRCA2* – 56, из них 42 – 5329dup (rs80357906). «Частые» варианты в основном определены в группе пациентов с тройным негативным иммунофенотипом РМЖ (таблица). Из 35 выявленных патогенных вариантов гена *BRCA2* только 1 «частый» вариант гена *BRCA2* – c.5946del, rs80359550 (другое обозначение – 6174delT).

Вывод

По результатам проведенного исследования установлено, что «частые» патогенные генетические варианты генов *BRCA1/2* обуславливают меньше половины случаев *BRCA*-ассоциированного РМЖ, при этом их носительство распространено преимущественно среди пациентов с тройным негативным иммунофенотипом РМЖ. Установлено носительство редких патогенных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* как у пациентов с тройным негативным иммунофенотипом РМЖ, так и с другими иммунофенотипами. Для наиболее полного описания структуры патогенных вариантов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* в обследованной когорте пациентов требуется уточнение иммунофенотипа РМЖ в 21% случаев заболевания, что возможно по завершению научного проекта.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Москвы.

Литература

1. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. Cancer J. 2021;27(1):8-16. doi:10.1097/PRO.0000000000000500.
2. Howlander N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27(6):619-626. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.

Сидорова Н.А.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА В СЛУЧАЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТИ

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург

Актуальность. Показатели перинатальной смертности, несмотря на постоянное совершенствование методов профилактики и лечения, остаются высокими. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 5,1 миллиона случаев (1). К наиболее частым причинам относят внутриутробные инфекции, антенатальную асфиксию, патологию плаценты и другие. Несмотря на большое число исследований, причины ПС более чем в 50% случаев остаются нераспознанными (2). Последнее определяет актуальность более детального исследования морфогенеза перинатальной смерти.

Цель исследования: выявление и сравнение структурных изменений сосудистого русла плаценты в случаях антенатальной и ранней неонатальной гибели.

Материалы и методы. На базе патологоанатомического отделения ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России были изучены, истории родов, истории болезни и протоколы патологоанатомических вскрытий 60 случаев перинатальной смерти за 2014–2020 года, которые были разделены на группы. 1 и 2 группу составили случаи антенатальной гибели на сроке гестации 22–30 и 31–40 недель, с основным заболеванием антенатальная асфиксия. 3 группу составили 20 случаев ранней неонатальной смерти детей с основным заболеванием в заключительном патологоанатомическом диагнозе: инфекция, характерная для перинатального периода. В качестве контрольной группы были исследованы гистологические препараты плацент от 20 живорожденных доношенных детей. Проанализированы гистологические препараты плацент из всех групп на парафиновых срезах, окрашенные

гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводилось с помощью антител к вирусу простого герпеса 1, 2 типа (ВПГ), к цитомегаловирусу (ЦМВ) и антител к фактору некроза опухолей (ФНО).

Результаты. В плацентах 1 группы в ворсинчатом хорионе отмечено меньшее число стволовых ворсин – 11%, терминальных ворсин – 18%, со значительным перевесом промежуточных ворсин (71%). Эндотелий сосудов местами пролиферировал, сужая значительно просвет сосудов, вплоть до облитерации просвета сосудов. В просвете таких сосудов выявлялись фибриновые тромбы. В строме ворсин выявлялось мукоидное и фибриноидное набухание с фокусами фибриноидного некроза. В стенках сосудов и в строме ворсин отмечались гиперхроматоз ядер, мелкоглыбчатые распады. В строме таких ворсин отмечался фиброз, лимфогистиоцитарная инфильтрация. В плацентах 2 группы процентное соотношение стволовых, промежуточных и терминальных ворсин было другим – 12%, 31% и 57%, хотя структурные изменения в стенках сосудов и строме были аналогичными первой группе. В сосудах ворсин отмечалась очаговая пролиферация эндотелия, очаги фибриноидного набухания и некроза стенки. Синцитиокапиллярные мембраны терминальных ворсин единичные, ацидофильные и значительно утолщены. При проведении ИГХ исследования наблюдались аналогичные изменения в плацентах 1 и 2 группы. Была выявлена умеренно выраженная экспрессия с антителами к ВПГ в виде коричневых гранул в эндотелиоцитах в 40% случаев. В 20% случаев наблюдалась слабо выраженная экспрессия ЦМВ. В 30% наблюдений обнаруживалась сочетанная экспрессия. Следует отметить, что локализация антигенов вирусов в эндотелии сосудов была описана в литературе, посвященной нашей тематике (3), что является наиболее характерным проявлением инфекционного процесса. Умеренно выраженная экспрессия ФНО выявлялась во всех наблюдениях в виде мелких коричневых гранул в стенке сосудов, строме, и в клетках синцитиотрофобласта.

Плаценты 3 группы соответствовали сроку гестации, были зрелыми, но в них были выявлены более выраженные инволютивно-дистрофические изменения. Повреждение ворсинчатого хориона также имели вирусную этиологию, на что указывали не только результаты проведенного иммуногистохимического исследования, но и обнаруженные структурные изменения в ворсинах, такие как гиперхроматоз ядер с мелкоглыбчатым распадом ядер этих клеток, очаги базофильного некроза. В группе ранней неонатальной смерти при проведении иммуногистохимического исследования в 30% выявлялось поражение плаценты вирусом простого герпеса, в 20% случаев цитомегаловирусом и в половине наблюдений было обнаружено сочетанное поражение. Экспрессия антигенов ВПГ и ЦМВ в виде множественных гранул коричневого цвета отмечалась преимущественно в эндотелиальных клетках капилляров терминальных ворсин. Экспрессия антигенов вирусов была отмечена также в макрофагах интервиллезного пространства. Во всех плацентах исследуемой группы обнаружена умеренно выраженная экспрессия ФНО в виде гранул светло-коричневого, коричневого и темно-коричневого цвета в стенке капилляров и строме терминальных ворсин. Плаценты контрольной группы соответствовали сроку гестации. При гистологическом изучении плацент контрольной группы выявлялось следующее соотношение ворсин хориона: стволовые – 10%, промежуточные – 30%, терминальные ворсины – 60%. В контрольной группе при иммуногистохимическом исследовании экспрессия антигенов вирусов и ФНО не были обнаружены.

Выводы. При проведении иммуногистохимического исследования локализация антигенов ВПГ и ЦМВ отмечалась в эндотелиальных клетках капилляров и в строме ворсин плацент. Было отмечено совпадение локализации экспрессии ФНО и вирусных антигенов. Деструктивный эффект ФНО (4) в направлении инфицированных эндотелиальных клеток, может рассматриваться как главный фактор развития повреждения сосудистой стенки, тромбоза, приводящие к нарушению циркуляции крови в сосудах ворсин плаценты. Подобный механизм развития инфекционного процесса подтверждается результатами проведенного исследования, а также представленного морфологического исследования плаценты, свидетельствующие о нарушении маточно-плацентарно-плодного кровообращения, приводящих к острой или хронической внутриутробной гипоксии, являющейся основным патогенетическим фактором перинатальной смерти. Полученные нами данные могут лечь в основу формулировки диагностических критериев для дифференциальной диагностики антенатальной асфиксии и инфекционного поражения плода, стать основой для разработки новых патогенетически обоснованных методов профилактики, диагностики и лечения вирусных инфекций в перинатальном периоде.

Литература

1. The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. Geneva: World Health Organization 2016; CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Nasyrov R.A., Melnikova V.F., Krasnogorskaia O.L. et al. Principles autopsy in cases of perinatal death // St. Petersburg State Pediatric Medical University Issue Journal Pediatrician. 2018; 9(3): 85–105.
3. Iwasenko J.M., Howard J., Arbuckle S. et al. Human Cytomegalovirus Infection Is Detected Frequently in Stillbirths and Is Associated With Fetal Thrombotic Vasculopathy // Journal of Infectious Diseases. June 2011; 203 Issue 11, 1, 1526–1533
4. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease // Journal Pathology. 2008. Jan; 214(2): 149–160.

Синявская А.М.

ВЛИЯНИЕ МАТРИКСНЫХ ПРОТЕИНАЗ И ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МАТРИКСНЫХ ПРОТЕИНАЗ НА ПАТОГЕНЕЗ БЦЖ-ГРАНУЛЕМАТОЗА

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Минобрнауки России, Новосибирск

Введение. Туберкулёз является одним из самых распространённых и опасных инфекционных заболеваний, входя в 10 ведущих причин смерти во всем мире. В 2019 году в мире около 10 миллионов человек заболели и 1,4 миллиона умерли от этой инфекции. В России с 2000 года с каждым годом уровень заболеваемости туберкулезом стабильно падает (с 90,4 случаев на 100 000 в 2000 году до 41,2 в 2019 году, однако остается на высоком уровне. Отличительной чертой туберкулеза является образование полостей в легких, которые усиливают развитие и передачу болезни, поскольку являются местами высокой микобактериальной нагрузки. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой эндопептидазы, способные расщеплять все компоненты легочного внеклеточного матрикса. Известно, что туберкулёз приводит к активизации ММП, а также вызывает нарушение баланса между ММП и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), тем самым изменяя состав внеклеточного матрикса. Протеазы разрушают паренхиму легких, в частности коллагеновую составляющую внеклеточного матрикса. Пытаясь уничтожить инфицированные клетки, иммунные реакции, вызванные микобактериальными инфекциями, вызывают разрушение жизненно важных областей легких, что может привести к летальному исходу. Некоторые исследования предлагают ингибирование активности ММП для предотвращения разрушения матрикса и снижения заболеваемости и смертности, связанных с туберкулезом [1]. Исследования показывают, что ММП и TIMPs являются потенциальными кандидатами в качестве биомаркеров для оценки тяжести поражения [2].

Цель работы. Исследование влияния лечения различными противотуберкулезными средствами мышей с БЦЖ-гранулематозом на уровень ММП-1, ММП-9, TIMP-1 в ткани легких.

Материалы и методы. Работа выполнена на 60 мышах-самцах линии BALB/c с массой тела 19-21 граммов. Мышей содержали в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде. Мыши были разделены на 6 групп и инфицированы введением в ретроорбитальный синус 0,5 мг микробных тел МБТ из вакцины БЦЖ в 0,2 мл 0,85% водного раствора NaCl. Животные 1-й группы не получали лечения, мыши 2-й группы получали гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) интраперитонеально; мыши 3-й группы – декстразид интраперитонеально, 4-й – липосомальную форму декстразида (ЛФД) интраперитонеально; 5-й – ЛФД ингаляционно; 6 – здоровые животные. Все средства вводили мышам через 3 мес. после инфицирования 2 раза в неделю в течение 2 месяцев. Доза всех средств по ГИНК составляла 14 мг/кг массы тела. Декстразид – композиция из окисленного декстрана с молекулярной массой 40 кДа (степень окисления 5%) и ГИНК. Конъюгация ГИНК с окисленным декстраном позволяет «утяжелить» ГИНК. Размещение декстразида в липосомах из фосфатидилхолина (Sigma) размером 200-450 нм, увеличивало его дозу в макрофагах и снижало в гепатоцитах [3]. Легкие фиксировали в 10% изотоническом водном растворе формалина с последующей стандартной гистологической обработкой и окраской гематоксилином и эозином. Для обнаружения микобактерий, а также выявления клеток, экспрессировавших ММП-1, ММП-9, TIMP-1 использовали непрямой пероксидазный метод с моноклональными антителами (1:100; Abscam). Для определения объемной плотности (V_v) использовали закрытую тестовую систему из 100 регулярно расположенных точек, площадью $3,64 \cdot 10^5$ мкм. Вероятность достоверности различий сравниваемых средних величин определяли по критерию Стьюдента. Различия считали значимыми при.

Результаты и обсуждения. Через 5 месяцев после инфицирования в лёгких обнаруживались туберкулёзные гранулемы, состоящие преимущественно из макрофагов, моноцитов и эпителиоидных клеток (см. таблицу). Большая часть располагалась перибронхиально или периваскулярно. Большинство обнаруженных микобактерий располагались в макрофагах внутри гранул. Легкие инфицированных мышей, получавших все исследованные здесь лекарственные формы и фармацевтические композиции, продемонстрировали значительное снижение общего объема микобактерий. В ходе лечения достоверно уменьшились объемные плотности гранул и воспалительных инфильтратов. Уровень TIMP-1 отрицательно коррелировал с уровнем ММП-1 и ММП-9. Количество экспрессируемых ММП-1 и ММП-9 было максимальным у животных, не получавших лечение. Количество же TIMP-1 обратно коррелировало с уровнем инфицирования.

Результаты морфологического исследования легких мышей, инфицированных БЦЖ, после 2 месяцев лечения ($M \pm m$).

Параметры	БЦЖ 1 группа	ГИНК 2 группа	Декстразид 3 группа	ЛФД в/п 4 группа	ЛФД инг 5 группа	Здоровые
Vv M.tb.	4,2±0,53	1,64±0,07*	2,1±0,09	1,71±0,08	1,49±0,1*	–
Vv гранулем	6,3±0,72	6±0,92	3,2±0,51*	4,22±0,48*	3,3±0,47*	2,1±0,41
Vv инфильтратов	5,02±0,21	5,3±0,34	3,5±0,28	4,1±0,42	3,3±0,35*	2,3±0,25
Vv MMP 1	10,4±0,16	4,5±0,8	5,6±0,26*	3,8±0,56*#	2,5±0,28*	1,9±0,42
Vv MMP 9	8,3±0,49	3,4±0,52	4,3±0,25	2,7±0,19	1,9±0,14*	1,3±0,12
Vv TIMP 1	3,2±0,52*	5,3±0,52	4,2±0,3*	6,4±0,24*	6,9±0,27*	7,4±0,31

1 группа – мыши, зараженные БЦЖ, нелеченные; 2 группа – мыши, зараженные БЦЖ, леченные ГИНК, внутриперитонеально; 3 группа – мыши, зараженные БЦЖ, леченные декстразидом внутриперитонеально; 4 группа – мыши, зараженные БЦЖ, леченные ЛФД внутриперитонеально; 5 группа – мыши, зараженные БЦЖ, леченные ЛФД ингаляционно.

* достоверные различия по сравнению с нелечеными мышами

Заключение. Исследование показало, что более низкие уровни TIMP-1 и более высокие – MMP-1 и MMP-9 могут быть связаны с уровнем инфицирования, и как следствие с неуправляемым протеолизическим действием ферментов в архитектуре гранулемы с последующей склонностью к деградации легочного матрикса и развития структурных поражений легких.

Литература

1. Squeglia F, Ruggiero A, Berisio R. Collagen degradation in tuberculosis pathogenesis: The biochemical consequences of hosting an undesired guest // Biochem. J. 2018; 475(19):3123-3140.
2. Kathamuthu G.R., Kumar N.P., Moideen K., Nair D., Banurekha V.V., Sridhar R., Baskaran D., Babu S. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are potential biomarkers of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis // Front. Immunol. 2020; 11:419.
3. Шкурूपий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: Издательство РАМН; 2007: 536.

Смирнов А.В., Ермилов В.В., Дорофеев Н.А., Чернецкий О.А.,
Поплавский А.Э., Самусев Р.П., Александрова Л.И., Белик Т.А., Гуров Д.Ю.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ COVID-19 ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, Волгоград
ГБУ «ВМНЦ», Волгоград

Введение. Пандемия COVID-19, продолжающаяся по настоящее время несмотря на широкий охват вакцинации, поддерживает актуальность изучения данной патологии [1-5]. Особое внимание при этом уделяется вопросом патоморфологии и проблеме тромбозов, вносящих существенный вклад в статистику смертности. Анализ данных аутопсий является важным инструментом при проведении исследований в данной области.

Цель исследования. Анализ патоморфологических изменений и структуры смертности от новой коронавирусной инфекции в Волгоградской области за 2020 г. по данным аутопсий с проведением статистической обработки.

Материал и методы. Работа основана на данных информационной системы ГБУЗ «ВОПАБ» с поиском протоколов патологоанатомических вскрытий по коду U07.1 (подтвержденный диагноз COVID-19) за полный календарный 2020 год. Также по указанным случаям проведено патогистологическое исследование и фотофиксация. Анализ полученных результатов методами статистики выполнен с помощью языка программирования R и специализированной программы RStudio.

Результаты и обсуждение. За указанный промежуток времени в Волгоградской области было зафиксировано 1119 умерших с диагнозом U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован (Общая выборка COVID-19), у 334 из которых он был прижизненно подтвержден данными объективных исследований. При этом в общей выборке COVID-19, составляющей 9,8% от всех патологоанатомических вскрытий в 2020 г., мужчин было 52,85% (средний возраст 64,9 лет, межквартильный размах 57–73), а женщин – 47,15% (средний возраст 66 лет, межквартильный размах 58–75). Однако статистически значимых отличий, по данным критерия хи-квадрат и ANOVA, между указанных подгрупп не выявлено ($p > 0,05$). Относительно возраста достоверное отличие наблюдалось только между общей выборкой COVID-19 и подгруппой с прижизненным подтверждением данного диагноза ($p < 0,05$) без разделения по полу. Средний возраст был при этом равен 65,4 и 70,5 лет (межквартильные размахи 57–74 и 62–81), соответственно.

По данным микроскопического исследования, тромбы были обнаружены в 77,54% случаев. В большинстве случаев они локализовались в микроциркуляторном русле малого круга кровообращения. Указанное значение достоверно отличалось от случайного распределения, согласно ANOVA, а вероятность наличия тромбоза, согласно логистической регрессии, была выше, чем его отсутствия, в 3,17 раза (доверительный интервал 2,3–4,4; $p < 0,05$). Стоит отметить, что данный результат не тождественен отношению рисков для умерших с COVID-19 относительно выборки без указанной патологии.

Заключение. Согласно полученным нами результатам, обнаружение тромбов у 77,54% умерших с COVID-19 преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла малого круга кровообращения, а также достоверное отличие данного показателя от случайного распределения, указывают на предрасположенность больных новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения к развитию и манифестации нарушений в свертывающей системе крови. Особое внимание на эту находку стоит обратить, потому что практически всем умершим с COVID-19 проводилась антикоагулянтная терапия, что в очередной раз доказывает необходимость пристально мониторировать показатели гемостаза у данной категории пациентов.

Литература

1. Ермилов В.В., Барканов В.Б., Барканова О.Н. и др. Клинико-анатомические особенности SARS-COV-2 с острой геморрагической некротизирующей энцефалопатией // Архив патологии – 2021. – Т. 83. – №. 1. – С. 35–43.
2. Ермилов В.В., Смирнов А.В., Дорофеев Н.А. и др. COVID-19 у молодых пациентов с коморбидной патологией на фоне иммуносупрессии (случай из практики) // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – №. 1 (77).
3. Смирнов А.В., Ермилов В.В., Дорофеев Н.А. и др. Особенности патологической анатомии COVID-19 по результатам аутопсий в Волгоградской области // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – № 6. – С. 5–13.
4. Ermilov V.V., Dorofeev N.A. Clinical and morphological features of SARS-COV-2 associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: case report // The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2021. – Т. 57. – №. 1. – С. 1–4.
5. Пархоменко Ю.Г., Смирнов А.В., Быхалов Л.С. и др. Патоморфологические особенности поражения органов при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – №. 2. – С. 52–57.

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

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

² ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория патоморфологии

Сахарный диабет (СД) – это глобальная проблема, которая актуальна для всех стран. В настоящее время по данным ВОЗ диабетом страдает около 422 млн (6%) населения нашей планеты [1]. Ожирение с метаболическим синдромом является одним из основных факторов риска возникновения сахарного диабета 2 типа [3].

Для моделирования СД используются различные экспериментальные модели. В ряде исследований при стрептозотоцин-индуцированном моделировании СД у крыс, наблюдалось уменьшение плотности нейронов и нейродегенеративные процессы в ганглионарном слое моторной области коры головного мозга. У мышей с аллоксан-индуцированным СД отмечалось повышение плотности миелина в коре головного мозга, мозжечке и гипоталамусе. Кроме того, у мышей наблюдалось повреждение олигодендроцитов в виде очагового набухания цитоплазмы и органелл, изменения миелинизации аксонов. В таких случаях аксоны были фрагментированы, а пресинаптические и постсинаптические части синапсов были в состоянии набухания [2]. Моделирование СД 2 типа путем высококалорийной диеты, основано на дисбалансе рациона питания, лежащего в основе патогенеза СД [1]. Результаты, полученные с применением данной модели могут иметь больший трансляционный потенциал, что обуславливает целесообразность ее более глубокого изучения.

Материалы и методы

В роли объекта изучения использовали беспородных мышей в возрасте 4-5 месяцев с массой тела 25-30 г. До начала исследования, грызунов кормили комбинированным кормом (ГОСТ Р 51849-2001, ООО «Лабораторкорм», Москва). В течение 6 месяцев животные получали высококалорийную жировую диету. Животные находились в стандартных условиях по 5 особей в одной клетке. Взвешивание животных производили 1 раз в мес. Для оценки результатов исследования проводили пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) путем перорального введения 40% раствора глюкозы из расчета 3 мг/кг и инсулиновый тест толерантности (ИТТ) посредством интраперитонеального введения инсулина в дозе 0,3 МЕ/кг. Уровень глюкозы крови измеряли глюкометром (Contour TS, Bayer, Германия). После распределения на группы в течение 30 дней животным перорально вводили очищенную воду, метформин, аминалон, фенибут и пикамилон, после чего повторно измеряли массу и проводили ПТТГ и ИТТ. Дозы препаратов подбирали по данным литературы [1]. Статистическую обработку данных проводили с использованием ПО MS Excel 2016 и GP Prism 6.

Для микроскопического исследования головной мозг фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (рН 7,4) в течение суток, после чего обезжизивали и заливали в парафин по стандартной гистологической методике. На ротаторном микротоме были изготовлены срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и толуидиновым синим по методу Ниссля.

Препараты изучали и фотографировали с помощью микроскопа Axio Lab.A1 (ZEISS, Германия), оборудованного цифровой камерой AxioCam 105 с использованием программы ZENpro 2012 (ZEISS, Германия).

Результаты и обсуждение

У животных, питающихся высококалорийной диетой по истечении 6 месяцев было отмечено увеличение массы тела в пределах от 39 до 44 г, динамика значительно превышала таковую у интактных животных. У мышей, которым курсом вводили аминалон, масса тела на фоне лечения перестала прирастать и в конце лечения была статистически значимо меньше, чем у контрольных животных. У мышей с ожирением при проведении перорального теста толерантности к глюкозе было выявлено повышение постпрандиальной гликемии по сравнению с контрольной группой мышей, что расценивается как признак нарушения толерантности к глюкозе. После курсового введения ГАМК (аминалон) скорость утилизации глюкозы (снижение площади под кривой «уровень гликемии-время») была значительно выше, чем у животных контрольной группы. При проведении ИТТ у животных с ожирением введение инсулина (0,3 МЕ/кг) не влияло на концентрацию глюкозы в крови, она практически не

менялась на протяжении всего времени наблюдения, что является следствием формирования в условиях высококалорийной диеты инсулинорезистентности. Напротив, у интактных животных сохранялась высокая чувствительность к инсулину: после внутрибрюшного введения инсулина, уровень глюкозы в крови к 60 минуте снизился до гипогликемии, к 180 минуте произошло незначительное увеличение. Курсовое введение исследуемых соединений не оказало в данном эксперименте значимого влияния на чувствительность тканей к инсулину.

Согласно результатам изучения фронтальных срезов головного мозга методом световой микроскопии с использованием стандартного и нейрогистологического окрашивания на модели алиментарного ожирения выявлены структурные признаки повреждения в нейронах сенсомоторной коры конечного мозга мышей, преимущественно в наружном зернистом слое. При фармакологической коррекции минимальные признаки повреждения нейронов в коре конечного мозга были обнаружены при введении фенибута, метформина.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании воспроизведена модель алиментарного ожирения с нарушенной толерантностью к глюкозе и инсулинорезистентностью, которые являются начальной стадией метаболических нарушений и предшествуют развитию сахарного диабета. В представленной экспериментальной модели отмечены отчетливые изменения в головном мозге, которые были менее выражены по сравнению с повреждениями нейронов, при моделировании стрептозотоцинового или аллоксанового сахарного диабета.

Литература

1. Моделирование метаболического синдрома на крысах / Ивницкий Ю.Ю., Иванов М.Б., Шефер Т.В., Шустов Е.Б., Рейнюк В.Л., Вакуленкова О.В., Дулов С.А. – Текст:непосредственный // Биомедицинский журнал. 2019. № 20. С. 275–293.
2. Морфологические изменения коры головного мозга у крыс с экспериментальным сахарным диабетом при использовании антиоксидантных лекарственных средств / Темирова Е.А., Демидчук А.С., Чайковский Ю.Б., Хайтович Н.В. – Текст:непосредственный // Рецепт. 2018. № 6. С. 772–773.
3. Ожирение: современный взгляд на проблему / Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. – Текст непосредственный // Ожирение и метаболизм. 2016. № 1. Т 13. С. 3–8.

Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Ерофеев А.Ю., Шмидт М.В.,
Экова М.Р., Поройская А.В., Белик Т.А., Быхалов Л.С.,
Феоктистова А.В., Гуров Д.Ю., Паныщин Н.Г.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ (CASE-STUDY) В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград
ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград

В современном мире цифровые технологии применяются почти во всех высших учебных заведениях в процессах преподавания и обучения по различным дисциплинам, что позволяет осуществлять процесс обучения в дистанционном формате. Предложенное нами использование инновационных технологий и технологий концентрированного обучения в преподавании патологической анатомии в медицинском вузе в процессе обучения студентов 2–4 курсов по дисциплинам патологическая анатомия, клиническая патологическая анатомия, патология, общая патология, клинических ординаторов и врачей-курсантов, обучающихся на факультете повышения

квалификации позволяет реализовывать решение интегрированных комплексных ситуационных задач (метод case-study) [1] в качестве дистанционного неигрового активного проблемно-ситуационного метода, основанного на обучении путем анализа конкретных клинко-морфологических задач – случаев (кейсов) [2].

При дистанционном обучении в синхронном формате образование происходит в режиме реального времени. При этом осуществляется взаимодействие преподавателя и студентов в режиме видеоконференции. Используемые кейсы могут быть различными по уровню сложности и объёму представленного клинического материала, что позволяет использовать их на различных этапах обучения. Кейсы для студентов представлены в виде: мини-кейсов (1-2 страницы), предназначены для разбора на занятии и используются в качестве иллюстрации к теории. Сжатые кейсы (3-5 страниц) предназначены для разбора непосредственно на занятии и подразумевают общую дискуссию. Кейсы для программ обучения клинических ординаторов и курсов повышения квалификации представлены большим объемом информации (в среднем 20-25 страниц), предназначены для изучения в течение нескольких дней и обычно подразумевают выступление для презентации своего доклада и варианта решения. Традиционно «кейс» пишется в партнёрстве академических преподавателей и практикующих врачей. Case – пример, взятый из реального клинического материала, представляет собой не просто описание отдельных данных, а единый информационный комплекс.

При асинхронном дистанционном обучении, где обучающиеся получают задания с лимитированными сроками выполнения, кейсы разбираются индивидуально или в составе мини групп, объединённых по заявленной проблематике. У обучающихся имеется свобода работать в своем собственном темпе и расписании. Асинхронное дистанционное обучение предполагает больше возможностей для взаимодействия студентов.

В основе использованных нами современных образовательных технологий лежит метод «погружения в предмет», использующий дидактическое усовершенствование и реконструирование проблемных клинко-морфологических ситуаций. Цели данного метода состоят в том, чтобы группы обучающихся совместными усилиями проанализировали случай – кейс, на конкретном клинко-патолого-анатомическом примере, сопоставили результаты клинко-лабораторных исследований и макро-, микроскопические изменения, обсудили пато- и морфогенез заболевания, оценили все предложенные диагностические способы и выбрать из них наиболее подходящие.

Поскольку целью освоения дисциплины: патологическая анатомия, клиническая патологическая анатомия, или курса является приобретение обучающимися знаний и практических навыков по патологической анатомии, изучение морфологических основ патологических процессов, протекающих на всех уровнях организации живых систем, то для формирования у обучающихся умения использовать полученные знания в практической деятельности и при последующем обучении необходимо использование хорошо себя зарекомендовавших образовательных технологий.

Метод case-study относится к неигровым имитационным активным методам обучения, т.е. является инструментом, позволяющим применить теоретические знания к решению практических задач [1].

Анализ конкретных клинко-патолого-анатомических ситуаций (case-study) продемонстрировал эффективность активизации учебно-познавательной деятельности обучаемых, направленной на формирование клинического мышления врачей, получил широкое применение в педагогической практике на кафедре патологической анатомии.

Ситуационные задачи – как разновидность кейсов, а точнее, их предшественник имеют более чем 50 летнюю историю применения при изучении патологической анатомии в Волгоградском государственном медицинском университете. Однако, современные требования к осуществлению педагогического процесса (компетентностно-ориентированное обучение) и новые технические возможности позволяют применять более эффективные методы обучения – кейсы – интегрированные комплексные ситуационные задачи [1,2].

В настоящее время при использовании дистанционных технологий обучение базируется на тесном взаимодействии академического преподавания патологической анатомии, использовании клинических примеров и сложных случаев для аналитического разбора в качестве кейсов, помещённых в электронно-образовательную среду вуза, которые можно изучать с использованием компьютеров и мобильных устройств как при аудиторной, так и при внеаудиторной работе.

В процессе обучения на кафедре патологической анатомии активно используются политематические диагностические кейсы, которые помогают преподавателю научить студентов диагностике типичных состояний. В ходе решения таких кейсов преподаватель анализирует со студентами морфологические признаки заболевания, данность структурных изменений, логику постановки патолого-анатомического диагноза, врачебные ошибки (диагностические и лечебные), обсуждает перспективы новых методов исследований.

Таким образом, использование кейсов (интегрированных комплексных ситуационных задач) по патологической анатомии при дистанционном обучении предоставляет возможность объединения необходимого количества микрофотографий, фотографий макропрепаратов, аутопсий, видеоматериалов, организованных согласно логике интегрированной комплексной ситуационной задачи и правилам построения диагноза.

Литература

1. Смирнов А.В., Ерофеев А.Ю., Григорьева Н.В., Чернецкий О.А., Гуров Д.Ю. Оптимизация применения метода решения интегрированных комплексных ситуационных задач (метод case -study) по патологической анатомии в медицинском вузе // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов – М.: Группа МДВ, 2017. – С. 300–301.
2. Фролов А.Л., Бекетова О.Н., Арифуллин М.В. Кейс-технология как прогрессивный и современный // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 3 (105), Часть 3. – С.84–88.

Смольянникова В.А.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННИХ ФОРМ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ И ХРОНИЧЕСКИХ АУТОИММУННЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
МЗ РФ г.Москва

Длительно протекающие иммуноопосредованные заболевания, такие как псориаз, атопический дерматит и ряд других дерматозов являются неблагоприятным фоном и повышают риск возникновения лимфопролиферативных заболеваний. Результаты двух крупных популяционных исследований свидетельствуют о более высоких показателях заболеваемости лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, включая кожные Т-клеточные лимфомы, в частности у пациентов с псориазом по сравнению с популяцией (1).Bellinato F. et. Al. (2021) провели оценку риска развития лимфо-гемопоэтических опухолей у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести по сравнению с контрольной группой. Авторы продемонстрировали 6-кратное увеличение риска Т-клеточной лимфомы кожи/грибовидного микоза, 1,7 кратное лимфомы, и 1,3-кратное -неходжкинских лимфом (2)

Псориаз, атопический дерматит и грибовидный микоз представляют собой различные заболевания, которые в свою очередь имеют общие патогенетические механизмы развития, что возможно обуславливает их зачастую схожие клинические и морфологические проявления. В патогенез псориаза и грибовидного микоза присутствует аномальная активация Т-клеточного звена иммунитета, точный механизм стимуляции которого еще до конца не изучен. Отмечено, что как при псориазе, так и при ранних стадиях грибовидного микоза в коже преобладает фенотип Th1-типа, однако, как показывают последние исследования, ведущую роль в иммунном ответе следует отнести Th17 с экспрессией цитокинов семейства IL17 за счет активации внутриклеточного сигнального пути JAK3/STAT3 (3)

Материал и методы

Ретроспективный анализ 5 случаев лимфомы кожи, в 3 наблюдениях первоначальный диагноз псориаз, в 2-х атопический дерматит. Проведены повторные гистологические исследования и иммуногистохимическое исследование на автоматическом иммуноштейнере с использованием антител: CLA, CD-3, CD-4, CD-5, CD-7, CD-8, CD-30, CD-45RO, Ki-67.

Результаты

При первичной биопсии во всех 5 случаях диагноз Т-клеточной лимфомы кожи не был установлен. В 2-х наблюдениях инфильтрат в дерме был недостаточно выражен, отсутствовал эпидермотропизм, но вместе с тем в дерме присутствовало небольшое количество малых лимфоцитов, имелись единичные эозинофилы, со стороны эпидермиса отмечался акантоз, очаговый паракератоз. В целом картина соответствовала клиническому диагнозу атопический дерматит, однако для исключения лимфомы кожи было рекомендовано проведение ПЦР исследования для определения моноклоновости клеток инфильтрата. В обоих случаях результат был отрицательным. В связи с упорным течением, отсутствием положительной динамики через год больным было проведено повторное исследование.

дование, биоптат был взят из бляшечного элемента. По сравнению с предыдущим исследованием инфильтрат имел диффузный характер, был более выражен, в нем преобладали малые лимфоциты, отчетливо прослеживался эпидермотропизм, местами с тенденцией к формированию микроабсцессов Потрие. Предварительно был установлен диагноз: с учетом динамики морфологических изменений, гистологическая картина более соответствует Т-клеточной лимфоме кожи, для подтверждения диагноза рекомендуется ИГХ исследование. Результат иммуногистохимического исследования: CLA+, CD-3+, CD-4+, CD-5+, CD-7+, CD-8-, CD-30-, CD-45RO+. Индекс пролиферативной активности Ki-67 достигал 50- 60%.

В 3 других наблюдениях морфологическая картина более соответствовала псориазу: эпидермис был резко утолщен с выраженным акантозом, гиперкератозом и паракератозом, зернистый слой отсутствовал, в одном наблюдении отмечался умеренный спонгиоз. В дерме умеренный отек, извитость сосудов и в верхней части преимущественно периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью значительного количества нейтрофилов. В одном наблюдении в связи с большей выраженностью воспалительного инфильтрата для исключения лимфомы кожи было рекомендовано ПЦР исследования для определения моноклональности клеток инфильтрата, при котором была выявлена моноклональность по генам гамма цепи Т-клеточного рецептора и установлен диагноз лимфома кожи.

В связи с упорным течением и отсутствием реакции на терапию, у одного пациента через 9 месяцев, у другого через 1 год было проведено повторное гистологическое исследование. В обоих наблюдениях отмечалась динамика морфологических изменений: в эпидермисе появилась вакуолизация клеток базального слоя, уменьшилась интенсивность паракератоза, в дерме инфильтрат стал более выраженным, приобрел полосовидный или очагово-сливающийся характер, в его составе появились эозинофилы и плазматические клетки. Также был отмечен незначительный полиморфизм лимфоцитов с появлением большого числа малых лимфоцитов и единичных более крупных клеток с овально-округлыми светлыми ядрами. Появился эпидермотропизм с расположением клеток вдоль базальной мембраны и экзоцитоз отдельных лимфоцитов. Однако сформированных микроабсцессов Потрие ни в одном наблюдении мы не отметили. Было сделано следующее заключение: выявленные изменения могут наблюдаться в начальной стадии Т-клеточной лимфомы кожи для подтверждения диагноза рекомендуется ИГХ исследование. Результат иммуногистохимического исследования: CLA+, CD-3+, CD-4+, CD-7+, CD-8-, CD-30-, CD-45RO+. Индекс пролиферативной активности Ki-67 достигал 45- 65%.

Таким образом во всех наблюдениях был подтвержден диагноз Т-клеточной лимфомы кожи.

Заключение:

Дифференциальная диагностика Т-клеточных лимфом кожи и хронических аутоиммунных дерматозов представляет значительные трудности как для дерматологов, так и для патологоанатомов. Трактовка морфологических изменений должна проводиться обязательно с учетом клинической картины и динамики процесса. При несоответствии клинических проявлений грибовидного микоза и гистологической картины, в частности при недостаточной выраженности клеточного инфильтрата, отсутствии клеточной атипии, эпидермотропизма и микроабсцессов Потрие, рационально определять наличие моноклональной популяции Т-лимфоцитов методом ПЦР, при положительной реакции – проводить иммуногистохимическое исследование с широкой панелью антител. В тех случаях, когда указанные методы исследования дают отрицательный результат, необходимо динамическое наблюдение с проведением повторных биопсий

Литература

1. Kamstrup MR, Skov L, Zachariae C, Thyssen JP, Egeberg A. Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2018;178 (6):1435–6. <https://doi.org/10.1111/bjd.16245>; Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126(10):2194–201. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700410>
2. Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Risk of lymphohematologic malignancies in patients with chronic plaque psoriasis: a systematic review with meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021. S0190-9622(21)02212-X
3. Nikolaou V, Marinos L, Moustou E, Papadavid E, Economidi A, Christofidou E, Gerochristou M, Tasidou A, Economaki E, Stratigos A, Antoniou C. Psoriasis in patients with mycosis fungoides: a clinicopathological study of 25 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(11):1848–52. <https://doi.org/10.1111/jdv.14365>; Yoo J, Shah F, Velangi S, Stewart G, Scarisbrick JS. Secukinumab for treatment of psoriasis: does secukinumab precipitate or promote the presentation of cutaneous T-cell lymphoma? *Clin Exp Dermatol* 2019;44(4):414–7. <https://doi.org/10.1111/ced.13777>

Степанченко М.А., Губанова А.Я., Телятникова Л.И.,
Федотова Ю.А., Мозговой С.И., Глатко С.Б., Кононов А.В.

ПИЛОРИЧЕСКАЯ МЕТАПЛАЗИЯ КАК МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН И ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА

ФГБОУ ВО Омский Государственный Университет Минздрава России

Рак желудка в 2020 году, согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения [1], занял 5 место по заболеваемости среди онкологических заболеваний, и 4 место по смертности в мире. Несмотря на то, что в структуре смертности в сравнении с 2018 годом рак желудка спустился с ранее занимаемого 3 места на 4, высокая заболеваемость и еще более высокая смертность определяет изучение рака желудка с позиций диагностики и лечения одной из самых актуальных тем не только в онкологии, но и в медицине в целом.

Как известно, согласно концепции, сформулированной Pelayo Correa развитие рака желудка можно описать как каскад канцерогенеза, в котором хронический атрофический гастрит переходит в кишечную метаплазию, дисплазию, и завершается формированием инвазивной аденокарциномы. На основании этого каскада были сформированы основные принципы канцерпродикции для желудка, в рамках которых наиболее ранним изменением в слизистой оболочке желудка считается хронический атрофический гастрит, а атрофия подразделяется на простую, с замещением желез собственной пластинки соединительной тканью, и метапластическую. При этом самой распространённой и удобной систем диагностики хронического гастрита считается система OLGA (Operative link for Gastritis Assessment).

На практике при диагностике морфологической диагностике хронического гастрита из всего спектра метаплазий слизистой оболочки желудка учитывается только кишечная метаплазия с ее инвариантами, без учета так называемой пилорической – или псевдопилорической – метаплазии, что неотвратимо приводит к искусственному занижению стадии хронического гастрита и изменению тактики ведения таких пациентов.

В теле желудка, помимо широко известной кишечной, существует еще один вариант метаплазии желез слизистой оболочки желудка, известный как пилорическая или псевдопилорическая метаплазия. Строго говоря, в рамках рутинного морфологического исследования с окрашиванием гистологического препарата гематоксилином и эозином, разницы между пилорической и псевдопилорической метаплазией не существует, поскольку оба варианта представляют собой железы антрального типа. Разница между данными видами метаплазии состоит в их иммуногистохимическом профиле: псевдопилорическая метаплазия, в отличие от пилорической, сохраняет присущую главным клеткам экспрессию [2, 3] пепсиногена-1. С точки зрения Wada et al. эти два вида метаплазии следует рассматривать как поэтапный «метапластический каскад» [3] трансформации железы тела желудка с постепенной утратой присущей ей биологической функции.

Отдельный, представляющий наибольший интерес, вариант метаплазии в теле желудка – метаплазия с экспрессией спазмолитического полипептида – SPEM (Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia), отличающийся, как очевидно из названия, появлением клеточной линии, экспрессирующей полипептид семейства трипсин-подобных, также известного как спазмолитический полипептид (TFF2). Научный интерес обусловлен, прежде всего, свойствами данного белка. Демонстрируя ко-экспрессию с муцином 6 типа (MUC6), в норме он экспрессируется в клетках шеечного отдела желез антрального отдела желудка, единичных клетках донных отделов желез тела желудка, в железах антрального отдела слизистой оболочки желудка. Биологическая роль TFF2 в норме сводится к формированию внутреннего слоя бикарбонатного барьера, посредством связывания с MUC6. В условиях воспаления, однако, TFF2 встраивается в сложный противовоспалительный сигнальный каскад, в том числе усиление клеточной миграции. При остром или хроническом воспалении формируется специфическая клеточная линия, экспрессирующая белок TFF2. Вспомогательными иммуногистохимическими маркерами являются аквапорин-5, CD44v9, и маркеры стволовой клетки-предшественника главной клетки Mist1, Lgr5 (рис.1).

Этиологический фактор появления спектра метаплазий антрального типа широко изучался, начиная с конца XX столетия. Так, в эксперименте на монгольских песчанках неоднократно доказана роль *Helicobacter pylori* в возникновении пилорической/псевдопилорической метаплазии, и более того, получены данные об эволюции ее в кишечную метаплазию с течением времени. Wada et al. наблюдали развитие псевдопилорической и пилорической метаплазии в группе пациентов с верифицированным аутоиммунным гастритом, и подтвердили появление

очагов кишечной метаплазии на периферии участков с пилорической метаплазией. В дальнейшем у части пациентов в этих же локусах развивалась дисплазия эпителия, и реже – аденокарциномы.

SPEM следует дифференцировать с аденомой пилорических желез, которая также может развиваться на фоне аутоиммунного гастрита в теле желудка. Помимо эндоскопической картины, разнится и иммуногистохимический профиль: так, в аденоме пилорических желез отмечается диффузная экспрессия MUC5AC, чего не встречается в SPEM.

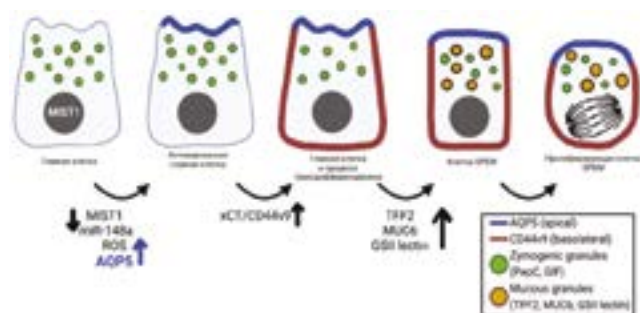


Рис.1. Механизм появления клеток SPEM. Su-Hyung Lee et al. [5]
в модификации автора

Аденому пилорических желез необходимо дифференцировать со спазмолитической полипептид-экспрессирующей метаплазией (SPEM), поскольку имеют совпадающую этиологию и локализацию: оба эти поражения наблюдаются исключительно в теле желудка и связаны с хроническим аутоиммунным гастритом.

Таким образом, метаплазия слизистой оболочки тела желудка с антральным фенотипом рассматривается как вероятный предшественник кишечной метаплазии, и как наиболее ранний предиктор возможного

развития аденокарциномы. Пилорическая/псевдопилорическая метаплазия может развиваться либо в результате хронического патогенного воздействия – чаще всего *Helicobacter pylori* – либо в результате аутоиммунного гастрита, либо в результате острой утраты париетальных клеток.

Список литературы

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / Sung H. [et al.]. // CA: a cancer journal for clinicians. – 2021. – P. 209-249.
2. Goldenring, J. R. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa // J Pathol. – 2018. – № 245. – P. 132–137.
3. Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication / Y. Wada [et al.] // Virchows Arch. – 2020. – № 477. – P. 489–496.
4. Кононов А.В. Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. № 28. С. 91–101.
5. Up-regulation of Aquaporin 5 Defines Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia and Progression to Incomplete Intestinal Metaplasia / Lee S. [et al.]. // Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. – 2022. – P. 199-217.

Сухачева Т.В., Серов Р.А., Маленков Д.А., Бокерия Л.А.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание, вызываемое более чем в 50% случаев мутациями сократительных белков кардиомиоцитов (КМиЦ). Патогенез асимметрической (обструктивной) формы ГКМП включает динамическую обструкцию выводного отдела левого желудочка, вызванную утолщением стенок желудочков и межжелудочковой перегородки (МЖП). Критическое изменение состояния пациентов, требующее хирургической коррекции порока, наступает в очень широком возрастном

диапазоне. Морфологическое исследование биоптатов МЖП, иссеченных во время операции миоэктомии, позволит изучить вклад гипертрофии и гиперплазии КМЦ в развитие ГКМП пациентов разных возрастных групп.

Методы

Проведено исследование морфологии миокарда МЖП (со стороны правого желудочка) пациентов с ГКМП в возрасте от 1,2–17 лет (группа ГКМП_{дети}, n=18) и 18–61 года (группа ГКМП_{взр}, n=80). По данным эхокардиографического обследования сердца в группе ГКМП_{дети} толщина МЖП составила 12–44 (ср. 24 ± 7) мм, ФВ ЛЖ 60–95% ($75 \pm 8\%$), градиент на выводном отделе левого желудочка – 80–194 (ср. 115 ± 31) мм рт.ст. В группе ГКМП_{взр} толщина МЖП составила 12–35 (ср. 24 ± 5) мм, ФВ ЛЖ – 56–91% ($74 \pm 7\%$), градиент в выводном отделе левого желудочка – 15–210 (ср. 94 ± 41) мм рт. ст. Эти параметры не отличались достоверно между двумя группами.

Для морфометрического и электронно-микроскопического исследования образцы миокарда фиксировали в 2,5% растворе глutarового альдегида и 1% параформальдегида, дофиксировали в 1,5% растворе четырехокиси осмия OsO₄, обезвоживали и заливали в аралдит. Выраженность гипертрофии и степени дифференцировки КМЦ МЖП оценивали на светооптическом уровне на полутонких срезах (толщина 1 мкм), окрашенных реактивом Шиффа – йодной кислотой. Для этого на продольных срезах, проходящих через ядро и вставочные диски, измеряли диаметр не менее, чем 50 КМЦ и полуколичественно оценивали в КМЦ зоны саркоплазмы, не заполненные миофибриллами: саркоплазма заполнена миофибриллами (0 баллов); свободные зоны саркоплазмы составляют менее 10% (1 балл); 10–50% (2 балла); более 50% площади среза клетки (3 балла). Изменения ультраструктуры ядер и внутриклеточных органелл оценивали полуколичественно по 3-х-балльной шкале: изменения отсутствуют (0 баллов), присутствуют в единичных КМЦ (1 балл), в 10–50% КМЦ (2 балла).

Для гистологического исследования фрагменты миокарда фиксировали в 4% нейтральном параформальдегиде. Методом иммуногистохимии в КМЦ выявляли гранулы, содержащие предсердный натрийуретический пептид (ANP) и полуколичественно оценивали содержание таких КМЦ в миокарде МЖП: экспрессия ANP отсутствует (0 баллов); присутствует в единичных КМЦ (1 балл); в менее 10% КМЦ (2 балла); в 10–50% КМЦ (3 балла). Кроме того, в КМЦ иммуногистохимически выявляли белок щелевых контактов коннексин43 (Cx43) и определяли относительную протяженность Cx43-содержащих контактов на боковых поверхностях КМЦ по отношению к удвоенной длине КМЦ. В качестве отрицательного контроля использовали иммуногистохимическое окрашивание без инкубации с первичными антителами. Мелкие пролиферативно-активные клетки-предшественники КМЦ выявляли методом двойного иммунофлуоресцентного окрашивания с использованием антител к Ki67 и саркомерному α -актину, вторичных антител, меченных Alexa 488 и Alexa 546, с докраской ядер DAPI, подсчитывали количество меченных клеток на 1 млн КМЦ.

Результаты сопоставляли с данными клиники методом непараметрической статистики с использованием критерия Манн-Уитни и коэффициента Спирмена при $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с данными эхокардиографического обследования пациентов, увеличение средних показателей толщины МЖП было характерно для пациентов обеих групп с ГКМП, и не отличалась между ними (ГКМП_{дети} – 12–44 мм; ГКМП ВЗР – 12–35 мм; критерий Манн-Уитни, $p > 0,05$).

Анализ морфологии миокарда детей с ГКМП показал, что диаметр КМЦ составлял в среднем $18,4 \pm 6,7$ мкм ($5,4$ – $29,4$ мкм) и увеличивался по мере взросления пациентов ($r = 0,61$; $p = 0,007$). Доля КМЦ, саркоплазма которых была в разной степени заполнена миофибриллами, в соответствии с полуколичественной оценкой (0/1/2/3 балла) в группе детей с ГКМП составляла 26/42/29/3. Увеличение длины КМЦ коррелировало с частичным сохранением локализации Cx43-содержащих щелевых контактов на боковых поверхностях КМЦ ($r = 0,66$; $p = 0,003$) и экспрессией ANP в единичных КМЦ миокарда МЖП 44,4% детей ($r = 0,51$; $p = 0,037$), характерных для фенотипа КМЦ с незаконченной дифференцировкой. На ультраструктурном уровне в КМЦ отмечены признаки синтетической активности – наличие цистерн гранулярного эндоплазматического ретикула и скопление свободных рибосом в саркоплазме КМЦ. Кроме того, в интерстиции миокарда МЖП 53% детей с ГКМП обнаружены единичные мелкие Ki67-позитивные клетки-предшественники КМЦ с небольшим слоем цитоплазмы, содержащей саркомерный α -актин. Количество этих клеток варьировало от 6 до 514 (медиана 43) клеток/ млн КМЦ и возрастало по мере взросления детей с ГКМП ($r = 0,60$; $p = 0,02$). Таким образом, увеличение толщины МЖП в группе ГКМП_{дети} обеспечивалась за счет увеличения размеров КМЦ, повышения их синтетической активности на фоне незаконченной дифференцировки. Незначительная доля пролиферирующих клеток-предшественников КМЦ сохранялась в миокарде МЖП.

В группе ГКМП_{взр} диаметр КМЦ составлял в среднем $23,2 \pm 4,9$ мкм (10,5–33,9 мкм), достоверно превышал диаметр КМЦ группы ГКМП_{дети} ($p \leq 0,05$). Максимальная степень гипертрофии КМЦ выявлена у пациентов 18 – 40 лет, с возрастом отмечено уменьшение размеров КМЦ ($r = -0,42$; $p = 0,0006$). Доля КМЦ, саркоплазма которых была в разной степени заполнена миофибриллами, составляла 37/40/20/3, причем доля дифференцированных КМЦ, заполненных миофибриллами снижалась у пациентов старше 40 лет, что свидетельствовало о процессе ремоделирования КМЦ с частичной утратой миофибрилл. Увеличение толщины МЖП у пациентов ГКМП_{взр} не коррелировало с гипертрофией КМЦ МЖП ($p > 0,05$), но было взаимосвязано с частичной утратой миофибрилл в КМЦ ($r = 0,27$; $p = 0,04$), реактивацией синтеза ANP в единичных КМЦ 42,4% пациентов ($r = 0,39$; $p = 0,019$), частичным перемещением Sx43-содержащих щелевых контактов на боковые поверхности КМЦ ($r = 0,43$; $p = 0,01$). В миокарде группы ГКМП_{взр} достоверно реже встречались характерные для группы ГКМП_{дети} ультраструктурные признаки синтетической активности и чаще – признаки деструктивных изменений – скопление вакуолей, миелоноподобных фигур, липидных включений (критерий Манн-Уитни, $p < 0,05$). Ki67-позитивные клетки-предшественники КМЦ обнаружены у 83% пациентов группы ГКМП_{взр} и составляли 3–2262 (медиана 95) клеток/млн КМЦ, количество их превышало соответствующий показатель в группе ГКМП_{дети} (критерий Манн-Уитни, $p < 0,05$) и коррелировало с увеличением гипертрофии КМЦ МЖП ($r = 0,38$; $p = 0,004$). Таким образом, увеличение толщины МЖП пациентов группы ГКМП_{взр} объяснялось гипертрофией КМЦ МЖП в сочетании с признаками декомпенсации, накоплением дистрофических изменений и частичной дедифференцировкой КМЦ, на фоне увеличения пролиферативной активности клеток-предшественников КМЦ.

Заключение

У детей и взрослых пациентов с ГКМП патогенез развития гипертрофии МЖП обусловлен разными причинами. У детей с ГКМП агрессивная форма течения заболевания вызвана сочетанием онтогенетического развития с ускоренным ростом КМЦ, повышенной синтетической активностью КМЦ в сочетании с их незаконченной дифференцировкой; пролиферативная активность клеток-предшественников КМЦ не вносит существенного вклада в гипертрофию МЖП. У взрослых пациентов гипертрофия КМЦ достигает предела компенсаторного роста к 40 годам, в КМЦ выявлены признаки дистрофических изменений и частичной дедифференцировки КМЦ, сохранение сократительной активности миокарда МЖП осуществляется, по-видимому, за счет активизации пролиферации и дифференцировки пула клеток-предшественников КМЦ.

Тодоров С.С., Тодоров С.С. (мл.), Казьмин А.С.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВА ЛИМФОЦИТОВ CD3, CD45 В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ COVID-19

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра патологической анатомии, Ростов-на-Дону

Актуальность проблемы

В 2020 ВОЗ объявила о пандемии особо опасного заболевания COVID-19. Несмотря на значительные продвижения в изучении вопросов этиологии и патогенеза заболевания, описания морфологической картины нет единого мнения на вопросы морфогенеза тканей легких в разные стадии развития заболевания. Вирус, обладая особым свойством – тропностью к рецепторам АПФ-2 поражает большинство тканей и органов, но первыми на его пути становятся легкие, где развиваясь, наносит наиболее ранние и значимые повреждения тканей [1]. Некоторые авторы полагают, что тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, в первые 10 суток, значительную роль играет моноцитарно-макрофагальная гипериммунная реакция [2,3].

В этой связи целью нашего исследования был сравнительный морфологический анализ Т-лимфоцитарной воспалительной реакции в ткани легких при COVID-19 в разные сроки летальных исходов, с помощью компьютерной морфометрии [4].

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили секционные наблюдения 70 умерших пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 с помощью выполненной прижизненной и посмертной ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV2, а также компьютерной томографии легких. Для сравнительной оценки патоморфологических изменений в сосудах при COVID-19 мы выделили несколько временных промежутков от начала заболевания – до 14 суток, 15-21 суток, 22-28 суток. После рутинной проводки фрагменты легких заливались в парафин, изготавливались гистологические срезы толщиной не более 3 мкм с последующей окраской гематоксилином-эозином. Иммуногистохимический этап исследования состоял в определении антител к CD3 (Т-лимфоциты), CD45 (общий лейкоцитарный антиген) фирмы Dako (ready to use) в иммуногистостейнере Bond, оценкой их количественных соотношений с помощью компьютерной морфометрии программы GraphPad Prism 8 с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что в течение первых 14 суток от начала заболевания наблюдается выраженная воспалительная реакция с преобладанием Т-лимфоцитов (CD3) на фоне общего увеличения количества лимфоцитов (CD45). Впоследствии, через 15-21 дней, а затем спустя 22-40 дней количество Т-лимфоцитов (CD3) плавно снижается, в то время как снижение общего количества лимфоцитов (CD45) в данных группах имеет неодинаковый характер снижения, преимущественно за счет более резкого уменьшения их количества на 15-21 день от начала заболевания.

Заключение

В литературе особенности динамики Т-лимфоцитарной клеточной реакции в легких при COVID-19 мало описаны. Анализ собственного секционного материала легких 70 пациентов при COVID-19 с помощью иммуногистохимического исследования и компьютерного анализа выявил определенные закономерности Т-лимфоцитарной клеточной реакции. Отмечено, что в первые 2 недели развития заболевания имеется выраженная лимфоцитарная инфильтрация Т-лимфоцитов (CD3) на фоне общего увеличения количества лимфоцитов (CD45). В последующие сроки развития болезни (более 15 суток) происходит клеточный «провал» CD45 (общего лейкоцитарного антигена) и постепенное уменьшение количества CD3 Т-лимфоцитов. Мы полагаем, что подобные изменения Т-лимфоцитов в поздние сроки COVID-19 указывают на Т-клеточный иммунодефицит за счет истощения резервов иммунокомпетентной системы [5].

Литература

1. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семенова Л.А., Тертычный А.С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Судебная медицина. 2020;6(2):8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
2. Патологическая анатомия коронавирусной инфекции в современных условиях / А.В. Смирнов, А.И. Бисинбекова, Н.В. Григорьева [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 5-11. – EDN ZWUNKY.
3. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 21-37. – DOI 10.17816/clinpract34849. – EDN VQZRAV.
4. Иммуногистохимический профиль мононуклеарного инфильтрата в миокарде пересаженного сердца. Компьютерная морфометрия / А.А. Славинский, А.А. Веревкин, А.С. Сотниченко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27. – № 2. – С. 92-101. – DOI 10.25207/1608-6228-2020-27-2-92-101. – EDN HLRFLJ.
5. Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19 / С.С. Тодоров, В.Ю. Дерибас, А.С. Казьмин [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 54-61. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-54-61. – EDN CZIARH.

Тодоров С.С., Тодоров С.С. (мл.), Казьмин А.С.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ COVID-19 ПНЕВМОНИИ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра патологической анатомии, Ростов-на-Дону

Актуальность проблемы

С момента описания первых клинических, иммунологических, патологоанатомических признаков поражения легких при COVID-19 прошло уже более двух лет. Однако, вопросы патогенеза, морфогенеза легких при COVID-19 сохраняют свою актуальность и по сей день. В зарубежной и отечественной литературе приводятся описания основных макро- и микроскопических изменений в легких при SARS-Cov2 инфекции, акцентируется внимание на особенности развития патологического процесса в разные сроки заболевания.

Одни авторы предлагают выделять две стадии развития патологического процесса – экссудативную, пролиферативную, другие полагают, что следует выделять дополнительно и фибротическую [1-2]. Важными для изучения остаются вопросы морфогенеза пневмонии в разные стадии развития, при этом особое внимание следует уделять основным «мишеням» поражения SARS-Cov2 инфекции – сосудам микроциркуляторного русла. Известно, что возбудитель имеет S-протеин, который крайне чувствителен к АПФ-2 типа клеток различного типа – эндотелиоцитов кровеносных сосудов, альвеолоцитам, кардиомиоцитам, клеткам цилиндрического эпителия желудочно-кишечного тракта. Важным иницирующим моментом в патогенезе развития COVID-19 пневмонии является альтерация эндотелиоцитов кровеносных сосудов, которая может приводить к развитию повышенной сосудистой проницаемости (плазморрагия, геморрагия, некроз, в том числе фибриноидный), нарушению свертывающей системы крови (тромбоз, ДВС-синдром) [3-4].

Какой патологический процесс будет развиваться в кровеносных сосудах легких в динамике развития COVID-19 пневмонии – эндотелиопатия, васкулит, в том числе очаговый или диффузный, с развитием тромбоза или без него, остается открытым.

В этой связи сравнительный морфологический анализ сосудов легких, в том числе микроциркуляторного русла, артерий мелкого калибра, артериол при COVID-19 представляет большой научно-практический интерес.

В этой связи целью нашего исследования был сравнительный морфологический анализ изменений сосудов легких при COVID-19 в разные сроки летальных исходов.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили секционные наблюдения 40 умерших пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 с помощью выполненной прижизненной и посмертной ПЦР-диагностики вируса SARS-Cov2, а также компьютерной томографии легких. Для сравнительной оценки патоморфологических изменений в сосудах при COVID-19 мы выделили несколько временных промежутков от начала заболевания – до 14 суток, 15-21 суток, 22-28 суток. Нами была разработана и использована шкала оценки полуколичественных изменений сосудов микроциркуляторного русла легких слабая (+), умеренная (++), выраженная (+++) с учетом морфологических изменений в сосудах легких. Среди патологических процессов поражений сосудов легких были: стаз эритроцитов, альтерация эндотелиоцитов, тромбоз, нейтрофильная инфильтрация стенок сосудов, фибриноидные изменения (фибриноидное набухание, фибриноидный некроз), гиперплазия эндотелиоцитов, регенерация эндотелиоцитов. После рутинной проводки фрагменты легких заливались в парафин, изготавливались гистологические срезы толщиной не более 3 мкм с последующей окраской гематоксилином-эозином, ШИК-реакцией по Хочкису (PAS), пикрофуксином по Ван-Гизон, метенамином серебра для оценки ретикулиновых волокон.

Результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что в течение первых 14 суток от начала заболевания наибольшие изменения имелись в сосудах микроциркуляторного русла с развитием острых циркуляторных расстройств (стаз, резкое полнокровие). В стенках капилляров, мелких артерий имелись признаки дистрофии (эндотелиоз), некроз отдельных эндотелиоцитов. На 3 неделе заболевания (15-21 сутки) в стенках сосудов микроциркулятор-

ного русла – капиллярах, артериолах, артериях мышечного типа отмечались признаки повышенной сосудистой проницаемости – плазматическое пропитывание, фибриноидное набухание и некроз с нейтрофильной инфильтрацией стенок, формировались фибриновые и смешанные обтурирующие тромбы. Ретикулиновый каркас сосудов артериального, артериолярного типов был на большем протяжении сохранен, базальная мембрана четко контурировалась.

Следует заметить, что в течение третьей недели развития COVID-19 пневмонии в ткани легких имелись признаки выраженной нейтрофильной инфильтрации просветов альвеол с деструкцией межальвеолярных перегородок. Мы полагаем, что подобные морфологические изменения были обусловлены повышенной сосудистой проницаемостью и развитием экстравазкулярной нейтрофильной инфильтрацией легочной ткани.

Через 22-28 дней от начала развития COVID-19 пневмонии в стенках сосудов микроциркуляторного русла имелись явления регенерации, гиперплазии эндотелиоцитов с образованием «подушкообразных» интимальных очагов. Просветы сосудов содержали обтурирующие тромбы – фибриновые, смешанные, без признаков организации. Периваскулярно, в легочной ткани, имелись участки интерстициального фиброза с образованием фиброзных узелков, что указывало на развитие фибротической стадии интерстициальной пневмонии.

Заключение

Поражение кровеносных сосудов в динамике развития COVID-19 пневмонии имеет, на наш взгляд, первостепенное патогенетическое значение в развитии осложнений SARS-Cov2 инфекции. Возникающие в сосудах легких при COVID-19 пневмонии эндотелиопатия с развитием альтеративно-пролиферативных изменений, служит основой развития тромбоза, гиперплазии эндотелиоцитов, что влечет за собой гемодинамические нарушения, с последующим развитием кровоизлияний, геморрагических инфарктов, фиброза ткани легких [5].

Литература

1. Забозлаев Ф. Г., Кравченко Э. В., Галлямова А. Р., Летуновский Н. Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – №2. – С. 21-37.
2. Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // *Архив патологии*. – 2020 – Т. 82. № 5. – С. 5-15.
3. Самсонова М. В., Михалева Л. М., Зайратьянц О. В. [и др.] Патология легких при COVID-19 в Москве // *Архив патологии*. – 2020 – Т. 82. № 4. – С. 32–40.
4. Polak S. B., Van Gool I. C., Cohen D. [et al.] A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. // *Mod Pathol* 2020 Nov;33(11):2128-2138.
5. Тодоров С. С., Дерибас В. Ю., Казьмин А. С. [и др.] Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19 // *Медицинский вестник Юга России*. – 2021 – Т. 12. № 2. – С. 54-61.

Траль Т.Г., Толибова Г.Х.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАВИДАРНОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург.

Актуальность исследования гравидарного эндометрия не вызывает сомнений поскольку 20% клинически подтвержденных беременностей прерывается [Радзинский В.Е. 2019; Траль Т.Г. 2021]. Известно, что у части пациенток причин невынашивания беременности выявить не удастся, а около половины пациенток с невынашиванием беременности не имеют отягощенный гинекологический и соматический анамнез [Ticconi C, 2019; Morita

К, 2019]. Комплексное морфологическое исследование гравидарного эндометрия может быть одним из основных методов верификации патологии исходного эндометрия.

Цель исследования изучить гистологические и иммуногистохимические особенности гравидарного эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы исследования. Гистологическое исследование проведено на образцах 100 абортивного материала на сроке беременности на 5–8 недель, поступивших в отдел патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Основная группа 85 образцов абортивного материала от пациенток с привычным невынашиванием беременности (от 2 и не более 4) и контрольная группа – 15 образцов абортивного материала, после прерывания беременности (хирургическим путем) по желанию женщины на аналогичном сроке и отсутствие хромосомной патологии трофобласта. Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH 7.2), после стандартной гистологической проводки в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica, Германия) заливали в парафин на приборе модульной системы заливки TES 99 (Medite, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах. Для проведения иммуногистохимической реакции использовали одноэтапный протокол с демаскировкой антигена. Иммуногистохимическое исследование оценки рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) проведено во всех 100 образцах в обеих группах. Для оценки использовали антитела к рецепторам эстрогена α (альфа) [клон 1D5] в стандартном разведении 1:35 и рецепторам прогестерона [клон PgR 636] в стандартном разведении 1:50 производства (Dako) Cytomation. Количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов половых гормонов проводили полуколичественным методом Histochemical Score. Обработка статистического материала проводилась в программе SPSSV.23.0.

Результаты исследования. В абортивном материале у пациенток с привычным невынашиванием беременности полноценная гравидарная трансформация эндометрия верифицирована в 71 образцах (83,5%), в 14 образцах (16,5%) – неполноценная гравидарная трансформация. При оценке слоев эндометрия получены данные о полноценной трансформации компактного слоя в 71 образце (100%) с наличием щелевидных желез, тогда как спонгиозный слой с железами звездчатого вида в 64 (90%). В абортивном материале с неполноценной гравидарной перестройкой изменения были выявлены как в компактном, так и в спонгиозном слоях. Строма была представлена незрелыми децидуоцитами. Железы компактного слоя пролиферативного типа встречались в 3 случаях (21,4%), секреторного типа в 4 случаях (28,6%), железы пролиферативного и секреторного типа в 2 образцах (14,3%). Крупные клубки спиральных артерий верифицированы в 74 образцах абортивного материала (87,1%) – 71 образце с полноценной гравидарной перестройкой и 3 образцах при неполноценной гравидарной трансформации. Слабо сформированные (мелкие) клубки спиральных артерий определялись только при неполноценной трансформации эндометрия (11 случаев). Гистологические признаки хромосомной патологии трофобласта (нарушение дифференцировки ворсин, патология васкуляризации стромы ворсин, гидропические изменения стромы ворсин вплоть до формирования гидропических булл, истончение хориального синцития ворсин хориона, очаговая пролиферация хориального синцития, синцитиальные инвагинаты) диагностированы в 40 (47,1%) случаях. Сопоставление результатов гистологического и цитогенетического исследования показали, что в 46 (54,1%) образцах диагностированы хромосомные аномалии трофобласта – трисомии (24 – 52,2%), моносомии (7 – 15,2%), полиплоидии (15 – 32,6%) в 39 случаях хромосомных аномалий трофобласта не выявлено. При иммуногистохимическом исследовании с оценкой экспрессии рецепторного профиля гравидарного эндометрия при привычном невынашивании беременности верифицировано достоверное снижение экспрессии эстрогена в железах ($48,4 \pm 5,2$ – $100,0 \pm 3,2$; $*p < 0,05$) и в стромальном компоненте гравидарного эндометрия по сравнению с контрольной группой ($55,2 \pm 5,4$ – $120,8 \pm 5,1$; $*p < 0,05$). Экспрессия рецепторов прогестерона в железах при привычном невынашивании составила $31,0 \pm 7,1$ в контрольной группе экспрессия отсутствовала, что является физиологической нормой. В стромальном компоненте гравидарного эндометрия экспрессия рецепторов прогестерона статистически значимо не отличалась ($196,8 \pm 4,2$ – $220,0 \pm 8,2$, $p < 0,05$). Оценка экспрессии рецепторного профиля гравидарного эндометрия при наличии хромосомной патологии трофобласта и без таковой не выявила достоверных отличий.

Заключение. Результаты исследования выявили полноценную гравидарную трансформацию эндометрия при привычном невынашивании беременности в большинстве случаев (83,5%), при этом хромосомные аномалии трофобласта диагностированы в 54,1% случаев. Полученные данные позволяют полагать, что хромосомная патология трофобласта не имеет решающего влияния на гравидарную трансформацию эндометрия. Несмотря на полноценную трансформацию эндометрия, при привычном невынашивании беременности методом иммуногистохимического исследования верифицировано снижение экспрессии эстрогена и наличие экспрессии прогестерона в железах компактного слоя эндометрия. Нарушение рецепторного профиля гравидарного эндометрия

в абортном материале отражает неблагоприятное исходное состояние эндометрия и может иметь значение в прерывании беременности.

Литература

1. Неразвивающаяся беременность / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 184 с.
2. Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения // Клиническая морфология. 2021. №10(5). С.40–49.
3. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, Piccione E, Fazleabas A. Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 26; 20 (21): 5332.
4. Morita K, Ono Y, Takeshita T, et al. Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan. *J Obstet and Gynaecol Res*. 2019; 45: 1997–2006.

Траль Т.Г., Толибова Г.Х.

МОРФОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНЫХ ЦИКЛАХ ЭКО

ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

Одним из наиболее дискуссионных вопросов репродуктивной медицины в течение последних десятилетий является хронический эндометрит. Частота встречаемости данной патологии при бесплодии, невынашивании беременности и неэффективных циклах ЭКО колеблется в широких пределах, достигая 80% [Михалева Л.М. и др. 2017; Казачков Е.Л. и др., 2019, Pirtea P. et al., 2021, Espinos J.J. et al., 2021]. Известно, что наличие воспалительного процесса в полости матки оказывает негативное влияние на основные патогенетические звенья морфогенеза секреторной и гравидарной трансформации эндометрия [Толибова Г.Х. и др., 2016]. В тоже время, несмотря на высокую актуальность проблемы, диагностические критерии и вопросы тактики ведения и прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом остаются предметом научного изучения и практических разработок.

Целью исследования является изучение морфогенеза хронического эндометрита у пациенток с неэффективными циклами ЭКО.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 58 биоптатов эндометрия с верифицированным хроническим эндометритом, поступивших в отдел патоморфологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» от пациенток с неэффективными циклами ЭКО, которые проходили комплекс стандартных клинических и лабораторных исследований. Гистологическое исследование проводили классическим методом. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH 7.2), после стандартной гистологической проводки в гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica, Германия) заливали в парафин на приборе модульной системы заливки TES 99 (Meditex, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия) и окрашивали их гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). Исследование проводили на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 400$. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах. Для проведения иммуногистохимической реакции использовали одноэтапный протокол с демаскировкой антигена. Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию рецепторов ER, PR, провоспалительных маркеров (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+) согласно протоколу производителя (Dako Cytomation). Оценку экспрессии ER и PR проводили полуколичественным методом H-Score, провоспалительных маркеров – методом подсчета количества иммунопозитивных клеток в поле зрения (не менее 10 полей).

Результаты исследования. Средний возраст пациенток составил $32,1 \pm 0,30$ года. Анамнестические данные показали, что возраст менархе, длительность менструального цикла и его продолжительность соответствовали нормам начала и становления полового развития. У пациенток с хроническим эндометритом и неэффективными циклами ЭКО (не более 3) в анамнезе были роды у 5 (8,6%), искусственное прерывание беременности

у 32 (55,2%), неразвивающаяся беременность у 4 (6,9%) пациенток. Из сопутствующих гинекологических заболеваний преобладали доброкачественные заболевания шейки матки – у 41 (70,7%), урогенитальная инфекция у 35 (60,3%) обследованных, полипы эндометрия и/или цервикального канала у 13 (22,4%) и хронический сальпингоофарит в 19 (32,7%) пациенток.

Результаты гистологического исследования биоптатов эндометрия показали, что эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции только у 26 (44,8%) пациенток. У 13 (22,4%) обследованных верифицирована гиперплазия эндометрия без атипии, поздняя стадия фазы пролиферации и слабо выраженная ранняя стадия фазы секреции в 3 биоптатах (5,2%), ранняя стадия фазы секреции в 9 случаях (13,8%), 7 случаях (10,4%) верифицирован диссоциированный тип развития эндометрия. Комбинация гистологических признаков хронического эндометрита (моноклеулярная инфильтрация, фибропластические изменения и фиброз стромы, склероз сосудов) верифицированы во всех случаях. При оценке провоспалительных маркеров (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+) иммуногистохимическим методом выраженный хронический эндометрит с 5-кратным увеличением маркеров верифицирован у 30 (51,7%) пациенток, умеренно выраженный хронический эндометрит с 3-кратным увеличением провоспалительных маркеров у 25 (43,1%) и только у 3 (5,2%) пациенток отмечался слабо выраженный хронический эндометрит с 2-кратным увеличением числа клеток. Оценка рецепторного профиля эндометрия показала, что независимо от трансформации эндометрия отмечается неравномерное распределение и мультифокальное снижение экспрессии эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте (менее 70 баллов).

Заключение. Комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия от пациенток с неэффективными циклами ЭКО и хроническим эндометритом разной степени выраженности характеризуется снижением экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в стромальном компоненте эндометрия, что свидетельствует о негативном влиянии хронического эндометрита не только на полноценную циклическую трансформацию эндометрия, но и на наступление беременности.

Литература

1. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А. и др. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. Архив патологии. 2017. № 79(6). С. 22-29.
2. Казачков Е. Л., Воропаева Е. Е., Казачкова Э. А. и др. Морфологическая характеристика эндометрия у пациенток с миомой матки и хроническим эндометритом при бесплодии // Архив патологии. 2019. № 6. С. 41-48
3. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R. et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. Fertil. Steril. 2021; 115 (3): 546-60.
4. Espinos J.J., Fabregues F., Fontes J. et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. Reprod. Biomed. Online. 2021; 42(5): 939-51
5. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования. учебное пособие для врачей / Санкт-Петербург, 2016. 44 с.

Тураева М.Б.^{1,2}, Омарова Ж.Р.^{1,3}, Кручини К.С.³,
Борисов А.В.¹, Голубев С.С.¹

ДВОЙНАЯ ПЕРВИЧНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ЖЕЛУДКА: ЛИМФОМА И АДЕНОКАРЦИНОМА

¹ Laboratoires De Genie (Москва),

² ГБУЗ МKNЦ им. А.С.Логинова (Москва),

³ ФGAOU BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)

Желудочно-кишечный тракт является наиболее частым органом для экстранодального поражения лимфомы. Однако сосуществование аденокарциномы пищеварительной системы и лимфомы встречается крайне редко.

Среди экстранодальных лимфопролиферативных заболеваний большинство первичных лимфом пищеварительного тракта имеют В-клеточное происхождение, а происхождение Т-клеточного фенотипа составляют лишь

несколько процентов, и имеется лишь ограниченное количество клинических отчетов. Ранее считалось, что большинство первичных Т-клеточных лимфом пищеварительного тракта (PGITL) возникают в тонком кишечнике, а первичная Т-клеточная лимфома желудка (PGTL) считалась чрезвычайно редким заболеванием (1-3).

Клинический случай синхронного поражения желудка аденокарциномой и первичной Т-клеточной лимфомой.

Пациент мужского пола (63лет) с жалобами на дискомфорт, периодически проявляющие боли в верхней части живота (эпигастрии) и потерю веса обратился к гастроэнтерологу в амбулаторное звено. Пациенту были назначены лабораторно-инструментальные исследования.

Результаты лабораторных исследований в пределах референсных значений.

При проведении фиброгастроуденоскопии было выявлено гиперемированное полиповидное образование больших размеров средней трети желудка с микрофокусами поверхностного изъязвления и последующим взятием биопсии из этой зоны. Биоптат был направлен в Laboratoires De Genie с подозрением на карциному желудка. При гистологическом исследовании диагностического материала был выставлен диагноз аденокарцинома с перифокальной воспалительной инфильтрацией, представленной лимфоцитами, эозинофилами, сегментоядерными нейтрофилами. На основании результатов биопсии пациенту была проведена резекция желудка по Бильрот 2.

При макроскопическом исследовании в желудке в 2,5 см от проксимального края резекции и 7 см от дистального, по малой кривизне определялось экзофитное опухолевое образование серо-синюшного цвета размерами 3х2х1см с фокусом поверхностного изъязвления. Серозная оболочка в проекции опухоли визуально была не изменена. В жировой клетчатке большой кривизны определялись 14 лимфатических узлов диаметром по 0,2 см, серо-розового цвета.

При гистологическом исследовании опухолевидное образование было представлено низкодифференцированной аденокарциномой, интестинального типа с инвазией в мышечную пластинку слизистой оболочки, без прорастания мышечного слоя (T1b). Перитуморально определялся диффузный лимфоидный инфильтрат из клеток средних размеров, с единичными фигурами митозов, с распространением последних в мышечный слой стенки желудка. Было заподозрено лимфополиферативное заболевание, в связи с чем было выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ). По результатам которого атипичные клетки экспрессировали CD3, CD5, экспрессия к остальным Т и В клеточным маркерам была отрицательной, также клетки опухоли были негативные к CD30, ALK-1.

По результатам биопсийного и иммуногистохимического исследований было выдано патологоанатомическое заключение:

1. Местно распространяющаяся аденокарцинома желудка (high grade), интерстициальный тип, без признаков нейроэндокринной дифференцировки pT1bN0(0/14)

2. Первичная Т-клеточная лимфома желудка ICD-O code 9717/3 (NOS).

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition) // IARC: Lyon. 2017.
2. Amedei, A., Della Bella, C., Silvestri, E et al. T cells in gastric cancer: friends or foes. // Clinical & developmental immunology. 2012; 690571.
3. Ezzati, M., Henley, S. J., Lopez, A. D. et al. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. // International journal of cancer. 2005; 116(6): 963–971.

Урузбаев Р.М., Бычков В.Г.

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ

ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень
ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»,
Патологоанатомическое бюро, Тюмень

Описторхоз человека – паразитарное заболевание, вызываемое трематодой *Opisthorchis felinus* (Rivolta, 1884), является социально значимым гельминтозом в России и других странах. Суперинвазионный описторхоз (СО) является заболеванием, затрагивающим многие системы организма, что приводит к снижению активности и потенциала жизни пациентов [1]. На территории России располагается самый обширный и интенсивный в мире очаг описторхоза – Обь–Иртышский бассейн, охватывающий несколько субъектов РФ и северные области Республики Казахстан.

Печень и поджелудочная железа являются эконизмами, где длительное время вегетируют паразиты; при суперинвазионном описторхозе их обнаруживают в поджелудочной железе в 30,2%–37,4% случаев. Вследствие рефлюкса содержимого 12-перстной кишки личинки паразитов в условиях дуоденальной гипертензии чаще проникают в протоковую систему поджелудочной железы, увеличивая этот показатель до 48,1%, и усиливают изменения структуры органа [2,3]. При исследовании поджелудочной железы при суперинвазионной форме описторхоза выявляются склеротические изменения головки и тела органа; данных о динамике пролиферативных реакций в железе с рассмотрением нескольких дифферонов в литературе не представлено [4].

Цель работы – выявить дифференцировку региональных стволовых клеток и пролиферативные процессы поджелудочной железы при суперинвазионном описторхозе.

Материалы и методы. Исследование поджелудочной железы проведено на 50 секционных наблюдениях. Материал собран из прозектур медицинских учреждений, расположенных на территории гиперэндемического очага. Сформированы следующие группы: I группа – в анамнезе суперинвазионный описторхоз, длительность инвазии более 10 лет ($n=40$); II группа – контрольная – лица, умершие от случайных причин ($n=10$). Образцы ткани железы отбирали из головки, тела и, преимущественно, хвостовой части, т.к. в этом отделе наблюдается большее количество инсулярных островков. После стандартных гистологических манипуляций срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван–Гизону, проводили иммуногистохимическое исследование. Статистическую обработку материала и расчеты показателей проводили с использованием статистического пакета программ Statistica для Windows v.10 и SPSS v.21.

Результаты. Во всех наблюдениях в головке железы отмечалась картина индуративного панкреатита с обширными разрастаниями собственно соединительной ткани. Склеротические изменения занимали большие поля, среди которых можно наблюдать скопление эндокринных клеток и мелких трубчатых структур. В протоках обнаруживаются паразиты, пролиферация эпителия слизистой и скопления прогениторных клеток.

Наименее измененной частью поджелудочной железы при СО является хвостовая часть. В пролиферативный процесс активно включается экзокринный дифферон, что свидетельствует экспрессия СК 7, 18, 19. Пролиферативная активность выстилки протоков наиболее выражена в головке и теле железы (14,0% и 12,0% соответственно), менее выражена в хвосте (8,0%).

Наблюдались гиперплазированные островки Лангерганса (ГОЛ), которые имели округлую форму, увеличены в размерах: площадь этих образований составила $362,14 \pm 28,74$ мкм², что достоверно выше в сравнении с обычными островками Лангерганса ($p < 0,05$). ГОЛ расположены достаточно равномерно $3,21 \pm 2,01$ в 10 полях зрения. Вокруг гиперплазированных островков определялась сформированная капсула, которая при окраске по Ван–Гизону имела ярко–красный цвет, что свидетельствует о зрелости данной структуры. В этих островках определяется экспрессия хромогранина А, что подтверждает нейроэндокринную природу данных структур, а также наблюдается экспрессия глюкагона, но в большей степени инсулина ($p \leq 0,05$); α -клетки (глюкагонсодержащие) обнаруживались как на периферии островков, так и в центральной части, вблизи от капилляров. Важно отметить, что в гиперплазированных островках Лангерганса наблюдается экспрессия маркера CD–117, что свидетельствует о наличии стволовых клеток в предрасполагающих островках. Индекс пролиферативной активности в ГОЛ составлял до 3%.

В поджелудочной железе с суперинвазионным описторхозом, наряду с гиперплазированными островками Лангерганса, наблюдались увеличенные на 45,7% островки (площадь – $651,01 \pm 46,17$ мкм²), которые располагались достаточно хаотично, местами определялась их скученность до $2,45 \pm 1,05$ в 1 поле зрения, в некоторых островках капсула полностью отсутствовала, в части определялся нежный соединительнотканый каркас с небольшим количеством фибробластов. В данных структурах определялась экспрессия маркера хромогранин А, а также экспрессия рецепторов гена глюкагона и инсулина. Выявлялась умеренная экспрессия маркера C-kit, что позволяет сделать вывод о том, что это не гиперплазированный островок, а именно новообразованный. Кроме этого, вокруг данных структур формировались сосуды, которые давали экспрессию маркера CD31, индекс пролиферативной активности составляет до 11,0%, т.е. формирование новообразованных сосудов происходит из прогениторных клеток путем васкулогенеза. В результате наблюдается сформированный экзокринный аппарат и образующийся *de novo* из стволовых клеток под действием секрета (гранулина) *Opisthorchis felinus*. Новообразованные скопления эндокриноцитов мы назвали островками Каннаями.

Заключение. Проведенное исследование выявило 3 гистологических типа эндокринных образований поджелудочной железы: островки Лангерганса обычного строения, гиперплазированные островки и новообразованные островки Каннаями. Последний вариант является результатом инициации и дифференцировки стволовых клеток поджелудочной железы при воздействии секрета *Opisthorchis felinus*. Все новообразованные островки содержат аналогичные клетки, обладающие идентичными свойствами элементов островков Лангерганса.

Литература

1. Gouveia M.J. Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model // *Carcinogenesis*. 2017. 38(9). P.929-937.
2. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П. Секретом марицы печеночного сосальщика *Opisthorchis felinus* // *Паразитология*. 2014. 48(3). С.169–184.
3. Traverso A. A large outbreak of *Opisthorchis felinus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012. 31(6). P.1089–1093.
4. Pozio E. *Opisthorchis felinus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union // *Acta Trop.* 2013. 126(1). P.54-62.

Уфимцева Е.Г.¹, Еремеева Н.И.²

СТЕНКА ТУБЕРКУЛЕМ КАК ОЧАГ СОХРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ *Mycobacterium tuberculosis* В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

¹ НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск

² Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

Туберкулез (ТБ) – заболевание, вызываемое инфекцией бактерии *M. tuberculosis (Mtb)* с образованием широкого спектра патологических ТБ очагов в легких у одного пациента [1-3]. Взаимодействие хозяина и патогена определяет исход ТБ заболевания, однако их взаимоотношения плохо изучены в рамках отдельных ТБ очагов на разных стадиях развития в легких пациентов, больных ТБ [1-3]. Очаги ТБ заболевания в легких пациентов включают сложноорганизованные структуры, известные как гранулемы, туберкулемы и каверны [1-4], и локальное или обширное ремоделирование тканей, известное как фиброз [4]. Целью работы стало исследование механизмов взаимоотношений *Mtb* с альвеолярными макрофагами как клетками – хозяевами инфекции в разных ТБ очагах

(туберкулемах и тканях, удаленных от макро-ТБ очагов) из легких одних и тех же пациентов – и сравнение полученных данных о зараженности клеток человека с анализом провоспалительной и микробицидной активности альвеолярных макрофагов в этих районах ТБ поражения.

На первичных культурах альвеолярных макрофагов, полученных по разработанной нами методике [5], и гистологических срезах тканей различных ТБ очагов (стенки туберкулем и ткани, удаленные от туберкулем) из резецированных отделов легких пациентов, больных ТБ, с использованием методов иммунофлуоресцентного и цитохимического окрашивания, световой и конфокальной микроскопии проанализировали зараженность клеток микобактериями, присутствие патоген-ассоциированных паттернов на клеточной стенке *Mtb*, таких как факторы вирулентности гликолипид липоарабиноманнан LAM, секреторный белок ESAT-6 и гликопротеин Ag38, рецепторов их распознавания на плазматической мембране альвеолярных макрофагов, таких как CD14, TLR-2, CD11b, факторов транскрипции при развитии гипоксии HIF-1 α и HIF-2 α и активации иммунного ответа NF- κ B p50 и p65, провоспалительных ферментов стимулирования микробицидного ответа, таких как синтаза оксида азота (iNOS) и циклооксигеназа 2 (COX-2), биосинтез активных форм кислорода (АФК) и продукцию липидов.

Хотя количество альвеолярных макрофагов с *Mtb* значительно варьировало между разными ТБ очагами и разными пациентами, однако для всех исследованных пациентов обнаружили значительно большее количество альвеолярных макрофагов с *Mtb* в культурах клеток, полученных из стенок туберкулем, по сравнению с тканями легких, удаленными от туберкулем. Также большее число альвеолярных макрофагов содержало от двух или более *Mtb* в колониях, в том числе с морфологией корда – аналога бактериальных биопленок, в культурах клеток, полученных из стенок туберкулем для всех исследованных пациентов. Выявленная единая тенденция повышенной зараженности *Mtb* альвеолярных макрофагов из стенок туберкулем, но не из тканей легких, удаленных от этих образований, у одних и тех же пациентов не зависела ни от характеристик *Mtb* по мутациям устойчивости к антибиотикам, ни от проведенных длительных курсов интенсивной противотуберкулезной терапии различными наборами антибиотиков перед операцией.

Повышенная экспрессия паттерн-распознающих рецепторов CD14, CD11b и TLR-2 на плазматической мембране альвеолярных макрофагов, субъединиц p50 и p65 фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего интенсивность врожденного иммунного ответа и провоспалительных процессов при туберкулезе легких, продукция ферментов iNOS и COX-2, отвечающих за синтез микробицидного оксида азота (NO) и простагландина E2, соответственно, образование АФК для антимикробного действия миелоидных клеток характеризовала в основном альвеолярные макрофаги в культурах клеток и на гистологических срезах тканей, полученных из ТБ очагов, удаленных от туберкулем.

Таким образом, сравнение зараженности *Mtb* альвеолярных макрофагов в стенках туберкулем и в тканях легких, удаленных от туберкулем, с одновременным анализом активационного и бактерицидного статусов альвеолярных макрофагов и других подтипов клеток в этих патологически измененных районах легких пациентов, больных ТБ, показало, что стенки туберкулем, характеризующиеся недостаточным воспалением и избыточным фиброзом, являются одной из основных ниш выживания и репликации *Mtb* в альвеолярных макрофагах в легких исследованных пациентов. Выявление факторов, участвующих в контроле инфекции *Mtb* и развитии туберкулезной патологии в легких пациентов имеет решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий и препаратов для эффективного лечения туберкулезного заболевания.

Литература

1. Torrelles J.B., Schlesinger L.S. Integrating lung physiology, immunology and tuberculosis // Trends Microbiol. 2017; 25:688–697.
2. Фтизиатрия. Национальное руководство. Под ред. М.И. Перельмана. М.: ГЭОТАР-Медиа 2007: 512 с.
3. Ravimohan S., Kornfeld H., Weissman D. et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology // Eur. Respir. Rev. 2018; 27(147):170077.
4. Lenaerts A., Barry III C.E., Dartois V. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses // Immunol. Rev. 2015; 264:288–307.
5. Ufimtseva E., Eremeeva N., Petrunina E. et al. Ex vivo expansion of alveolar macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* from the resected lungs of patients with pulmonary tuberculosis // PLoS ONE 2018; 13:e0191918.

Уфимцева Е.Г.¹, Антипова Е.Н.¹, Гилева М.С.², Гуляева Л.Ф.³

EX VIVO ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ИММУННЫХ ЧЕКПОЙНТОВ И ДРУГИХ МАРКЕРОВ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ И КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КАРЦИНОМ ЧЕЛОВЕКА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск

² ИМПЗ Новосибирский государственный университет, Новосибирск

³ НИИМББ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск

Повышение эффективности терапии злокачественных солидных опухолей человека и снижение вероятности их рецидива требует не только выбора оптимальных индивидуальных для каждого пациента схем лечения, но и разработки комбинированных подходов, направленных как на уничтожение опухолевых клеток, так и на противоопухолевое программирование клеток микроокружения, где основную регуляторную роль играют иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и дендритные клетки [1, 2]. Революционной идеей в онкологии стало привлечение в терапевтический арсенал способов и средств иммунологического воздействия, прежде всего модуляторов активности иммунологического надзора через контрольные точки иммунного ответа (иммунные чекпойнты) – ингибиторов CTLA-4 (ипилиумаб), PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб) и PD-L1 (атезолизумаб). Данные препараты, не воздействуя напрямую на опухолевую клетку, отключают ингибирующий сигнал в иммунологическом надзоре опухоли через блокирование иммунных чекпойнтов, тем самым активируя цитотоксические Т-лимфоциты, что приводит к реактивации противоопухолевого иммунного ответа и элиминации/остановке пролиферации злокачественных клеток [1-3]. Иммунные чекпойнты экспрессируются не только на клетках иммунного ответа, где регулируют его активацию и препятствуют запуску аутоиммунных процессов, но и на опухолевых клетках, прямо участвуя в ингибировании активации опухоль-специфических лимфоцитов [4]. Целью пилотного исследования является разработка *ex vivo* метода послеоперационного анализа экспрессии иммунных чекпойнтов и других маркеров как на раковых клетках, так и на клетках опухолевого микроокружения, прежде всего макрофагах и лимфоцитах, выделенных из карцином пациентов различной органной локализации.

В мазках и первичных культурах клеток, полученных по разработанной ранее методике [5] из удаленных в ходе оперативного вмешательства злокачественных солидных опухолей пациентов с диагнозом рак яичников, почки, прямой кишки, легкого, оценили экспрессию иммунных чекпойнтов: рецептора – белка программируемой гибели клеток 1 (programming death, PD-1, CD279, Abcam, England, ab237728, 1:50) и его лиганда PD-L1 (CD274, B7-H1, Abcam, England, ab210931, 1:100), – и иммунных маркеров, таких как рецептор макрофагов CD14 (Spring Bioscience, USA, M492, 1:100), провоспалительные цитокин интерферон γ (IFN γ , Thermo Fisher Scientific, USA, 25718, 1:50) и фермент синтаза оксида азота (iNOS, Spring Bioscience, USA, E374, 1:100), с помощью методов гистохимического, иммунохимического и иммунофлуоресцентного окрашивания с использованием светового микроскопа Axioskop 2plus (Zeiss) и конфокального лазерного микроскопа LSM-780 (Zeiss) Центра коллективного пользования по микроскопическим исследованиям ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

В результате на исследованных препаратах обнаружили одиночные и в небольших скоплениях раковые клетки и иммунные клетки: макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты, которые располагались как одиночно, так и в скоплениях опухолевых клеток в непосредственном взаимодействии с ними. Клеточный состав и относительное количество клеток иммунного инфильтрата различались не только для опухолей разной локализации, но и между пациентами с одной и той же нозологической формой опухоли. Также выявили гетерогенность в экспрессии изученных маркеров между исследованными образцами опухолей пациентов. Как правило, только CD14-положительные макрофаги из микроокружения исследованных опухолей экспрессировали одновременно как рецептор PD-1, так и лиганд PD-L1 контрольных точек иммунного ответа. Часть раковых клеток из некоторых образцов опухолей экспрессировала PD-L1, но не PD-1 молекулы. Для опухоль-ассоциированных лимфоцитов из некоторых исследованных образцов опухолей также выявили экспрессию только PD-L1 лиганда. Примечательно, что для одного из образцов колоректального рака, как и для образца рака яичников не обнаружили ни опухолевых клеток, ни опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов с экспрессией PD-L1 и PD-1 молекул, тогда как макрофаги этих опухолей характеризовались экспрессией обоих маркеров. Нейтрофилов с экспрессией иммунных

чекпойнтов не выявили ни на одном изученном препарате. Однако нейтрофилы, как и макрофаги из всех исследованных образцов опухолей экспрессировали большое количество провоспалительных IFN γ и iNOS, указывая на возможность поддержания ими провоспалительного микроокружения опухолевых клеток.

Таким образом, использование *ex vivo* метода позволило не только охарактеризовать состав и относительное количество иммунокомпетентных клеток в опухолевом микроокружении, но и оценить экспрессию различных маркеров, в том числе контрольных точек иммунного ответа, как на опухолевых, так и на опухоль-инфильтрующих иммунных клетках из карцином человека различной органной локализации. *Ex vivo* метод анализа раковых клеток и клеток опухолевого микроокружения может стать дополнением к стандартному гистологическому анализу опухолевой ткани у прооперированных пациентов для ускоренной характеристики клеточных маркеров и самих клеток из общего объема исследуемого образца.

Благодарим хирургов за предоставленный операционный материал для проведения пилотного исследования. Благодарим сотрудников Центра коллективного пользования по микроскопическим исследованиям ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН к.б.н. С.И. Байбородин и Т.Е. Алешину за помощь в работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00065 «Поиск новых мишеней для диагностики и терапии плоскоклеточного рака легких»).

Литература

1. Стахеева М.Н., Кжышковска Ю.Г., Булдаков М.А., и др. Механизмы вовлечения иммунной системы в реализацию противоопухолевых эффектов цитостатического лечения // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С.546-555.
2. Зибилов Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // Онкология. 2018. № 2. С.67-71.
3. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., и др. Иммуноterapia опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17. № 5. С.395-406.
4. Артамонова Е.В. Иммуноterapia НМРЛ – правильное лечение правильному пациенту // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65. №1. С.27-41.
5. Уфимцева Е.Г., Еремеева Н.И., Кравченко М.А., и др. Способ получения *ex vivo* культур альвеолярных макрофагов из операционного материала больных туберкулезом легких и способ оценки вирулентности *Mycobacterium tuberculosis* с использованием полученных *ex vivo* культур альвеолярных макрофагов // Патент РФ на изобретение № 2593725 (от 14 июля 2016 г.). 2016. Бюл. № 22. С.1-30.

Фаттахов А.Р., Барина И.В., Годовалова О.С.,
Будыкина Т.С., Кардава И.В.

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЗПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) после эксцизии плоскоклеточного интразпителиального поражения шейки матки высокой степени тяжести (HSIL) может быть обусловлена остаточными поражениями, повышающими риск рецидива заболевания [1]. Рецидивы HSIL, возникающие у 15,91% пациенток в сроки от 4 до 27 месяцев, чаще наблюдаются при распространении поражения на крипты эндоцервикса, ВПЧ-позитивной жидкостной цитологии, кроме того, риск рецидивов увеличивается с возрастом женщины, особенно в постменопаузе [2]. У пациенток 17-22 лет с морфологическими признаками HSIL/CIN II и/или CIN III наибольшая глубина крипт составляла 4,5 мм, наименьшая – 0,1 мм, в среднем 2,148 мм [3].

Мы исследовали рецидивы HSIL у 4 пациенток МОНИИАГ с продолжительностью наблюдения от 2 месяцев до 7 лет. Первоначальный диагноз HSIL был выставлен по результатам цитологического исследования с последующей биопсией шейки матки (3 наблюдения) и конизацией (1 наблюдение) с гистологическим исследованием по месту жительства. Двум из них, 29 и 35 лет, в МОНИИАГ проведены по 2 конизации шейки матки, а еще двум

после конизации выполнены экстирпация матки с маточными трубами (44-летней пациентке после 2 конизаций) и робот-ассистированная пангистерэктомия (52-летней пациентке после одной конизации).

Поводом для повторной конизации и удаления матки с шейкой явилось наличие патологических изменений плоского эпителия в краях эксцизии – структурных особенностей HSIL в эндоцервикальном крае конуса. Повторные конизации были выполнены через 1,5 и 5,5 месяцев после предшествующей. Радикальные операции проведены пациенткам пременопаузального возраста через 2 недели и 2,5 месяца после конизации.

Прижизненное патологоанатомическое исследование выполнено при динамическом наблюдении и лечении пациенток в объеме биоптата шейки матки, 6 конусов, матки с трубами и матки с придатками. Макроскопически операционный материал первой и повторной конизаций отличался размерами и количеством присланных фрагментов шейки матки лишь у одной пациентки: при первой конизации был иссечен единичный мелкий участок диаметром 1 см и толщиной 0,3 см, при повторной – 2 фрагмента диаметром 1-3 см, толщиной 0,6 см. У остальных пациенток и при первой, и при повторной конизации иссекались по 2-3 фрагмента диаметром 2,5-4 см и толщиной 0,5-1,0 см.

В первичных конусах максимальная глубина эндоцервикальных крипт составила 5 мм, максимальная глубина распространения HSIL в крипах – 2,5 мм, максимальное количество крипт в конусах – 32, вовлеченных в патологический процесс – 13. В повторных конусах максимальная глубина эндоцервикальных крипт составила 3,3 мм, максимальная глубина распространения HSIL – 1,5 мм, максимальное количество крипт в конусах – 78, вовлеченных в патологический процесс – 5.

Шейки матки после конизации, удаленные вместе с телом матки, имели размеры 4х3 см (2 конизации в анамнезе) и 2,5х4 см (1 конизация в анамнезе). Максимальная протяженность HSIL в поверхностном эпителии составила 6,1 мм, максимальная глубина эндоцервикальных крипт – 7 мм, максимальное количество крипт – 108, количество крипт, вовлеченных в патологический процесс – 13, на глубину 2,4 мм. У пациентки, перенесшей 2 конизации, мы не обнаружили распространения HSIL в крипты эндоцервикса в удаленной шейке, а количество крипт было минимальным – 38.

ВПЧ-тестирование методом ПЦР, выполненное двум пациенткам, с генотипированием и определением вирусной нагрузки, выявило наличие генотипа высокого канцерогенного риска (ВКР) – ВПЧ 16 с клинически значимыми и повышенными величинами – 6,33 lg и 5,3 lg (ВПЧ на 10^5 клеток человека).

Инициированное нами клинко-морфологическое исследование направлено на установление причин персистенции плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени тяжести на протяжении нескольких лет, несмотря на выполненное органосохраняющее оперативное вмешательство – конизацию, нередко повторную, а в части наблюдений – и экстирпацию матки с шейкой, в которой мы также обнаружили HSIL.

Первые результаты, полученные нами при морфометрии удаленных конусов, как правило, технически фрагментированных вследствие деформации шейки, свидетельствуют о необходимости иссечения достаточных по протяженности и объему зоны трансформации и крипт эндоцервикса. Максимальная глубина последних в конусах 5 мм, а в удаленной с телом шейке может достигать 7 мм. HSIL может распространяться по крипте вглубь на 2,5 мм, в том числе и в шейке после ее конизации. Большее значение имеет количество крипт в удаленном конусе, вовлеченное в HSIL, весьма значительное – до 13, при повторной конизации – 5. Однако в удаленной с телом шейке после ее конизации мы также обнаружили HSIL в многочисленных крипах и на значительном протяжении в поверхностном эпителии. Предполагаем, что в персистенции плоскоклеточного интраэпителиального поражения в представленных наблюдениях имеют значение не только оставшиеся, не иссеченные участки HSIL в краях и в крипах, но и генотипы ВПЧ ВКР с высокой вирусной нагрузкой, а также и состояние популяции иммунокомпетентных клеток субэпителиальной стромы, способных блокировать репликацию вируса.

Литература

1. Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). // J Clin Virol. 2004 Dec;31(4):270-4. doi: 10.1016/j.jcv.2004.05.012. PMID: 15494268.
2. Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. // Medicine (Baltimore). 2018 Oct;97(41):e12792. doi: 10.1097/MD.00000000000012792. PMID: 30313104; PMCID: PMC6203583.
3. Okazaki C, Focchi GR, Taha NS, Almeida PQ, Schmidt MA, Speck NM, Ribalta JC. Depth of glandular crypts and its involvement in squamous intraepithelial cervical neoplasia submitted to large loop excision of transformation zone (LLETZ). // Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(1):48-50. PMID: 23590000.

Федорина Т.А., Слатова Л.Н., Юнусова Ю.Р.

НОВЫЕ ФОРМЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ЗНАНИЯ И МЕСТО ПАТОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Мировые тенденции развития высшего медицинского образования в современном мире определяются наличием некоторых общих характеристик образовательных программ медицинских школ мировых университетов, связанных, прежде всего, с их быстрой адаптацией к меняющимся социальным условиям и запросам общества, экспоненциальному приросту научных знаний и к так называемым «вызовам времени». Наиболее выраженные общие черты и тенденции в современном образовательном пространстве – ориентация разрабатываемых программ на получение практических навыков, в том числе в новых областях медицинских знаний, проникновение в сферу медицинских компетенций IT-технологий, чему и подчиняются выбираемые педагогические технологии [1,2]. Данные общие черты высшего образования в мировой практике, безусловно, должны учитываться и в российской высшей медицинской школе, известной своей опорой на фундаментальное медико-биологическое образование, принцип клиницизма.

Нельзя не замечать проблемы в образовательной сфере: понижение качества образования, дефицит прорывных образовательных технологий, ограничения дифференцировки и индивидуальности в подготовке кадров при расширяющемся спектре профилей специалистов на рынке труда, разрыв ожиданий участников образовательного процесса и его организаторов, заинтересованных сторон. Указанные проблемы в полной мере касаются и высшего медицинского образования.

На решение имеющихся проблем направлены нормативные документы самого высокого уровня: Постановление Правительства РФ от 13 мая 2021 г. № 729 «О мерах по реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030», «Стратегия развития медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2025 года», принятая Министерством здравоохранения Российской Федерации, ряд приказов Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Цели, обозначенные в данных документах, только применительно к преподаваемым дисциплинам, должны стоять и перед профессорско-преподавательскими коллективами каждой кафедры вуза.

В Самарском государственном медицинском университете (СамГМУ) в рамках программы «Приоритет 2030» проектируется целевая модель образования, включающая новые формы 3D-архитектуры представления медицинского знания, достижение IT-компетенций участников образовательного процесса, непрерывное обновление образовательного контента. В качестве результата прогнозируется подготовка высоко конкурентных специалистов на рынке труда в системе здравоохранения, в секторе «IT в здравоохранении», в смежных отраслях экономики, а также подготовка специалистов, готовых к работе в новых предметных полях, профессиях и специальностях, интегрированных с наукой и клинической практикой.

Преподавание фундаментальных дисциплин, таких как общая патология, и частной патологии, пронизывающей изучение клинических дисциплин на протяжении всего периода обучения в высшей медицинской школе, предоставляет наиболее благодатную почву для выработки у студента профессионально значимых и социально необходимых новых компетенций. Чтобы реализовать в полной мере эти возможности, необходимо применять новые формы представления медицинского знания, включаясь в модель 3D-архитектуры образовательного пространства СамГМУ. Кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии СамГМУ имеет серьезный опыт реализации модульного принципа преподавания дисциплин, давно и успешно применяет современные модели лекционного курса, геймификацию в организации практических занятий и самостоятельной работы студентов [3], что позволяет интегрировать дисциплину Патология в предлагаемые модели 3D-архитектуры представления медицинского знания.

Модель 3D-архитектуры представления медицинского знания может быть представлена в аксонометрической проекции своеобразной «кристаллической решетки», в которой по осям располагаются фундаментальные дисциплины, разделы клинической медицины и конкретные нозологические формы заболеваний, а в качестве узлов данной объемной кубической структуры выступают дидактические образовательные элементы. Подобная модель позволяет представить развитие любой патологии, синдрома или заболевания во времени и поэтапно, наглядно представить патогенетические связи симптома-синдрома-болезни, как важнейшего принципа диагно-

стики, наличие междисциплинарных связей на пересечении фундаментальных и клинических дисциплин. Тем самым, Патология находит свое место как в горизонтальных («синдромальных») связях комплексного изучения патологической анатомии, патофизиологии, патохимии, иммунологии, лучевой диагностики, пропедевтических курсов терапии и хирургии, так и в вертикальных («нозологических») связях в качестве основы изучения отдельных заболеваний, их дифференциальной диагностики, лечения, реабилитации и профилактики.

Учитывая данную модель 3D-архитектуры представления медицинского знания СамГМУ, создаются образовательные дидактические элементы, так называемые треки, вертикальной и горизонтальной конструкции, в составе которых короткие видео-лекции, интерактивные практические модули, материалы самоконтроля и иные наиболее оптимальные цифровые средства обучения. Патология в качестве небольших образовательных модулей вписывается в любой вертикальный трек, например, дидактический элемент «Патанатомия и патофизиология какого-либо заболевания». В этом отношении, данные треки больше ориентированы на работу со студентами старших курсов, ординаторов и врачей. Патология в качестве многокомпонентного образовательного модуля горизонтальных треков является базовым дидактическим элементом, например, модуль «Патанатомия и патофизиология воспаления» ориентирован на работу со студентами одной параллели учебного плана.

В настоящее время образовательные треки только начали разрабатываться, записано пока не более 10. Однако, мы рассчитываем, что данная педагогическая технология позволит сочетать несколько современных подходов к развитию медицинского образования, а именно проблемно-ориентированное обучение, предполагающее самостоятельное получение знаний, практикоориентированность, погружение в IT-технологии, гибкость прохождения, индивидуальность и разноуровневость образования.

Литература

1. Мотивационная готовность к внедрению междисциплинарной образовательной траектории в медицинские вузы России / В. Н. Царёв, И. П. Балмасова, И. В. Маев [и др.] // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2021. – Т. 12, № 4 (44). – С. 101-109.
2. Денисова О.А., Денисов А.П., Дробышев В.В. Восприятие образовательного процесса студентами медицинского ВУЗа // Социологические исследования. – 2021. – № 3. – С. 142-145.
3. Fedorina T., Myakisheva U., Menzul E., Ryazantseva N. Evaluation of educational programs in conditions modular implementation of the competency-based model of training specialists in medical school // The Unity of Science. 2016. April (N 4). P.66-68.

Федотова Е.П., Давыдова З.В., Аничков Н.М., Калинина Е.Ю.

ВАЖНОСТЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПАТОЛОГИИ ПРИ РАЗРЫВЕ СЕЛЕЗЕНКИ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Актуальность: особую сложность в практике судебно-медицинского эксперта составляют случаи, когда необходимо установить механизм формирования повреждений в случае внешнего воздействия на болезненно измененный орган с определением приоритета между травмой и заболеванием в развитии смертельных осложнений. Трудность экспертной оценки представляют случаи, когда спонтанный разрыв патологически измененного органа происходит в условиях незначительной травмы с последующим развитием терминальных процессов и наступлением смерти. Одной из причин спонтанного разрыва селезенки может быть гиперплазия органа при инфекционном мононуклеозе (ИМ). Это осложнение случается редко (0,1–0,5%), но в 86% приводит к смерти. ИМ характеризуется лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом с развитием фарингита, шейной лимфаденопатии,

гепатоспленомегалии, появлением в крови и органах атипичных мононуклеаров. ИМ чаще всего ассоциируется ДНК-вирусом (HHV-4) Эпштейн-Барр (ВЭБ), реже герпес-вирусной микст-инфекцией (HHV-4, 5, 6) [5].

Цель исследования: описание судебно-медицинской экспертизы летального случая ребенка с инфекционным мононуклеозом в сочетании с травмой.

Материалы и методы: изучены медицинские карты амбулаторного и стационарного больного, акт судебно-медицинского вскрытия, гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, проведено ИГХ-исследование с антителами к вирусу Эпштейн-Барр.

Результаты: девочка 14 лет, амбулаторно лечилась у отоларинголога по поводу ангины. Отмечалось увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов, мелкоточечная красная сыпь на туловище и конечностях. От госпитализации пациент отказался. На четвертые сутки от начала заболевания экстренно госпитализирована с сильными болями по всему животу, рвотой, синкопальными состояниями, положительными симптомами раздражения брюшины. В связи с подозрением на внутрибрюшное кровотечение проведена лапаротомия, источником кровотечения явилась селезенка с множественными повреждениями капсулы, паренхимы и сосудистой ножки. Произведена спленэктомия, дренирование брюшной полости. Удаленная при операции селезенка размерами 14x8x3,5 см, массой 210г, лишена капсулы, дряблой консистенции, с обильным соскобом пульпы. На диафрагмальной поверхности в 1,0 см от внутреннего края имеется разрыв поперечного направления длиной 2,0 см, от которого отходят два дополнительных разрыва длиной 0,5 см и 0,4 см. При гистологическом исследовании операционного материала в селезенке выявлена гиперплазия белой и красной пульпы с обилием крупных атипичных мононуклеаров вытянутой формы, с крупным ядром, широким ободком цитоплазмы (ядерно-цитоплазматические отношения 1:1). При ИГХ-исследовании выявлена экспрессия к вирусу Эпштейн-Барр в цитоплазме и ядрах этих клеток, диагностирован инфекционный мононуклеоз. Несмотря на проводимое лечение на 7-й день болезни, 3-и сутки госпитализации, 2 сутки после операции девочки умерла. Непосредственной причиной смерти явились геморрагический шок с развитием ДВС-синдрома.

При судебно-медицинском вскрытии трупа в мягких тканях левой боковой поверхности грудной клетки на уровне дистальных концов 11 и 12 ребер обнаружено кровоизлияние темно-красного цвета размерами 6,0x5,0 см, толщиной 0,6 см. При гистологическом исследовании определено, что кровоизлияния в мягкие ткани с явлениями перифокального воспаления, резорбции и начала организации имеют прижизненный характер. Предположительная давность их возникновения около 1,5-3-х суток [3].

Топографо-анатомические особенности селезенки (близость к позвоночнику, расположение верхнего полюса на уровне IX ребра) и выход нижнего полюса из-под реберной дуги при гиперплазии на фоне патологических процессов делают орган уязвимым при травматизации груди и живота, обуславливая повышенный риск разрыва этого органа. Одним из основных условий формирования разрыва селезенки является интенсивное ударное воздействие по боковой поверхности нижнего отдела грудной клетки и живота в проекции селезенки (травматический разрыв) [2]. Нетравматические (спонтанные) разрывы селезенки, возникающие без видимой внешней причины, наблюдаются значительно реже, чем травматические. Определение «самопроизвольный или спонтанный» разрыв условное, потому что при нем часто удается установить незначительную травму, которая при нормальной и неизменной паренхиме селезенки не могла бы привести к нарушению целостности органа. При патологически измененной селезенке для ее спонтанного разрыва достаточно бывает таких воздействий, как поворот больного в постели, смех, кашель, рвота. Принимая во внимание локализацию, взаиморасположение повреждений (кровоизлияния в мягких тканях груди и разрывов селезенки), выраженность патологического процесса болезненно измененного органа (увеличение массы и размеров селезенки), сделан вывод, что удар в левую боковую область, либо падение из положения стоя могли инициировать спонтанный двухмоментный разрыв гиперплазированной селезенки при инфекционном мононуклеозе с повреждением сосудистой ножки органа и вызвать внутрибрюшное кровотечение [4]. Сформулирован судебно-медицинский диагноз. Основные комбинированные заболевания: 1. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, 2. Тупая травма живота: множественные разрывы ткани селезенки, кровоизлияние в мягких тканях левой боковой поверхности грудной клетки на уровне дистальных концов 11 и 12 ребер. Операция: лапаротомия, спленэктомия. Осложнения: Массивная кровопотеря, геморрагический шок 3-4 степени (по клиническим данным), ДВС-синдром.

В соответствии с п. 23 и п. 9 «Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека», кровоизлияния в мягких тканях груди должны квалифицироваться как легкий вред здоровью [1].

Выводы: материалы данного наблюдения прекрасно демонстрирует то, как грамотно и полноценно проведенное гистологическое исследование с применением ИГХ-типирования позволяет правильно сформулировать диагноз, знание биомеханики и особенностей топографии внутренних органов установить обстоятельства образования травмы, что, в конечном итоге, дает возможность правильно рубрифицировать диагноз и аргументировано ответить на вопросы следствия и установить истину.

Литература

1. Приказ № 194 от 28.04.2008 г. «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека».
2. Соседко Ю.И. Диагностика основных видов травматического воздействия при травме органов живота тупыми предметами. – Ижевск: Экспертиза, 2001. 239 с.
3. Судебно-медицинская диагностика давности повреждений мягких тканей и внутренних органов гистологическими методами: Методические рекомендации / Д.В. Богомолов, И.Н. Богомолова, В.А. Фетисов, Е.А. Киреева. – М.: РЦСМЭ, 2010. 24 с.
4. C. Gatica, P. Soffia, R. Charles, A. Vicentela. Spontaneous splenic rupture secondary to infectious mononucleosis // Rev. Chilena. Infectol. 2021; 38(2): 292-296.
5. Henry H. Balfour, Samantha K. Dunmire, Kristin A. Hogquist. Infectious Mononucleosis // Clin. Transl. Immunology. 2015;390: 211–240.

Федотова Е.П.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА, УМЕРШЕГО В ПОЗДНЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург

Актуальность. Туберозный склероз (ТС) представляет собой мультисистемное генетическое заболевание, поражающее почти все системы органов. Несмотря на то, что ТС считается редким заболеванием, насчитывается около 1 миллиона людей по всему миру разных возрастных групп имеющих эту болезнь с высокой клинической вариабельностью, что затрудняет своевременную диагностику и лечение. Первое документальное описание заболевания представлено в 1862 г. Ф.Д. Реклингхаузенем, обнаружившим на вскрытии множественные опухоли сердца и головного мозга, умершего вскоре после рождения. Туберозный склероз наследуется по аутосомно-доминантному типу с варьирующей экспрессивностью и почти 100% пенетрантностью. Как спонтанная мутация заболевание встречается в 60–70% случаев (ни один из родителей не имеет данной патологии); Отмечается два варианта поражения генов. Первый вариант туберозного склероза развивается при мутации гена, расположенного в хромосоме 9q34 (туберозный склероз 1-го типа – TSC1, кодирует белок гамартин), второй – в связи с мутацией другого гена на хромосоме 16p13 (туберозный склероз 2-го типа – TSC2, кодирует белок туберин). Известно, что мутация перечисленных генов является основой для развития гиперпластических процессов в связи со снижением синтеза белков гамартина и туберина, которые в норме подавляют опухолевый рост в организме и недостаточно вырабатываются у больных с туберозным склерозом. Поражения нервной системы являются особенно существенными в прогнозе туберозного склероза. Более чем у 95% пациентов могут отмечаться следующие, представленные ниже структурные аномалии мозга: кортикальные/субкортикальные туберсы; субэпендимальные узлы; субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы. Рабдомиомы часто развиваются в сроке 22–26 недель беременности и могут вызывать клапанную дисфункцию, затруднение оттока, уменьшение сократимости миокарда, кардиомиопатию, а в некоторых случаях гибель эмбриона. Хотя рабдомиома плода может быть начальной находкой у пациентов с туберозным склерозным комплексом (ТСК), точная генетическая диагностика ТСК теперь может быть преодолена с помощью целевого геномного секвенирования. В связи с этим следует акцентировать внимание на значимость пренатальной ультразвуковой и молекулярно-генетической диагностики ТС с помощью амниоцентеза и/или хорионбиопсии.

Материалы и методы. У повторно беременной женщины на 31 неделе беременности на УЗИ выявили множественные объемные образования. Девочка с массой 3100 грамм родилась в срок на 39 неделе естественным путем. Данные УЗИ сердца, МРТ-головного мозга указывали на признаки ТС, в связи с чем была взята кровь

для молекулярно-генетического подтверждения этого заболевания. С 9 дня жизни стала прогрессировать дыхательная, сердечная с недостаточностью митрального клапана, вызванные новообразованиями. На 12 день жизни ребенка было принято решение экстренного кардиохирургического лечения с удалением объемного образования митрального клапана и протезированием митрального клапана механическим протезом. Течение раннего послеоперационного периода было крайне тяжелым и нестабильным с прогрессивным ухудшением кровообращения, дыхательной, острой почечной недостаточности и развитием ДВС-синдрома на стадии гипокоагуляции. Через день после операции на 13 день жизни ребенка развилась стойкая асистолия с летальным исходом. На вскрытии выявлены множественные новообразования в левых, правых отделах сердца, перегородке. В теменных областях больших полушарий головного мозга, перивентрикулярной области боковых желудочков выявлены множественные узлы плотной консистенции, размерами от 1–2 мм до нескольких сантиметров (туберсы) без четких границ с окружающей неизменной ткани; полость боковых желудочков полушарий головного мозга была значительно расширена. В обеих почках в мозговом и корковом слое выявлены мелкие и крупные кисты.

Результаты. Молекулярно-генетическое исследование крови ребенка выявило патогенные варианты гена TSC2 типа, которые приводят к развитию аутосомно-доминантного ТС-2 типа. При гистологическом исследовании аутопсийного материала выявили в правых, левых отделах и перегородке сердца множественные рабдомиомы. Множественные узлы эмбрионально незрелых кардиомиоцитов располагались субэндокардиально, субэпикардиально и интрамурально; размеры их были от нескольких клеток, невидимых макроскопически, до 2 см и более узлов белесоватого цвета, мягкой консистенции. Микроскопически выявлялась аномальная архитектура кардиомиоцитов в виде оптически пустой цитоплазмы и идущих от ядра тонких перегородок к клеточной мембране; эти вакуолизированные клетки в называют «spider cells» – паутинные клетки. Туберсы встречаются у 95-100% больных ТС, представляют собой участки фокальной корковой дисплазии и характеризуются потерей классической 6-слойной цитоархитектоники коры полушарий. Они были единичные и множественными, размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, располагались над одной или несколькими прилегающими бороздами. В коре, подкорковых областях обоих полушарий головного мозга, субэпендимальных узлах определялись множественные глиейнонейрональные гамартомы (туберсами). Гистологически кортикальные туберсы состояли из хаотических скоплений атипичных нейронов и глиальных клеток (гетеротопии) и разнонаправленных волокон, соединяющих эпендиму стенок желудочков с туберсами, что соответствовало миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза. В одном из субэпендимальных узлов выявлена гигантоклеточная астроцитома, состоящая из комбинации фибриллярных элементов, гигантских клеток со стекловидной эозинофильной цитоплазмой и круглыми ядрами и группок веретенообразных клеток. В обеих почках обнаружены разной величины кисты, выстланные кубическим эпителием. Множественные кровоизлияния и фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла были проявлением ДВС-синдрома как следствие длительной и травматической операции на сердце по жизненным показаниям, что и явилось непосредственной причиной смерти новорожденного ребенка.

Выводы. Секционное наблюдение туберозного склероза, заподозренного пренатально и подтвержденное генетическим методом ранее не было диагностировано у матери ребенка или других членов в семье. Развившиеся внутриутробно множественные рабдомиомы сердца и туберсы в головном мозге подтверждают наиболее агрессивный характер течения туберозного склероза TSC-2 типа.

Литература

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. //Lancet. 2008; 372 (9639):657–668.
2. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. //Lancet Neurol. 2015;14 (7):733–745.
3. Paula Frudit, Bruno Kuszniur Vitturi, Flavia Cristina Navarro, Ivan Rondelli, and Geanete Pozzan. Multiple cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis complex: case report and review of the literature //Autops Case Rep. 2019 Oct-Dec; 9(4): e2019125.

Филин А.А., Чупандина Е.Е.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРЕПОДАВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж

К фундаментальным медицинским дисциплинам в системе подготовки высококвалифицированных врачей относится патологическая анатомия, изучающая общепатологические процессы и структурные основы болезней, их этиологию, патогенез, морфогенез, осложнения и исходы. Изучение патологической анатомии невозможно без предшествующего изучения таких дисциплин как нормальная анатомия, гистология, физиология и других [1]. В процессе усвоения дисциплины студенты получают знания и умения, которые необходимы для дальнейшего обучения на клинических кафедрах. Поэтому учебный процесс должен быть направлен на становление профессиональных компетенций, формирующих творческое мышление, умение использовать информацию по фундаментальным наукам для понимания клинических дисциплин и приобретение навыков постановки диагноза [2].

Одним из достаточно современных методов, который предлагается широко внедрять в медицинском образовании является виртуальная аутопсия – это процесс манипулирования данными компьютерной томографии (КТ) в трехмерном пространстве для выявления различных систем органов и выявления анатомических взаимосвязей. Для этого данные КТ пациента загружают в программную среду, а обработанные изображения выводятся на большой экран (почти в натуральную величину) на котором учащиеся могут манипулировать данными для выполнения своих задач.

Обоснованность применения такого метода определяется тем, что вскрытие представляет собой лишь посмертную анатомию: пустые вены и артерии кажутся очень похожими; пространства, заполненные воздухом (дыхательные пути, легкие, кишечник) не могут быть полностью исследованы, хотя прижизненно врачи оценивают эти области при физикальном осмотре или на рентгене. Кроме этого, трупы громоздки, визуализация определенных структур ограничена, что приводит к необходимости использования дополнительных, менее эффективных ресурсов в образовательном процессе. А поскольку распространенной и встречаемостью болезней обнаруживаемых в процессе аутопсии носит случайный характер, то это делает невозможным разработку клинически ориентированной учебной программы.

К недостаткам метода относят потерю тактильной обратной связи, которая сопровождает трупное вскрытие или препарирование. Однако, есть предположение, что этот недостаток легко может быть устранен в последствии, когда студенты на клинических дисциплинах будут самостоятельно осуществлять физикальное обследование или посещать операционные.

Но несмотря на описанные ограничения патологоанатомического вскрытия в образовательном процессе авторами методики проигнорированы некоторые важные аспекты этого метода: во-первых, секционный зал – это одно из первых мест где студенты сталкиваются со смертью, её неизбежностью, с тем, что болезнь может необратимые последствия, несмотря на усилия врачей и достижения медицины; во-вторых, это вопросы этики и деонтологии, здесь обучают уважать пациента и после смерти. Также именно в секционном зале и только в нем можно получить ряд профессиональных навыков, которые невозможно развивать с помощью виртуальных методов. Это особенно стало заметно в последнее десятилетие, когда большая часть материалов имеет цифровые аналоги, включая фотографии, описания отдельных случаев, но при этом студенты пользующиеся этими методами не могут освоить минимальный набор практических навыков. Возможность регулярного посещения студентами секционного зала очень важна. Только во время вскрытия можно научиться определять типовые патологические процессы, увидеть морфологические изменения органов при различных заболеваниях, наблюдая за работой прозектора. Это делает обучение наглядным и предметным, помогает лучше понять изучаемый материал и закрепить полученные знания. Во время патологоанатомического вскрытия студенты слушают комментарии преподавателя, обсуждают возникшие вопросы, учатся формулировать патологоанатомический диагноз. Отдельный раздел обучения – это исследование микропрепаратов, особенно в контексте с проведением аутопсии с учетом современных методов окрашивания, применения гистохимии, иммуногистохимии [4]. А те недостатки аутопсий, которые приводятся авторами новых методик, компенсируются музейными коллекциями макропрепаратов, широко применяемыми при преподавании патологической анатомии [3]. При работе с описаниями макропрепаратов студенты приоб-

ретают умения видеть морфологические изменения, получают знания о характерных изменениях внутренних органов при важнейших болезнях человека.

Таким образом вскрытие является неотъемлемой частью образовательного процесса в медицинских ВУЗах в рамках подготовки высококлассных специалистов. Компьютерная томография может создать идеальную картину, но не дает возможности правильно оценивать анатомические соотношения. А этому необходимо научиться прежде чем наблюдать или участвовать в операциях. При этом сам метод виртуальной аутопсии достаточно интересен, но его имеет смысл применять в комбинация с настоящим вскрытием, что позволит разносторонне подойти к обучению и к впечатлениям от аутопсии добавить зрительные образы компьютерной томографии. Возможно, такая комбинация лучше подготовят студентов-медиков к будущей клинической работе, с учетом современного профиля заболеваемости [5].

Список литературы.

1. М.В. Мнихович, Д.А. Соколов, В.Л. Загребин с соавт. Преемственность в преподавании морфологических дисциплин: от анатомии и гистологии к клинической патологии. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24. № S2. С. 125–127.
2. Филин А.А., Чупандина Е.Е., Бугримов Д.Ю. с соавт. О возможности применения метода виртуальной аутопсии в преподавании патологической анатомии. В сборнике: Однораловские морфологические чтения. Сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием. 2019. С. 245–249.
3. М.В. Мнихович, Д.А. Соколов, А.А. Филин с соавт. Музейная педагогика в образовательном процессе на кафедрах морфологического профиля. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24. № S2. С. 124–125.
4. Д.А. Атякшин, Н.Т. Алексеева, А.А. Филин. О значении преподавания основ иммуноморфологии и гистохимии в высшем медицинском образовании. В сборнике: Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Витебский государственный медицинский университет. 2017. С. 256–258.
5. Д.Ю. Бугримов, О.Н. Красноручкая, А.А. Филин. Основные векторы развития болезней цивилизаций в начале третьего тысячелетия. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. № 63. С. 11–17.

Филин А.А., Чупандина Е.Е.

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж

Колоректальный рак (КРР) является третьим наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и четвертой ведущей причиной смерти от рака в мире. На ранних стадиях для КРР обычно характерно латентное течение, что приводит к позднему обращению пациентов в медицинское учреждение, когда размеры новообразования приводят к каким-либо клиническим проявлениям. На поздних стадиях в стационары попадают от 60 до 70% нуждающихся в медицинской помощи. При этом показатели 5-летней выживаемости для пациентов с локализованными заболеваниями ранней стадии (I и II стадии) приближаются к 90% [1].

При колоректальном раке роль туморинфильтрирующих иммунцитов и воспалительного микроокружения опухоли неоднозначна, с одной стороны, они осуществляют противоопухолевую иммунную защиту, с другой, наоборот, усиливают опухолевую активность [2]. Тучные клетки (ТК) обнаруживаются в различных опухолях и являются одними из основных клеток опухолевого микроокружения. Им отводят роль в активации ангиогенеза, опухолевой прогрессии, участие в контроле противоопухолевого иммунного ответа [3]. Однако роль ТК в морфогенезе рака толстого кишечника до конца не определена.

Материалы и методы. 46 пациентов прооперированных по поводу колоректального рака – парафиновые блоки и стекла микропрепаратов от больных прооперированных по поводу колоректального рака. Выбранный материал структурирован по полу, возрасту, локализации (отдел толстого кишечника), продолжительности жизни после постановки диагноза. Изучены и структурированы протоколы ответов патоморфологов после исследования операционного материала – из макроскопического описания выбирались локализация, размеры опухоли, глубина ее прорастания, наличие или отсутствие метастазов в региональные лимфатические узлы. Микроскопически определяли наличие метастазов в региональные лимфатические узлы, гистологическом тип опухоли и степени ее дифференцировки. Помимо обзорной окраски гематоксилином и эозином применялось иммуногистохимическое исследование с мышиными моноклональными антителами к Химазе и Триптазе тучных клеток (ТК). Производился количественный подсчет химаза и триптаза позитивных ТК в опухоли и в инвазивном крае, определялась степень их дегрануляции.

Результаты. ТК были обнаружены во всех исследованных случаях, причем триптаза позитивные тучные клетки встречались почти в 2 раза чаще, чем химаза позитивные (в среднем $6,01 \pm 0,7$ и $3,4 \pm 0,5$ клеток в поле зрения соответственно). Интересной особенностью было и то, что наибольшее число ТК наблюдалось в инвазивном крае опухоли, в самой же опухоли встречаемость ТК была низкой, обнаруживались только единичные клетки. При сравнении среднего числа ТК в опухоли и ее инвазивном крае у пациентов с разной выживаемостью (ранняя смерть, в течение 1 года и пациенты прожившие 5 лет и более) не было выявлено никаких закономерностей. Также наблюдалось отсутствие каких-либо корреляций между числом ТК и наличием/отсутствием регионарных метастазов. Единственная закономерность, выявленная в ходе работы заключалась в том, что при снижении степени дифференцировки опухоли (от высокодифференцированной к умеренно- и низкодифференцированной) наблюдалось снижение среднего числа химаза и триптаза позитивных ТК как в самой опухоли, так и в ее инвазивном крае.

Помимо количественного подхода к оценке ТК была изучена активность ТК, которую оценивали по индексу дегрануляции. Для этого для всех найденных на срезах ТК определяли степень их дегрануляции: 0-я степень – недегранулирующие, 1-я степень – выделено 1–2 гранулы, 2-я степень – до 10 выделившихся гранул, 3-я степень – более 10 выделившихся гранул. Далее расчеты вели по общепринятым формулам: $I_D = (B + 2C + 3D) / (A + B + C + D)$, где I_D – индекс дегрануляции ТК, А – недегранулирующие ТК, В – дегранулирующие ТК 1-й степени, С – дегранулирующие ТК 2-й степени, D – дегранулирующие ТК 3-й степени. Полученные данные показали, что наиболее активные ТК встречались как раз в самой опухоли, несмотря на то, что количественно их было мало. В инвазивном крае активность ТК была выражена слабее, хотя количественно они могли многократно преобладать.

Заключение. При колоректальном раке ТК широко представлены в микроокружении опухоли, однако распределяются неравномерно, преобладают в инвазивном крае опухоли, а не в ее центре. Взаимосвязи между количеством ТК и продолжительностью жизни пациента, региональными метастазами выявлено не было. Наблюдалось уменьшение количества триптаза и химаза позитивных ТК со снижением степени дифференцировки опухоли (преимущественно в инвазивном крае). Дегрануляция ТК активно происходит в самой опухоли, а не в инвазивном крае. Дальнейшее изучение роли ТК в морфогенезе КРР следует проводить с учетом их активности, а не количественных показателей, а также с учетом взаимодействия с другими клеточными элементами микроокружения.

Литература

1. Филин А.А., Сизов А.А., Чупандина Е.Е. и др. Анализ динамики объема опухоли при колоректальном раке. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018; 7(4): 81–87.
2. Филин А.А., Кожевникова Е.Е. Роль воспалительного микроокружения в прогнозе колоректального рака. Прикладные информационные аспекты медицины. 2017. Т. 20. № 4. С. 125-129.
3. Филин А.А., Кожевникова Е.Е., Бугримов Д.Ю. и др. Тучные клетки при колоректальном раке: возможный прогностический маркер? В сборнике: Постгеномные технологии: от теории к практике. Сборник научных материалов 5 международной научной конференции. 2019. С. 91-92.

Фрейнд Г.Г., Громова Е.В.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИЗОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НЕПАРАЗИТАРНЫХ КИСТ ПЕЧЕНИ

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, Пермь

Актуальность проблемы. Развитие новых визуализационных технологий и внедрение их в клиническую практику привело к более частому обнаружению непаразитарных кист печени (НКП). За последние тридцать лет выявление этой патологии возросло с 0,17% до 7,5% в структуре болезней печени (1,2). Хирургические методы лечения НКП включают резекцию, деэпителизацию кист, секторальную резекцию печени, а при обширных поражениях и гемигепатэктомии. (3).

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни 99 пациентов в возрасте от 18 до 87 лет (18 мужчин и 81 женщины). Диагностика полостных образований проводилась с использованием УЗИ, КТ, МРТ. Выполнено морфологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных во время открытых и лапароскопических вмешательств стенок кист и прилежащих к кистам участков ткани печени.

Результаты и обсуждение. Солитарные кисты выявлены в 61 случае, поликистоз – у 38 больных. Солитарные кисты встречались в обеих долях, чаще в VII сегменте печени – (15), реже всего в I сегменте (1). При поликистозе унилобарное поражение установлено в трех случаях, у двух пациентов кисты располагались только в левой доле, у одного – в правой. У 35 пациентов поликистоз был обнаружен в обеих долях. Диаметр кист составлял от 5 до 10 см (54), от 11 до 15 (34) и от 16 до 20 (11).

Выстилка кист в 41 случае была представлена однослойным кубическим эпителием, цилиндрическим у 38 пациентов, с фокусами плоскоклеточной метаплазии у 2 больных, в двух случаях – многорядным, у семи больных после лапароскопической фенестрации с деэпителизацией выстилка отсутствовала или выявлялась лишь частично в виде островков. Выстилка кист, эпителий желчных протоков в стенках кист и прилежащей ткани печени давали резко положительную реакцию с антителами к PanCK и ЕМА. Отмечалась умеренно позитивная реакция в клетках диспластичных желчных структур стенок кист, комплексов фон Мейенбурга с хромогранинном и антителами к CD10. Капсула кист состояла из трех слоев. Наружный слой был представлен грубоволокнистой, нередко гиалинизированной соединительной тканью с крупными пучками коллагеновых волокон, клетками – фибробластами, фиброцитами, небольшими лимфоцитарными скоплениями. В наружных слоях кист и вокруг них, как правило, встречались конгломераты диспластичных расширенных кровеносных сосудов, желчные протоки, единичные комплексы фон Мейенбурга, нервные волокна с положительной реакцией с антителами к S100. Средний слой состоял из компактной соединительной ткани, содержащей кровеносные сосуды, фибробласты, фиброциты, гистиоциты. Внутренний слой кист был представлен эпителиальной выстилкой и подлежащей рыхлой соединительной тканью. Толщина капсул кист варьировала в зависимости от степени фиброзирования от слабой до выраженной..

В двух наблюдениях обнаружен редкий вариант, не описанный в отечественной литературе, который обозначается как реснитчатые переднекишечные кисты. Их стенка состояла из четырех слоев: цилиндрического эпителия кишечного типа, субэпителиальной соединительной ткани, слоя гладкомышечных клеток с резко положительным окрашиванием с антителами к гладкомышечному актину, и соединительнотканной капсулы. Коллагеновые волокна располагались разрозненно, между ними определялись фибробласты, фиброциты, единичные лимфоциты. Мышечный слой имел различную толщину, в одном случае был прерывистым, определялся в виде фрагментов, между которыми достаточно широкие прослойки рыхлой соединительной ткани. Миоциты во втором случае располагались плотно, имели небольшую длину, вытянутые ядра, закругленные концы и отчетливо формировали пучки продольных и поперечных слоев мышц.

В стенках кист обеих групп обнаруживались островки гепатоцитов различных размеров, не формировавших упорядоченных трабекул и дольковых структур, позитивно окрашивались с антителами к альфафетопротеину. Незрелые желчные структуры – конгломераты желчных протоков, комплексы фон Мейенбурга давали позитивную реакцию с антителами к СК7. Встречались персистирующие фрагменты дуктальных пластинок в виде двухслойных тяжей без просветов и скопления округлых и овальных лимфоцитоподобных клеток с узким ободком цитоплазмы (так называемые «овальные клетки»). Во многих случаях в стенках кист обнаруживались конгломераты сосудов, имевших строение артериальных или венозных. Артериальные сосуды различного калибра имели утолщенные за счет пролиферации клеток адвентиции, гипертрофии мышечного слоя или выраженной гиперплазии интимы. Эти изменения были расценены как проявления адвентициальной, медиальной или интималь-

ной дисплазии. Венозные сосуды формировали крупные скопления, имели резко расширенные просветы, были переполнены кровью. У больных наблюдались осложнения в виде кровотечений в полость кисты. В этих случаях обнаруживались обширные кровоизлияния в очагах ангиоматоза, скопления гранул гемосидерина в стенке кисты. Содержимое кист имело серозный или муцинозный характер как при солитарных кистах, так и при поликистозе. Обнаружение в просветах полостей желчи свидетельствовало о сообщении полости кисты с билиарным деревом. Материал пациентов, имевших клинику холангита, характеризовался наличием гнойного экссудата в полостях кист с обилием нейтрофильных гранулоцитов и массивным воспалительным инфильтратом с преобладанием нейтрофилов в стенках кист.

Заключение. Особенности структуры солитарных кист и поликистоза печени отражают дизонтогенетические нарушения на стадии эмбриональной дуктальной пластинки в пузырно-печеночном дивертикуле, которые проявляются наличием комплексов фон Мейенбурга, билиарных микрогамартом, персистенцией незрелых структур, изолированными островками гепатоцитов без формирования печеночных долек и дисплазией сосудов. Редким вариантом непаразитарных кист печени являются переднекишечные реснитчатые кисты. Они включают все элементы стенки кишки – выстилку эпителием кишечного типа, рыхлую соединительную ткань, пучки гладкомышечных клеток различной толщины, нервные волокна и фиброзную капсулу. Особенности структуры этих кист свидетельствуют об их происхождении из переднего отдела зачатка первичной кишки.

Литература

1. Вишневский В.А. Результаты лапароскопических и традиционных операций при непаразитарных кистах печени / В.А. Вишневский, Ю.Г. Старков, К.В. Шишин, М.Г. Ефанов, С.В. Джантуханова // Анн. хир. гепатологии. 2010. № 2. С. 46–52.
2. Меджидов Р.Т. Диагностика и лечение непаразитарных кист печени / Р.Т. Меджидов, З.Р. Хабибулаева, М.А. Алиев, Р.А. Койчуев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2007. № 29. С. 24–26.
3. Кочиева М.П. Особенности хирургической тактики при непаразитарных кистах печени / М.П. Кочиева, Ю.В. Иванов, Н.А. Соловьев, Д.В. Попов // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. 2012. № 1. С. 23–30.

Харламова А.С.¹, Шахина М.Ю.², Андреева Е.Н.^{2,3},
Барина И.В.², Прощина А.Е.¹, Савельев С.В.¹

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ УЗИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ.

¹ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

² ГБУЗ МОНИИАГ

³ РМАНПО

Наши знания о развитии мозга человека ограничены рядом объективных обстоятельств. Практическая медицина располагает обширной базой результатов неинвазивных исследований мозга плодов человека – прежде всего это нейросонографического исследования, в специальных случаях результаты рентгеновской и магнитно-резонансной томографии. Изучение пренатального развития головного мозга человека на уровне ниже макроморфологического связано с забором аутопсийного материала. Труднодоступность и специфика проводки материала, принципиальная невозможность постановки контролируемого эксперимента, высокие требования современных методик к качеству фиксации и протоколам исследования ограничивают как фундаментальные, так и поисковые исследования на подобном материале. В результате, врачи-акушеры и неонатологи практически не имеют данных о реальных морфологических коррелятах аномалий диагностических структур центральной нервной системы, которые наблюдают УЗИ-методом – обязательным инструментом пренатального скрининга по всей

стране. При этом пороки развития центральной нервной системы лидируют в структуре показаний к прерыванию беременности.

Случаи патологического развития, требующие вынужденного прерывания беременности, представляют возможность расширить наши знания о механизмах возникновения и течения многих неврологических нарушений, в том числе, генетически обусловленных. Наша лаборатория более десяти лет сотрудничает с МОНИИАГ по тематике изучения нормального развития головного мозга человека, однако недавно мы начали сотрудничество также в части анализа материала, полученного после прерывания беременности по медицинским показаниям, связанным с установленными редкими генетическими патологиями нервной системы.

Здесь мы хотим рассказать о первых результатах и тех возможностях, которые открывает комплексное, включая иммуноморфологический анализ, ведение уникальных случаев генетически детерминированных неврологических патологий раннего развития человека. Накопление знаний о нарушениях морфогенеза, сцепленных с изменениями конкретного гена или более обширных типированных генетических нарушений, позволяет наиболее полно оценить механизмы возникновения патологии от уровня гена до белкового продукта и его роли в процессе дифференцировки и развития диагностических структур, что важно как для дальнейшего понимания и прогнозирования тяжести заболевания, так и фундаментальных представлений о генетической и эпигенетической детерминации нормального развития. Цель этого доклада привлечь внимание к данной тематике для расширения подобных целевых исследований на стыке фундаментальной науки и прикладной медицины. Кроме того, нами сформулированы первые рекомендации и панель маркеров, рекомендованных в общем случае, для посмертного патологоанатомического анализа структур мозга плодов человека.

Работа частично поддержана грантом РФФИ (№ 22-15-00172).

Чепелев А.С., Галичина В.А.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГЕРМИНАТИВНОГО МАТРИКСА ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У НОВОРОЖДЁННЫХ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Педиатрический Медицинский Университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Актуальность. Определение экстремально низкой массы тела (ЭНМТ) при рождении на данный момент трактуется как вес при рождении 1000 г и менее. Недоношенные новорожденные дети с ЭНМТ имеют самый ранний гестационный возраст (от 27 недель и меньше). Дети, рожденные с массой тела менее 1000 г, составляют около 1% от всех новорожденных. При этом до 50% от всех случаев перинатальной смерти приходится на детей с ЭНМТ [2]. Наиболее актуальным и опасным состоянием при рождении ребенка с экстремально низкой массой тела является внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК), развивающееся из-за особенностей функционирования и строения сосудов микроциркуляторного русла герминативного матрикса [1].

Цель исследования: изучить морфологию сосудистой сети герминативного матрикса при ВЖК у детей с экстремально низкой массой тела.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ протоколов патологоанатомических исследований у детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, родившихся с экстремально низкой массой тела. Исследование гистологических препаратов головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD31.

Результаты исследования. Субэпендимарная область боковых желудочков головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела представлена герминативным матриксом [3]. Герминативный матрикс

в отличие от серого и белого вещества головного мозга имеет избыточную васкуляризацию и усиленный ангиогенез. Причиной этому явлению, скорее всего, служит повышение метаболической активности, т.к. здесь происходит созревание нейрональных и глиальных предшественников с последующей их миграцией. Кровеносные сосуды микроциркуляторного русла герминативного матрикса на поперечных срезах имеют более вытянутую, извилистую форму в отличие от сосудов белого и серого вещества, что связывают с их незрелостью, причиной которой служит активно продолжающийся ангиогенез. Кроме этого, из-за нестабильной гемодинамики вновь сформированные кровеносные сосуды герминативного матрикса не способны адаптироваться и подготовиться к ремоделированию просвета [4, 5]. При микроскопическом исследовании перивентрикулярной области головного мозга обращало на себя внимание очаговое нарушение выстилки боковых желудочков эпендимоцитами. Наряду с этим, отмечалась густая сеть кровеносных сосудов микроциркуляторного русла герминативного матрикса, что подтверждается проведением иммуногистохимического исследования с CD-31. Сосуды микроциркуляторного русла имеют разный размер и форму, располагаются небольшими группами и по отдельности. Просвет части сосудов расширен и заполнен форменными элементами крови, с преобладанием эритроцитов. Кроме этого, визуализируются многочисленные, извилистой формы, спавшиеся не полнокровные кровеносные сосуды. Выстилка сосудов микроциркуляторного русла представлена эндотелием, располагающимся преимущественно в один ряд, местами отмечается наложение друг на друга эндотелиальных клеток. Большая часть эндотелиоцитов овальные, другие чуть вытянутой формы, располагающиеся в отношении друг друга неплотно, межклеточные контакты широкие. В кровеносных сосудах отмечается сращивание эндотелия с дефектом сосудистой стенки и выходом форменных элементов крови во внесосудистое пространство. Во всех участках в перивентрикулярной области головного мозга определяются диффузные кровоизлияния с очагами геморрагических некрозов и пропитыванием кровью ткани субэпендимального пространства.

Выводы. Внутривентрикулярные кровоизлияния у детей с экстремально низкой массой тела развиваются преимущественно из сосудов герминативного матрикса, в то время у детей с гестационным возрастом старше 37 недель кровоизлияния возникают вследствие повреждения сосудистого сплетения. Морфофункциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла герминативного матрикса имеет ряд особенностей, наибольшее значение из которых придают ускоренному ангиогенезу и возможному отсутствию адаптационных механизмов. Тесные межэндотелиальные контакты, базальная мембрана, перicytes и ножки астроцитов, окружающие кровеносные сосуды, определяют гематоэнцефалический барьер, и структурная незрелость какого-либо компонента может вызвать нарушение целостности стенки сосудов герминативного матрикса и развитие ВЖК.

Литература

1. Jinqi Luo, Yujie Luo, Hanhai Zeng, Cesar Reis, Sheng Chen. Research Advances of Germinal Matrix Hemorrhage: An Update Review // *Cellular and Molecular Neurobiology* (2019) 39:1–10. С. 2
2. Байбарина, Е.Н. Анализ причин региональной дифференциации патологических состояний, определяющих показатели перинатальных потерь в Российской Федерации / Байбарина Е.Н., Сорока З.Х., Рябинкина И.Н. // *Российский педиатрический журнал*. 2012. № 5. С. 4–9.
3. Control of outer radial glial stem cell mitosis in the human brain / B. E. Ostrem, J. H. Lui, C. C. Gertz, A. R. Kriegstein // *Cell Rep*. 2014. Vol. 8(3). P. 656–664.
4. Praven Ballabh, Alex Braun, and Maiken Nedergard. / *Anatomic Analysis of Blood Vessels in Germinal Matrix, Cerebral Cortex, and White Matter in Developing Infants*. // *Ped Res*. 2004. 56. P. 117–124.
5. Ma S, Santhosh D, Kumar TP, Huang Z (2017) A brain-region-specific neural pathway regulating germinal matrix angiogenesis. *Dev Cell* 41(4):366–381 e364.

Чирский В.В.¹, Рахминова Е.Р.², Саломатов Р.П.²,
Чирский В.С.³, Ершов В.А.²

К ВОПРОСУ О МОРФОГЕНЕЗЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 16 ГЕНОТИПА

¹ ФГБУ “Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова”,
Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ “Городской клинический онкологический диспансер”, Санкт-Петербург

³ ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) длительное время считалась предраковым процессом, завершающимся формированием злокачественной опухоли шейки матки. Однако, согласно опубликованным в начале 21 века результатам исследований, только 1% случаев ЦИН приводит к развитию рака шейки матки. При этом наиболее тяжелая форма ЦИН – ЦИН 3 степени лишь в 10% случаев обуславливала формирование плоско-клеточной карциномы.

Основным этиологическим фактором цервикальной неоплазии считают вирус папилломы человека (ВПЧ) из группы высокого канцерогенного риска. Свой жизненный цикл ВПЧ осуществляет используя ресурсы пораженных им базальных (БК) и резервных (РК) клеток, являющихся стволовыми клетками (СК) цервикального эпителия. Внедрение в них ВПЧ может запустить механизм развития цервикальной неоплазии. Кроме нарушения клеточного цикла, исключающего возможность репарации клеточной ДНК или запуска апоптоза, внедрение ВПЧ в РК и БК может привести к нарушению их митотического аппарата. Возникающая связь белка Е7 ВПЧ с динеином и NuMA1 повреждает митотическое веретено и индуцирует дефекты в выравнивании хромосом в течение метафазы, тем самым нарушая механизм асимметричного митоза РК и БК [1] и, как следствие, дифференцировку их дочерних клеток.

Целью исследования являлось изучение генеза цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени, ассоциированной с ВПЧ 16 генотипа.

Проведен анализ результатов гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов исследования эпителия шейки матки 25 женщин 23–57 лет, находившихся на лечении по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии в СПб ГБУЗ “Городской клинический онкологический диспансер” в период с января по июль 2018 года.

Для гистологического исследования использовали материал, полученный при электроэксцизии шейки матки, который фиксировали в 10% растворе формалина, обезвоживали в изопропиловых спиртах, заливали в парафиновые блоки, с помощью микротомы готовили срезы толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином.

Во всех случаях провели иммуногистохимическое исследование с использованием системы детекции “Novolink™” (Leica Biosystems Newcastle Ltd., Великобритания), моноклональных кроличьих антител к гистону H2A.Z (EPR6172, Abcam, США), моноклональных мышинных антител к Oct-4 (MRQ-10, Cell Marque, США), моноклональных кроличьих антител NuMA1 (LS-B7380, LifeSpanBioSciences Inc, США), моноклональных кроличьих антител к цитокератину 5 (EP1601Y, Cell Marque, США), моноклональных мышинных антител к цитокератину 10 (Ab-2 (DE-K10), Thermo Scientific, США), моноклональных мышинных антител anti HPV 16 Antibody (CAMVIR-1, Diagnostic BioSystems, США).

Молекулярно-генетическое выявление и генотипирование ДНК ВПЧ в соскобе цервикального канала проводили методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени на приборе Rotor Gene (“Corbett Research”, Австралия) с использованием наборов реагентов АмплиСенс® (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Достоверность различий полученных результатов оценивали с использованием критерия Стьюдента.

В результате морфологического исследования у 23 (92%) женщин 23–57 лет диагностирована ЦИН 3 степени (тяжелая дисплазия), у 2 (8%) 30 и 31 лет – ЦИН III (Carcinoma in situ) на фоне регенерации окружающего их эпителия шейки матки.

ВПЧ 16 генотипа определили в 20 (80%) случаях, его сочетания с ВПЧ 31 или 33 генотипов филогенетической группы (ФГГ) α9 – в 5 (20%) случаях.

При иммуногистохимическом исследовании отсутствие экспрессии Oct-4 в атипичных и окружающих их СК и клетках эпителия шейки матки свидетельствовало о достижении ими дифференцировки, характерной для эпителия шейки матки, исключающей возможность возвращения в плюрипотентное состояние.

Экспрессия H2A.Z в 1 (4%) случае в $1,5 \pm 0,3\%$ РК, примыкающих к Ca in situ и в 2 (8%) случаях в $0,8 \pm 0,3\%$ БК, прилежащих к участкам тяжелой дисплазии, служила подтверждением наличия характерных для СК «бессмертных» хромосом (“immortal chromosomes”), несущих исходные цепи ДНК с характерным отсутствием укорочения теломерных участков [2]. Экспрессия H2A.Z в 2 (8%) случаях в $30,3 \pm 7,9\%$ атипичных клеток свидетельствовала о сохранении ими критериев стволовости и об использовании асимметричного митоза [3]. В остальных 23 (92%) случаях экспрессию H2A.Z в атипичных клетках, в том числе в состоянии митоза (МИ= $6,1 \pm 0,5\%$), не наблюдали, что характеризовало использование ими только симметричного митоза с формированием участков гиперплазии.

Отсутствие во всех случаях экспрессии NuMA1 в составе митотических пластинок (МИ= $6,2 \pm 0,6\%$), было обусловлено нарушением белком E7 ВПЧ митотического веретена [4]. Экспрессия NuMA1 в интерфазе $65,5 \pm 12,6\%$ атипичных клеток подтверждала их способность к апоптозу.

В 19 (76%) случаях характерная для СК экспрессия цитокератина 5 в $60,2 \pm 8,1\%$ атипичных клеток, наряду с отсутствием ими продукции цитокератина 10 и капсидного белка L1 могут служить критериями задержки клеточной дифференцировки. Наличие в 6 (24%) случаях белка L1 в ядрах $50,2 \pm 1,3\%$ атипичных клеток характеризует их способность формировать вирионы, что присуще для дифференцированных клеток [5].

Таким образом, использование в 92% случаев ЦИН3 атипичными клетками только симметричного митоза обуславливало развитие гиперпластического процесса. Асимметричный способ деления атипичных клеток в 8% случаев ЦИН 3 степени подтверждал наличие у них стволовых свойств, что, по-видимому, играет роль в формировании рака шейки матки.

Литература

1. Kahney EW, Ranjan R, Gleason RJ, Chen X. Symmetry from Asymmetry or Asymmetry from Symmetry? Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2017;82:305–318.2018.
2. Huh YH, Sherley JL. Molecular cloaking of H2A.Z on mortal DNA chromosomes during nonrandom segregation. Stem Cells.2011;29(10):1620-7
3. Huh YH, Noh M, Burden FR, Chen JC, Winkler DA, Sherley JL. Sparse feature selection identifies H2A.Z as a novel, pattern-specific biomarker for asymmetrically self-renewing distributed stem cells. Stem Cell Res.2015;14(2):144-54.
4. Nguyen CL., Munger K. Human papillomavirus E7 protein deregulates mitosis via an association with nuclear mitotic apparatus protein 1. J Virol.2009;83(4):1700-07.
5. Griesser H, Sander H, Walczak C, Hilfrich RA. HPV vaccine protein L1 predicts disease outcome of high-risk HPV+ early squamous dysplastic lesions. Am.J.Clin.Pathol.2009;132 (6): 840-5.

Чирский В.С., Пламинский Д.Ю.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА И ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ COVID-19

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. По статистике на 2022 гг. коронавирусной инфекцией заболело более 460 млн. человек, погибло 6 млн., в тяжелой форме коронавирусная инфекция COVID-19 протекает в более чем 20 % случаев, при которых происходит нарушение жизненно важных функций с характерными для SARS-CoV-2 вируса морфологическими изменениями микроциркуляции органов и тканей. Поражение микроциркуляторных сосудов является одним из ведущих патогенетических механизмов патологии при COVID-19.

Цель. Патоморфологическая оценка характера и степени поражения сосудов микроциркуляторного русла при COVID-19

Материалы и методы. В исследовании проведен анализ случаев 93-х летальных исходов с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Микроскопическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование с применением антител к нуклеокапсиду и шипику вируса. В выборке присутствовало 76 мужчин и 17 женщин, возрастом от 25 до 94 лет, средний возраст 67,5 лет. Все случаи разделили по фазам инфекционного заболевания на три группы: 1- с 1 по 10 день от начала симптомов (экссудативная фаза), 2- с 11 по 20 день (ранняя пролиферативная фаза), 3- 21 и больше дней (поздняя пролиферативная фаза). Микроскопически исследовались по 3 фрагмента ткани из разных участков легких. В гистологических срезах легких выполнили морфометрическое измерение внутреннего диаметра и толщины стенки артериол и венул от 20 до 100 мкм, в зонах с отеком, воспалительной инфильтрацией, ателектазами, фиброзированием паренхимы и контрольным участком без повреждений. На основании полученных данных проведен математический расчет сосудистого индекса – индекса Керногана (ИК), отражающего соотношение внутреннего диаметра и толщины стенки сосуда. Для статистической обработки данных использовалось ПО “Statistica 10” для системы Windows. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро- Уилка и Калмогорова-Смирнова. Группируемые показатели описывались с указанием абсолютных и процентных значений.

Результаты. Изменения в легких при COVID-19 в фазу экссудации (на 1-10 день) от начала симптомов в зонах с отеком и ателектазами характеризуются полнокровием и увеличением диаметра просвета артериол и венул на 5 и 12%, соответственно, в сравнении с участками без повреждений. Зоны с воспалительной альвеолярной и перивазальной инфильтрацией, встречающиеся во всех случаях, занимают до 70% легкого. Для этих зон при иммуногистохимическом исследовании характерна ярко выраженная экспрессия белков шипика и нуклеокапсиды SARS-CoV-2, что говорит о высокой вирусной нагрузке в эту фазу. Эндотелиальная выстилка артериол утолщена, с признаками отека, который свидетельствует о повышенной сосудистой проницаемости. В 50% случаев эндотелиальный слой был с фокальными повреждениями или полной деструкцией, еще в 50% встречались сладжи и полнокровие, в крупных артериях тромбозы. Просвет артериол уменьшен на 15%; (на 20-25% выше, по сравнению с участками без повреждения), диаметр просвета венул увеличен на 17%.

В раннюю пролиферативную фазу на 11-20-е сутки участки с отеком легких имеют признаки уменьшения просвета артериол и венул на 11% и 24% соответственно, в сравнении с неизмененными участками легкого. Зоны с перивазальной и альвеолярной воспалительно-клеточной инфильтрацией в 80% случаев занимают до 60% пораженной площади, с выраженной экспрессией S и N антигенов SARS-CoV-2 в стенке сосудистого русла, альвеолоцитах II типа и эпителии бронхов и бронхиол, характерно наличие эритроцитарных сладжей, тромбов в артериолах, стазов в венулах, диаметр просветов артериол уменьшен на 35%, в венулах на 30%, чем в неизмененных участках легкого. Участки легкого с ателектазами занимают до 50% пораженной площади, в артериолах и венулах этих областей наблюдаются полнокровие и сладжи эритроцитов. Величина просветов артериол и венул уменьшена на 10% и 19% соответственно. Области с разрастанием молодой соединительной ткани занимают до 60% площади исследованных фрагментов, в них встречаются очаговые кровоизлияния. В большинстве крупных артерий определяются тромбы. В артериолах и венулах сладжи, просветы уменьшены на 20%.

В поздней пролиферативной фазе (более 20 суток), зоны с отеком занимают не более 20% от общей площади исследованных случаев, для них характерно уменьшение просветов артериол и венул на 13% и 16%, соответственно. Участки с воспалением занимают 40% паренхимы легкого. Просветы артериол и венул повышены на 21% и 19% соответственно, чем в участках без изменений. В 20% случаев слабая экспрессия белков коронавируса выявлялась во вновь образованных альвеолоцитах II типа и эпителии бронхиол на 60-й день течения заболевания. Зоны с ателектазами встречаются у 60% пациентов этой группы. Диаметр просветов сосудистой стенки артериол повышен на 11%, венул на 17%. Участки с фиброзом занимают до 80% исследованных участков. Для артериол и венул характерно полнокровие, сладжи эритроцитов, величина просвета снижена артериол на 16%, венул на 24% в сравнении с участками легкого без повреждений.

Выводы. Наибольшие изменения в микроциркуляторном русле при COVID-19 определялись в очагах повышенной вирусной нагрузки в зонах с воспалительной инфильтрацией, независимо от фазы заболевания. Значительное уменьшение просвета сосудов, особенно артериол на 10-35%, которое происходит в областях воспаления, приводит к повышению давления и сопротивления в этих областях в 5–11 раз, вызывая повреждение эндотелиальной выстилки, повышая проницаемость сосудистой стенки и вызывая тяжелые расстройства кровообращения во всех фазах заболевания. В ранней и поздней пролиферативной фазе болезни, в участках фиброза утолщение стенки и сужение просвета сосудов происходило за счет дезорганизации и гиалиноза

соединительной ткани адвентиции. Летальные исходы в раннюю пролиферативную фазу чаще происходили от резкого отека и множественных кровоизлияний. В раннюю пролиферативную фазу происходит тяжелое расстройство кровообращения с поражением сосудов микроциркуляции обуславливающее гипоксическое повреждение тканей. Поздняя пролиферативная фаза характеризуется редукцией и гиалинозом микрососудистого русла, а также фиброзированием паренхимы легких.

Литература

1. Коган, Е. А. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020. Т. 6. № 2. С. 8–30.
2. Зайратьянц О. В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас // ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 2020. – 140 с., ил.
3. Крюков Е.В. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID19) // Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. СПб.: Веда Принт, 2021. Т. 1, № 36. С. 18–23.

Шаманова А.Ю.^{1,2}, Казачков Е.Л.², Панова И.Е.³, Ростовцев Д.М.¹

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ МЕЛАНОМАХ ХОРИОИДЕИ

- ¹ ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины
- ² ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
- ³ СПб филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Актуальность. Ранняя диагностика и прогнозирование появления отдаленных метастазов меланомы хориоидеи (МХ) является актуальной задачей современной онкоофтальмологии, так как 30-60% случаев МХ в течение 10 лет ассоциированы с отдаленными метастазами вне зависимости от вида проведенного лечения [1]. Особенно перспективным является поиск морфологических и иммуногистохимических предиктивных маркеров метастазирования МХ уже на этапе прижизненного патолого-анатомического исследования операционного материала энуклеированных глаз с опухолью. Наряду с известными клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими факторами неблагоприятного прогноза МХ последние годы активно обсуждается роль компонентов микроокружения новообразования в опухолевой прогрессии. Вместе с тем установлено, что важную роль в процессах роста и метастазирования опухоли играют матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинксодержащих эндопептидаз, которые способны регулировать биологическое поведение новообразования (апоптоз, пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток) и индуцировать неоангиогенез за счет высвобождения активной формы VEGF [2-4]. Отмечено участие ММП-9 (желатиназа В) в аутокринной регуляции апоптоза и клеточной пролиферации. М.А. Чернявская и соавт. [5] выявили взаимосвязь концентрации ММП-9 в слезной и внутриглазной жидкости при МХ и сделали вывод о возможности исследования слезной жидкости для оценки интенсивности процессов пролиферации локально у этих пациентов. Однако до сих пор остается мало изученной клинико-патогенетическая значимость характера экспрессии ММП-9 при метастазирующих МХ.

Цель – оценить содержание матриксной металлопротеиназы-9 в ткани меланомы хориоидеи с помощью иммуногистохимического подхода в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли и наличия метастазов.

Материалы и методы. Исследован операционный материал (энуклеированные глаза) 43 случаев МХ за 2013–2017 годы, пролеченных в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины. Выборку составили две группы исследования: 1-я группа – первичная МХ без отдаленных метастазов (n=25),

2-я группа – первичная МХ с отдаленными метастазами в печень (n=18). Выполнено иммуногистохимическое исследование материала с оценкой экспрессии маркера ММП-9 в ткани опухоли и компонентах микроокружения в 10 полях зрения при увеличении светового микроскопа $\times 400$. В ходе статистической обработки данных использованы методы описательной статистики и межгруппового сравнения. Количественные характеристики представлены медианой (25; 75 перцентиль). Оценены и качественные относительные параметры опухоли (%), полуколичественный метод оценки интенсивности экспрессии (в баллах). Для сравнения количественных и качественных признаков применялись регрессионный анализ и критерий Пирсона χ^2 соответственно.

Результаты. Возраст пациентов в исследуемых группах составил от 41 до 83 лет (средний возраст – 60,5 года). Из них женщин было 22 (51,2%), мужчин – 21 (48,8%). Согласно международной классификации TNM (Tumor Nodus Metastasis), случаи МХ соответствовали T2(a,b,c) N0M0-1. Высота опухолевых разрастаний МХ составляла от 7 до 15 мм, в среднем – 8,3 мм, максимальный диаметр от 7,2 до 20 мм, в среднем – 12,3 мм.

В ходе анализа нами установлено, что ММП-9 экспрессируется в 100% образцов клетками опухоли (3-4 балла), компонентами её клеточного и стромального микроокружения с интенсивностью от умеренной до выраженной (3-4 балла), а также компонентами нормальной ткани глаза (сетчатка, хориоидея) преимущественно умеренной интенсивности (1-2 балла). При этом отмечено, что интенсивность экспрессии ММП-9 снижалась в компонентах микроокружения МХ преимущественно в области её «верхушки», граничащей с сетчаткой. Интенсивность экспрессии ММП-9 не была ассоциирована с клиническими характеристиками болезни. Однако нами отмечено увеличение уровня экспрессии ММП-9 в опухолях с выраженным тканевым распадом, большим вертикальным размером опухолей, а также при инвазии в склеру. Кроме того, установлено, что экспрессия ММП-9 в клетках новообразования во всех образцах положительно коррелирует с содержанием данного маркера в лимфоцитах опухолевого микроокружения ($r=0,401$, $p=0,003$). При этом статистически значимой зависимости уровня экспрессии исследованного маркера с показателями внутриорганной распространенности опухоли и гистологическим типом её строения не обнаружено.

Выводы. ММП-9 экспрессируется как компонентами микроокружения МХ (макрофагами, лимфоцитами, фибробластами), так и клетками самой опухоли. Результаты исследования показателей экспрессии ММП-9 с помощью иммуногистохимического метода в ходе прижизненной патолого-анатомической диагностики операционного материала энуклеированных глаз не следует считать факторами прогноза болезни, их не целесообразно рассматривать в качестве потенциального диагностического маркера метастазирования МХ. Однако эти показатели могут быть использованы в практической работе при мониторинге течения заболевания.

Литература

1. Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И. и др. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2019;12(3):30–36.
2. Герштейн Е.С., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е. Ассоциированные с опухолью протеазы и их тканевые ингибиторы. Под ред. Кушлинский Н.Е., Красильников М.А. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. М.: Издательство РАМН; 2017. с. 197–230.
3. Merchant N., Nagaraju G.P., Rajitha B. et al. Matrix metalloproteinases: their functional role in lung cancer. Carcinogenesis. 2017; 38(8):766–780.
4. Hieronimus B., Pfohl J., Busch C. et al. Expression and Characterization of Membrane-Type 4 Matrix Metalloproteinase (MT4-MMP) and its Different Forms in Melanoma. Cell Physiol Biochem. 2017;42(1):198–210.
5. Чернявская М.А., Ефремов А.В., Черных В.В. и др. Содержание матричной металлопротеиназы-9 в слезной и внутриглазной жидкости при меланоме хориоидеи. Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т.35. №3. С. 16–20.

Швальб А.П.

ОСТРАЯ ГИПЕРКАПНИЧЕСКАЯ ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ И ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ МАЛОГО КРУГА – СКРЫТЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ COVID-19

ГБУ РО Областной клинический противотуберкулезный диспансер, Рязань
ГБУ РО «Бюро судебно-медицинской экспертизы им Д.И. Мастбаума» Рязань

Морфологическая картина повреждения легких при фатальном исходе заболевания Ковид-19 весьма подробно описана, однако трактовка этих изменений далеко не однозначная. Танатогенез часто остается неопределенным в случаях летальных исходов на первой неделе болезни, когда установленный при жизни объем поражения не представлялся угрожающим, но течение неожиданно приняло злокачественный характер. Наши умозаключения основаны на материале гистологических исследований около 1000 случаев смерти от указанной инфекции в стационарах и вне стационаров. При исследовании применялся рутинный метод окраски гематоксилином и эозином и окраска легочной ткани на жир красителем производства компании «SIGMA-ALDRICH» – Oil Red O. В выборку включены случаи летальных исходов, происшедших в течение 7 суток от первых проявлений болезни (с учетом уровня достоверности анамнестических данных).

При гистологическом исследовании были выявлены изменения, глубоко и подробно описанные в многочисленных работах, однако мы обратили внимание на несколько феноменов, из которых в рамках данной статьи рассмотрим два. Во-первых, – воздушность очагов поражения в первые дни болезни, во-вторых – выявление интрамакрофагальных и интраваскулярных жировых включений. В наших наблюдениях были характерны: расширенные альвеолы, отечные септы, преимущественно паретические изменения в микроциркуляторном русле и картина т.н. экссудативного альвеолярного повреждения при незначительной, а иногда даже отсутствующей, клеточной реакции в интерстиции. В других срезах или в соседних полях зрения определялась инфильтрация альвеол и интерстиция крупными «загруженными» макрофагами. При окраске на жир примерно в четверти наблюдений выявлялись красно-оранжевые капельные включения в сосудах венулярного уровня, а также пылевидные и мелкозернистые красно-оранжевые включения во внутриаальвеолярных и интерстициальных макрофагах; в нескольких случаях аналогичные макрофаги были выявлены во внутригрудных лимфоузлах. В капиллярах наблюдались неравномерно выраженные эритроцитозы, в более крупных сосудах – сладжи. В отличие от многих публикаций тромбы выявлялись менее чем в 10% наблюдений, что может быть связано с особенностями выборки.

Обсуждение. Установлено, что вирус имеет высокую тропность к пневмоцитам II типа, однако он так же поражает пневмоциты I типа и эпителий бронхиол и бронхов. Повреждение пневмоцитов II типа приводит помимо прочего к нарушению метаболизма сурфактанта. Этот факт является ведущим (но не единственным) в снижении сократительной функции альвеол, следствием чего является заполнение их диффундирующим из венозной крови углекислым газом, концентрация которого в конечном итоге выравнивается по обе стороны альвеолярного барьера. Таким образом, весь ацинус по порам Кона заполняется углекислым газом и выбывает из процесса газообмена. При этом в условиях малого количества воды и избытке двуокиси углерода в просвете альвеолы образуется угольная кислота, химически повреждающая альвеолоциты и базальную мембрану с последующей воспалительной реакцией и капиллярным эритроцитозом. Одновременно происходит активация резидентных и рекрутированных макрофагов, поглощающих продукты распада сурфактанта, гликокаликса и частично альвеолоцитов с образованием, в том числе, липидов и реплицированных вирусов. Загруженные липидами и вирусами макрофаги не элиминируются по воздухоносным путям т.к. мукоцилиарные структуры к этому моменту уже повреждены. Макрофаги либо накапливаются в просветах альвеол, либо проникают в интерстиций и с током тканевой жидкости поступают в лимфатические пути, далее в лимфоузлы, грудной лимфатический проток, правый желудочек, легочный ствол и ветви легочных артерий. На этом пути макрофаги частично разрушаются, и освободившиеся микрокапли липидов при определенных условиях могут сливаться в более крупные капли и вызывать как жировую эмболию, клиническая картина которой может имитировать т.н. цитокиновый шторм, так и вызывать резкое нарастание дыхательной недостаточности. Таким образом, в малом круге кровообращения возникает транзиторная гиперлипидемия, которая потенцирует фоновую липидемию, вследствие, например, сахарного диабета, метаболического синдрома и т.п. Высвободившиеся при разрушении макрофагов вирусные частицы, если не погибнут, то приведут к виремии и её известным последствиям. Вероятно, именно с момента

гематогенного инфицирования начинается поражение эндотелия, лейкоцитарная (мононуклеарная) воспалительная реакция и выделение цитокинов. Причем цитокиновая реакция далеко не всегда коррелирует с объёмом поражения. Морфологические наблюдения позволяют думать о возможности возникновения гиперцитокинемии в период первичного трансферта макрофагов. Другим вариантом исхода острой гиперкапнической эмфиземы является образование ателектазов вследствие выдавливания углекислого газа из пораженных ацинусов силой давления воздуха в неповрежденных участках. В этом случае отсутствие сурфактанта сыграет фатальную роль, так как вновь расправить содержащую жидкость альвеолы уже невозможно даже с помощью ИВЛ, т.к. требуется давление, при котором разорвутся интактные участки. Таким образом, в описанных ситуациях, поступление кислорода в поражённый участок легкого невозможно в одном случае вследствие того, что объём уже занят углекислым газом, а во втором – вследствие физического отсутствия объёма. Это необходимо учитывать при проведении ИВЛ, так как относительно избыточный объём вводимой под давлением смеси вызывает механическое повреждение лёгочной ткани с соответствующими морфологическими проявлениями.

В описанных вариантах всегда наблюдается отек межальвеолярных и межацинусных перегородок. По нашему мнению генез отёка связан не только с повышением проницаемости капилляров, но и с нарушением оттока интерстициальной жидкости, порождённой адинамией альвеол вследствие заполнения их углекислым газом (см. выше). Известно, что лимфатические сосуды лёгких формируются с уровня перибронхиальной зоны. Следовательно, возникшее на этом уровне затруднение оттока вызовет отёк в дистальных отделах. Такая ситуация может быть следствием фонового хронического воспаления на уровне бронхов, скопления макрофагов и сопутствующими неинфекционными состояниями. Причем интерстициальный отёк далеко не всегда сопровождается отёком альвеолярным.

Вывод. Анализ морфологических изменений и клинико-морфологические сопоставления позволяют допустить наличие дополнительных к общеизвестным танатогенных механизмов, а именно – острая гиперкапническая эмфизема и транзиторная гиперлипидемия малого круга. Важность данного вывода заключается в выявлении иных, пока не задействованных терапевтических мишеней при лечении и профилактике тяжелых форм COVID-19.

Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В.

ДИСПЛАЗИЯ ЭПИТЕЛИЯ (ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ) СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ ВПЕЧАТЛЕНИЯ К АЛГОРИТМУ

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск

Дисплазия эпителия (интраэпителиальная неоплазия) – относится к так называемым выраженным предраковым изменениям слизистой оболочки желудка. Эксперты ВОЗ [1] возобновили применение термина «дисплазия», введенного для желудка в 1980 году Б. Морсоном и соавторами. Для дисплазии эпителия в пятом пересмотре Классификации ВОЗ сохранены две градации (высокой / низкой степени), которые были предложены в Венской классификации неоплазий пищеварительного тракта [2]. Сохранена и категория неопределенной дисплазии, введены субтипы дисплазии (зубчатая, желудочного типа, кишечного типа и другие). Клиническое значение большинства из них не установлено.

Для оценки критерия согласия специалистов в практическом использовании Классификации опухолей пищеварительного тракта (ВОЗ, 2019) выполнены исследования с привлечением группы патологоанатомов – участников III–VI Всероссийских конференций с международным участием «Современные подходы к морфологической диагностике заболеваний человека» (Челябинск, 2018–2021 гг.). В подобных исследованиях принято использовать термин «эксперт» вне зависимости от профессиональной специализации участника: патология пищеварительного тракта, онкологическая патология, «общий профиль». Так, группу экспертов составили 41 участник Челябинской конференции (2018 г.), работающие в онкологической патологии и патологоанатомы «общего» профиля. Специалистов, занимающихся исключительно патологией пищеварительного тракта, было 11 из 41.

В качестве диагностических заданий были использованы иллюстрации (98 фотографий 26 наблюдений), подготовленные в соответствии с Модифицированной Венской классификацией (2001г). Эти материалы были подготовлены нами ранее для группы из 18 российских патологоанатомов и 4 зарубежных патологов (Италия, Германия, Казахстан, Япония) [3].

Следует отметить, что и в группе российских экспертов, и в группе участников Челябинских конференций установлен плохой уровень межэкспертного согласия: генеральная $k = 0,2$. Например, по эталонному изображению субмукозальной инвазивной карциномы совпадение мнений было отмечено только у 4 из 41 экспертов (10%). Палитра мнений была следующей: нет дисплазии эпителия (10%), неопределенная дисплазия это 29%, дисплазия эпителия низкой степени – 12%, дисплазия эпителия высокой степени – 15%, подозрение в отношении инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки желудка – 19%, интрамукозальная карцинома – 5%. Уровень согласия экспертов не зависел от частоты диагностики материалов гастробиопсий и профессионального статуса. Низкий показатель согласия продемонстрировали эксперты, работающие с материалом гастробиопсий только периодически (категории: редко, периодически, постоянно) и имеющие стаж менее 5 лет (категории: менее 5 лет, 6–10 лет, более 11 лет). Эксперты, продемонстрировавшие самый низкий уровень согласия ($0,14 \leq k \leq 0,24$), имели стаж 40 лет или 2 года и редко встречались в практике с материалом диагностических гастробиопсий.

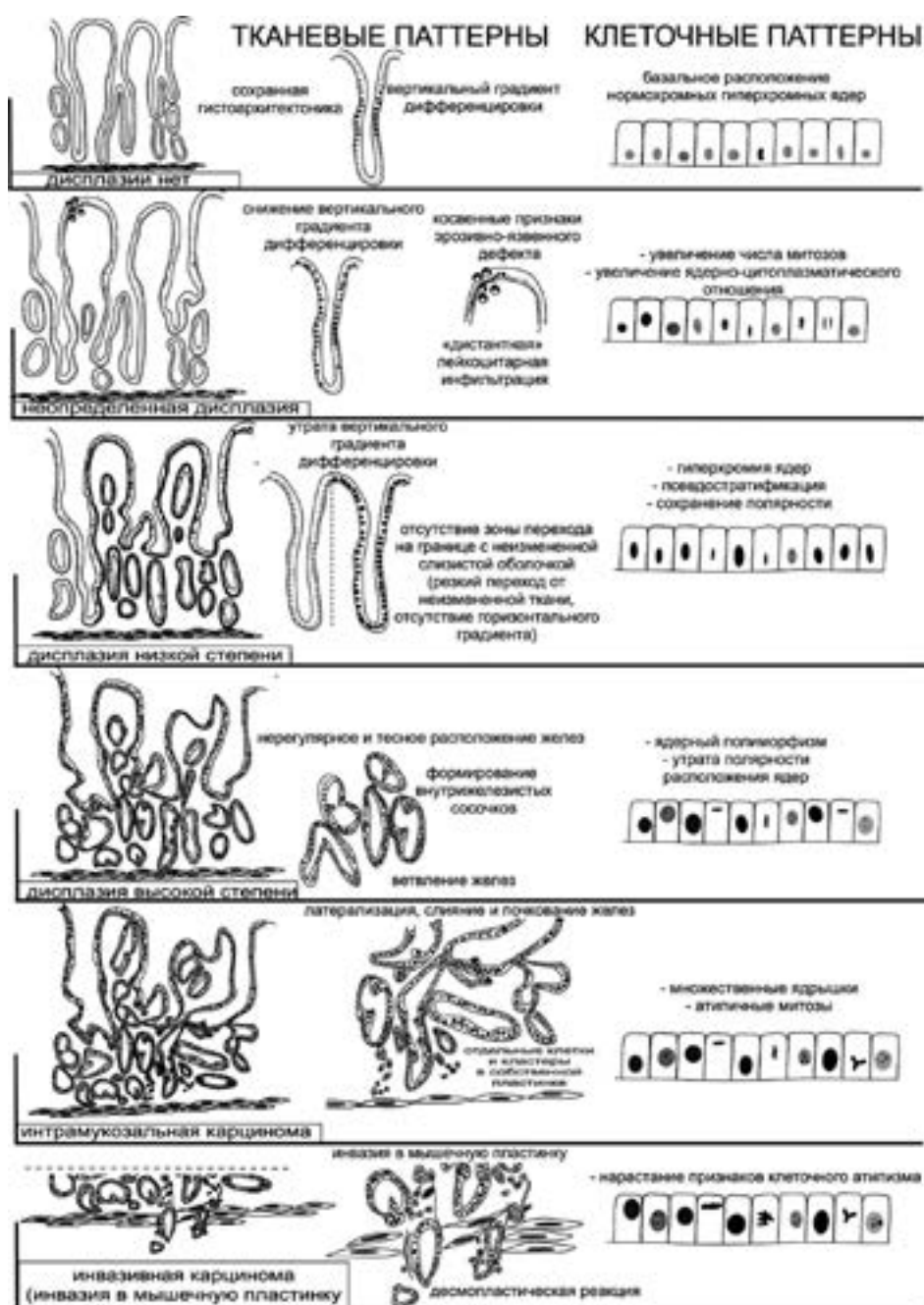


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала выраженных предраковых изменений слизистой оболочки желудка



Рис. 2. Алгоритм диагностики выраженных предраковых изменений слизистой оболочки желудка

После комментариев и дискуссии (мастер-класс) критерий согласия экспертов резко возрос: генеральная $k = 0,83$. Однако этот уровень согласия, отражал, скорее, «диагностический конформизм» – эксперты воспроизводили мнение модератора.

В дальнейшем (Челябинские конференции 2019-2021гг) проведение мастер-классов по биопсийной диагностике дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка сопровождалось следующими приемами. Во-первых, поиск и выделение диагностических паттернов (англ. «pattern» – образец, шаблон). В медицине под паттерном понимают устойчивую комбинацию признаков одной нозологической единицы. Паттерны выявляются путем исследования биопсийного материала на предмет идентификации трёх диагностических признаков дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка: эпителиальная атипия, нарушение градиента дифференцировки (созревания клеток) и дезорганизация гистоархитектоники (ВОЗ, 2019). Вербальное обозначение паттернов сопровождалось демонстрацией изображений, обсуждением критерия согласия экспертов, оценкой уровня воспроизводимости идентификации паттернов с позиции персональной оценки в очном и дистанционном режиме, а также расчетом индивидуальных показателей в процессе группового обучения на предмет соответствия эталонному уровню [4]. Авторы этой публикации имеют опыт оценки атрофии слизистой оболочки желудка российскими специалистами-экспертами при обсуждении предложенного варианта Российского пересмотра международной предиктивной системы OLGA, когда были разработаны пиктограммы, сведенные в визуально-аналоговую шкалу. Уровень согласия экспертов $k = 0,61$ соответствовал хорошему и не отличался от показателей, демонстрировавшихся зарубежными экспертами в аналогичных исследованиях [5].

Оценивая ситуацию ретроспективно, можно заключить, что именно схематичное изображение диагностических паттернов, применение которых описано алгоритмом действий, является поддержкой в принятии диагностического решения (рис. 1, 2). Тестирование пиктограмм и алгоритма, проведенное во время очередной (VI Челябинской конференции) позволило достигнуть хорошего уровня согласия ($k = 0,65$). Подобный подход, вероятно, является перспективным для освоения новых, все усложняющихся диагностических схем и классификаций в патологоанатомической практике на этапе становления в России прецизионной медицины.

Литература

1. WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive system tumors. 5th ed. Lyon (France): IARC; 2019.
2. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y. et al. The Vienna classification of gastrointestinal neoplasia. Gut 2000; 47(2): 251-5.
3. Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Казанцева И.А., Кононов А.В. и др. Консенсус как способ оценки воспроизводимости диагноза интраэпителиальной неоплазии/дисплазии слизистой оболочки желудка: возможности использования в процессе непрерывного профессионального образования врачей-патологоанатомов // Уральский медицинский журнал. 2018. №2(157). С.84-90.
4. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10). Клинические рекомендации RPS3.11 (2018) // М: Практическая медицина, 2019. 192с.
5. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. и др. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины // Архив патологии. 2011. Т.73. №4. С.52-56.

Шмидт М.В.^{1,2}, Смирнов А.В.^{1,2}, Тюренков И.Н.¹

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград

Спонтанные внутримозговые кровоизлияния (ВМК) составляют от 10% до 20% всех сосудистых катастроф, в то же время, являясь самой «смертоносной» формой инсульта. Не смотря на значительные улучшения в способах контроля и лечения артериальной гипертензии (основной причины ВМК), заболеваемость и летальность практически не изменились за последние 30 лет [1].

На сегодняшний день существует понимание основных механизмов повреждения головного мозга, вызванного внутримозговой гематомой. Изначально, кровоизлияние за счет масс эффекта вызывает первичное повреждение структур головного мозга, а развивающееся впоследствии воспалительная реакция способствует прогрессированию вторичного повреждения. Считается, что продукты распада гемоглобина образующиеся в гематоме способствуют ранней активации микроглии. За счет продукции большого количества биологически активных веществ нарушаются проницаемость гематоэнцефалического барьера, активируется апоптоз нейронов и клеток глии [2,3].

Модели геморрагического инсульта на животных, необходимы для систематического углубленного изучения механизмов повреждения и поиска обоснованной патогенетической терапии поскольку, в настоящее время, по сути, не существует проверенных фармакологических способов лечения ВМК, а данные полученные в результате хирургических вмешательств остаются весьма противоречивыми [1,4]. В доступной литературе обнаруживаются разнородные данные о преимуществах и недостатках различных моделей, а также довольно скудная информация о характере патоморфологических изменений в структурах головного мозга, что на наш взгляд, является важным критерием релевантности той или иной используемой модели.

Цель исследования

Выявление наиболее характерных паттернов патоморфологических изменений головного мозга при экспериментальном воспроизведении геморрагического инсульта путем внутримозгового введения аутологичной крови, для дальнейшего изучения механизмов повреждения и поиска потенциальных терапевтических целей.

Методика исследования

Экспериментальные исследования проводили на базе НЦИЛС ВолгГМУ и кафедры фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ). Белых крыс (n=20) фиксировали с помощью стереотаксической установки. Первоначально производили забор крови из правой бедренной артерии. Игла (26 G) вертикально вводилась в область правых базальных ядер (координаты: 0,2 мм кпереди, 3,5 мм латерально и 5,5 мм вентральнее брегмы). Через иглу производилось введение 100 мкл аутологичной крови. После инфузии иглу удаляли, рану ушивали, обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата и 5% раствором йода, животных переносили в домашние клетки. Интактная группа животных аналогичных по весу, полу и возрасту состояла из 10 особей. Животные выводились из эксперимента через 48 часов после инъекции. Головной мозг фиксировали в 10% нейтральном формалине, с дальнейшим обезживанием в батарее спиртов и изготовлением парафиновых блоков. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали тионином по методу Ниссля. Оценивали характер и степень патоморфологических изменений в структурах головного мозга непосредственно прилежащих к области кровоизлияния.

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологический анализ показал достаточно разнородный характер патогистологических изменений, что определялось различными размерами гематом их формой и протяженностью. В ряде случаев, вокруг гематомы формировались дополнительные очаги кровоизлияний. Кроме того, у 30% животных кровь накапливалась в боковых желудочках головного мозга. Местами наблюдалось скопление крови в субарахноидальном пространстве, а также между церебральной корой (соматосенсорная, инсулярная, пириформная) и подлежащих отделов голов-

ного мозга. В связи с этим, существенно менялся и спектр отделов головного мозга, вовлеченных в патологический процесс. Тем не менее, практически у всех животных наблюдались выраженные патоморфологические изменения в области прилежащего ядра, скорлупы и бледного шара.

Патоморфологические изменения характеризовались большим разнообразием. В очагах поражения существенно уменьшалась численная плотность нейронов при увеличении пролиферативной активности клеток глии и, местами, заметной нейтрофильной инфильтрацией. В очагах поражения обнаруживались нейроны с признаками острого набухания, характерными ишемически-гомогенизирующими изменениями, гиперхромные клетки. Морфологическое исследование пограничных с гематомой отделов свидетельствует о развитии резко выраженного отека сопровождающегося разрежением ткани головного мозга. Протяженность и выраженность отеочных изменений, как правило, определялась размером гематомы. В структуре отеочных изменений преобладали признаки периваскулярного отека (о чем свидетельствуют резко расширение пространств вокруг сосудов микроциркуляторного русла) при умеренно выраженных признаках перичелюлярного, а также мелкочаеистого отека нейропилия.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что данная модель является вполне релевантной для изучения механизмов повреждения структур головного мозга при геморрагическом инсульте. Основными преимуществами являются относительная простота выполнения, а также достаточно высокая предсказуемость и репродуктивность [3]. Частота наблюдающихся в эксперименте разрывов сосудов субарахноидального пространства, а также внутрижелудочковых кровотечений может быть уменьшена путем определенной «доработки» методики. На сегодняшний день, ни одна из существующих моделей не может в полной мере отразить всю сложность и гетерогенность ВМК у человека. Тем не менее, анализ основных патоморфологических паттернов указывает на то, что данная экспериментальная модель может эффективно использоваться для изучения определенных аспектов патогенеза, прежде всего связанных с развитием отека, токсическим действием продуктов распада крови, а также активацией клеток глии и реализацией процессов клеточной гибели и нейровоспаления.

Литература

1. Matthew A Kirkman, Stuart M Allan, Adrian R Parry-Jones. Experimental intracerebral hemorrhage avoiding pitfalls in translational research // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2011) 31, 2135–2151
2. Wei Zhu, Yufeng Gao, Che-Feng Chang et al. Mouse Models of Intracerebral Hemorrhage in Ventricle, Cortex, and Hippocampus by Injections of Autologous Blood or Collagenase // *PLOS ONE*. 2014; Volume 9; Issue 5.
3. Anatol Manaenko, Hank Chen, John H. Zhang et al. Comparison of Different Preclinical Models of Intracerebral Hemorrhage // *Neurochir Suppl*. 2011; 111: 9–14.
4. Kathirvelu B., Carmichael S.T. Intracerebral hemorrhage in mouse models: therapeutic interventions and functional recovery// *Metab Brain Dis*. 2015 April; 30(2): 449–459.

Щелокова Е.Е., Коган Е.А., Варшавский В.А., Чичкова Н.В., Фоминых Е.В.

МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ЛЕГКОГО НА ФОНЕ ОБЫЧНОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В ИСХОДЕ OVERLAP-СИНДРОМА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Актуальность

Обычная интерстициальная пневмония является морфологическим субстратом идиопатического легочного фиброза, и представляет собой наиболее частую форму хронических идиопатических интерстициальных пневмоний (около 60%) [1]. По данным различных авторов аденокарцинома легкого на фоне легочного фиброза встречается с частотой от 2,7 до 48% [2]. В ряде случаев идиопатический легочный фиброз выступает одним из

проявлений интерстициального поражения легких при системном заболевании соединительной ткани, наиболее часто – системной склеродермии.

Аутопсийное наблюдение

Приводим случай аутопсийного наблюдения пациентки, в анамнезе которой был поставлен диагноз перекрестного синдрома системной склеродермии и полимиозита. В клинической картине задолго до появления симптомов со стороны органов дыхания доминировали кожно-суставные симптомы, которые удалось купировать курсами терапии с использованием системных глюкокортикостероидов и цитостатиков с последующей отменой препаратов, полным разрешением симптоматики и лабораторных изменений, после чего больная пребывала в периоде длительной ремиссии. Ухудшение состояния с появлением признаков поражения легких наступило спустя 14 лет от момента постановки диагноза перекрестного синдрома системной склеродермии и полимиозита. Появился сухой кашель, одышка, при объективном осмотре – дыхательная недостаточность; при МСКТ определялись двусторонние очагово-инфильтративные сливные изменения, отмечены выраженные рестриктивные изменения при исследовании функции внешнего дыхания. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, через 45 дней после госпитализации на фоне прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности пациентка скончалась.

На вскрытии легкие с явлениями отека, красно-бурого цвета. Пальпаторно обнаруживались выраженные субплевральные уплотнения легочной ткани в верхней доле левого и в нижней доле правого легкого. На разрезе в соответствующих участках – сероватые плотноэластичные очаги с фестончатыми очертаниями размерами около 3х3 см каждый. В окружающей ткани паренхима легкого пронизана белесоватыми фиброзными тяжами, в большей степени в периферических участках, стенки сосудов с явлениями склероза, местами имелись сероватые эластичные очаги небольших размеров без четких границ. В нижних долях обоих легких отмечалось снижение воздушности легочной ткани и плотноватая их консистенция, в просветах мелких бронхов – гнойный экссудат. В других органах изменения без особенностей. При микроскопическом исследовании ткани легкого в участках, граничащих с зонами фиброза, была обнаружена немутцинозная инвазивная аденокарцинома. Опухоль со стелющимся характером роста, представлена распространяющимися вдоль альвеолярных перегородок столбчатыми эпителиальными клетками, напоминающими пневмоциты II порядка с явлениями умеренной/ выраженной цитологической атипии. В зонах инвазивного роста обнаруживались фокусы сосочкового и тубулярного строения. Местами опухолевые клетки располагались в альвеолярных пространствах, в т.ч. в предсуществующих «сотовых» структурах легкого, характерных для гистологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии. Наряду с «сотовыми структурами» выявлялись типичные миофибробластические фокусы, состоящие из рыхлой миксоидной стромы с наличием фибробластов, групп миофибробластов и лимфоидно-плазмочитарных клеток. В очагах фиброза и стенках «сотовых» структур определялись участки гиперплазированных гладкомышечных элементов. В некоторых участках присутствовал феномен «временной неоднородности» – на фоне зрелого фиброза очаги более молодой соединительной ткани. Лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация была выражена незначительно и выявлялась в виде рассеянных очагов. Было проведено иммуногистохимическое исследование, подтвердившее железистую дифференцировку опухоли: фиксировалась ядерная экспрессия с антителами к TTF-1 (Leica, Clone SPT24) и позитивное окрашивание цитоплазмы клеток опухоли в реакции с антителами к МСК AE1/AE3 (Leica, Clone AE1 and AE3). На основании данных вскрытия поставлен диагноз, в котором как основное заболевание была расценена мультицентрическая немутцинозная инвазивная аденокарцинома правого и левого легких со стелющимся характером роста на фоне обычной интерстициальной пневмонии; идиопатическое хроническое интерстициальное заболевание легких, леченное глюкокортикостероидами, было расценено как фоновое.

Обсуждение и заключение

По нашему мнению и данным литературы, обычная интерстициальная пневмония, вовлекая в патологический процесс периферические участки легких, приводит к формированию фокусов фиброза в легочной ткани, преимущественно в зонах бронхиоло-альвеолярного перехода. Именно в них располагаются стволовые клетки легочной ткани [2,3,4,5]. Длительно существующие явления хронического воспалительного процесса и прогрессирующего фиброза приводят к накоплению генетических и эпигенетических трансформаций в нормальных стволовых клетках этих зон [1], в дальнейшем – к вероятному возникновению раковой стволовой клетки и запуску процессов канцерогенеза с развитием злокачественной опухоли. Описанный нами случай из практики является отчетливой иллюстрацией патогенетической связи ИЛФ и аденокарциномы легкого, развившейся на фоне дефектного иммунного ответа у пациентки, принимавшей длительное лечение системными глюкокортикостероидами и цитостатиками.

Литература

1. A. Averyanov, E. Kogan, V. Lesnyak, I. Stepanyan, O. Danilevskaya. Chapter 2 – Idiopathic interstitial pneumonias, Editor(s): Alexander Averyanov, Difficult to Diagnose Rare Diffuse Lung Disease, Academic Press, 2020, Pages 29-140.
2. B. Ballester, J. Milara and J. Cortijo. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer: Mechanisms and Molecular Targets // International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(3):593.
3. Коган Е.А., Корнев Б.М., Шукурова Р.А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и бронхиоло-альвеолярный рак // Архив патологии. 1991. 53(1):60.
4. Демура С. А., Коган Е. А., Горячкина В. Л. Хронические заболевания, предрак и рак легких, ассоциированные с патологией булавовидных клеток респираторных и терминальных бронхиол // Архив патологии. 2018. 80(5):63-68.
5. Демура С. А., Коган Е. А., Пауков В. С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях // Архив патологии. 2014. 76(6):28-36

Эйзенах И.А., Лапий Г.А.

МОРФОГЕНЕЗ MESH-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА

Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск

Полипропиленовые импланты широко используются в хирургической коррекции несостоятельности мышц тазового дна, но нередко приводят к mesh-ассоциированным осложнениям. Биodeградируемые материалы могут успешно применяться для реконструктивных операций по укреплению связочно-мышечного каркаса, так как новообразованная соединительная ткань может стать недостающим анатомическим слоем, который слабо развит при данной патологии [1, 2]. Важным преимуществом данных материалов является то, что в тканях после дегенерации импланта не остается его фрагментов и, следовательно, снижаются риски развития mesh-ассоциированных осложнений [3, 4]. Установленные особенности указывают на необходимость проведения дополнительных исследований для понимания характера и выраженности тканевых реакций на импланты с разными физическими характеристиками.

Цель исследования – изучить морфологические реакции тканей влагалища после пластики пролапса гениталий полипропиленовыми имплантами для выяснения структурных основ mesh-ассоциированных осложнений.

Проведено клинко-морфологическое исследование 206 пациенток с пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи до и после хирургической коррекции полипропиленовыми имплантами. Изучены морфологические особенности эрозий влагалища в разные сроки после трансвагинальной пластики переднего пролапса гениталий с применением полипропиленовых имплантов. В эрозированных и неэрозированных образцах слизистой оболочки влагалища проведен иммуногистохимический анализ экспрессии CD3 (маркера Т-лимфоцитов), CD8 (маркера цитотоксических Т-лимфоцитов), CD20 (маркера В-лимфоцитов), CD68 (маркера макрофагов), CD38 (маркера плазматических клеток). Препараты изучали в световом микроскопе «Leica DM2500» (Германия) после докрасивания гематоксилином. Подсчитывали количество положительно окрашенных клеток в поле зрения для каждого используемого антитела при увеличении в 400 раз. Проведен также морфометрический анализ структурных компонентов слизистой оболочки влагалища и статистическая обработка данных.

По результатам комплексного морфологического исследования установлено, что в тканях передней стенки влагалища у пациенток с пролапсом гениталий и стрессовым недержанием мочи доминируют признаки хронического дистрофического процесса: наблюдаются дистрофические и атрофические изменения многослойного плоского неороговевающего эпителия, дистрофия гладкомышечных клеток, дезорганизация коллагеновых волокон, дисциркуляторные изменения. В собственной пластинке слизистой оболочки присутствовали фиброциты, в значительно меньшем количестве фибробласты, в минимальном количестве – лимфоциты, лейкоциты и макрофаги. По данным иммуногистохимического анализа, в неоперированной слизистой оболочке влагалища выяв-

лены следующие уровни экспрессии лимфоцитарно-макрофагального ряда: CD3 – $9,3 \pm 3,34$; CD8 – $2,55 \pm 1,32$; CD20 – $1,15 \pm 0,99$; CD38 – $1,1 \pm 1,16$; CD68 – $2,5 \pm 1,4$. Количество сосудов в поле зрения составило $2,8 \pm 1$; толщина пучков коллагеновых волокон равнялась $77,95 \pm 8,76$ мкм, площадь сосудов – $682,9 \pm 373,75$ мкм².

Нами установлено, что полипропиленовые сетчатые импланты, используемые в коррекции пролапса гениталий, проявляют хорошую биосовместимость с тканями влагалища. После установки протеза в околоимплантационных тканях регистрировалась умеренно выраженная воспалительная реакция, было увеличено количество лимфоцитов и фибробластов, но снижена численность фиброцитов в сравнении с неоперированными тканями влагалища. Репаративные процессы после пластики переднего пролапса гениталий завершались через 3 месяца формированием плотной оформленной соединительной ткани.

В то же время у некоторых пациенток развивались эрозии влагалища после пластики пролапса полипропиленовыми имплантами. Морфологически эрозии характеризовались признаками воспалительно-деструктивного процесса с нарушением целостности эпителиального пласта, грануляциями, полнокровием, обильной воспалительно-клеточной инфильтрацией. Выявлена высокая экспрессия CD3 ($35,3 \pm 3,96$), CD8 ($6,25 \pm 1,92$), CD20 ($34,75 \pm 4,2$), CD38 ($15,5 \pm 3,35$), CD68 ($37,4 \pm 3,89$). В эрозированных участках слизистой оболочки влагалища в сравнении с неэрозированной слизистой оболочкой через 3 мес были увеличены показатели численности (соответственно $9,15 \pm 2,89$ против $2,3 \pm 1,53$, $p < 0,001$) и площади сосудов ($2714,55 \pm 849,69$ против $864,85 \pm 339,01$ мкм², $p < 0,001$), уменьшена толщина пучков коллагеновых волокон ($12,5 \pm 4,42$ против $70,1 \pm 12,55$ мкм, $p < 0,001$). Через 12 месяцев отмеченный характер изменений сохранялся.

В неэрозированной слизистой оболочке влагалища над полипропиленовым сетчатым имплантом через 12 месяцев после пластики пролапса наблюдалась умеренная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация. По результатам иммуногистохимического анализа, установлена повышенная, в сравнении с неоперированными тканями, экспрессия CD20 ($9 \pm 3,34$ в неэрозированной и $1,15 \pm 0,99$ в неоперированной слизистой оболочке, $p = 0,001$) и CD38 ($5,2 \pm 2,44$ в неэрозированной и $1,1 \pm 1,16$ в неоперированной слизистой оболочке, $p = 0,001$), что отражало развитие пролонгированной воспалительной реакции в околоимплантационных тканях влагалища на полипропиленовый материал.

Таким образом, результаты комплексного патоморфологического исследования биоптатов влагалища после коррекции переднего пролапса гениталий и стрессового недержания мочи с использованием полипропиленовых имплантов продемонстрировали хорошую биосовместимость полипропилена у прооперированных пациенток. Тканевая реакция после установки импланта характеризовалась умеренно выраженным воспалительным и качественным фибропластическим процессами, завершающимися формированием плотной оформленной соединительной ткани через 3 месяца после имплантации. При развитии хронического воспалительного процесса после установки полипропиленовых имплантов регистрировались mesh-ассоциированные осложнения в виде эрозий и синехий влагалища, которые длительно сохранялись.

Литература

1. Гомзяк В.И., Демина В.А., Разуваева Е.В., Седуш Н.Г., Чвалун С.Н. Биоразлагаемые полимерные материалы для медицины: от импланта к органу // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12, № 5. С. 5–20.
2. Steures P., Milani A.L., van Rumpt-van de Geest D.A., Kluivers K.B., Withagen M.I.J. Partially absorbable mesh or native tissue repair for pelvic organ prolapse: a randomized controlled trial // Int. Urogynecol. J. 2019; 30 (4):565-573.
3. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Долгосрочные результаты применения синтетических сетчатых материалов при недержании мочи и пролапсе тазовых органов у женщин // Экспериментальная и клиническая урология. 2018. № 2. С. 106–112.
4. Иванов С.В., Лазаренко В.А., Иванов И.С., Иванов А.С., Цуканов А.В. Морфологические особенности парапротезной капсулы при имплантации полипропиленового и композиционного эндопротезов на фоне применения оротовой кислоты в эксперименте // Новости хирургии. 2016. Т. 24, № 5. С. 436–442.

Ярославцев М.Н., Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А.

МУКОРМИКОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Мукормикоз – это оппортунистическая, тяжелая инфекция, вызываемая грибами порядка *Mucorales*, включая роды *Rhizopus*, *Rhizomucor* и *Mucor*. Мукормикоз является третьим по распространенности грибковым заболеванием после инфекций вызываемых *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* Чаще всего заболевание возникает у иммунокомпрометированных пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, гематологические заболевания (злокачественные заболевания кроветворной системы, тяжелая нейтропения, реакция «трансплантат против хозяина»), нарушения кроветворения, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация органов, лечение кортикостероидами, тяжелые травмы [1]. Пандемия вызванная вирусом SARS-CoV-2 способствовала появлению нового термина: мукормикоз, ассоциированный с COVID-19. Данный факт связан с тем, что кортикостероиды, используемые при ведении пациентов с COVID-19 приводят к дисфункции иммунной системы и нарушению гомеостаза глюкозы. Кроме того, гиперферретинемия, возникающая при COVID-19, проведении искусственной вентиляции легких, использовании многоразовых увлажнителей кислорода также увеличивает риск возникновения мукормикоза [2].

Клинически выделяют шесть форм мукормикоза: риноцеребральный, легочный, кожный, мукормикоз желудочно-кишечного тракта, диссеминированный и мукормикоз редких локализаций. Самой частой формой мукормикоза является риноцеребральная. Диагноз мукормикоза основывается на выявлении микроорганизмов в тканях при гистологическом исследовании. [3].

Прогноз при риноцеребральном мукормикозе неблагоприятный, даже при агрессивном хирургическом вмешательстве и медикаментозном лечении. Смертность варьирует от 25% до 80% и зависит от стадии заболевания, своевременной диагностики и наличия факторов риска. В проспективном исследовании Chamilos et al. было обнаружено, что выживаемость составляет 85% при лечении, начатом в течение 5 дней после постановки диагноза и лишь 49% при лечении, начатом после 6-го дня. Комбинация хирургического и медикаментозного лечения приводит к повышению выживаемости (до 70%) по сравнению с только хирургическим лечением (57%) или только противогрибковой химиотерапией (61%) [4].

Представляем собственное клиническое наблюдение риноцеребрального мукормикоза.

Женщина 43 лет, поступила в отделение неврологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в тяжелом состоянии с жалобами на умеренную головную боль в лобно-височной области, отечность век, слепоту, одышку. Из анамнеза известно, что в ноябре 2021 года в течение 2-х недель пациентка находилась на стационарном лечении с диагнозом: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован, среднетяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, КТ-2, дыхательная недостаточность 2 степени». При этом на 4-е сутки от начала госпитализации у пациентки возник параорбитальный отек справа, а через 10 суток – эпизод выраженного носового кровотечения и одновременно развилась слепота правого глаза, снижение зрения левого глаза и усиление параорбитального отека справа. Принимая во внимание тяжесть состояния пациентки, было принято решение о ее переводе в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. При обследовании обращали на себя внимание отечность параорбитальной клетчатки с двух сторон, зона нарушения микроциркуляции в области правой щеки и носа, двусторонняя офтальмоплегия, двусторонний мидриаз с отсутствием реакции на свет. В лабораторных анализах выявлялись повышение уровня С-реактивного белка до 497 мг/л, уровень Д-димера составил 3150 нг/мл., лейкоцитоз – $12,9 \times 10^6/\text{л}$. При анализе спинномозговой жидкости цитоз 277/3 (нейтрофилы 88%), белок 3 г/л. При проведении КТ головного мозга выявлен полисинусит. На МРТ головного мозга выявлен дефект контрастирования в верхнем сагиттальном синусе. Кроме того у пациентки был диагностирован сахарный диабет 2 типа, который в течение первых суток после госпитализации осложнился развитием диабетического кетоацидоза средней степени тяжести. В дальнейшем состоянии пациентки прогрессивно ухудшалось. Наросла одышка, температура тела повысилась до 40,6 градусов, появилось психомоторное возбуждение. Пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких. Однако, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий на 3-е сутки после перевода в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна наступила смерть пациентки.

На вскрытии обращало на себя внимание изменения кожи в области лица – кожа правой половины лица в области глаза, подглазничной области, с распространением на нос и частично левую подглазничную область черно-синюшного цвета, плотная. При вскрытии полости черепа поверхность правого зрительного нерва и мягкие ткани вокруг глазного яблока грязно-серого цвета с наложениями белого цвета. Слизистая оболочка

верхнего носового хода темно-красного цвета. Миокард на разрезе тусклый, серовато-коричневатый, дряблый. Ткань печени желто-коричневого цвета. Почки дряблой консистенции, капсула снимается легко, поверхность серо-розового цвета с красным крапом. В остальных органах при макроскопическом исследовании выраженных изменений не выявлено.

При микроскопическом исследовании аутопсийного материала, взятого из области правого и левого зрительных нервов, обнаружены фрагменты костной, мышечной и прилежащей соединительной ткани с расширенными, полнокровными и тромбированными сосудами и участками инфильтрации лимфоцитами, гистиоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, зоны некроза тканей. Также определялись фрагменты мицелия грибов разной толщины. Диагноз был подтвержден окраской микропрепаратов по методу Грокотта и ШИК-реакцией. Кроме того, у пациентки был выявлен диабетический гломерулосклероз, дистрофические изменения паренхиматозных органов.

Таким образом, в представленном наблюдении у пациентки имел место инвазивный мукормикоз с поражением слизистых оболочек полости носа и придаточных пазух, мягких тканей лица и глазницы, развившийся на фоне сахарного диабета II типа и новой коронавирусной инфекции COVID1-19 (анализ крови на антитела к SARS-CoV-2 положительный). Заболевание осложнилось тромбозом мелких ветвей наружной и внутренней сонных артерий, обширными некрозами глазодвигательных мышц, зрительного нерва и мягких тканей лица и глазницы справа.

Литература

1. Jiang N., Zhao G., Yang S. et al. A retrospective analysis of eleven cases of invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis presented with orbital apex syndrome initially // BMC Ophthalmol. 2016; 16: 10. Published online 2016 Jan 12. doi: 10.1186/s12886-016-0189-1
2. Pai V., Sansi R., Kharche R. et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: pictorial review // Insights Imaging. 2021 Nov 12;12:167. doi: 10.1186/s13244-021-01109-z.
3. Navarro-Perea C., Cañas-Zamarra I., Mencia-Gutiérrez E. et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: two cases with amaurosis as presentation, medical surgical management and follow-up. // Case Rep. Ophthalmol. Med. 2019 Dec 5; 2019:4215989. doi: 10.1155/2019/4215989
4. Honavar S.G. Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19 // Indian J Ophthalmol. 2021 Jun;69(6):1361-1365. doi: 10.4103/ijo.IJO_1165_21.

Яшин С.С.

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СЕТИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЦИРРОТИЧЕСКОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Портальная гипертензия – один из ведущих клинко-патфизиологических синдромов, возникающих при заболеваниях печени и ее сосудов. Ведущей причиной портальной гипертензии был и остается цирроз печени. Считается, что у 90% пациентов с циррозом печени в конечном итоге развивается портальная гипертензия, что ассоциируется с плохим прогнозом и нередко предвещает летальный исход. Об основных проявлениях портальной гипертензии, таких, как варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), асцит, спонтанный бактериальный перитонит, спленомегалия и гиперспленизм, известно давно. Убежденность в ВРВП, как единственном источнике кровотечения при циррозе печени долгое время препятствовала развитию понятия о портальной гипертензивной гастропатии (ПГГ). В настоящее время считается, что до 90% пациентов с портальной гипертензией страдают ПГГ [1].

Основным методом диагностики ПГГ является эндоскопический. Единственным существенным недостатком можно считать отсутствие в научном медицинском сообществе единого мнения о выделении двух (легкой

и тяжелой) или трех (легкой, умеренной и тяжелой) степеней тяжести гастропатии. С точки зрения патогенеза ПГГ остается множество вопросов. Говоря об общих эффектах при портальной гипертензии, стоит отметить системную вазодилатацию, с одновременной гиперактивацией вазопрессорных систем. Вазодилатирующие эффекты объясняются действием монооксида азота (NO), синтез которого индуцируется в печени для оказания гепатопротекторного эффекта и препятствия излишнему спазму печеночных сосудов. Гепатоциты сами способны синтезировать NO при одновременной стимуляции токсинами бактерий (что, разумеется, сопровождается нарушением детоксикационной функции печени) и провоспалительными цитокинами, такими, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей α , γ -интерферон. Эндотелины, синтез которых в норме ингибируется действием NO, в условиях высоких концентраций последнего, сохраняют высокую активность, обеспечивая повышение сосудистой жесткости, развитие фиброза интимы сосудов, и, самое главное, их пролиферацию. Первично возникающие нарушения местного кровообращения в СОЖ провоцируют активацию и сосудистых эндотелиальных факторов роста, провоцирующих интенсивный ангиогенез [3].

Дальнейшее изучение ПГГ с позиций молекулярной биологии показало значительное повышение экспрессии p53 в СОЖ. Одним из наиболее интересных его эффектов в контексте сосудистой патологии является ингибирование индуцибельных синтаз NO, что приводит к полному нивелированию его эффектов: кровоток, ожидаемо гипердинамичный, оказывается в СОЖ сниженным. При этом расширение и избыточное кровенаполнение сосудов подслизистой, мышечной и адвентициальной оболочек желудка остаются неизменными. С другой стороны, p53 также способствует развитию p53-ассоциированного апоптоза эпителия СОЖ.

Изучение гистологических особенностей стенки желудка при портальной гипертензии до сих пор остается нерешенной проблемой. Большинство современных исследователей опирается исключительно на прижизненно взятый материал, то есть, во-первых, оценивает исключительно состояние СОЖ, а во-вторых, весьма ограниченное количество операционного материала пациентов с ПГГ не позволяет говорить о доказательной выборке. Гистологическая оценка состояния СОЖ при исследовании трупного материала весьма осложняется интенсивно протекающими процессами аутолиза, а при проведении патологоанатомического вскрытия через 12 часов и более становится невозможной.

Новые веяния в гистологической картине при ПГГ показаны отечественными авторам, отмечающими уменьшение среднего диаметра и увеличение количества капилляров СОЖ, что объясняется с позиций усиленного неопангигенеза и согласуется с вышеописанными теоретическими выкладками. Остаются и мнения, близкие к ставшим классическими выкладкам McComack о расширении капилляров СОЖ. Есть и исследования с компромиссными выводами [3] об увеличении толщины стенки капилляров без достоверного различия в диаметре. Диапедез эритроцитов всеми авторами описывается как основной механизм образования характерной макроскопической и эндоскопической картины покраснений СОЖ.

Исследование проведено на 24 больных (14 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 52 до 75 лет с установленным клиническим диагнозом цирроза печени, подтвержденным по результатам аутопсии. Для исключения влияния процессов аутолиза на интерпретацию гистологической картины в исследование включался материал от пациентов, умерших не позднее, чем за 6 часов до проведения патологоанатомического вскрытия. Тяжесть цирроза печени оценивали по Чайлду – Пью. Критериями исключения пациентов из исследования были: отсутствие или наличие только одного из «больших» признаков портальной гипертензии (асцита, ВРВП, спленомегалии); установление кровотечения из ВРВП как непосредственной причины смерти (в связи с пропитыванием СОЖ кровью и маскировкой гистологической картины). Группу контроля составили 10 пациентов без диффузных заболеваний печени, без установленных клинически и по результатам вскрытия заболеваний желудка, умерших не позднее, чем за 6 часов до проведения патологоанатомического вскрытия. Образцы материала забирали из фундального отдела желудка. У пациентов с ПГГ дополнительно брали материал с «красными знаками» гастропатии. Биологический материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине 24 часа и заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали в световом микроскопе Leica на увеличениях от x40 до x600.

Субъективно при оценке гистологических изменений наблюдалось наличие значительно большего числа сосудов преимущественно мелкого калибра в слизистой оболочке желудка. Определение мелких сосудов слизистой оболочки затрудняется при их запустевании, что для проведения дальнейших исследований требует дополнительных методов гистологической визуализации. В подслизистом слое наблюдались преимущественно расширенные, полнокровные сосуды с заметно утолщенной стенкой.

Эмпирически показана правильность современного теоретического подхода в обосновании изменений сосудистого русла при портальной гипертензивной гастропатии и результатов исследований российских авторов, опровергнувших длительно существовавшее мнение о наличии расширенных капилляров СОЖ.

Литература

1. Tiwari PS, Kc S, Sharma D, Paudel MS, Mandal A. Prevalence of Portal Hypertensive Gastropathy in Chronic Liver Disease and Correlation with the Severity of Liver disease. *Cureus*. 2019;11(8):e5454.
2. Tan S, Xu M, Ke B, Lu Y, Liu H, Jiang J, Wu B. IL-6-driven FasL promotes NF- κ Bp65/PUMA-mediated apoptosis in portal hypertensive gastropathy. *Cell Death Dis.* 2019;10(10):748.
3. Цуканов В.В., Краснова М.В., Амелчугова О.С. Клинико-морфологическая характеристика портальной гастропатии у больных циррозом печени // *Терапевтический архив*. 2010. Т. 82. № 2. С. 34-37.

Раденска-Лоповок С. Г., Каранова М.С., Родионова Е.Б.,
Пальшина С.Г., Васильев В.И.

МАЛЫЕ СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА И ИНДЕКС МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», Москва

Введение/ Болезнь Шегрена (БШ) – хроническая воспалительная экзокринопатия аутоиммунной природы с циркуляцией в крови Ro/SS-A- и La/SS-B-антитела, РФ, АНФ и др. (1) Главным образом поражаются слезные и слюнные железы. Биопсия малых слюнных желез (МСЖ) является «золотым стандартом» в диагностике БШ и входит в критериальных признаках диагностики заболевания. Развивается хронический сиаладенит, а инфильтрат представлен, прежде всего, лимфоцитами. Наряду с этим выявляются дистрофические, атрофические изменения и вакулиты. Морфологические проявления поражения МСЖ при БШ не равнозначны. Иностранные авторы отмечают, что индекс морфологической активности (ИМА) при БШ ≥ 1 . (2, 3) Для российской популяции отсутствуют данные об этом показателе.

Цель исследования. Определить величину индекса морфологической активности в малых слюнных железах при болезни Шегрена.

Материал и методы исследования. Изучены 50 биоптатов малых слюнных желез из них у 30 больных с достоверным диагнозом БШ и у 20 - без ревматического заболевания, но с жалобами на сухость во рту и в глазах. Для диагностики БШ использовали классификационные критерии Американского колледжа ревматологии и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом 2016 года. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и PAS-реакцией. Проводили морфометрию структур МСЖ, а именно: количество желез, площадь паренхимы, количество фокусов воспалительного инфильтрата, число клеток в каждом фокусе. За фокус принимали скопление более 50 клеток в очаге. Обращали внимание на эктопические зародышевые центры. При увеличении $\times 400$ измеряли площадь паренхимы (ПЛ), количество очагов инфильтрации (ОИ), считали ИМА как число фокусов на 4 мм^2 по формуле $\text{ИМА} =$

Результаты. В процессе диагностического обследования были выделены две группы больных. В первую группу вошли пациенты ($n=20$), у которых не было выявлено какое-либо ревматическое заболевание, однако они предъявляли жалобы на сухость во рту и в глазах. Этим пациентам был диагностирован хронический неспецифический сиаладенит (7 случаев), либо хронический сиаладеноз (13 случаев). В биоптатах МСЖ имелись дистрофические и атрофические изменения. Имела место рассеянная лимфогистиоцитарная инфильтрация без образования фокусов, либо число клеток воспаления было ≤ 50 . $\text{ИМА}=0$.

Вторая группа состояла из пациентов ($n=30$), которым был поставлен диагноз БШ в соответствии с международными критериями Американского колледжа ревматологии и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом 2016 года. В биоптатах МСЖ имела место выраженная воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация с атрофическими изменениями паренхимы. Скопления лимфоцитов насчитывали от 100 и более клеток, вплоть до полного замещения долек воспалительным инфильтратом. Клеточный состав был представлен лимфоцитами, гистиоцитами с примесью плазматических клеток. Инфильтрат разрушал базальные мембраны ацинусов.

В результате развивалась мукоидизация стромы («сизистые болота» - свободно лежащая слизь между ацинусами). В 5 случаях были выявлены фолликулоподобные структуры с светлыми центрами размножения. Наряду с этим, железистая ткань атрофирована, развивался различной степени выраженности склероз. Встречались продуктивно-деструктивные васкулиты. Описанные морфологические изменения укладывались в картину лимфоцитарного, либо лимфоцитарно-склеротического сиаладенита. Число фокусов было от 2 до 10 в одном препарате. ИМФ= 6,7.

Выводы. Индекс морфологической активности поражения малых слюнных желез при болезни Шегрена равен 6,7 и ассоциируется с активностью заболевания. При постановке клинического диагноза целесообразно учитывать этот индекс для назначения адекватной терапии. Целесообразно дальнейшее изучение этого индекса, что даст возможность валидизировать российские классификационные критерии.

Литература

1. Veenbergen Sh., Kozmar A., van Daele P.L.A., Schreurs M.W.J. Autoantibodies in Sjogren's syndrome and its classification criteria. // J. Translational Autoimmunity. 2022; 5: 100-138.
2. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1161–1168.
3. Jonsson R., Brokstad K.A., Jonsson M.V., et al. Current concepts on Sjogren's syndrome – classification criteria and biomarkers // Eur J Oral Sci 2018; 126(Suppl. 1): 37–48.

Имаева А.К., Мустафин Т.И.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Острый деструктивный панкреатит является заболеванием, сопровождающимся высокой летальностью [1]. Среди смертельных осложнений отмечают развитие аррозивных кровотечений из ложа поджелудочной железы, панкреатогенного шока, флегмоны, сепсиса [2]. Определение основных путей распространения гнойно-некротического процесса по забрюшинной клетчатке и характера реактивных изменений в окружающих тканях способствует своевременным мероприятиям по профилактике возможных осложнений острого деструктивного панкреатита. Решению данной задачи способствует внедрение новых методик в процесс патологоанатомического вскрытия, позволяющих определить морфогенез развития заболевания и выделения основных его вариантов.

Прилежащая к поджелудочной железе жировая клетчатка вовлекается в патологический процесс. Одним из неблагоприятных осложнений ОДП является распространение деструкции на забрюшинную клетчатку. На этом фоне приобретает значение более углубленное изучение реактивных изменений жировых клеток в прилежащей к поджелудочной железе и отдаленных участках скопления жировой ткани. Ранее нами были определены основные варианты (типы) распространения гнойно-некротического процесса по забрюшинной клетчатке [3]. При гистологическом исследовании в очаге деструкции в жировой ткани выявлялись очаги некроза, лейкоцитарной инфильтрации, сосуды расширены, полнокровные, определялось набухание и разобщение коллагеновых волокон в сосудистых стенках, выраженные дистрофические изменения нервных волокон. Иммуногистохимическое исследование выявило различия в выраженности экспрессии к определенными маркерам. В частности, выявлено усиление экспрессии белков Caspasa. На фоне воспалительного процесса они действуют как сигналы для иммунных клеток и создают благоприятную среду для рекрутирования иммунных клеток в месте повреждения. При гибели клеток происходит активация каспаз и запускается апоптотический процесс. Определялись признаки повышенной экспрессии Bcl-2 в адипоцитах на фоне воспаления в парапанкреатической клетчатке при ОДП, что свидетельствует об активации этого белка на фоне структурных повреждений клеток. У пациентов с ОДП мы наблюдали выраженную экспрессию маркера CD68 по сравнению с интактной жировой тканью.

Это означает увеличение количества макрофагов, что является свидетельством воспалительного ответа на повреждение клеток в очаге воспаления. При электронно-микроскопическом исследовании в парапанкреатической клетчатке преимущественно выявлялись некробиотические и реактивные воспалительные процессы. Часто клетки выявлялись фрагментами, в ядрах выявляли некробиотические процессы, разрушение оргanelл. в ядре жировой клетки видны признаки конденсации хроматина, деструкция ультраструктур, разрозненные капли жира. Морфометрические измерения выявили значимые различия в значении площади клеток по всему организму. Самые большие значения определялись в парапанкреатической и околопочечной областях. Именно в адипоцитах указанных локализаций скопление триглицеридов было наибольшим. Возможно, это связано с высокой депонирующей функцией жировых клеток указанных локализаций. Значимое увеличение количества жировых клеток в поле зрения мы наблюдали в парапанкреатической области и на эпикарде. Такие изменения, скорее всего, связаны с подавлением синтетической функции адипоцитов указанных локализаций при остром панкреатите. Наименьшее значение площади имеют адипоциты субэпикардальной области, левого и правого бокового каналов, далее по нарастающей – подкожной клетчатки и клетчатки области брыжейки. При ОДП уменьшение объема цитоплазмы происходит за счет подавления синтетической функции жировых клеток парапанкреатической клетчатки.

Таким образом, совершенствование патоморфологического исследования при остром деструктивном панкреатите позволяет уточнить основные варианты заболевания, выраженность реакций организма, что способствует разработке эффективных мероприятий при диагностике и лечении заболевания.

Литература

1. Назаров В.Е., Спирин А.Н. Индивидуализированная антисекреторная и полиферментная терапия острого панкреатита в легкой степени // *Consillium medicum*. 2017.19(8-1).28-34.
2. Matsuda Y, Masuda Y, Shimoji K, Matsukawa M, Kinowaki Y, Fukumura Y, Kikuyama M, Arai T. Severe Acute Pancreatitis in Autopsies Associated With Surgeries and Severe Inflammatory Diseases // *Pancreas*. 2019; 48(10): 1321-1328.
3. Имаева А.К., Мустафин Т.И. Контрастирование забрюшинного пространства при различных вариантах острого деструктивного панкреатита // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(4). 256-259.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абрамкин Э.Э. 3
 Абышев А.А. 4
 Авагимян А.А. 6
 Авдалян А.М. 23, 54
 Авраамова С.Т. 72
 Аврелькина Е.В. 7, 37
 Агафонникова А.А. 9
 Азнаурян А.В. 6
 Айдагулова С.В. 39
 Акименко М.А. 32
 Аксенова А.А. 10
 Аксёнов А.Н. 10
 Акылов А.А. 137
 Александрова Л.И. 156
 Александров Н.С. 72, 148
 Андреева Е.Н. 189
 Андрюхова Е.С. 51
 Аничков Н.М. 61, 181
 Антипова Е.Н. 177
 Антипова И.И. 10
 Антоненко А.Н. 151
 Ариэль Б.М. 12
 Аскольская С.И. 78
 Афанасьев М.А. 13
 Ахриева Х.М. 15
- Бакарев М.А. 54
 Балахонова М.В. 51
 Баранова Е.Е. 151
 Баринова И.В. 10, 178, 189
 Бахтин А.А. 16, 146
 Безруков Е.А. 72
 Безуглова Т.В. 104, 106, 108, 109
 Беленикин М.С. 151
 Белик Т.А. 156, 159
 Белов Р.О. 151
 Белоусова Д.А. 29
 Беляев И.В. 140
 Бережная Э.Э. 126
 Берестова А. В. 18
 Берестова А.В. 20
 Бернарделли Л.И. 21
 Бисинбекова А.И. 158
 Благова О.В. 70
 Бобровская П.М. 21
 Бодунова Н.А. 151
 Бокерия Л.А. 164
 Бондарев В.П. 62
 Борискин Н.В. 23
 Борисов А.В. 172
- Боташева В.С. 24
 Бугров С.Н. 12
 Будыкина Т.С. 178
 Быхалов Л.С. 159
 Бычков В.Г. 25, 27, 29, 89, 174
 Бяхова М. М. 151
- Варавин О.В. 62
 Варшавский В.А. 202
 Варясин В.В. 126
 Васильев В.И. 209
 Вереникина Е.В. 122
 Вовденко С.В. 72
 Волков А.М. 39, 113, 117
 Воронина Е.С. 95
 Воронова О.В. 30, 32
 Воронцова М.В. 151
 Вторушин К.С. 34
 Вторушин С.В. 34, 51
- Галенко О.В. 29
 Галичина В.А. 190
 Галкин В.Н. 151
 Гарманов С.В. 137
 Гилева М.С. 177
 Глатко С.Б. 69, 163
 Глашкина С.А. 79
 Годовалова О.С. 178
 Голубев С.С. 172
 Горохова Т.И. 145
 Горяинова Г.Н. 36
 Греков Д.Н. 151
 Григорьева Л.С. 37
 Григорьева Н.В. 159
 Григорьева Э.В. 39
 Гринберг Л.М. 103
 Громова Е.В. 188
 Губанова А.Я. 163
 Гуляева Л.Ф. 177
 Гуров Д.Ю. 156, 159
- Давыдова З.В. 61, 181
 Данишевич А.М. 151
 Двинских А.В. 86
 Двораковская И.В. 12
 Деев Р.В. 21, 40
 Демура Т.А. 18, 78, 145
 Денисов Н.В. 131
 Диденко М.И. 145
 Дорофеев Н.А. 156
- Досжанов С.С. 48
 Дубова Е.А. 206
 Дудка В.Т. 36
 Дустова Н. 40
- Евсеев А.Н. 44, 45
 Евтимиади Л.Х. 49
 Емелин А.М. 40
 Еремеева Н.И. 175
 Ермилов В.В. 156
 Ерофеев А.Ю. 159
 Ерохин Ю.А. 136
 Ершов В. А. 192
 Ефремов Г.Д. 145
- Жарков Н.В. 70, 72
 Жаров А.Р. 79
 Жумабеков Н.С. 48
 Жумабеков Н.С. 49
 Жуманазаров Н.А. 48, 49
- Завьялов А.В. 51
 Завьялова М.В. 34, 51
 Завьялова Т.П. 21
 Зайратьянц О.В. 15, 103
 Зайцева С.М. 140
 Зарубин Е.А. 53
 Златник Е.Ю. 122
- Иванов А.А. 54
 Иванова А.Г. 13
 Ильина Т.Е. 59
 Имаева А.К. 210
 Ирисметова Д.Н. 48
- Кабаков А.В. 56, 57
 Казаков О.В. 56, 57
 Казанская Г.М. 39
 Казачков Е.Л. 59, 134, 195
 Казьмин А.С. 166, 168
 Кактурский Л.В. 6
 Калашникова С.А. 139
 Калинина Е.Ю. 61, 181
 Каминер Д.Д. 104, 106
 Канин С.С. 44
 Каннер Д.Ю. 151
 Каплина К.Р. 62
 Каплин А.Н. 62, 64
 Капустина В.И. 56
 Каранова М.С. 209

- Карапетян К.К. 32
 Кардава И.В. 178
 Карпов М.А. 65, 67, 119
 Керученко М.А. 69
 Киселев Р.С. 39
 Кисляков Д.А. 149
 Кливер В.Е. 117
 Кливер Е.Э. 39, 113, 117
 Клиникова М.Г. 90
 Клочин В.Д. 65, 67
 Коган Е.А. 15, 53, 70, 78, 202
 Коган Е.А. 72
 Коготыжева М.Н. 24
 Колдышева Е.В. 56
 Колокольцев В.Б. 132
 Коненков В.И. 57
 Кононов А.В. 69, 127, 132, 142, 163, 198
 Константинов А.С. 74
 Конышев К.В. 74
 Копабаев М.Р. 49
 Коровин И.А. 149
 Корюков М.А. 23
 Кочержинский В.Г. 81
 Красногорская О.Л. 76
 Крахмаль Н.В. 34, 51
 Криницына А.А. 151
 Крот М.А. 78
 Кручини К.С. 172
 Кручинин К.С. 79, 106, 124
 Крюков К.А. 74
 Кудаев Т.В. 95
 Кудояров Р.Р. 81, 83
 Кузькин С.А. 84
 Куклин Д.С. 86
 Куликова С.В. 29, 89
 Куликов С.В. 87

 Лазарев С.Д. 25, 27, 29, 89
 Лапий Г.А. 204
 Лебедев С.С. 151
 Лебедько О.А. 45
 Левендюк О.А. 145
 Литвинова Е.С. 36
 Лищук С.В. 206
 Лозина М.В. 104, 106, 108, 109
 Лушникова Е.Л. 54, 90, 113
 Любавина А.Е. 127

 Мавликеев М.О. 21, 40
 Майбородина В.И. 84
 Майбородин И.В. 92, 100

 Макарова М.В. 151
 Макаров И.Ю. 3
 Маленков Д.А. 164
 Маркелова М.В. 127
 Маслов Р.В. 92
 Маслякова Г.Н. 95
 Махмутова В. И. 97
 Межуева А.О. 151
 Мелиева З.Ю. 98
 Мелиева Ф.Ю. 98
 Меньшенина А.П. 122
 Меньщикова Н.В. 3
 Милюева Ф.Ю. 61
 Милованов А.П. 30
 Мироненко В.А. 137
 Михалёва Л.М. 30
 Михеева Т.В. 100
 Мичурина А.П. 101
 Мишагин В.П. 25, 27, 29
 Мишнев О.Д. 103
 Мищенко А.В. 151
 Михайлов В.С. 151
 Мнихович М.В. 79, 104, 106, 108, 109
 Мозговой С.И. 69, 127, 132, 142, 163, 198
 Моисеенко Т.И. 122
 Молокова О.А. 29, 111
 Морозов А.О. 72
 Морозов Д.В. 56
 Мурашов И.С. 113, 117
 Муромцева В.А. 76
 Мустафин Т.И. 81, 83, 86, 210

 Нагорная Д.П. 114
 Надеев А.П. 4, 65, 67, 115, 117, 119, 121
 Надирбаев М. 48
 Наркевич Т.А. 76
 Насыров Р.А. 129
 Неклюдов А.А. 51
 Некрасова А.С. 21
 Некрасова Т.П. 18, 20
 Немцова М.В. 151
 Непомнящая Е.М. 122
 Новикова В.П. 61

 Ожиганова И.Н. 40
 Омарова Ж.Р. 79, 104, 106, 124, 126, 172
 Оскорбин И.П. 23
 Остапенко А.А. 44, 45

 Остроглядова И.А. 127
 Павлова Л.А. 62
 Павлова Т.В. 62, 64
 Павлова Ю.Г. 104, 106, 109
 Павлов К.А. 206
 Падеров Ю.М. 51
 Палатова Т.В. 95
 Пальшина С.Г. 209
 Панеях М.Б. 129
 Панова И.Е. 195
 Панферова А.А. 151
 Панченко К.И. 131
 Панышин Н.Г. 159
 Панюшкин Л.В. 132
 Парамонова Н.Б. 145
 Парыгина М.Н. 132
 Пастернак А.Е. 134
 Пастернак И. А. 134
 Пастухова Д.А. 104, 106, 109
 Пауков В.С. 136
 Пеняева Е.В. 137
 Перова О.В. 65
 Пламинский Д.Ю. 193
 Плюхин С.В. 7, 37
 Повещенко А.Ф. 56, 57
 Полякова Л.В. 139
 Поморгайло Е.Г. 69, 142
 Поплавский А.Э. 156
 Попов Ю.В. 78
 Поройская А.В. 159
 Постнов А.Ю. 13
 Потапова А.Н. 89
 Привезенцев А.С. 151
 Прохорова А.И. 145
 Проценко Д.Д. 18
 Проценко Д.Н. 23, 151
 Процина А.Е. 189

 Раденска-Лоповок С. Г. 209
 Развин С.Б. 44
 Расмагина И.А. 21
 Рахминова Е.Р. 192
 Ревкова М.А. 151
 Резникова Г.Л. 32
 Решетов И.В. 145
 Родионова Д.А. 151
 Родионова Е.Б. 209
 Романов А.В. 104, 106, 108, 109
 Романов В.С. 140
 Романов П.Г. 44
 Романовская А.Д. 70

- Ростовцев Д.М. 195
Рубцов В.А. 142
Рягузов М.Е. 92
- Савелов Н.А. 151
Савельев С.В. 189
Савченко С.В. 113
Сагайдак О.В. 151
Сазонов С.В. 74
Саломатов Р.П. 192
Самойлова С.И. 145
Самсонова М.В. 79, 103, 124, 126
Самусев Р.П. 156
Сапегина О.А. 16, 146
Сафина С.А. 151
Сахаров С.П. 111
Светов Д.А. 148
Святославов Д.С. 145
Севергина Л.О. 149
Селиванова Л.С. 15
Семенова А.Б. 151
Сергийко С.В. 59
Серов Р.А. 137, 164
Сидорова Н.А. 153
Сидорова О.А. 104, 106, 108, 109
Синявская А.М. 155
Синянский Л.Е. 34
Слатова Л.Н. 180
Смирнов А.В. 156, 158, 159, 201
Смольяникова В.А. 161
Снегур С.В. 104, 106, 109
Соборов М.А. 137
Соин Д.Н. 140
Соколова Н.Р. 151
Соловьев А.С. 87
Сотникова Т.Н. 104, 106, 109
Степанченко М.А. 163
Стрибуль П.А. 20
Строкотова А.В. 39
Сукорцева Н.Н. 145
Сулова И.А. 24
Сухачева Т.В. 137, 164
Сухомлинов С.В. 44
- Татыкаева У.Б. 49
Телятникова Л.И. 163
Тертычный А.С. 15, 114
Тешаев Ш.Ж. 40
Тодоров С.С. 166, 168
Тодоров С.С. (мл.) 166, 168
Толибова Г.Х. 169, 171
Траль Т.Г. 169, 171
Третьякова Е.В. 65
Туманов В.П. 79
Тураева М.Б. 172
Тхао Минь Нгуен 104
Тюренок И.Н. 158, 201
- Убайдаева А.Б. 49
Уланова П.В. 151
Ульянова Е.П. 122
Урузбаев Р.М. 27, 29, 89, 174
Уфимцева Е.Г. 175, 177
- Фаттахов А.Р. 178
Федорина Т.А. 180
Федотова Е.П. 61, 181, 183
Федотова Ю.А. 163
Феокистова А.В. 159
Фетисова А.И. 36
Фешкина А.Н. 145
Фигуренко Н.Ф. 92
Филатов В.В. 79
Филин А.А. 185, 186
Филипенко М.Л. 23
Фоминных Е.В. 202
Фомичев А.В. 117
Фрейнд Г.Г. 188
Фролова О.В. 111
- Хадиева Е.Д. 25, 27
Харламова А.С. 189
Харченко А.В. 36
Хатьков И.Е. 151
Хейфец Е.Н. 101
Хоменюк С.В. 100
Хоркина И.Ю. 95
- Хорошилова О.В. 111
- Цекатунов Д.А. 44
Цидулко А.Ю. 39
- Чепелев А.С. 190
Черкас В.Н. 56
Черневский Д.К. 151
Чернецкий О.А. 156
Чернов И.А. 27, 29
Черняев А.Л. 79, 103, 124, 126
Чирский В.В. 192
Чирский В.С. 192, 193
Чичкова Н.В. 202
Чубова Е.П. 24
Чумаченко П.В. 13
Чупандина Е.Е. 185, 186
- Шабунин А.В. 151
Шаманова А.Ю. 195
Шарыпова Я.Ю. 97
Шахина М.Ю. 189
Швальб А.П. 197
Шелехова К.В. 74
Шилов А.В. 23
Шиманская А.Г. 69, 127, 198
Ширипенко И.А. 104, 106, 108, 109
Шичкова Ю.С. 151
Шкурупий В.А. 67
Шмидт М.В. 159
Шорманов И.С. 87
Щелокова Е.Е. 202
- Эйзенах И.А. 204
Экова М.Р. 159
Эркенова Л.Д. 24
- Юнусова Ю.Р. 180
- Яковенко А.И. 40
Ярославцев М.Н. 206
Яхонтова О.А. 10
Яшин С.С. 207

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Алкогольная болезнь 136
- Аорта
 расслоение 13
 расширение просвета 137
- Болезнь Крона
 слизистая оболочка толстой кишки 21
 у детей 76
- Болезнь Уиппла 61
- БЦЖ-гранулематоз 155
- Влагалище
 пластика 204
- Вульва
 склероатрофический лихен 9
- Гастрит
 хеликобактерный 97
- Геморрагическая лихорадка
 изменения в желудке 45
- Гепатит
 гранулематозный, коррекция декстраном 4
- Гипотиреоз
 изменения печени 24
- Головной мозг
 глиобластома 39, 148
 кровоизлияние, моделирование 201
 пороки развития 189
 при сахарном диабете 158
- Детская смертность
 причины 7
- Дуоденит
 при болезни Уиппла 61
- Желудок
 атрофия слизистой оболочки 127
 дисплазия слизистой оболочки, экспрессия HER2 69
 лимфома в сочетании с раком 172
 нейроэндокринные опухоли 114
 предрак 132, 142, 163, 198
 при геморрагической лихорадке 45
 сосуды при портальной гипертензии 207
- Желудочно-кишечный тракт 131
- Инфаркт миокарда
 при коронавирусной инфекции COVID-19 51
- Инфекции
 перинатальные 65
 экспериментальные 111
- Ишемическая болезнь сердца
 нестабильная бляшка 113
- Кардиомиопатия
 гипертрофическая 164
- Колит
 неспецифический язвенный 21, 76
 хронический 15
- Коронавирусная инфекция COVID-19
 атипия альвеолярного эпителия 23
 гиперлипидемия малого круга 197
 гранулематозный полиангиит 104
 инфаркт миокарда 51
 исследование тромбов в распилах по Пирогову 106
 лимфоциты CD3, CD45 166
 малотравматичная аутопсия 81
 мукороз 95, 206
 особенности в Волгоградской области 156
 повреждение легких 53, 126, 168, 193
 повреждение плаценты 40, 62
 повреждение почек 44
 роль эпидемиолога 37
 сепсис 103
 цитокиновый шторм 124
- Кость
 височная, опухоль 146
- Легкое
 эндометриоз 12
- Лимфома
 Т-клеточная 101, 161
- Мальформации
 лимфатические 79
- Материнская смертность 49, 115
- Матка
 гистерэктомия 119
 лейомиома гигантская 78
- Меланома
 хориоидеи, матриксные металлопротеиназы 195
- Миокард
 гипоплазия 129
 при костной травме, использование экзосом 84
 при химиотерапии 6
 регенерация 90
- Миокардит
 аритмии 70
- Мочевой пузырь
 при гиперплазии предстательной железы 87
- Новорожденные
 внутрижелудочковые кровоизлияния 190
- Описторхоз
 патология печени 25, 27, 89
 стволовые клетки поджелудочной железы 174
- Опухоль
 эволюция представлений 74

- Патологоанатомическая служба
совместная работа с судебно-медицинской экспертизой 7
штатная нагрузка 93
- Перинатальная смертность
в Туркестанской области 48
сосуды плаценты 153
- Перинатальные инфекции 65
- Печень
непаразитарные кисты 188
при гипотиреозе 24
при описторхоз 25, 27
регенерация 92
- Плацента
при коронавирусной инфекции COVID-19 40
при преэклампсии 30
- Плод
гемолитическая болезнь 10
при коронавирусной инфекции COVID-19 62
при сахарном диабете матери 64
- Половые гормоны при химиотерапии 3
- Портальная гипертензия
сосуды желудка 207
- Почка
при коронавирусной инфекции COVID-19 44
- Предстательная железа
доброкачественная гиперплазия 87
- Преподавание патологической анатомии
в период пандемии COVID-19 143
дистанционное 86, 159
информационные технологии 185
компетенции иностранных студентов 36
малотравматичная аутопсия 83
место патологии в медицинском образовании 180
многоуровневая структура программ 29
оптимизация учебного процесса 42
студенческий научный кружок 121
целлюлярная патология 20
эволюция представлений о патологии 18
- Преэклампсия
опорные ворсины плаценты 30
- Рак
иммунные чекпойнты 177
колоректальный, тучные клетки 186
легкого в исходе OVERLAP-синдрома 202
молочной железы 56, 57, 74, 98, 108, 109, 151
мочевого пузыря 149
предстательной железы 72
ротоглотки, экспрессия PD-L1 145
толстой кишки 34, 46
шейки матки 122
щитовидной железы 54
- Риносклерома 16
- Сахарный диабет
влияние на плод и новорожденного 64
изменения головного мозга 158
- Селезенка
разрыв 181
- Сепсис
при коронавирусной инфекции COVID-19 103
- Сердце
пересадка, холодовая ишемия миокарда 117
- Тканеинженерные конструкции 100
- Туберкулез
микобактерии в макрофагах туберкулем 175
- Туберозный склероз 183
- Фето-плацентарный комплекс
при гемолитической болезни плода 10
- Цирроз печени
влияние окисленного декстрана 67
- Шейка матки
патология железистого эпителия 32
плоскоклеточные интраэпителиальные поражения 178
связь ЦИН с вирусом папилломы человека 192
- Щитовидная железа
опухоли у детей 134
узловые образования 139
фолликулярная опухоль 59
- Эндо метрий
гравидарный при невынашивании 169
- Эндо метриоз
легкого 12
- Эндо метрит
хронический при ЭКО 171
- MESH-ассоциированные осложнения 204
- OVERLAP-синдром, исход в аденокарциному легкого 202
- POEMS-синдром 140

СОДЕРЖАНИЕ

Абрамкин Э.Э., Меньшикова Н.В., Макаров И.Ю. СОСТОЯНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ВЛИЯНИИ ХИМИОТЕРАПИИ	3
Абышев А.А., Надеев А.П. ДИНАМИКА РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ У МЫШЕЙ ПРИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОМ ГЕПАТИТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ ОКИСЛЕННЫМ ДЕКСТРАНОМ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ	4
Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Азнаурян А.В. ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ДОКСОРУБИЦИН-ЦИКЛОФОСФАМИДОМ	6
Аврелькина Е.В., Плюхин С.В. ОПЫТ СОВМЕСТНОЙ РАБОТЫ СЛУЖБ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ПРИЧИН ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ В СОСТАВЕ ЕДИНОГО БЮРО	7
Агафонникова А.А. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ	9
Аксенова А.А., Барина И.В., Антипова И.И., Аксёнов А.Н., Яхонтова О.А. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА С РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ И ВНУТРИУТРОБНЫМ ПЕРЕЛИВАНИЕМ КРОВИ	10
Ариэль Б.М., Бугров С.Н., Двораковская И.В. ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА ЛЕГКИХ	12
Афанасьев М.А., Чумаченко П.В., Иванова А.Г., Постнов А.Ю. ОТДЕЛЬНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ АОРТЫ ПРИ ЕЁ РАССЛОЕНИИ	13
Ахриева Х.М., Тертычный А.С., Коган Е.А., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. КОНЦЕПЦИЯ СТЕПЕНЬ И СТАДИЯ В МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА	15
Бахтин А.А., Сапегина О.А. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РИНОСКЛЕРОМЫ СИНОНАЗАЛЬНОГО ТРАКТА	16
Берестова А. В., Некрасова Т.П., Проценко Д.Д., Демура Т.А. ИСТОРИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ «НАУКИ О БОЛЕЗНИ»: ОТ ГУМОРАЛЬНОЙ ТЕОРИИ К ЦИФРОВОЙ ПАТОЛОГИИ	18
Берестова А.В., Некрасова Т.П., Стрибуль П.А. КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ ПАТОЛОГИИ – ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРЕПОДАВАНИЯ, НАУКИ, ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. ПАМЯТИ А. И. ПОЛУНИНА	20
Бернарделли Л.И., Мавликеев М.О., Некрасова А.С., Завьялова Т.П., Бобровская П.М., Расмагина И.А., Деев Р.В. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА	21
Борискин Н.В., Авдалян А.М., Корюков М.А., Шилов А.В., Осборбин И.П., Проценко Д.Н., Филипенко М.Л. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЛКОВ КОНТРОЛЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА, ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ АТИПИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЛЕГКОГО С ДИФфуЗНЫМ АЛЬВЕОЛЯРНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ, ВЫЗВАННОМ COVID-19, В СРАВНЕНИИ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО	23

Боташева В.С., Коготыжева М.Н., Суслова И.А., Чубова Е.П., Эркенова Л.Д. СОВОКУПНОСТЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ.....	24
Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Мишагин В.П., Лазарев С.Д. НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ У НАСЕЛЕНИЯ ГИПЕРЭНДЕМИЧНОГО ОЧАГА ОПИСТОРХОЗА	25
Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Чернов И.А., Мишагин В.П., Лазарев С.Д., Урузбаев Р.М. ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С СУПЕРИНВАЗИОННЫМ ОПИСТОРХОЗОМ.....	27
Бычков В.Г., Чернов И.А., Молокова О.А., Галенко О.В., Куликова С.В., Мишагин В.П., Лазарев С.Д., Урузбаев Р.М., Белоусова Д.А. КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ПРЕПОДАВАНИИ: ДИСЦИПЛИНА – ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ.....	29
Воронова О.В., Милованов А.П., Михалёва Л.М. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОРНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ	30
Воронова О.В., Резникова Г.Л., Акименко М.А., Карапетян К.К. КЛИНИКО-ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	32
Вторушин С.В., Синянский Л.Е., Завьялова М.В., Вторушин К.С., Крахмаль Н.В. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КАРЦИНОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	34
Горяинова Г.Н., Фетисова А.И., Литвинова Е.С., Дудка В.Т., Харченко А.В. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОСВОЕНИЯ КОМПЕТЕНЦИЙ ИНОСТРАННЫМИ ОБУЧАЮЩИМИСЯ НА КАФЕДРЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ	36
Григорьева Л.С., Аврелькина Е.В., Плюхин С.В. РОЛЬ ВРАЧА-ЭПИДЕМИОЛОГА В БУ «РЕСПУБЛИКАНСКОЕ БЮРО СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНЗДРАВА ЧУВАШИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	37
Григорьева Э.В., Волков А.М., Казанская Г.М., Киселев Р.С. Цидулко А.Ю., Кливер Е.Э., Строкотова А.В., Айдагулова С.В. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАНЕЛИ ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ БИОМАРКЕРОВ.....	39
Деев Р.В., Ожиганова И.Н., Емелин А.М., Яковенко А.И., Мавликеев М.О., Дустова Н., Тешаев Ш.Ж. ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ COVID -19.....	40
Г.Д. Дивеева, Т.И. Мустафин К ВОПРОСУ ОБ ОПТИМИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ.	42
Евсеев А.Н., Цекатунов Д.А., Канин С.С., Развин С.Б., Сухомлинов С.В., Романов П.Г., Остапенко А.А. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	44
Евсеев А.Н., Лебедько О.А., Остапенко А.А. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ И ИХ СВЯЗЬ СО СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫМ ОКИСЛЕНИЕМ.....	45
А.А. Ерохина, В.С. Чирский, Н.А. Майстренко, А.А. Сазонов, В.О. Смирнова, А.С. Артемьева К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП.....	46
Жумабеков Н.С., Жуманазаров Н.А., Досжанов С.С., Надирбаев М., Ирисметова Д.Н. ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ	48

Жуманазаров Н.А., Копабаяев М.Р., Жумабеков Н.С., Татыкаева У.Б., Евтимиади Л.Х., Убайдаева А.Б. ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН МАТЕРИНСКИХ СМЕРТЕЙ	49
Завьялова М.В., Вторушин С.В., Неклюдов А.А., Завьялов А.В., Андрюхова Е.С., Падеров Ю.М., Балахонова М.В., Крахмаль Н.В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19	51
Зарубин Е.А., Коган Е.А. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У УМЕРШИХ ОТ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЕСНОЙ И ОСЕНЬЮ 2021 ГОДА	53
Иванов А.А., Лушников Е.Л., Бакарев М.А., Авдалян А.М. ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ HSP70 В КЛЕТКАХ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ	54
Кабаков А.В., Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Колдышева Е.В., Капустина В.И., Морозов Д.В., Черкас В.Н. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС-САМОК WISTAR	56
Казаков О.В., Повещенко А.Ф., Кабаков А.В., Коненков В.И. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ ПЕРЕДНИХ СРЕДОСТЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ С ЦИТОКИНАМИ ЛИМФЫ У КРЫС С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	57
Казачков Е.Л., Ильина Т.Е., Сергейко С.В. ПОЛИМОРФИЗМ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА КАК СТРУКТУРНАЯ ОСНОВА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ	59
Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Новикова В.П., Федотова Е.П., Давыдова З.В., Миличева Ф.Ю. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДУОДЕНИТА ПРИ БОЛЕЗНИ УИПЛА	61
Каплин А.Н., Павлова Т.В., Бондарев В.П., Павлова Л.А., Каплина К.Р., Варавин О.В. ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ПЛОДА ПРИ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	62
Каплин А.Н., Павлова Т.В. ПРЕДГЕСТАЦИОННЫЙ И ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ПРЕДИКТОР СМЕРТИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО	64
Карпов М.А., Надеев А.П., Перова О.В., Клочин В.Д., Третьякова Е.В. ЭТИОЛОГИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ТРУДНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ	65
Карпов М.А., Клочин В.Д., Надеев А.П., Шкурупий В.А. ПРОТИВОФИБРОТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКИСЛЕННОГО ДЕКТРАНА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА	67
Керученко М.А., Поморгайло Е.Г., Шиманская А.Г., Глатко С.Б., Мозговой С.И., Кононов А.В. ЭКСПРЕССИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 ТИПА (HER2) ПРИ ДИСПЛАЗИИ (ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ) СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА	69
Коган Е.А., Романовская А.Д., Жарков Н.В., Благова О.В. ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ПРИ МИОКАРДИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ	70
Коган Е.А., Аврамова С.Т., Александров Н.С., Жарков Н.В., Вовденко С.В., Морозов А.О., Безруков Е.А. РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ И СТРОМАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСПОРТЕРОВ МОНОКАРБОКСИЛАТОВ 1 И 4 ТИПОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ПРОСТАТЫ	72
Константинов А.С., Крюков К.А., Шелехова К.В. ЭВОЛЮЦИЯ В ОПУХОЛИ: СТАРЫЙ ВЗГЛЯД, НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	74

Коньшев К.В., Сазонов С.В. ГЕТЕРОГЕННОСТЬ СУРРОГАТНЫХ ПОДТИПОВ ОПУХОЛИ ПРИ РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	74
Красногорская О.Л., Наркевич Т.А., Муромцева В.А. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ (БОЛЕЗНЬ КРОНА, ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ).....	76
Крот М.А., Демура Т.А., Коган Е.А., Попов Ю.В., Аскольская С.И. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ TGFB, PD-ECGF, KI67 В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИГАНТСКИМИ ЛЕЙОМИОМАМИ МАТКИ.....	78
Кручинин К.С., Омарова Ж.Р., Туманов В.П., Самсонова М.В., Глашкина С.А., Мнихович М.В., Филатов В.В., Черняев А.Л., Жаров А.Р. РЕЦИДИВЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ МАЛЬФОРМАЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ФЕНОТИПА ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ.....	79
Кудояров Р.Р., Мустафин Т.И., Кочержинский В.Г. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛОТРАВМАТИЧНОЙ АУТОПСИИ В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ COVID-19	81
Кудояров Р.Р., Мустафин Т.И. МАЛОТРАВМАТИЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ АУТОПСИИ В ПРЕПОДАВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ	83
Кузькин С.А., Майбородина В.И. ПАТОМОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА ПРИ ТРАВМЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЭКЗОСОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК.....	84
Куклин Д.С., Мустафин Т.И., Двинских А.В. ОПЫТ ДИСТАНЦИОННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19.....	86
Куликов С.В., Шорманов И.С., Соловьев А.С. ЗНАЧЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО РУСЛА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОЗРАСТОМ, В РАЗВИТИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ДЕТРУЗОРА ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	87
Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Урузбаев Р.М., Куликова С.В., Потапова А.Н. ГИПЕРРЕГЕНЕРАЦИЯ КАК МЕХАНИЗМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ НА ФОНЕ СУПЕРИНВАЗИОННОГО ОПИСТОРХОЗА	89
Лушников Е.Л., Клиникова М.Г. КЛЕТОЧНЫЕ ФОРМЫ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА ПРИ РЕГЕНЕРАТОРНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	90
Майбородин И.В., Фигуренко Н.Ф., Маслов Р.В., Рягузов М.Е. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПАРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ	92
Макарова А.Е., Свистунов В.В. ОПЫТ РАЗРАБОТКИ И ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДИК ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО УЧЁТА И ВНУТРИБРИГАДНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАГРУЗКИ ВРАЧЕЙ-ПАТОЛОГОАНАТОМОВ	93
Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Палатова Т.В., Хоркина И.Ю., Кудаев Т.В. МУКОРОЗ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ).....	95
Махмутова В.И., Шарыпова Я.Ю. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С HELICOBACTER PYLORI, В Г. НАДЫМ И НАДЫМСКОМ РАЙОНЕ ЯМАЛО-НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА	97
Мелиева З.Ю., Мелиева Ф.Ю. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЯИЧНИКИ	98

Михеева Т.В., Хоменюк С.В., Майбородин И.В. ВЛИЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ИМПЛАНТАЦИЮ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ	100
Мичурина А.П., Хейфец Е.Н. ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПАННИКУЛИТОПОДОБНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ (PTCL). НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ	101
Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В., Черняев А.Л., Самсонова М.В. ПАНДЕМИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ СЕПСИСА	103
Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Лозина М.В., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Тхао Минь Нгуен, Каминер Д.Д., Сотникова Т.Н., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Омарова Ж.Р., Пастухова Д.А. ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ПОЛИАНГИИТ И COVID-19. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НАБЛЮДЕНИЯ	104
Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Лозина М.В., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Каминер Д.Д., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Омарова Ж.Р., Сотникова Т.Н., Пастухова Д.А., Кручинин К.С. ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 С ПОРАЖЕНИЕМ КОНЕЧНОСТЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ РАСПИЛОВ ПО Н.И. ПИРОГОВУ	106
Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Лозина М.В. ЛИМФАНГИОАРХИТЕКТНИКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СВЕТЕ АНАТОМИЧЕСКОГО ОБОСНОВАНИЯ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	108
Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Романов А.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Сотникова Т.Н., Сидорова О.А., Лозина М.В., Ширипенко И.А., Пастухова Д.А. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ: ВЗГЛЯД ПАТОЛОГА	109
Молокова О.А., Сахаров С.П., Фролова О.В., Хорошилова О.В. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АССОЦИИРОВАННОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ	111
Мурашов И.С., Волков А.М., Кливер Е.Э., Савченко С.В., Лушников Е.Л. МОРФОЛОГИЯ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.	113
Нагорная Д.П., Тертычный А.С. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА, УДАЛЕННЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИ	114
Надеев А.П. МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТЬ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ: ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ И НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ	115
Надеев А.П., Кливер В.Е., Фомичев А.В., Волков А.М., Мурашов И.С., Кливер Е.Э. ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА НА СТЕПЕНЬ КЛЕТОЧНОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ПЕРЕСАДКИ СЕРДЦА	117
Надеев А.П., Карпов М.А. ЗНАЧЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МАТКИ ПРИ ГИСТЕРЭКТОМИИ	119
Надеев А.П. СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ КРУЖОК КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ КАК ЭТАП ОТБОРА И ПОДГОТОВКИ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ-ПАТОЛОГОАНАТОМОВ	121
Непомнящая Е.М., Ульянова Е.П., Меньшенина А.П., Златник Е.Ю., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В. ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ	122

Омарова Ж.Р., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Кручинин К.С. ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	124
Омарова Ж.Р., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Бережная Э.Э., Варясин В.В. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩЕМ COVID-19.....	126
Остроглядова И.А., Шиманская А.Г., Любавина А.Е., Мозговой С.И., Маркелова М.В., Кононов А.В. СТРУКТУРНЫЕ КОМПАРТМЕНТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В АБСОЛЮТНОМ И ОТНОСИТЕЛЬНОМ ВЫРАЖЕНИИ ПРИ ИДЕНТИФИКАЦИИ АТРОФИИ.....	127
Панеях М.Б., Насыров Р.А. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ	129
Панченко К.И., [Денисов Н.В.] МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ, СВЯЗАННЫЕ С ИХ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ	131
Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Панюшкин Л.В., Колокольцев В.Б., Кононов А.В. ДИАГНОСТИКА РАННИХ ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ СТАНДАРТА БИОПСИЙНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ	132
Пастернак И. А., Казачков Е.Л., Пастернак А.Е. СТРУКТУРА ТИРЕОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	134
Пауков В.С., Ерохин Ю.А. АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ – ПРОБЛЕМА ТЕРАПЕВТОВ.....	136
Пеняева Е.В., Сухачева Т.В., Соборов М.А., Гарманов С.В., Акылов А.А., Мироненко В.А., Серов Р.А. ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТЕНКИ АОРТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЁ РАСШИРЕНИЯ	137
Полякова Л.В., Калашникова С.А. ОЦЕНКА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	139
Романов. В.С., Беляев И.В., Зайцева С.М., Соин Д.Н. СЛУЧАЙ СМЕРТИ ВСЛЕДСТВИЕ РОЕМС-СИНДРОМА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	140
Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В. МИКРОРНК И АССОЦИИРОВАННЫЙ БЕЛОК (MIR-21 и PDSD4) – БИОМАРКЕРЫ РАННИХ И ВЫРАЖЕННЫХ ПРЕДРАКОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА.....	142
Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А., Ботина А.В., Маркусевич Е.В. ПРЕПОДАВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	143
Самойлова С.И., Решетов И.В., Демура Т.А., Парамонова Н.Б., Сукорцева Н.Н., Святославов Д.С., Ефремов Г.Д., Левендюк О.А., Фешкина А.Н., Диденко М.И., Горохова Т.И., Прохорова А.И. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 В ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ РОТОГЛОТКИ	145
Сапегина О.А., Бахтин А.А. АГРЕССИВНАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ ОПУХОЛЬ ВИСОЧНОЙ КОСТИ И ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОГО МЕШОЧКА	146
Светов Д.А., Александров Н.С. МУЛЬТИФОРМНАЯ ГЛИОБЛАСТОМА GRADE IV С РАЗВИТИЕМ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ИНФАРКТА ЛЕГКОГО И ПРИСОЕДИНЕНИЕМ АСПЕРГИЛЛЕЗА. СЕКЦИОННЫЙ СЛУЧАЙ	148

Севергина Л.О., Кисляков Д.А., Коровин И.А. О ЗНАЧИМОСТИ ПОЛНОЦЕННОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	149
Семенова А.Б., Макарова М.В., Черневский Д.К., Баранова Е.Е., Немцова М.В., Сагайдак О.В., Беленикин М.С., Криницына А.А., Ревкова М.А., Родионова Д.А., Михайлов В.С., Соколова Н.Р., Уланова П.В., Шичкова Ю.С., Антоненко А.Н., Белов Р.О., Сафина С.А., Панферова А.А., Бяхова М.М., Галкин В.Н., Бодунова Н.А., Воронцова М.В., Данишевич А.М., Хатьков И.Е., Каннер Д.Ю., Савелов Н.А., Шабунин А.В., Греков Д.Н., Лебедев С.С., Проценко Д.Н., Межуева А.О., Мищенко А.В., Привезенцев А.С. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ВЫЯВЛЕННЫХ ГЕРМИНАЛЬНЫХ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> И <i>PALB2</i> У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ИММУНОФЕНОТИПАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	151
Сидорова Н.А. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ВОРСИНЧАТОГО ХОРИОНА В СЛУЧАЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТИ.....	153
Синявская А.М. ВЛИЯНИЕ МАТРИКСНЫХ ПРОТЕИНАЗ И ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МАТРИКСНЫХ ПРОТЕИНАЗ НА ПАТОГЕНЕЗ БЦЖ-ГРАНУЛЕМАТОЗА	155
Смирнов А.В., Ермилов В.В., Дорофеев Н.А., Чернецкий О.А., Поплавский А.Э., Самусев Р.П., Александрова Л.И., Белик Т.А., Гуров Д.Ю. ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ COVID-19 ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ	156
Смирнов А.В., Тюренок И.Н., Бисинбекова А.И. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА.....	158
Смирнов А.В., Григорьева Н.В., Ерофеев А.Ю., Шмидт М.В., Экова М.Р., Поройская А.В., Белик Т.А., Быхалов Л.С., Феоктистова А.В., Гуров Д.Ю., Паньшин Н.Г. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ (CASE-STUDY) В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	159
Смольяникова В.А. ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННИХ ФОРМ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ И ХРОНИЧЕСКИХ АУТОИММУННЫХ ДЕРМАТОЗОВ	161
Степанченко М.А., Губанова А.Я., Телятникова Л.И., Федотова Ю.А., Мозговой С.И., Глатко С.Б., Кононов А.В. ПИЛЮРИЧЕСКАЯ МЕТАПЛАЗИЯ КАК МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН И ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЖЕЛУДКА.....	163
Сухачева Т.В., Серов Р.А., Маленков Д.А., Бокерия Л.А. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ.....	164
Тодоров С.С., Тодоров С.С. (мл.), Казьмин А.С. КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВА ЛИМФОЦИТОВ CD3, CD45 В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ COVID-19	166
Тодоров С.С., Тодоров С.С. (мл.), Казьмин А.С. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ COVID-19 ПНЕВМОНИИ.....	168
Траль Т.Г., Толибова Г.Х. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАВИДАРНОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ.....	169
Траль Т.Г., Толибова Г.Х. МОРФОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНЫХ ЦИКЛАХ ЭКО.....	171

Тураева М.Б., Омарова Ж.Р., Кручини К.С., Борисов А.В., Голубев С.С. ДВОЙНАЯ ПЕРВИЧНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ЖЕЛУДКА: ЛИМФОМА И АДЕНОКАРЦИНОМА	172
Урузбаев Р.М., Бычков В.Г. ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ	174
Уфимцева Е.Г., Еремеева Н.И. СТЕНКА ТУБЕРКУЛЕМ КАК ОЧАГ СОХРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.....	175
Уфимцева Е.Г., Антипова Е.Н., Гилева М.С., Гуляева Л.Ф. <i>EX VIVO</i> ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ИММУННЫХ ЧЕКПОЙНТОВ И ДРУГИХ МАРКЕРОВ В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ И КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КАРЦИНОМ ЧЕЛОВЕКА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	177
Фаттахов А.Р., Барина И.В., Годовалова О.С., Будыкина Т.С., Кардава И.В. ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ.....	178
Федорина Т.А., Слатова Л.Н., Юнусова Ю.Р. НОВЫЕ ФОРМЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ЗНАНИЯ И МЕСТО ПАТОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ	180
Федотова Е.П., Давыдова З.В., Аничков Н.М., Калинина Е.Ю. ВАЖНОСТЬ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПАТОЛОГИИ ПРИ РАЗРЫВЕ СЕЛЕЗЕНКИ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ	181
Федотова Е.П. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА, УМЕРШЕГО В ПОЗДНЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	183
Филин А.А., Чупандина Е.Е. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРЕПОДАВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ	185
Филин А.А., Чупандина Е.Е. МОРФОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	186
Фрейнд Г.Г., Громова Е.В. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИЗОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НЕПАРАЗИТАРНЫХ КИСТ ПЕЧЕНИ.....	188
Харламова А.С., Шахина М.Ю., Андреева Е.Н., Барина И.В., Прощина А.Е., Савельев С.В. ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ УЗИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ	189
Чепелев А.С., Галичина В.А. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГЕРМИНАТИВНОГО МАТРИКСА ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА	190
Чирский В.В., Рахминова Е.Р., Саломатов Р.П., Чирский В.С., Ершов В.А. К ВОПРОСУ О МОРФОГЕНЕЗЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 16 ГЕНОТИПА	192
Чирский В.С., Пламинский Д.Ю. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА И ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ COVID-19	193
Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Ростовцев Д.М. ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ МЕЛАНОМАХ ХОРИОИДЕИ	195

Швальб А.П. ОСТРАЯ ГИПЕРКАПНИЧЕСКАЯ ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ И ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ МАЛОГО КРУГА – СКРЫТЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ COVID-19.....	197
Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В. ДИСПЛАЗИЯ ЭПИТЕЛИЯ (ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ) СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ ВПЕЧАТЛЕНИЯ К АЛГОРИТМУ	198
Шмидт М.В., Смирнов А.В., Тюренков И.Н. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ.....	201
Щелокова Е.Е., Коган Е.А., Варшавский В.А., Чичкова Н.В., Фоминых Е.В. МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ЛЕГКОГО НА ФОНЕ ОБЫЧНОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В ИСХОДЕ OVERLAP-СИНДРОМА	202
Эйзенах И.А., Лапий Г.А. МОРФОГЕНЕЗ MESH-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА	204
Ярославцев М.Н., Лишук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А. МУКОРМИКОЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19.....	206
Яшин С.С. СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СЕТИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЦИРРОТИЧЕСКОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	207
Раденска-Лоповок С. Г., Каранова М.С., Родионова Е.Б., Пальшина С.Г., Васильев В.И. МАЛЫЕ СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА И ИНДЕКС МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	209
Имаева А.К., Мустафин Т.И. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА.....	210
ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ	212
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	215