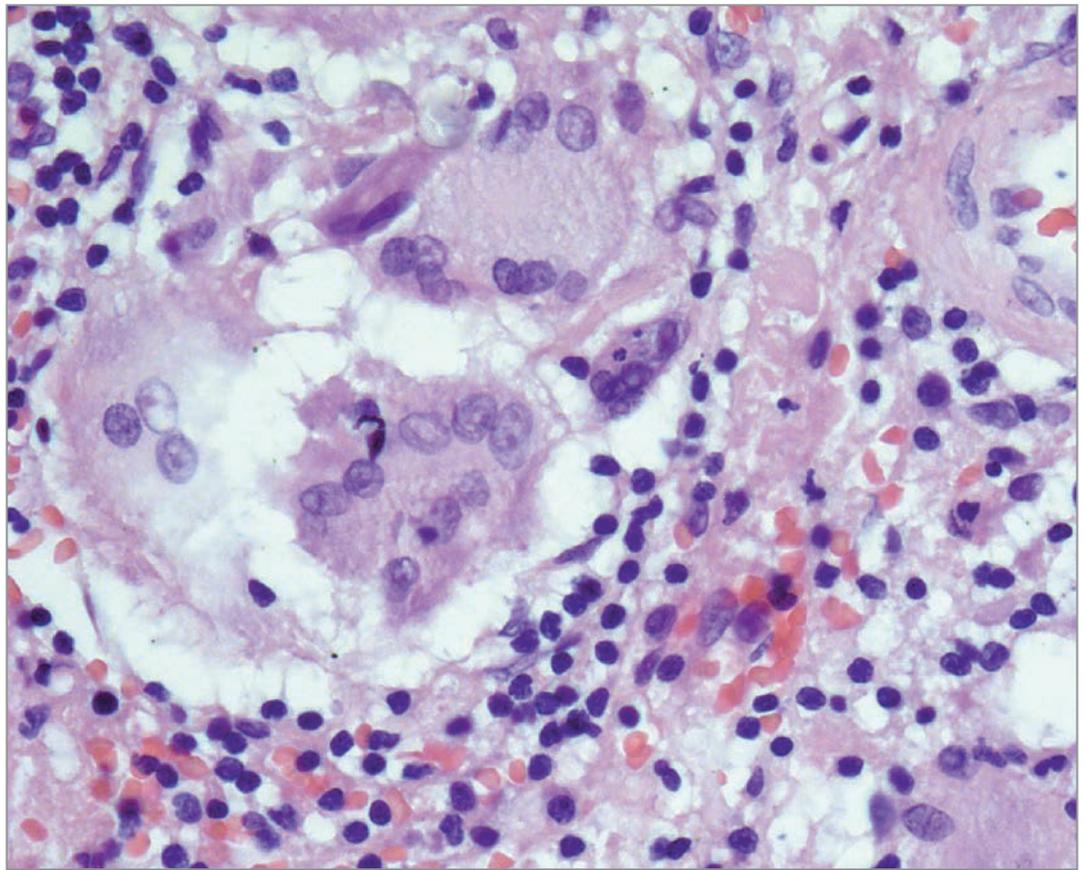


# АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



**4**

**2022** Том 84

Основан в 1935 г.

# Гарантированное высокое качество ИГХ-окрашивания

The Diagnostic BioSystems

**Montage  
Opus365™**

Компактный и эффективный прибор для высокотемпературной демаскиции антигенов или нуклеиновых кислот при повышенном давлении. Такая обработка требуется для большинства фиксированных в формалине тканей перед ИГХ-окрашиванием.

## Преимущества:

- Полностью цифровая платформа с аудио-поддержкой
- До 5 циклов за рабочий период с индивидуальными установками времени и температуры
- Мониторинг времени и температуры в режиме реального времени
- Небольшой расход реагентов
- Минимальное испарение реагента
- Единая демаскация, даже на излишне фиксированных тканях
- Одновременное использование различных демаскационных буферов за один рабочий период
- Использование при IHC, ISH и FISH
- Добавление стекол во время и после цикла
- Установка температуры до 115 °C

- Высокая производительность (96 стекол менее, чем за 30 минут)

 **Diagnostic  
BioSystems**



Реклама



За подробностями обращайтесь к дистрибьютору в России:  
ООО "Биомедикал Системс", [bms78@mail.ru](mailto:bms78@mail.ru),  
(812) 602-31-31, 8-901-311-60-61.

Кат. № AR365



Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

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

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

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Архив патологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

**Издательство «Медиа Сфера»:**

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4  
Тел.: (495) 482-4329  
Факс: (495) 482-4312  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Адрес для корреспонденции:**

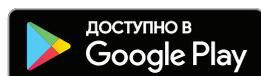
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера  
Отдел рекламы: (495) 482-0604  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки: (495) 482-5336  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

**Адрес редакции:**

125284 Москва, ул. Поликарпова, д. 12  
Тел.: (495) 946-0217  
E-mail: arh.pat@gmail.com  
Зав. редакцией И.Н. Соколова

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера»  
Компьютерный набор и верстка:  
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган,  
Корректор: Е.М. Кулыгина

*Рис. на обложке к статье В.С. Сидорина и соавт. «Изолированный саркоидоз головного мозга»*



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПП289

Подписано в печать 22.07.2022  
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.  
Усл. печ. л. 10. Заказ 22-Z-0853  
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

# АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII

Том 84

июль—август

4'2022

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г.А. Франк, акад. РАН

А.Ю. Абросимов, д.м.н., проф.

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

Н.М. Аничков, член-корр. РАН

В.П. Быкова, д.м.н., проф.

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

О.В. Зайратьянц, д.м.н., проф.

А.А. Иванов, д.м.н., проф.

Л.В. Кактурский, член-корр. РАН (зам. главного редактора)

А.И. Карселадзе, д.м.н., проф.

А.В. Кононов, д.м.н., проф.

Ю.А. Криволапов, д.м.н., проф.

О.В. Макарова, д.м.н., проф.

П.Г. Мальков, д.м.н., проф.

Г.Н. Маслякова, д.м.н., проф.

А.П. Милованов, д.м.н., проф.

О.Д. Мишнев, д.м.н., проф.

Е.М. Пальцева, д.м.н., проф. РАН

С.А. Повзун, д.м.н., проф.

С.Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.

М.В. Рыжова, д.м.н.

Т.А. Федорина, д.м.н., проф.

А.Л. Черняев, д.м.н., проф.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Брэнтон (Бетесда, США)

В. Ениш (Берлин, ФРГ)

Д.Д. Зербино (Львов, Украина)

Ю.Р. Зюзя (Москва)

А. Кваас (Кельн, ФРГ)

А.Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Барселона,

Испания)

Б.А. Магрупов (Ташкент,  
Узбекистан)

Б. Натвани (Лос-Анджелес,  
США)

Ю.Н. Соловьев (Москва)

В.А. Туманский (Запорожье,  
Украина)

Д. Хармс (Киль, ФРГ)

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

**Russian Academy of Medical Sciences  
Russian Society of Pathologists**

Founded in 1935

«Arkhiv patologii» (Archive of Pathology)

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

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

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

**Media Sfera Publishing Group:**

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

**Correspondence address:**

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

**Address of the Editorial Office:**

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



# ARKHIV PATOLOGII ARCHIVE OF PATHOLOGY

**Volume 84**

**July—August**

**4'2022**

A BIMONTHLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

## EDITORIAL BOARD

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

Prof. A.Yu. Abrosimov, MD  
Yu.Yu. Andreeva, MD (Executive Secretary)  
N.M. Anichkov, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences  
Prof. V.P. Bykova, MD  
Prof. I.N. Voloshchuk, MD (Executive Secretary)  
Prof. O.V. Zayratyants, MD  
Prof. A.A. Ivanov, MD  
L.V. Kakturskiy, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences  
(Deputy Editor-in-Chief)  
Prof. A.I. Karseladze, MD  
Prof. A.V. Kononov, MD  
Prof. Yu.A. Krivolapov, MD  
Prof. O.V. Makarova, MD  
Prof. P.G. Malkov, MD  
Prof. G.N. Maslyakova, MD  
Prof. A.P. Milovanov, MD  
Prof. O.D. Mishnev, MD  
Prof. E.M. Paltseva, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences  
Prof. S.A. Povzun, MD  
Prof. S.G. Radenska-Lopovok, MD  
M.V. Ryzhova, MD  
Prof. T.A. Fedorina, MD  
Prof. A.L. Chernyaev, MD

## EDITORIAL REVIEW BOARD

F. Branton (Bethesda, USA)	B.A. Magrupov (Tashkent, Uzbekistan)
V. Enisch (Berlin, FRG)	B. Nathwani (Los Angeles, USA)
D.D. Zerbino (Lvov, Ukraine)	Yu.N. Solovyev (Moscow)
Yu.R. Zyuzya (Moscow)	V.A. Tumansky (Zaporozhye, Ukraine)
A. Kvaas (Cologne, FRG)	D. Harms (Kiel, FRG)
A.G. Korshunov (Heidelberg, FGR)	
K. Lapis (Budapest, Hungary)	
A. Llombart-Bosch (Barcelona, Spain)	

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. The opinion of authors may not coincide with that of the editorial board. Only the articles prepared in accordance with the instructions for authors are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. The instructions for authors and the public offer agreement can be found on website: [www.mediasphera.ru](http://www.mediasphera.ru). Complete or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only by written permission of the publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Данилова Н.В., Сотникова Т.Н., Калинин Д.В., Олейникова Н.А., Чайка А.В., Хомяков В.М., Какоткин В.В., Вычужанин Д.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г.*  
Экспрессия PD-L1 в EBV-ассоциированном раке желудка ..... 5
- Ахриева Х.М., Коган Е.А., Тертычный А.С., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С.*  
Иммуногистохимические признаки IgG4-связанного заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ..... 13
- Магнаева А.С., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Баранич Т.И., Сухоруков В.С.*  
Морфологическая характеристика нервной ткани головного мозга при старении ..... 20
- Тумасян Е.А., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., Гашимова А.И., Исмаилова П.Д., Соломатина А.А., Михалева Л.М.*  
Рецептивный статус эндометрия при доброкачественных опухолях яичников до и после органосохраняющих операций ..... 29
- Магруппов Б.А., Шарипова В.Х., Убайдуллаева В.У., Вerveкина Т.А., Алимов А.Х., Рашидов Д.З., Каримов А.А., Кочетов В.Е.*  
Сопоставление заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов при сепсисе ..... 38

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

- Раденска-Лоповок С.Г., Тертычный А.С., Тимакова А.А., Османов Ю.И.*  
IgG4-связанная офтальмопатия ..... 45
- Рыбакова М.Г., Мыльникова А.А., Власова М.Т.*  
IgG4-связанное заболевание молочной железы ..... 51
- Сидорин В.С., Забродская Ю.М., Ситовская Д.А., Потемкина Е.Г., Панаськов А.В., Ляпакова М.О., Соколова Т.В.*  
Изолированный саркоидоз головного мозга ..... 56

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

- Гаппов С.В., Хоржевский В.А., Кириченко А.К., Алымова Е.В., Вершинин И.В., Левкович Л.Г.*  
Редкая опухоль почки — тиреоидоподобная фолликулярная карцинома ..... 62

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

- Непомнящая Е.М., Волошин В.В.*  
Ш.И.Криницкий — выдающийся представитель ростовской школы патологоанатомов ..... 71
- Магруппов Б.А.*  
История кафедры патологической анатомии и судебной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Республики Узбекистан ..... 74

**ЮБИЛЕЙ**

- К юбилею профессора Алексея Александровича Григоренко ..... 78

**ORIGINAL INVESTIGATIONS**

<i>Daniilova N.V., Sotnikova T.N., Kalinin D.V., Oleynikova N.A., Chayka A.V., Khomyakov V.M., Kakotkin V.V., Vychuzhanin D.V., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G.</i> PD-L1 expression in EBV-associated gastric carcinomas . . . . .	5
<i>Akhrieva Kh.M., Kogan E.A., Tertychnyy A.S., Zayratyants O.V., Selivanova L.S.</i> Immunohistochemical signs of IgG4-related disease in patients with inflammatory bowel diseases . . . . .	13
<i>Magnaeva A.S., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Baranich T.I., Sukhorukov V.S.</i> Morphological characteristics of the brain nervous tissue during aging . . . . .	20
<i>Tumasyan E.A., Biryukov A.E., Gracheva N.A., Gashimova A.I., Ismailova P.D., Solomatina A.A., Mikhaleva L.M.</i> Receptive status of the endometrium in patients with benign ovarian tumors before and after organ-preserving operations . . . . .	29
<i>Magrupov B.A., Sharipova V.Kh., Ubaydullaeva V.U., Vervekina T.A., Alimov A.Kh., Rashidov D.Z., Karimov A.A., Kochetov V.E.</i> Comparison of the final clinical and autopsy detected diagnoses in sepsis . . . . .	38

**GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER**

<i>Radenska-Lopovok S.G., Tertychnyy A.S., Timakova A.A., Osmanov Yu.I.</i> IgG4-related ophthalmopathy . . . . .	45
<i>Rybakova M.G., Mylnikova A.A., Vlasova M.T.</i> IgG4-related disease of the breast . . . . .	51
<i>Sidorin V.S., Zabrodskaya Yu.M., Sitovskaya D.A., Potemkina E.G., Panaskov A.V., Lyapakova M.O., Sokolova T.V.</i> Isolated sarcoidosis of the brain . . . . .	56

**REVIEWS OF LITERATURE**

<i>Gappoev S.V., Khorzhevskii V.A., Kirichenko A.K., Alymova E.V., Vershinin I.V., Levkovich L.G.</i> Rare kidney tumor — thyroid-like follicular carcinoma . . . . .	62
--	----

**HISTORY OF MEDICINE**

<i>Nepomnyashchaya E.M., Voloshin V.V.</i> Sh.I. Krinitsky — an outstanding member of the Rostov school of pathologists . . . . .	71
<i>Magrupov B.A.</i> History of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers of the Republic of Uzbekistan . . . . .	74

**ANNIVERSARY**

To the anniversary of Professor Aleksey Aleksandrovich Grigorenko . . . . .	78
---	----

## Экспрессия PD-L1 в EBV-ассоциированном раке желудка

© Н.В. ДАНИЛОВА<sup>1</sup>, Т.Н. СОТНИКОВА<sup>2</sup>, Д.В. КАЛИНИН<sup>3</sup>, Н.А. ОЛЕЙНИКОВА<sup>1</sup>, А.В. ЧАЙКА<sup>4</sup>,  
В.М. ХОМЯКОВ<sup>4</sup>, В.В. КАКОТКИН<sup>1</sup>, Д.В. ВЫЧУЖАНИН<sup>5</sup>, Ю.Ю. АНДРЕЕВА<sup>6</sup>, П.Г. МАЛЬКОВ<sup>1, 6</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценка частоты выявления экспрессии PD-L1 в EBV-ассоциированных аденокарциномах желудка, уточнение связи экспрессии PD-L1 с клинико-морфологическими характеристиками и ее влияния на прогноз заболевания у пациентов с EBV-ассоциированным раком желудка.

**Материал и методы.** В исследовании использованы образцы операционного материала от 127 пациентов с раком желудка. Каждый образец был окрашен методом гибридации *in situ* с использованием праймеров к малым вирусным РНК вируса Эпштейна—Барр (EBER), а также антителами к PD-L1 (клоны SP263, SP142). Полученные результаты были сопоставлены с основными клинико-морфологическими характеристиками рака желудка и данными по выживаемости пациентов.

**Результаты.** Среди EBV-ассоциированных раков желудка частота выявления положительного PD-L1-статуса (SP263) составила 100%, а PD-L1-статуса (SP142) — 76,9%, таким образом, положительный PD-L1-статус (SP263, SP142) значительно чаще выявляется в EBV-ассоциированных карциномах желудка. Установлено, что пациенты с положительным PD-L1-статусом в EBV-ассоциированных карциномах желудка отличаются более молодым возрастом (средний возраст 56,3 года для SP263 и 55,6 года для SP142), принадлежностью к мужскому полу. Также в данной группе преобладают проксимальная локализация опухолей, язвенная форма роста, тубулярный гистологический тип, промежуточный подтип по P. Lauren. Данные характеристики не зависят от исследованного клона антител: положительный PD-L1-статус с антителами к SP142 и SP263 выявляется у одних и тех же пациентов, за небольшим исключением. Общая медиана выживаемости пациентов с наличием положительного PD-L1-статуса SP263 в EBV-ассоциированных карциномах желудка составила 35 мес, пациентов с наличием положительного PD-L1-статуса SP142 — 25 мес. Медиана выживаемости пациентов с положительным PD-L1-статусом SP142 выше по сравнению с общей медианой выживаемости пациентов с отрицательным PD-L1-статусом в EBV-ассоциированных карциномах желудка, составляющей 15 мес. Установлено, что PD-L1-статус в EBV-ассоциированном раке желудка не является значимым прогностическим признаком.

**Заключение.** Отдельно взятый PD-L1-статус не оказывает значимого влияния на прогноз у пациентов с раком желудка, в том числе в группе EBV-ассоциированных карцином, и может рассматриваться только в совокупности с «классическими» клинико-морфологическими характеристиками (в первую очередь со стадией опухолевого процесса), так как именно они определяют прогностические свойства опухоли.

**Ключевые слова:** PD-L1, EBER, вирус Эпштейна—Барр, EBV-ассоциированная аденокарцинома желудка, рак желудка, гибридация *in situ*.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Данилова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>; e-mail: [natalyadaniilova@gmail.com](mailto:natalyadaniilova@gmail.com)

Сотникова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6482-1110>

Калинин Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Олейникова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Чайка А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>

Хомяков В.М. — <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>

Какоткин В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>

Вычужанин Д.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6099-1801>

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

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

**Автор, ответственный за переписку:** Данилова Н.В. — e-mail: [natalyadaniilova@gmail.com](mailto:natalyadaniilova@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Данилова Н.В., Сотникова Т.Н., Калинин Д.В., Олейникова Н.А., Чайка А.В., Хомяков В.М., Какоткин В.В., Вычужанин Д.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. Экспрессия PD-L1 в EBV-ассоциированном раке желудка. *Архив патологии*. 2022;84(4):5–12. <https://doi.org/10.17116/patol2022840415>

## PD-L1 expression in EBV-associated gastric carcinomas

© N.V. DANILOVA<sup>1</sup>, T.N. SOTNIKOVA<sup>2</sup>, D.V. KALININ<sup>3</sup>, N.A. OLEJNIKOVA<sup>1</sup>, A.V. CHAYKA<sup>4</sup>, V.M. KHOMYAKOV<sup>4</sup>, V.V. KAKOTKIN<sup>1</sup>, D.V. VYCHUZHANIN<sup>5</sup>, YU.YU. ANDREEVA<sup>6</sup>, P.G. MALKOV<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Medical Scientific and Educational Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** Assessment of the incidence of PD-L1 expression in EBV-associated gastric adenocarcinomas, as well as clarification of the clinical and morphological characteristics and median survival of patients with PD-L1-positive EBV-associated gastric cancer.

**Material and methods.** Samples of surgical material from 127 patients with stomach cancer were studied. Each sample was stained by in situ hybridization using primers for the Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER). Expression of PD-L1 was assessed immunohistochemically (PD-L1 SP263, PD-L1 SP142). The results obtained were compared with the main clinical and morphological characteristics of gastric cancer and median survival of patients.

**Results.** The detection rate of PD-L1 SP263 and PD-L1 SP142 in EBV-associated gastric adenocarcinoma in our sample was 100% and 76.9% respectively, thus, PD-L1 expression (SP263, SP142) is significantly more frequently detected in EBV-associated gastric carcinomas. It was found that patients with positive expression of PD-L1 in EBV-associated gastric carcinomas are younger (mean age 56.3 years for SP263 and 55.6 years for SP142), belonging to male gender. In addition, this group is dominated by proximal localization of tumors, ulcerative form of growth, tubular histological type, intermediate subtype according to P. Lauren. These characteristics do not depend on the antibody clone: positive expression of SP142 and SP 263 was detected in the same patients with a few exceptions. The overall median survival of patients with positive PD-L1 status SP263 in EBV-associated gastric carcinomas was 35 months, for patients with positive PD-L1 status SP142 — 25 months. Median survival of SP142 PD-L1 positive patients is higher than overall median survival of PD-L1 negative patients in EBV-associated gastric carcinomas. It was found that PD-L1 status in EBV-associated gastric cancer is not a significant prognostic factor

**Conclusion.** A single PD-L1 status does not significantly affect the prognosis in patients with gastric cancer, including those in the group of EBV-associated carcinomas, and can only be considered in conjunction with 'classic' clinical and morphological characteristics, primarily with the stage of the tumor process, since they determine the prognostic properties of the tumor.

**Keywords:** PD-L1, EBER, Epstein-Barr virus, EBV-associated gastric adenocarcinoma, gastric cancer, in situ hybridization.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Danilova N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>; e-mail: [natalyadanilova@gmail.com](mailto:natalyadanilova@gmail.com)

Sotnikova T.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6482-1110>

Kalinin D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Oleynikova N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Chayka A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>

Khomyakov V.M. — <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>

Kakotkin V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>

Vychuzhanin D.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6099-1801>

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

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

**Corresponding author:** Danilova N.V. — e-mail: [natalyadanilova@gmail.com](mailto:natalyadanilova@gmail.com)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Danilova NV, Sotnikova TN, Kalinin DV, Oleynikova NA, Chayka AV, Khomyakov VM, Kakotkin VV, Vychuzhanin DV, Andreeva YuYu, Malkov PG. PD-L1 expression in EBV-associated gastric carcinomas. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2022840415>

PD-L1 и PD-L2 (Programmed (cell) Death Ligand 1 and 2) — лиганды программируемой клеточной гибели 1 и 2 [1, 2] относятся к семейству белков B7 [1]. Лиганды связываются с рецептором PD-1 (Programmed (cell) Death 1, белок программируемой клеточной гибели 1), который неотъемлемо экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов при их активации антигеном и играет роль в дифференцировке иммунных клеток [3]. PD-1 участвует в отрицательной регуляции иммунной системы путем предотвращения активации Т-лимфоцитов, что снижает аутоиммунность и повышает аутопереносимость. Экспрессия PD-L1 наблюдается в норме на поверхности клеток

жизненно важных органов, в том числе сердца, легких, почек и др.

Экспрессия PD-L1 была обнаружена в клетках некоторых опухолей, в связи с чем высказано предположение о возможной роли PD-1/PD-L-сигнального пути в ускользании опухолевых клеток из-под иммунного надзора и вместе с тем гипотеза о возможности терапевтического применения специфических антител-блокаторов при ряде злокачественных новообразований.

Способность некоторых опухолей экспрессировать на своей поверхности лиганды PD-1 представляет собой самостоятельный механизм опухолевой иммунорези-

**Таблица 1.** Ингибиторы PD-1/PD-L1 и тест-системы для сопровождающей и комплементарной диагностики экспрессии PD-L1**Table 1.** PD-1/PD-L1 inhibitors and test systems for accompanying and complementary diagnostics of PD-L1 expression

Препарат, производитель	Молекулярная мишень	Диагностическая система
Пембролизумаб (китруда), Merck	PD1	22C3 (Dako)
Ниволумаб (опдиво), Bristol Myers Squibb	PD1	28-8 (Dako)
Атезолизумаб (тецентрик), Roche	PD-L1	SP142 (Ventana)
Дурвалумаб (имфинзи), Roche	PD-L1	SP263 (Ventana)
Авелумаб (бавенсио), Merck KGaA и Pfizer	PD-L1	Независимо от экспрессии PD-L1

стенности. Экспрессия PD-L1 была показана в клетках многих солидных опухолей человека, в том числе в опухолях легкого, молочной железы, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, в клетках меланомы и глиобластомы, при ряде гематологических злокачественных новообразований. На сегодняшний день в России зарегистрировано пять противоопухолевых препаратов, блокирующих PD-1/PD-L1-сигнальный путь, два из которых (ниволумаб и пембролизумаб) представляют собой гуманизированные моноклональные антитела к рецептору PD-1, а три (атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб) — гуманизированные моноклональные антитела к его лиганду PD-L1. Для каждого противоопухолевого препарата валидированы свои клоны и тест-системы (табл. 1).

Активно изучается возможная связь экспрессии PD-L1 с эпидемиологическими, клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими особенностями рака желудка. В частности, С. Вбег и соавт. [4] среди представителей европеоидной расы наблюдали корреляцию экспрессии PD-L1 с позитивным HER2-статусом, наличием маркеров вируса Эпштейна—Барр и микросателлитной нестабильности (MSI).

При изучении аденокарциномы желудка в рамках проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) группой ученых среди EBV-ассоциированных опухолей была обнаружена амплификация участков короткого плеча 9-й хромосомы (9p24.1) в локусе, кодирующем PD-L1 и PD-L2, несвойственная для других подтипов. Определение мРНК показало повышенную экспрессию PD-L1 и PD-L2 при наличии амплификации. В данной когорте не оценивались различия в выживаемости [5].

В свою очередь, специалисты The Asian Cancer Research Group (ACRG) в 2015 г. при изучении PD-L1-статуса среди выделенных подтипов также отметили высокую частоту экспрессии среди опухолей с микросателлитной нестабильностью и EBV-ассоциированных опухолей [6]. В дальнейшем В.Н. Sohn и соавт. [7], F. Di Pinto и соавт. [8] и J.-Y. Yoon и соавт. [9] также наблюдали, что экспрессия PD-L1 установлена преимущественно среди EBV-ассоциированных опухолей и опухолей с MSI. По наблюдениям В.Н. Sohn [7], EBV-ассоциированные опухоли характеризуются наилучшим прогнозом, выраженная воспалительная инфильтрация опухолевой ткани является одной из характерных гистологических особенностей EBV-ассоциированных раков желудка, это свидетельствует о высокой иммуногенности EBV, и считается, что именно такое свойство определяет хороший прогноз [9].

Несмотря на отмеченные авторами корреляции, ни в одной работе предметно не изучалась экспрессия PD-L1 в EBV-ассоциированном раке желудка, не оценивалась ее связь с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом. Таким образом, PD-L1 является перспективным предиктивным маркером при раке желудка, однако вопро-

сы, касающиеся его экспрессии в EBV-ассоциированных карциномах, изучены недостаточно.

Цель исследования — оценить частоту выявления экспрессии PD-L1 в EBV-ассоциированных аденокарциномах желудка, уточнить связь экспрессии PD-L1 с клинико-морфологическими характеристиками и ее влияние на прогноз заболевания.

## Материал и методы

В исследовании использованы образцы операционного материала от 127 пациентов с верифицированным диагнозом рака желудка. Средний возраст пациентов составил 62 года (минимальный 22 года; максимальный 82 года).

Каждый образец был окрашен методом гибридизации *in situ* с использованием праймеров к малым вирусным РНК вируса Эпштейна—Барр (INFORM EBER, Roche Ventana, США) и системы визуализации ISH iVIEW Blue Detection Kit (Roche Ventana, США). Реакции гибридизации *in situ* осуществлялись по технологии Ventana BenchMark Ultra.

Результаты реакций оценивали в соответствии с общепринятыми стандартами [10, 11]. Реакцию считали положительной, если сигнал EBER был локализован в ядре опухолевых клеток, но при этом отсутствовало цитоплазматическое окрашивание, за исключением случаев митоза, при которых ядерная мембрана утрачивает свою целостность [10]. При каждой постановке реакций в обязательном порядке использовали положительный контроль в виде тканевого образца EBV-ассоциированной назофарингеальной карциномы.

Постановку реакций с PD-L1 осуществляли с помощью прибора Ventana BenchMark Ultra (Roche Ventana, США) по стандартному протоколу не позднее чем через 24 ч после изготовления парафиновых срезов. В качестве контроля для иммуногистохимических реакций использованы ткани миндалин и плаценты. Антителами к PD-L1 SP263 были окрашены все 127 образцов, антителами к PD-L1 SP142 — 113 образцов.

Критерием для позитивного PD-L1-статуса опухоли выбрано полное или частичное мембранное окрашивание не менее 1% опухолевых и иммунных клеток, расположенных в толще опухоли или не далее 1 мм от границы опухоли. В подсчет включали как опухолевые, так и иммунные клетки (использовали показатель Combined Positive Score — CPS [12]). Допускалось наличие гранулярного или зернистого окрашивания по ходу мембраны клетки. Процент окрашенных клеток подсчитывали отдельно для каждого из полей зрения и выводили среднее значение для всего препарата. Для удобства сравнения результаты оценки реакции отображали в баллах: 0 — полное отсутствие реакции, 1 — CPS 1% клеток или менее, 2 — CPS более 1%, но менее 10%, 3 — CPS более 10%, но менее 50%, 4 — CPS

более 50%. К положительному PD-L1-статусу относили случаи с экспрессией на уровне 2–4 баллов.

Полученные результаты были сопоставлены с основными клинико-морфологическими характеристиками рака желудка. При этом результаты со степенью злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г. из анализа были исключены перстневидноклеточные раки, они не подлежат этой градации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием анализа таблиц сопряженности, критерия  $\chi^2$ , непараметрических критериев для парного и множественного сравнений, анализа выживаемости по Каплану—Мейеру, логрангового критерия, многофакторного анализа выживаемости в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (Statistica 10, StatSoft, Inc., США).

## Результаты и обсуждение

По результатам идентификации EBER в опухолевых клетках из 127 исследованных случаев рака желудка 15 (11,8%) случаев оказались EBER-положительными и 112 (88,2%) — EBER-отрицательными.

Среди EBER-положительных случаев число наблюдений с положительным PD-L1-статусом (SP263) составило 15 (100%) из 15, а число наблюдений с положительным PD-L1-статусом (SP142) — 10 (76,9%) из 13. При этом в группе EBER-негативных карцином число наблюдений с положительным PD-L1-статусом (SP263) было 26 (23,2%) из 112, а с положительным PD-L1-статусом (SP142) — 13 (13%) из 100. При статистической обработке получены значимые различия по экспрессии PD-L1 (SP263, SP142) между EBER-положительными и EBER-негативными карциномами. Таким образом, положительный PD-L1-статус (SP263, SP142) значимо чаще выявлялся в EBER-положительных карциномах желудка ( $p < 0,001$ ), что соответствует данным литературы. Подробное распределение экспрессии маркеров в зависимости от EBER-статуса представлено в табл. 2 и на рис. 1.

### Экспрессия PD-L1 (SP263) в EBER-положительных карциномах желудка и ее связь с клинико-морфологическими параметрами

Все 15 (100%) наблюдений EBER-положительных карцином демонстрировали положительный PD-L1-статус (SP263), данные случаи обозначены как группа PD-L1 (SP263)+/EBER+

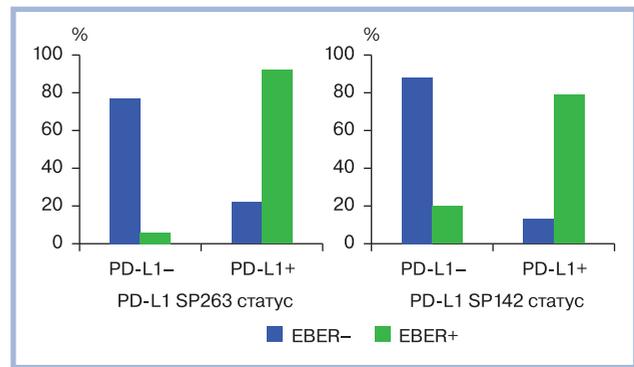


Рис. 1. Различия аденокарцином желудка по экспрессии PD-L1 в сопоставлении с EBER-статусом.

Fig. 1. Differences in gastric adenocarcinomas by PD-L1 expression in comparison with EBER status.

(рис. 2а—2в): 4 случая с экспрессией более 1%, но менее 10% клеток (CPS 2 балла); 7 случаев с экспрессией более 10%, но менее 50% клеток (CPS 3 балла); 4 случая с экспрессией более 50% клеток (CPS 4 балла).

В данной группе средний возраст пациентов составил 56,3 года, наблюдалась преимущественно проксимальная локализация опухолей (12 случаев из 15), язвенная форма роста 2-го и 3-го типа по R. Vogtmann (12 наблюдений — язвенная форма, 3 — экзофитная форма роста). Преобладающим гистологическим типом был тубулярный (14 (93,3%) наблюдений из 15), лишь 1 случай относился к дискогезивному подтипу. Распределение по стадиям следующее: 2 (13,3%) случая — I стадия, 7 (46,7%) — II стадия, 4 (26,7%) — III стадия и 2 (13,3%) — IV стадия. Большая часть опухолей относилась к промежуточному подтипу по P. Lauren (11 (73,3%) наблюдений), лишь в 3 (20%) случаях был кишечный подтип и в 1 (6,7%) — диффузный.

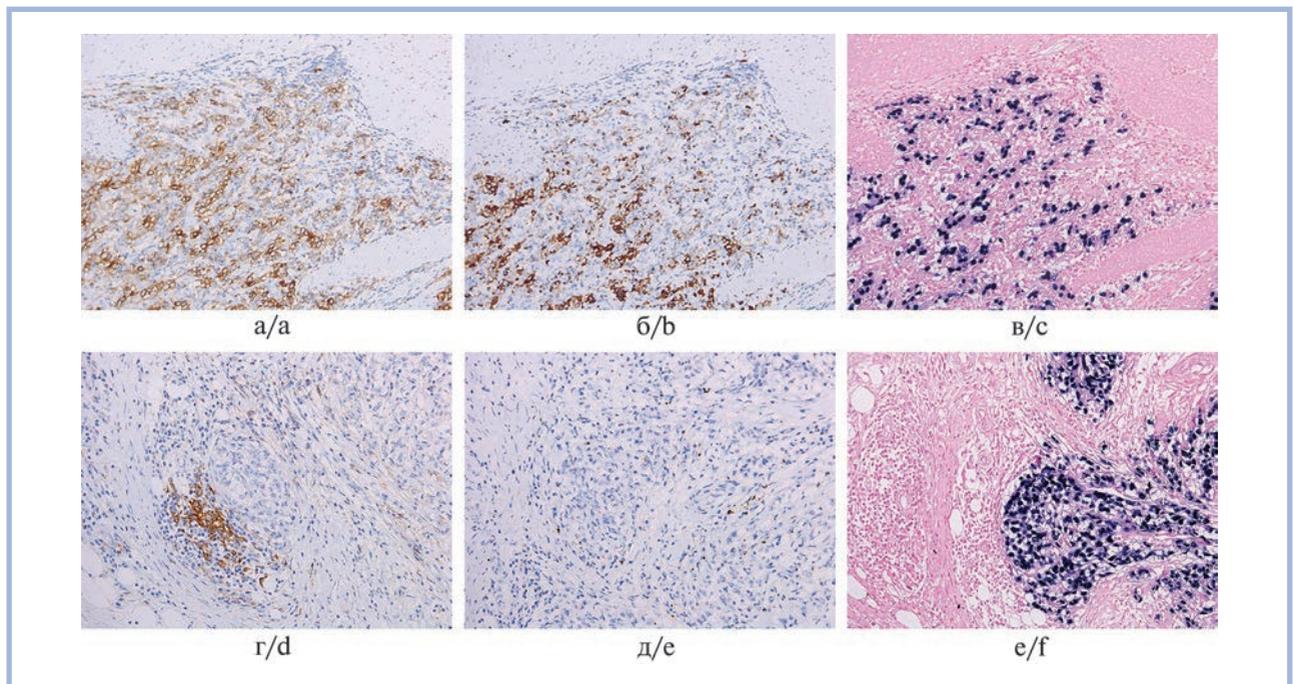
При сравнении группы PD-L1 (SP263)+/EBER+ с группами PD-L1 (SP263)+/EBER- и PD-L1 (SP263)-/EBER- выявлены значимые различия по возрасту и полу: в первой группе возраст пациентов значимо ниже, чем в двух других ( $p=0,013$ ), а пол пациентов преимущественно мужской ( $p < 0,017$ ). Других различий между группами PD-L1+/EBER+ и PD-L1+/EBER- по клинико-морфологическим параме-

Таблица 2. Уровень экспрессии PD-L1 (SP142, SP263) в сопоставлении с EBER-статусом

Table 2. Expression level of PD-L1 (SP142, SP263) versus EBER status

Показатель	Уровень экспрессии PD-L1	EBER-негативные карциномы	EBER-положительные карциномы
PD-L1 SP263 (CPS)	Отсутствие экспрессии	15 (13,4)	0 (0)
	Менее 1% клеток	71 (63,4)	0 (0)
	Более 1%, но менее 10%	16 (14,3)	4 (26,7)
	Более 10%, но менее 50%	9 (8)	7 (46,6)
	Более 50% клеток	1 (0,9)	4 (26,7)
Всего		112 (100)	15 (100)
PD-L1 SP142 (CPS)	Отсутствие экспрессии	31 (31)	0 (0)
	Менее 1% клеток	56 (56)	3 (23,1)
	Более 1%, но менее 10%	10 (10)	7 (53,8)
	Более 10%, но менее 50%	3 (3)	2 (15,4)
	Более 50% клеток	0 (0)	1 (7,7)
Всего		100 (100)	13 (100)

Примечание. В скобках указан процент.



**Рис. 2. Экспрессия PD-L1 в EBV-ассоциированных карциномах желудка.**

а — экспрессия PD-L1 SP263 в низкодифференцированной тубулярной аденокарциноме желудка (CPS >50%, 4 балла, положительная); б — экспрессия PD-L1 SP142 в низкодифференцированной тубулярной аденокарциноме желудка (CPS >50%, 4 балла, положительная); в — экспрессия EBER в низкодифференцированной тубулярной аденокарциноме желудка; г — экспрессия PD-L1 SP263 в дискогезивном раке желудка (10% >CPS >1%, 2 балла, положительная); д — экспрессия PD-L1 SP142 в дискогезивном раке желудка (CPS <1%, 1 балл, отрицательная); е — экспрессия EBER в дискогезивном раке желудка.

а, б, г, д — иммуногистохимическая реакция, ×200; в, е — выявление EBER методом гибридизации *in situ*, ×200.

**Fig. 2. PD-L1 expression in EBV-associated gastric carcinomas.**

а — expression of PD-L1 SP263 in high-grade gastric tubular adenocarcinoma (CPS >50%, 4 points, positive); б — expression of PD-L1 SP142 in high-grade gastric tubular adenocarcinoma (CPS >50%, 4 points, positive); в — EBER-positive tubular adenocarcinoma; д — expression of PD-L1 SP263 in discohesive carcinoma (10% >CPS >1%, 2 points, positive); е — expression of PD-L1 SP142 in discohesive carcinoma (CPS <1%, 1 point, negative); ф — EBER-positive discohesive carcinoma.

а, б, д, е — immunohistochemical reaction, ×200; в, ф — EBER *in situ* hybridization, ×200.

трам не обнаружено. Есть тенденция к различиям между группами PD-L1+/EBER+ и PD-L1-/EBER- по макроскопической форме, гистологическому типу (ВОЗ, 2019) и типу по P. Laugen (в группе PD-L1+/EBER+ чаще встречается тубулярный гистологический тип, язвенная форма роста и промежуточный подтип по P. Laugen), однако данные различия статистически незначимы.

Подробные данные по клинико-морфологическим параметрам в группах приведены в табл. 3.

#### **Экспрессия PD-L1 (SP142) в EBER-положительных карциномах желудка и ее связь с клинико-морфологическими параметрами**

Среди 13 наблюдений EBER-положительных карцином, окрашенных антителами к PD-L1 (SP142), в 10 случаях выявлен положительный PD-L1-статус (SP142), данные случаи обозначены как группа PD-L1 (SP142)+/EBER+: 7 случаев с экспрессией более 1%, но менее 10% клеток; 2 случая с экспрессией более 10%, но менее 50% клеток; 1 случай с экспрессией более 50% клеток. Следует отметить, что положительный PD-L1-статус по двум маркерам — PD-L1 (SP142) и PD-L1 (SP263) наблюдался у одних и тех же пациентов, за исключением трех. В 3 наблюдениях, когда PD-L1-статус (SP263) был оценен как положительный (более 1% в одном случае и более 10% в двух слу-

чаях), уровень экспрессии PD-L1 (SP142) был ниже 1% и статус оценен как отрицательный (рис. 2—2е). Более того, в целом уровень экспрессии PD-L1 (SP142) был ниже, чем PD-L1 (SP263): среди всех случаев с положительным PD-L1-статусом (SP263) преобладают наблюдения (11 из 15), когда экспрессия превышает 10% клеток; при этом положительный PD-L1-статус (SP142) чаще характеризуется реакцией 1—10% клеток (8 случаев из 11).

В группе PD-L1 (SP142)+/EBER+ средний возраст пациентов составил 55,6 года, при этом наблюдалась преимущественно проксимальная локализация опухолей (9 случаев из 10), язвенная форма 2-го и 3-го типа по R. Vormann (7 наблюдений — язвенная форма, 3 — экзофитная форма роста). Все опухоли относились к тубулярному гистологическому подтипу. Распределение по стадиям следующее: 1 (10%) случай — I стадия, 8 (80%) — III стадия и 1 (10%) — IV стадия. Большая часть опухолей относилась к промежуточному подтипу по P. Laugen (9 (90%) наблюдений), лишь 1 случай относился к кишечному подтипу.

Таким образом, клинико-морфологическая характеристика наблюдений в группе PD-L1 (SP263)+/EBER+ и PD-L1 (SP142)+/EBER+ полностью совпадает, что является закономерным следствием экспрессии маркеров у одной группы пациентов. Подробные данные по клинико-морфологическим параметрам в группах приведены в табл. 3.

Таблица 3. Клинико-морфологические характеристики рака желудка в группах с различной экспрессией PD-L1 (SP263), PD-L1 (SP142) и EBER

Table 3. Clinical and morphological characteristics of gastric cancer in groups with different expression of PD-L1 (SP263), PD-L1 (SP142) and EBER

Клинико-морфологическая характеристика	PD-L1 (SP142)/EBER				Итого	PD-L1 (SP263)/EBER			Итого
	PD-L1+/EBER+	PD-L1-/EBER+	PD-L1+/EBER-	PD-L1-/EBER-		PD-L1+/EBER+	PD-L1+/EBER-	PD-L1-/EBER-	
Пол:									
мужской	10	3	4	49	66	14	11	47	72
женский	0	0	9	38	47	1	15	39	55
Макроскопическая форма (R. Vormann):									
тип 1	3	0	2	8	13	3	4	8	15
тип 2	5	0	10	31	46	6	17	29	52
тип 3	2	3	1	25	31	6	4	27	37
тип 4	0	0	0	23	23	0	1	22	23
Локализация:									
дистальная	0	0	7	29	36	1	10	28	39
проксимальная	9	2	5	45	61	12	14	45	71
субтотальная/тотальная	1	1	1	13	16	2	2	13	17
Гистологический тип (ВОЗ, 2019):									
аденоплоскоклеточный	0	0	1	0	1	0	1	0	1
дискогезивный	0	1	1	25	27	1	2	27	36
КЛС*	0	0	1	0	1	0	1	0	1
муцинозный	0	0	0	4	4	0	1	3	4
папиллярный	0	0	0	1	1	0	1	1	2
смешанный	0	0	0	14	14	0	3	14	17
тубулярный	10	2	10	43	65	14	17	41	72
Перстневидные клетки:									
нет	9	2	9	35	55	13	16	35	64
есть	1	1	4	52	58	2	10	51	63
Степень дифференцировки (ВОЗ, 2010):									
G1	0	0	0	8	8	0	0	8	8
G2	1	1	5	17	24	3	8	17	28
G3	9	1	7	33	50	11	15	31	57
Степень дифференцировки (ВОЗ, 2019):									
HG	9	1	7	33	50	11	15	31	57
LG	1	1	5	25	32	3	8	25	36
Эмболы в лимфатических сосудах:									
нет	5	2	6	36	49	8	14	34	56
есть	5	1	7	51	64	7	12	52	71
Эмболы в кровеносных сосудах:									
нет	8	3	11	71	93	13	22	66	101
есть	2	0	2	16	20	2	4	20	26
Глубина инвазии (T):									
T1a—T1b	1	1	0	10	12	2	1	11	14
T2	0	0	1	4	5	0	3	4	7
T3	1	1	0	17	19	2	4	17	23
T4a—T4b	8	1	12	56	77	11	18	54	83
Метастазы в регионарных лимфатических узлах (N):									
N0	0	1	0	15	16	2	4	15	21
N1	3	0	3	19	25	3	7	19	29
N2	3	1	4	10	18	5	3	13	21
N3a—N3b	4	1	6	43	54	5	12	39	56
Отдаленные метастазы (M):									
M0	9	2	12	73	96	13	21	72	106
M1	1	1	1	14	17	2	5	14	21

Окончание таблицы см. на след. стр.

Клинико-морфологическая характеристика	PD-L1 (SP142)/EBER				Итого	PD-L1 (SP263)/EBER			
	PD-L1+/EBER+	PD-L1-/EBER+	PD-L1+/EBER-	PD-L1-/EBER-		PD-L1+/EBER+	PD-L1+/EBER-	PD-L1-/EBER-	Итого
Клиническая стадия:									
I (IA, IB)	1	1	0	11	13	2	2	11	15
II (IIA, IIB)	0	0	1	11	12	1	4	12	17
III (IIIA, IIIB, IIIC)	8	1	11	51	71	10	15	49	74
IV	1	1	1	14	17	2	5	14	21
Гистологический тип по P. Lauren:									
диффузный	0	1	1	26	28	1	3	28	32
кишечный	1	1	5	25	32	3	8	25	36
промежуточный	9	1	6	36	52	11	14	33	58

Примечание. \*КЛС — карцинома с лимфоидной стромой.

Таблица 4. Средние значения и медианы выживаемости пациентов для групп PD-L1/EBER

Table 4. Mean and median patient survival for PD-L1/EBER groups

Показатель	Среднее значение PD-L1 (SP263)/EBER	Медиана PD-L1 (SP263)/EBER	Среднее значение PD-L1 (SP142)/EBER	Медиана PD-L1 (SP142)/EBER
PD-L1+/EBER+	54,923	35,000	56,300	25,000
PD-L1-/EBER+	—	—	36,667	15,000
PD-L1+/EBER-	43,678	34,000	61,048	87,000
PD-L1-/EBER-	38,882	23,000	37,217	20,000

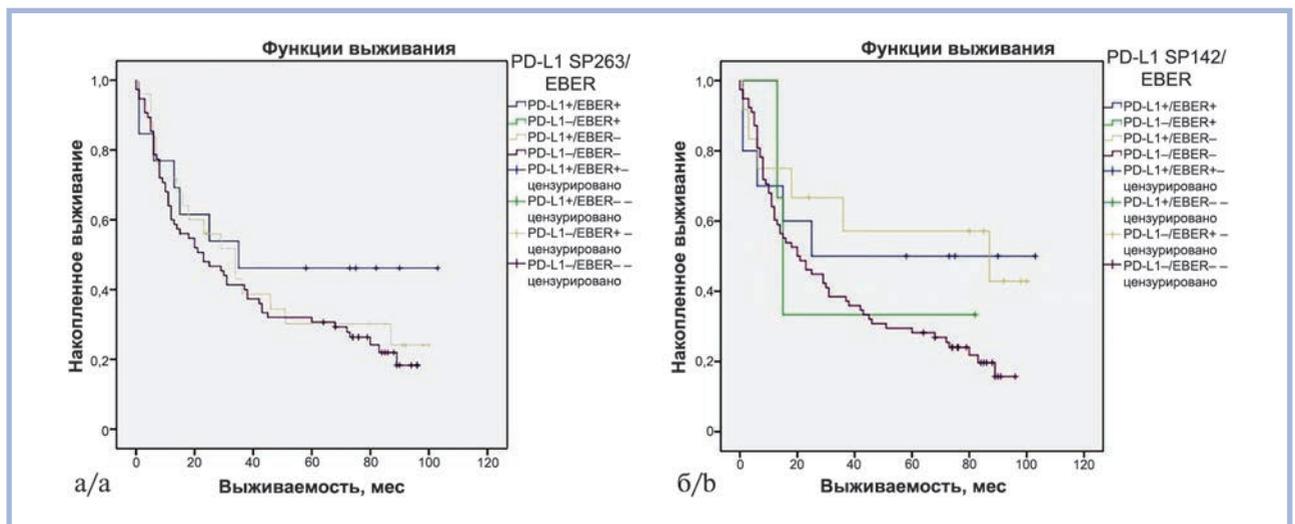


Рис. 3. Анализ выживаемости пациентов в зависимости от PD-L1-статуса и EBER-статуса.

Fig. 3. Analysis of patient survival depending on PD-L1 and EBER status.

При сравнении группы PD-L1 (SP142)+/EBER+ с группой PD-L1 (SP142)+/EBER- выявлены существенные различия по возрасту и полу. В группе PD-L1 (SP142)+/EBER+ средний возраст составил 55,6 года, что значимо меньше, чем в группе PD-L1 (SP142)+/EBER- (69,7 года;  $p=0,006$ ). В группе PD-L1 (SP142)+/EBER+ преобладали пациенты мужского пола ( $p<0,017$ ) и проксимальная локализация опухолей. Других различий между группами PD-L1+/EBER+ и PD-L1+/EBER- по клинико-морфологическим параметрам не обнаружено. Есть тенденции к различиям между группами PD-L1(SP142)+/EBER+ и PD-L1(SP142)-/EBER- по макроскопической форме, гистологическому типу (BO3, 2019) и типу по P. Lauren (в группе PD-L1+/EBER+ чаще встреча-

ются тубулярный гистологический тип, язвенная форма роста и промежуточный подтип по P. Lauren), однако данные различия статистически незначимы.

В целях уточнения различий в выживаемости пациентов разных групп были рассчитаны медианы выживаемости (табл. 4). Также был проведен анализ 5-летней выживаемости пациентов по Каплану—Мейеру (рис. 3).

Установлено, что медиана выживаемости в группах с положительным PD-L1-статусом при EBV-ассоциированных аденокарциномах желудка выше, чем при отрицательном PD-L1-статусе как для маркера PD-L1 (SP142), так и для маркера PD-L1 (SP263). Также обращает на себя внимание, что спустя 3 года после постановки диагноза выживаемость в группе

PD-L1 (SP263)+/EBER+ явно превышает показатели других групп (см. рис. 2а), при этом в группе PD-L1 (SP142)+/EBER+ данный феномен не наблюдается. Статистически достоверных различий по выживаемости между группами не обнаружено, что может быть следствием малого количества наблюдений.

Дополнительно был проведен многофакторный анализ выживаемости в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и установлено, что PD-L1-статус в EBV-ассоциированном раке желудка не является значимым прогностическим признаком (HR=0,671; ДИ 0,501–0,898). Это свидетельствует о том, что отдельно взятый PD-L1-статус не оказывает существенного влияния на прогноз у пациентов с раком желудка.

## Заключение

Положительный PD-L1-статус (SP263, SP142) значимо чаще выявляется в EBV-ассоциированных карциномах желудка. Установлено, что пациенты с положительным PD-L1-статусом в EBV-ассоциированных карциномах желудка отличаются более молодым возрастом, принадлежностью к мужскому полу, проксимальной локализацией опухолей, наличием язвенной формы роста. Большая часть этих опухолей относятся к тубулярным ракам. Данные характе-

ристики не зависят от исследованного клона антител: положительный PD-L1-статус SP142 и SP 263 выявляется у одних и тех же пациентов, за небольшим исключением.

Не выявлены статистически достоверные различия в выживаемости между группами, а отдельно взятый PD-L1-статус не оказывает значимого влияния на прогноз у пациентов с раком желудка, в том числе в группе EBV-ассоциированных карцином.

*Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда №20-75-00037.*

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.В. Данилова, П.Г. Мальков  
Сбор и обработка материала — Д.В. Калинин, А.В. Чайка, В.М. Хомяков, В.В. Какоткин, Д.В. Вычужанин  
Статистическая обработка данных — Н.В. Данилова, Т.Н. Сотникова  
Написание текста — Н.В. Данилова, Н.А. Олейникова  
Редактирование — Ю.Ю. Андреева, П.Г. Мальков

### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000;192(7):1027-1034. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
- Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, Iwai Y, Long AJ, Brown JA, Nunes R, Greenfield EA, Bourque K, Boussiotis VA, Carter LL, Carreno BM, Malenkovich N, Nishimura H, Okazaki T, Honjo T, Sharpe AH, Freeman GJ. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 2001;2(3):261-268. <https://doi.org/10.1038/85330>
- Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, Honjo T. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol*. 1996;8(5):765-772. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.5.765>
- Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget*. 2016;7(17):24269-24283. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8169>
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- Liu X, Choi MG, Kim K, Kim KM, Kim ST, Park SH, Cristescu R, Peter S, Lee J. High PD-L1 expression in gastric cancer (GC) patients and correlation with molecular features. *Pathol Res Pract*. 2020;216(4):152881. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152881>
- Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, Lee KW, Kim EH, Yim SY, Lee SH, Cheong JH, Jeong W, Cho JY, Kim J, Chae J, Lee J, Kang WK, Kim S, Noh SH, Ajani JA, Lee JS. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res*. 2017. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2211>
- Di Pinto F, Armentano R, Arborea G, Schena N, Donghia R, Valentini AM. Are Immunohistochemical Markers Useful in Phenotypic Gastric Cancer Classification? *Oncology*. 2020;98(8):566-574. <https://doi.org/10.1159/000506077>
- Yoon J-Y, Sy K, Brezden-Masley C, Streutker CJ. Histo- and immunohistochemistry-based estimation of the TCGA and ACRG molecular subtypes for gastric carcinoma and their prognostic significance: A single-institution study. *PLoS One*. 2019;14(12):e0224812. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224812>
- Gulley ML, Glaser SL, Craig FE, Borowitz M, Mann RB, Shema SJ, Ambinder RF. Guidelines for interpreting EBER *in situ* hybridization and LMP1 immunohistochemical tests for detecting Epstein-Barr virus in Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(2):259-267. <https://doi.org/10.1309/mmaw-0qyh-7bha-w8c2>
- Weiss LM, Chen YY. EBER *in situ* hybridization for Epstein-Barr virus. *Methods Mol Biol*. 2013;999:223-230. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-357-2\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-357-2_16)
- Ma J, Li J, Qian M, Han W, Tian M, Li Z, Wang Z, He S, Wu K. PD-L1 expression and the prognostic significance in gastric cancer: A retrospective comparison of three PD-L1 antibody clones (SP142, 28-8 and E1L3N). *Diagnostic Pathology*. 2018;13(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0766-0>

Поступила 21.03.2022

Received 21.03.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## Иммуногистохимические признаки IgG4-связанного заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

© Х.М. АХРИЕВА<sup>1</sup>, Е.А. КОГАН<sup>2</sup>, А.С. ТЕРТЫЧНЫЙ<sup>2</sup>, О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ<sup>3</sup>, Л.С. СЕЛИВАНОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», Назрань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

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

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Выявить иммуногистохимические признаки IgG4-связанного заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

**Материал и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование отобранных случайным образом колонобиоптатов 35 пациентов с ВЗК (24 с язвенным колитом и 11 с болезнью Крона) с использованием антител к IgG, IgG4 и CD138. Количество IgG4-позитивных и CD138-позитивных клеток подсчитывали в поле зрения микроскопа при увеличении в 400 раз.

**Результаты.** IgG4-позитивные клетки в воспалительном инфильтрате слизистой оболочки толстой кишки обнаружены у 5 пациентов с язвенным колитом. Возраст пациентов варьировал от 24 до 47 лет. У 2 пациентов диагностировано тотальное, у 3 — левостороннее поражение толстой кишки. Анамнез заболевания составлял от 3 до 13 лет. Количество IgG4-позитивных клеток варьировало от 2 до 50 в поле зрения микроскопа при увеличении в 400 раз. Более 10 IgG4-позитивных клеток выявлено у 3 женщин в возрасте 28 лет, 30 лет и 31 года с длительным анамнезом язвенного колита (5 лет, 4 года и 3 года соответственно). У 2 отмечалось тотальное поражение толстой кишки, у всех 3 — обострение заболевания, а при морфологическом исследовании диагностирован хронический диффузный активный эрозивный колит. Были отмечены высокая степень гистологической активности, выраженный диффузный базальный плазмощитоз. В 1 наблюдении инфильтрат захватывал мышечную пластинку слизистой и участка подслизистой основы.

**Заключение.** IgG4-позитивные клетки в воспалительном инфильтрате, в том числе с превышением их числа более 10 в поле зрения при увеличении в 400 раз, могут наблюдаться у пациентов с язвенным колитом при тяжелом и длительном течении заболевания. Для отнесения данного колита к проявлениям IgG4-связанной болезни результатов только иммуногистохимического исследования недостаточно. Требуется накопление большего количества наблюдений, а также поиск у данных пациентов других диагностических критериев IgG4-связанного заболевания.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, IgG4-связанное заболевание, язвенный колит.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ахриева Х.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4683-1953>

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Тертычный А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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

Селиванова Л.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

**Автор, ответственный за переписку:** Тертычный А.С. — e-mail: [atertychnyy@yandex.ru](mailto:atertychnyy@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ахриева Х.М., Коган Е.А., Тертычный А.С., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Иммуногистохимические признаки IgG4-связанного заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2022;84(4):13–19. <https://doi.org/10.17116/patol20228404113>

## Immunohistochemical signs of IgG4-related disease in patients with inflammatory bowel diseases

© KH.M. AKHRIEVA<sup>1</sup>, E.A. KOGAN<sup>2</sup>, A.S. TERTYCHNYY<sup>2</sup>, O.V. ZAYRATYANTS<sup>3</sup>, L.S. SELIVANOVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ingush State University, Nazran, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** To determine immunohistochemical features of IgG4-related disease in patients with inflammatory bowel diseases (IBD).

**Material and methods.** Immunohistochemical testing of colonic biopsy material from 35 patients with IBD (24 cases of ulcerative colitis and 11 cases of Crohn's disease) was carried out using IgG, IgG4 and CD138 antibodies. The number of IgG4- and CD138-positive cells was counted in high power field of microscope (x400). Patient selection was random.

**Results.** IgG4-positive cells were detected in the colonic mucosa of 5 patients with ulcerative colitis. The age of the patients ranged from 24 to 47 years. Two patients had a total, and three had a left-sided lesion of the colon. The anamnesis of the disease ranged

from 3 to 13 years. The number of positively stained cells in the reaction with the antibody to IgG4 varied from 2 to 50 in high power field of microscope. We were able to detect over 10 IgG4-positive cells in 3 females aged 28, 30 and 31 years with a long history of ulcerative colitis (5, 4 and 3 years, respectively). Two patients had a total lesion of the colon, all three had an exacerbation of the disease, and a morphological study revealed chronic diffuse active erosive colitis. A high degree of histological activity and pronounced diffuse basal plasmacytosis were noted. In one of the cases, the infiltrate captured the muscular lamina of the mucosa and areas of the submucosa.

**Conclusions.** IgG4-positive cells in the inflammatory infiltrate, including those with an excess of more than 10 in the field of view of the microscope at high magnification, can be observed in patients with ulcerative colitis with severe and prolonged course of the disease. To classify this colitis as a manifestation of an IgG4-related disease, the results of immunohistochemical studies alone are not enough. It is required to accumulate a larger number of observations, as well as to search for other diagnostic criteria for an IgG4-related disease in these patients.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, IgG4-related disease, ulcerative colitis.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Akhrieva Kh.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4683-1953>

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Tertychnyy A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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

Selivanova L.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

**Corresponding author:** Tertychnyy A.S. — e-mail: [atertychnyy@yandex.ru](mailto:atertychnyy@yandex.ru)

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Akhrieva KhM, Kogan EA, Tertychnyy AS, Zayratyants OV, Selivanova LS. Immunohistochemical signs of IgG4-related disease in patients with inflammatory bowel diseases. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):13–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404113>

Первое описание IgG4-связанной болезни было сделано в 2001 г. у больных склерозирующим панкреатитом с повышенным уровнем сывороточного IgG4 [1]. Впоследствии было отмечено, что ряд других заболеваний, таких как болезнь Микулича, аутоиммунный панкреатит, гипофизит, тиреоидит Риделя, опухоль Кюгтнера, интерстициальный пневмонит, интерстициальный нефрит, ретроперитонеальный фиброз, воспалительный процесс в аорте (аортит с развитием аневризмы), имеют сходные клинические и лабораторные признаки [2].

В 2005 г. была сформулирована концепция IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3) как системной иммуновоспалительной болезни, протекающей с гиперсекрецией плазмочитами IgG4 в сыворотке и/или тканях пораженных органов у большинства пациентов [2].

Морфологическая диагностика основана на обнаружении лимфоплазмочитарной инфильтрации, «муарового» фиброза, облитерирующего флебита, а также подсчете абсолютного количества клеток IgG4+ в воспалительном инфильтрате и определении соотношения клеток IgG4+/IgG+. Для оценки числа клеток IgG4+ рекомендовано использование антител к IgG или к CD138 (синдкан-1 — один из основных маркеров плазматических клеток) [3]. Количество плазматических клеток IgG4+ в инфильтрате зависит от локализации поражения и стадии процесса [4].

В 2011 г. были предложены универсальные диагностические критерии IgG4-C3 и методические рекомендации по проведению патоморфологической диагностики данного заболевания [3]. В 2012 г. на согласительной конференции были разработаны критерии диагностики IgG4-связанной болезни с учетом возможной локализации [5]. Однако в основе этих критериев лежит выявление гиперсекреции IgG4 — признака недостаточно специфичного, поэтому если подходить к использованию данных критериев формально, то многие ревматические заболевания и злокачественные новообразования могут быть ошибочно классифицированы как IgG4-C3. Методические рекомендации

по патоморфологической диагностике IgG4-C3 явились важным документом, поскольку в них подробно рассматриваются его гистологические признаки и подчеркивается значимость не только обнаружения повышенной секреции IgG4 (табл. 1).

Следует отметить, что в отношении желудка и кишечника критерии диагностики не были установлены. В 2020 г. были опубликованы валидированные классификационные критерии IgG4-C3 Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) [6, 7]. При разработке критериев использовался дельфийский метод, их валидация проведена на двух больших проспективных когортах пациентов, данные о которых были предоставлены исследователями со всех континентов. Новые критерии предусматривают: три «больших шага», подтверждающих наличие «входного критерия» (1); отсутствие критериев исключения (2); собственно классификационные критерии и финальный подсчет баллов (3). Критерии включения состоят из 8 доменов и помимо гистологического и иммуногистохимического включают серологический, состояние органов головы и шеи, органов грудной клетки, поджелудочной железы, почек, брюшнойной клетчатки, описывающие типичные признаки IgG4-C3. Каждый признак стратифицирован по степени выраженности изменений с присвоением соответствующего балла. При наличии нескольких признаков из одного домена считается только признак с максимальным баллом [8]. При числе набранных баллов 20 и более специфичность критериев составляет 97,8%, а чувствительность — 82%. Это высокие показатели, позволяющие, с одной стороны, создать достаточно однородные группы пациентов, а с другой — диагностировать заболевание у большинства пациентов, страдающих данной патологией.

На сегодняшний день типичные клинические признаки и диагностические критерии IgG4-C3 с поражением пищевода, желудка и кишечника описаны лишь в редких случаях — и часто данные по диагностическим критериям

**Таблица 1.** Пересмотренные гистологические и иммуногистохимические критерии диагноза IgG4-связанной болезни [3, 7]**Table 1.** Revised histological and immunohistochemical criteria for the diagnosis of IgG4-related disease [3, 7]

Критерий	Характеристика	Число баллов
Гистология	Неинформативная биопсия	0
	Выраженный лимфоцитарный инфильтрат	+4
	Выраженный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит	+6
	Выраженный лимфоцитарный инфильтрат и муароподобный (сториформный) фиброз с облитерирующим флебитом или без него	+13
Имуногистохимия	Соотношение IgG4+/IgG+ равно 0—40% или не определяется. Число клеток IgG4+ 0—9 в п.з.	0
	Соотношение IgG4+/IgG+ более 41%. Число клеток IgG4+ 0—9 в п.з. или не определяется или соотношение IgG4+/IgG+ равно 0—40% или не определяется. Число клеток IgG4+ более 10 в п.з.	+7
	Соотношение IgG4+/IgG+ равно 41—70%. Число клеток IgG4+ более 10 в п.з. или соотношение IgG4+/IgG+ более 71%. Число клеток IgG4+ 10—50 в п.з.	+14
	Соотношение IgG4+/IgG+ более 71%. Число клеток IgG4+ более 51 в п.з.	+16

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: п.з. — поле зрения микроскопа (при  $\times 400$ ).

риям приводятся не полностью, редко указывается уровень IgG4 в крови (или он не всегда повышен) [9]. Большинство случаев диагностируются по повышению количества IgG4-положительных клеток [10—12], при этом часто не показывается соотношение IgG4/IgG. Инфильтрацию слизистой оболочки толстой кишки IgG4-положительными плазматическими клетками иногда обнаруживают у пациентов с язвенным колитом (ЯК), однако механизмы, лежащие в ее основе, неизвестны [12].

Цель исследования — выявить иммуногистохимические признаки IgG4-C3 у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

## Материал и методы

Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование колониобиоптатов от отобранных случайным образом 35 пациентов с ВЗК (24 с ЯК и 11 с болезнью Крона) с использованием антител к IgG, IgG4 и CD138. Гистологические срезы изготавливали из биоптатов, фиксированных формалином и залитых в парафин по стандартной методике. ИГХ-исследование было выполнено на аппарате для автоматического окрашивания «Бонд Макс» (фирмы «Лейка», Германия) с применением моноклональных кроличьих антител к IgG4 (Cell Mark, Clone MRQ44, разведение 1:400). Для определения соотношения IgG4 с другими плазматическими клетками вначале были использованы антитела к IgG (Dako RTU), но мы вынуждены были отказаться от их применения ввиду выраженного фонового окрашивания гистологических срезов и заменить антителами к CD138 (синдекан-1) (Dako RTU). Данные антитела используются для выявления плазматических клеток. В биоптатах толстой кишки антитела к CD138 кроме плазматических клеток также позитивно окрашивали мембрану эпителиальных клеток, что облегчало оценку структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки.

Подсчет позитивно окрашенных CD138+ и IgG4+ клеток проводился в максимально большом числе полей зрения (п.з.) в полученных гистологических срезах (от 10 до 20) в исследованных биоптатах при увеличении микроскопа в 400 раз ( $\times 400$ ). Вычисляли их среднее арифметическое количество и соотношение CD138+ и IgG4+ клеток в процентах.

## Результаты

IgG4-позитивные клетки в слизистой оболочке толстой кишки были обнаружены у 5 пациентов с ВЗК. Краткая клинично-морфологическая характеристика больных представлена в **табл. 2**.

Все больные с наличием IgG4-позитивных клеток были с ЯК. Возраст пациентов варьировал от 24 до 47 лет. У 2 пациентов было диагностировано тотальное, а у 3 — левостороннее поражение. Анамнез заболевания составлял от 3 до 13 лет.

Количество позитивно окрашенных клеток в реакции с антителами к IgG4 варьировало от 2 до 50 в п.з. при  $\times 400$  (**рис. 1—4**).

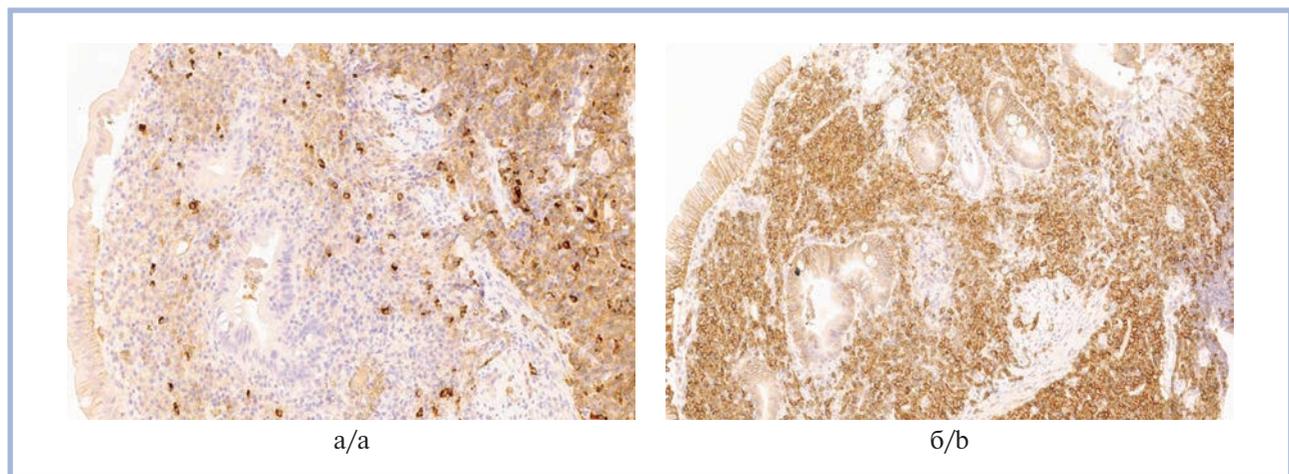
Более 10 IgG4-позитивных клеток в п.з. выявлено у 3 пациентов, однако полным ИГХ-критериям с количеством позитивных клеток, превышающим 40% от всех плазматических клеток, эти случаи не соответствовали.

Больные, у которых количество позитивных клеток превышало 10 в п.з., были женского пола в возрасте 28 лет, 30 лет и 31 года с длительным анамнезом язвенного колита (5 лет, 4 года и 3 года соответственно). У 2 пациентов отмечалось тотальное поражение толстой кишки, у всех 3 — обострение заболевания, а при морфологическом исследовании был обнаружен хронический диффузный активный эрозивный колит. Была отмечена высокая степень гистологической активности с формированием крипт-абсцессов и эрозий. При ИГХ-реакции с антителами к CD138 отмечалась выраженная плазматизация клеточного инфильтрата с диффузным базальным плазматическим инфильтратом. В одном наблюдении инфильтрат распространялся на мышечную пластинку слизистой оболочки и проникал в подслизистую основу. При оценке структуры слизистой оболочки (особенно благодаря дополнительному окрашиванию эпителия в реакции с CD138) отмечалась выраженная деформация крипт и структурная перестройка слизистой оболочки толстой кишки.

Несмотря на большое количество обнаруженных IgG4-позитивных клеток, которое достигало 50 в п.з., такие клетки составляли только 15—20% от всех CD138-позитивных клеток ввиду выраженной инфильтрации плазматическими клетками.

**Таблица 2.** Клинико-морфологическая характеристика больных, у которых были обнаружены IgG4-положительные клетки  
**Table 2.** Clinical and morphological characteristics of patients in whom IgG4-positive cells were found

Пациент	Возраст, годы	Пол	Диагноз	Длительность заболевания, годы	Морфологическое заключение	Содержание IgG4-положительных клеток в п.з.	Содержание IgG4-положительных клеток по отношению к CD138-положительным, %
1-й	28	Ж	Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, тотальный колит, активность по Truelove I—II, стероидорезистентный	5	Хронический диффузный активный атрофический колит	42—50	20
2-й	30	Ж	Язвенный колит, левостороннее поражение, тяжелое течение	4	Хронический диффузный активный эрозивный колит	23—40	15
3-й	31	Ж	Язвенный колит, хроническое непрерывное течение, тотальный колит, активность по Truelove I—II, стероидорезистентный. Поддерживающая терапия адалимумабом, азатиоприном	3	Хронический диффузный активный эрозивный колит	8—12	3
4-й	43	Ж	Язвенный колит, левостороннее поражение	10	Хронический диффузный активный колит	2—5	1
5-й	47	М	Язвенный колит, левостороннее поражение	12	Хронический очаговый активный колит	1—2	1



**Рис. 1.** Распределение IgG4+ и CD138+ клеток в биоптате 1-го пациента.

Число IgG4-положительных клеток варьирует от 42 до 50 в поле зрения и составляет около 20% от всех CD138-положительных плазматических клеток.

а — IgG4+ клетки; б — CD138+ клетки. Иммуногистохимическая реакция,  $\times 200$ .

**Fig. 1.** Distribution of IgG4+ and CD138+ cells in patient 1 biopsy.

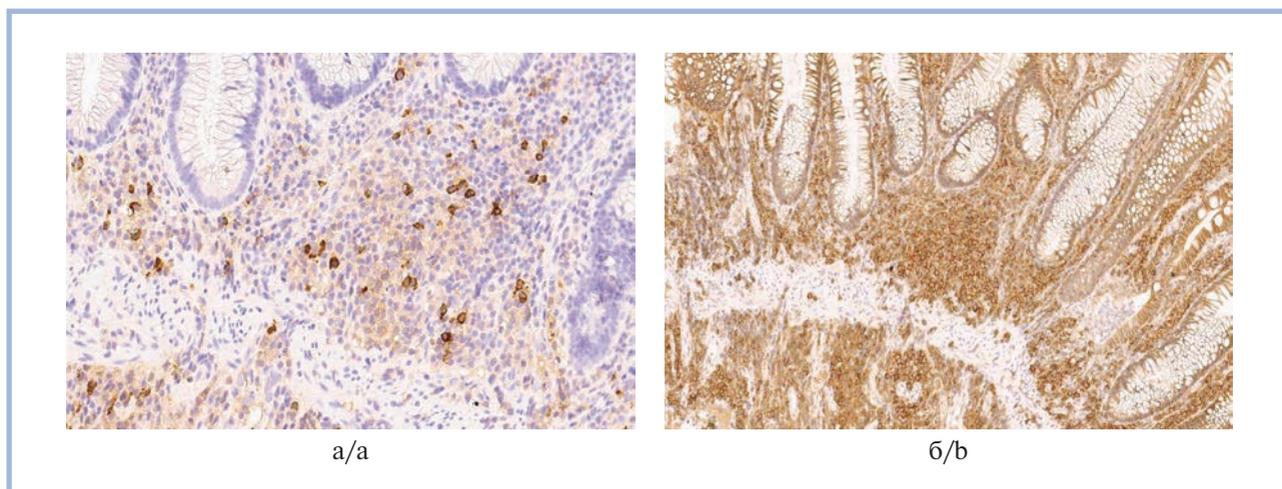
The number of IgG4-positive cells varies from 42 to 50 per field of view and is about 20% of all CD138-positive plasma cells.

а — IgG4+ cells; б — CD138+ cells. Immunohistochemical reaction,  $\times 200$ .

## Обсуждение

Если следовать пересмотренным на сегодняшний день гистологическим и иммуногистохимическим критериям постановки диагноза IgG4-C3 (см. табл. 1), то изученные наблюдения относились к случаям с выраженным

лимфоцитарным инфильтратом (4 балла) при соотношении IgG4+/IgG+, равном 0—40%, и числе клеток IgG4+ более 10 в п.з. (7 баллов). Согласно критериям EULAR и ACR [6, 7], все случаи в нашем исследовании смогли набрать чуть больше половины из необходимых для по-



**Рис. 2. Распределение IgG4+ и CD138+ клеток в биоптате 2-го пациента.**

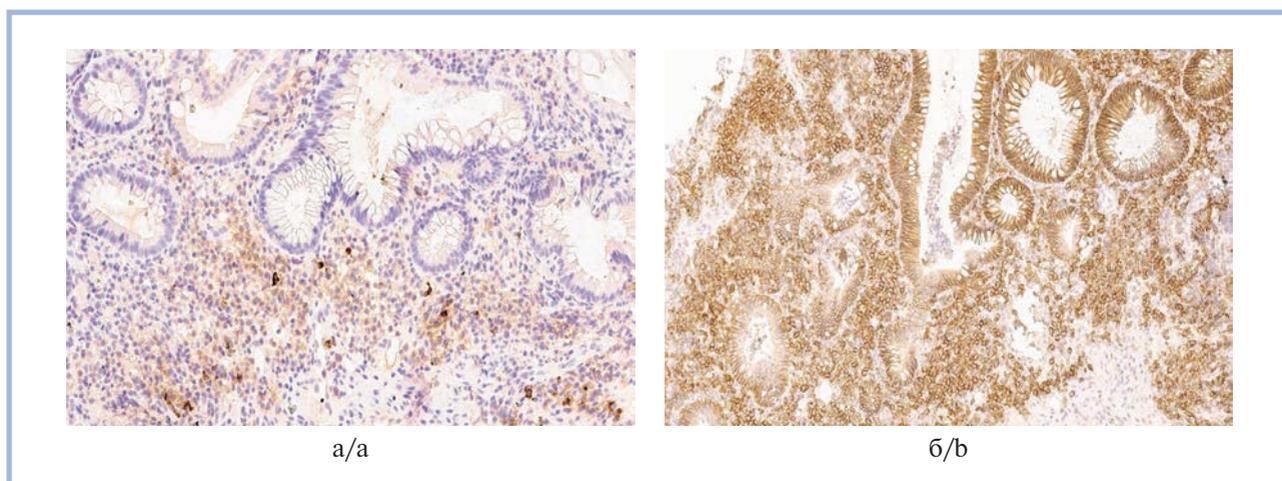
Число IgG4-положительных плазматических клеток варьирует от 23 до 40 в поле зрения и составляет около 15% от всех CD138-положительных плазматических клеток.

а — IgG4+ клетки,  $\times 400$ ; б — CD138+ клетки,  $\times 200$ . Иммуногистохимическая реакция.

**Fig. 2. Distribution of IgG4+ and CD138+ cells in patient 2 biopsy.**

The number of IgG4-positive plasma cells varies from 23 to 40 per field of view and is about 15% of all CD138-positive plasma cells.

а — IgG4+ cells,  $\times 400$ ; б — CD138+ cells,  $\times 200$ . Immunohistochemical reaction.



**Рис. 3. Распределение IgG4+ и CD138+ клеток в биоптате 3-го пациента.**

Число IgG4-положительных плазматических клеток варьирует от 8 до 12 в поле зрения и составляет около 3% от всех CD138-положительных плазматических клеток.

а — IgG4+ клетки; б — CD138+ клетки. Иммуногистохимическая реакция,  $\times 200$ .

**Fig. 3. Distribution of IgG4+ and CD138+ cells in patient 3 biopsy.**

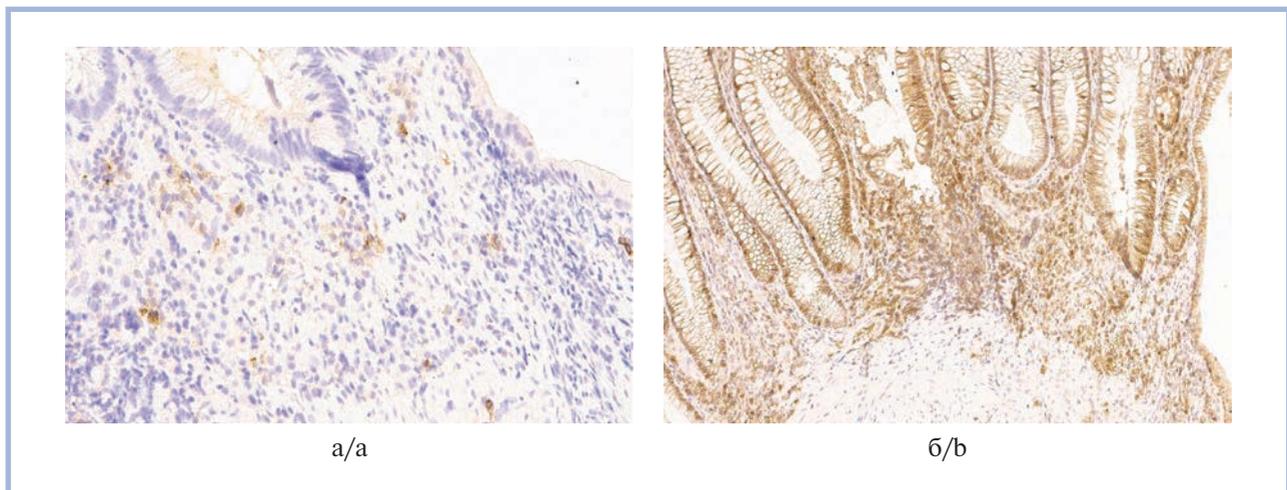
The number of IgG4-positive plasma cells varies from 8 to 12 per field of view and is about 3% of all CD138-positive plasma cells.

а — IgG4+ cells; б — CD138+ cells. Immunohistochemical reaction,  $\times 200$ .

становки диагноза баллов. К сожалению, другие критерии либо отсутствовали, либо не были представлены.

Инфильтрация IgG4-положительными плазматическими клетками ранее была обнаружена у 10 пациентов с ЯК. Количество IgG4-положительных плазматических клеток не имело значительных отличий в биоптатах из пораженных участков разной локализации у одного и того же больного. Инфильтрация IgG4-положительными плазматическими клетками не наблюдалась ни у одного из пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки или ишемическим колитом [10–14]. J.D. Strehl и соавт. [15] обнаружи-

ли, что среднее количество IgG4-положительных плазматических клеток в п.з. при большом увеличении микроскопа в слизистой оболочке толстой кишки в 9 случаях ЯК составляло 8 (диапазон от 0 до 18). V. Rebourts и соавт. [16] сообщили, что среднее количество IgG4-положительных плазматических клеток в п.з. в слизистой оболочке толстой кишки у 20 пациентов с ВЗК соответствовало 3,8 (диапазон от 0,2 до 12,6). По данным A. Raina и соавт. [12], в группе ВЗК значительная инфильтрация IgG4-положительными плазматическими клетками была ограничена пациентами с ЯК и активным колитом (30%), первичным склерозиру-



**Рис. 4. Распределение IgG4+ и CD138+ клеток в биоптате 4-го пациента.**

Число IgG4-положительных плазматических клеток варьирует от 2 до 5 в поле зрения и составляет около 1% от всех CD138-положительных плазматических клеток.

а — IgG4+ клетки,  $\times 400$ ; б — CD138+ клетки,  $\times 200$ . Иммуногистохимическая реакция.

**Fig. 4. Distribution of IgG4+ and CD138+ cells in patient 4 biopsy.**

The number of IgG4-positive plasma cells varies from 2 to 5 per field of view and is about 1% of all CD138-positive plasma cells.

а — IgG4+ cells,  $\times 400$ ; б — CD138+ cells,  $\times 200$ . Immunohistochemical reaction.

ющим холангитом с неактивным (25%) и активным (64%) колитом. Напротив, пациенты с болезнью Крона, ЯК с неактивным колитом и контрольная группа отличались единичными IgG4-положительными плазматическими клетками в инфильтрате. Инфильтрация IgG4-положительными плазматическими клетками может быть связана с активностью заболевания и тяжестью ЯК. Так, по данным G. Kuwata и соавт. [13], 72% пациентов с ЯК без IgG4 были отнесены к категории умеренной активности заболевания, а 70% пациентов с присутствующим IgG4 — к категории от умеренной до тяжелой активности заболевания. Как и в нашем исследовании, пациенты с присутствием IgG4-положительных клеток характеризовались хроническим непрерывным течением ЯК. Активность заболевания была значительно более тяжелой у пациентов с ЯК с присутствием IgG4. Чем тяжелее воспаление, тем выше была степень инфильтрации IgG4-положительными плазматическими клетками слизистой оболочки толстой кишки. Интересен факт, что у одного из двух пациентов с ЯК с присутствием IgG4 в нашем исследовании имела место гормонорезистентность. Хотя инфильтрация многочисленными IgG4-положительными плазматическими клетками слизистой оболочки толстой кишки иногда обнаруживается у пациентов с аутоиммунным панкреатитом, выраженного фиброза или облитерирующего флебита у них не наблюдается. При этом K. Ravi и соавт. [17] предположили, что ВЗК может представлять собой экстрапанкреатическое проявление

аутоиммунного панкреатита, хотя в целом обычный аутоиммунный панкреатит (тип 1) редко связан с ЯК.

## Заключение

Таким образом, IgG4-позитивные клетки в воспалительном инфильтрате, в том числе когда их более 10 в поле зрения микроскопа при большом увеличении, могут наблюдаться у больных ЯК при тяжелом и длительном течении заболевания. Для отнесения данного колита к проявлениям IgG4-C3 результатов только иммуногистохимического исследования недостаточно. Требуется накопление большего количества наблюдений, а также поиск у данных больных других диагностических критериев IgG4-C3.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.А. Коган, О.В. Зайратьянц, А.С. Тертычный

Сбор и обработка материала — Х.М. Ахриева, А.С. Тертычный, Л.С. Селиванова

Статистическая обработка — Х.М. Ахриева, Л.С. Селиванова

Написание текста — Х.М. Ахриева, А.С. Тертычный

Редактирование — Е.А. Коган, О.В. Зайратьянц

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):732-738. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>
- Stone JH, Chan JK, Deshpande V, Okazaki K, Umehara H, Zen Y. IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:532612. <https://doi.org/10.1155/2013/532612>
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W,

- et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>
4. Лишук С.В., Казанцева И.А., Дубова Е.А., Павлов К.А., Катунина О.Р., Борбат А.М., Удалов Ю.Д. Морфологические особенности IgG4-связанных поражений различных локализаций. *Архив патологии*. 2019;81(5):22-29. Lishchuk SV, Kazantseva IA, Dubova EA, Pavlov KA, Katunina OR, Borbat AM, Udalov YuD. Morphological features of IgG4-related lesions at various sites. *Archive of Pathology = Arhiv patologii*. 2019;81(5):22-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198105122>
  5. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529-533. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>.
  6. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgeit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Deltfesen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(6):637-666.
  7. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3061-3067. <https://doi.org/10.1002/art.34593>
  8. Liu Y, Yang F, Chi X, Zhang Y, Fu J, Bian W, Shen D, Li Z. Needle biopsy compared with surgical biopsy: pitfalls of small biopsy in histological diagnosis of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02432-y>
  9. Faria RJ, Clemente CM, Carneiro FP, Santos-Neto L. Can IgG4 Levels Identify the Ulcerative Colitis Subtype of Inflammatory Bowel Disease? *Gastroenterology Res*. 2015;8(2):178-185. <https://doi.org/10.14740/gr648w>
  10. Василенко В.В., Виноградов Д.Л., Бурлакова А.С. IGG4-связанная патология: состояние проблемы. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(2):95-106. Vasilenko VV, Vinogradov DL, Burlakova AS. IGG4-related disease: condition of the problem. *Archive of Internal Medicine*. 2017;7(2):95-106. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106>
  11. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688-1699. <https://doi.org/10.1002/art.39132>
  12. Raina A, Yadav D, Regueiro M, Krasinskas AM, Saul MI, Sapienza DA, Binion DG, Hartman DJ. Mucosal IgG4 cell infiltration in ulcerative colitis is linked to disease activity and primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1232-1237. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281344d>
  13. Kuwata G, Kamisawa T, Koizumi K, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Fujiwara T, Chiba K, Egashira H, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Horiguchi S. Ulcerative colitis and immunoglobulin G4. *Gut Liver*. 2014;8(1):29-34. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.29>
  14. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Endo Y, Kuwata G, Koizumi K, Shimosegawa T, Okazaki K, Chiba T. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related diseases? *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5769-5774. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5769>
  15. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64(3):237-243. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.085613>
  16. Rebours V, Le Baleur Y, Cazals-Hatem D, Stefanescu C, Hentic O, Maire F, Bouhnik Y, Bedossa P, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P, Couvelard A. Immunoglobulin G4 immunostaining of gastric, duodenal, or colonic biopsies is not helpful for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(1):91-94. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.09.008>
  17. Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC, Loftus EV Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1326-1330. <https://doi.org/10.1002/ibd.20898>

Поступила 16.02.2022

Received 16.02.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## Морфологическая характеристика нервной ткани головного мозга при старении

© А.С. МАГНАЕВА<sup>1</sup>, Т.С. ГУЛЕВСКАЯ<sup>1</sup>, П.Л. АНУФРИЕВ<sup>1</sup>, Т.И. БАРАНИЧ<sup>1,2</sup>, В.С. СУХОРУКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Выявление морфологических проявлений и оценка морфометрических параметров нервной ткани в различных структурах головного мозга человека при старении.

**Материал и методы.** Аутопсийный материал был получен от больных, причины смерти которых не были связаны с неврологическими заболеваниями. Исследовали три возрастные группы людей: молодого возраста (35–45 лет) ( $n=10$ ); старческого возраста (75–89 лет) ( $n=20$ ); долгожителей (старше 90 лет) ( $n=10$ ). Произведен количественный анализ крупных нейронов компактной части черной субстанции, базальных ядер, V слоя коры и пирамидного слоя гиппокампа. Дополнительно измеряли массу головного мозга, толщину коры прецентральной извилины, вычисляли глиальный индекс, оценивали морфологические признаки возрастной инволюции ткани головного мозга и интрацеребральных сосудов.

**Результаты.** У лиц старческого возраста и долгожителей по сравнению с лицами молодого возраста отмечалась прогрессирующая редукция крупных нейронов V слоя коры, базальных ядер, пирамидного слоя гиппокампа и черной субстанции, уменьшение массы мозга и толщины коры прецентральной извилины, а также увеличение глиального индекса. Описаны характерные для старения изменения сосудов. Также при старении обнаружены признаки, характерные для нейродегенерации.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования подтверждают, что такие структуры мозга, как кора прецентральной извилины, гиппокамп, базальные ядра и черная субстанция, с возрастом теряют крупные нейроны с последующим развитием глиоза. Выявленные морфологические изменения, свойственные старению, феноменологически сходны с определенной совокупностью морфологических изменений при нейродегенеративных заболеваниях позднего возраста.

**Ключевые слова:** возрастная инволюция головного мозга, нейродегенерация, глия, тельца Леви, тельца Маринеско, сенильные бляшки, конволюты, пространства Вирхова—Робина, венозный коллагеноз.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Магнаева А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5223-9767>

Гулевская Т.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Ануфриев П.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>

Баранич Т.И. — <https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>

Сухоруков В.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

**Автор, ответственный за переписку:** Магнаева А.С. — e-mail: [alinamagnaeva03@gmail.com](mailto:alinamagnaeva03@gmail.com)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Магнаева А.С., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Баранич Т.И., Сухоруков В.С. Морфологическая характеристика нервной ткани головного мозга при старении. *Архив патологии*. 2022;84(4):20–28. <https://doi.org/10.17116/patol20228404120>

## Morphological characteristics of the brain nervous tissue during aging

© A.S. MAGNAEVA<sup>1</sup>, T.S. GULEVSKAYA<sup>1</sup>, P.L. ANUFRIEV<sup>1</sup>, T.I. BARANICH<sup>1,2</sup>, V.S. SUKHORUKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** Identification of morphological manifestations and evaluation of morphometric parameters of the nervous tissue in various structures of the human brain during aging.

**Material and methods.** Autopsy material was obtained from patients whose causes of death were not associated with neurological diseases. Three age groups were studied: young (35–45 years old) ( $n=10$ ); elderly (75–89 years old) ( $n=20$ ); centenarians (over 90 years old) ( $n=10$ ). Quantitative analysis of large neurons in the compact part of the substantia nigra, basal ganglia, layer V of the cortex, and the pyramidal layer of the hippocampus was carried out. In addition, the brain mass, the thickness of the cortex of the precentral gyrus were measured, the glial index was calculated, and the morphological signs of age-related involution of the brain tissue and intracerebral vessels were assessed.

**Results.** In senile and centenarians, compared with young people, there was a progressive reduction in large neurons of layer V of the cortex, basal ganglia, the pyramidal layer of the hippocampus and substantia nigra, a decrease in brain mass and thickness of the cortex of the precentral gyrus, as well as an increase in the glial index. Changes in blood vessels characteristic of aging are described. Also, during aging, signs characteristic of neurodegeneration were found.

**Conclusion.** The results of the study confirm that such brain structures as the cortex of the precentral gyrus, the hippocampus, the basal ganglia, and the substantia nigra lose large neurons with age, followed by the development of gliosis. The identified morphological changes characteristic of aging are phenomenologically similar to a certain set of morphological changes in neurodegenerative diseases of late age.

**Keywords:** age-related involution of the brain, neurodegeneration, glia, Lewy bodies, Marinesco bodies, senile plaques, convolutes, Virchow-Robin spaces, venous collagenosis.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Magnaeva A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5223-9767>Gulevskaya T.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>Anufriev P.L. — <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>Baranich T.I. — <https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>Sukhorukov V.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>Corresponding author: Magnaeva A.S. — e-mail: [alinamagnaeva03@gmail.com](mailto:alinamagnaeva03@gmail.com)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Magnaeva AS, Gulevskaya TS, Anufriev PL, Baranich TI, Sukhorukov VS. Morphological characteristics of the brain nervous tissue during aging. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404120>

Старение сопровождается снижением когнитивных функций у значительной части населения и является основным фактором риска развития большинства нейродегенеративных заболеваний [1, 2]. За последние десятилетия было доказано, что возрастная инволюция головного мозга тесно связана с уменьшением объема как серого, так и белого вещества вследствие прогрессивного сокращения количества крупных нейронов, дегенерации синапсов, нейритов и миелиновых волокон [3–7].

Несмотря на разнообразие сенильных проявлений, данные современной литературы [8–18] о комплексном изучении структурных элементов в стареющем головном мозге представлены неполно и во многом противоречивы. Также следует отметить, что многие изменения, возникающие при возрастной инволюции и нейродегенерации, имеют схожую морфологическую картину и различаются между собой в основном количественно [14]. Все это отражает актуальность исследования структурных элементов головного мозга при старении для их дальнейшего использования в качестве контрольных показателей при исследовании нейродегенеративных заболеваний.

Цель исследования — выявление наиболее характерных морфологических проявлений и оценка морфометрических параметров сенильных изменений нервной ткани в различных структурах головного мозга человека.

## Материал и методы

Аутопсийный материал был получен от 20 умерших старческого возраста (75–89 лет), 10 умерших долгожителей (старше 90 лет), причиной смерти которых являлась тромбоэмболия легочной артерии при наличии постинфарктного или атеросклеротического кардиосклероза на фоне гипертонической болезни. Для сравнительного анализа был использован аутопсийный материал лиц 35–45 лет ( $n=10$ ) с диагнозом внезапной сердечной смерти. В анамнезе умерших больных отсутствовали указания на когнитивные и двигательные нарушения. Также в исследование не включались умершие с выраженным стенозом прецеребральных и церебральных артерий. При макроскопическом исследовании отмечали наличие/отсутствие расширения желудочковой системы, очаговых изменений, измеряли массу головного мозга. Образцы из коры прецентральной извилины, базальных ядер (скорлупа и бледный шар), черной субстанции, гиппокампа фиксировали в забуференном формалине в течение 24 ч с последующим изготовлением парафиновых блоков. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, методом Ниссля, а также по методу Ван Гизона. При помощи сканирующего микроскопа Aperio AT2 (Leica Biosystems) в формате SVS были получены цифровые изображения микропрепаратов.

Количественный анализ крупных нейронов базальных ядер, V слоя коры, компактной части черной субстанции и пирамидного слоя гиппокампа в 50 полях зрения при увеличении в 400 раз был выполнен в программе для морфометрии QuPath 0.3.0. Дополнительно для коры прецентральной извилины вычисляли глиальный индекс, представляющий собой отношение числа клеток глии (без ее разграничения по видам) к числу нейронов. Толщину коры измеряли при помощи микрометра на вершине извилины. Амилоидные тельца, липофусциноз, криблурры (резко дилатированные периваскулярные пространства Вирхова—Робина), сосудистые конволюты (капиллярные и микрососудистые формации с несколькими просветами), венозный коллагеноз (утолщение стенок вен вплоть до полной облитерации за счет накопления в них коллагена) и артериолосклероз оценивали полуколичественным методом, где 0 баллов — отсутствие признака, 3 балла — выраженные изменения; качественно — наличие или отсутствие хроматолиза нейронов, внутриклеточных включений, сенильных бляшек, спонгиозоформного изменения белого вещества, а также периваскулярных петрификатов. Обработку данных выполняли в программе StaTech v. 2.5.6. Для выявления нормального распределения количественные показатели оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для оценки различий между группами использовали  $F$ -критерий Фишера, Краскела—Уоллиса и  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты

Результаты проведенного исследования как в группе лиц старческого возраста, так и в группе долгожителей подтверждают, что для старения характерно снижение массы головного мозга. Это сопровождается истончением коры полушарий большого мозга, которое макроскопически проявляется увеличением объема субарахноидальных пространств и желудочков с формированием наружной и внутренней гидроцефалии.

При изучении массы мозга были обнаружены статистически значимые различия во всех возрастных группах. Масса головного мозга умерших в возрасте 75–89 лет ( $1266 \pm 73$  г) и старше 90 лет ( $1134 \pm 48$  г) была меньше на 6,2% и 16% соответственно по сравнению с массой мозга умерших в возрасте 35–45 лет ( $1350 \pm 37$  г).

Оценивая такие показатели, как атрофия извилин и расширение желудочковой системы (наружная и внутренняя гидроцефалия), в зависимости от возрастной группы, выявили статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). В 13 случаях (в 5 в возрасте 75–89 лет, в 8 в возрасте старше 90 лет) при макроскопическом исследовании мозга также были обнаружены перенесенные ранее мелкие организованные инфаркты в коре и глубоких отделах

Таблица 1. Макроскопические изменения головного мозга в исследуемых возрастных группах

Table 1. Macroscopic changes in the brain in the studied age groups

Показатель	Категория	Возраст, годы			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
		35—45 (1)	75—89 (2)	старше 90 (3)			
Атрофия извилин с расширением борозд	Да	0 (0,0)	7 (35,0)	8 (80,0)	0,040*	<0,001*	0,040*
	Нет	10 (100,0)	13 (65,0)	2 (20,0)			
Внутренняя и наружная гидроцефалия	Да	0 (0,0)	6 (30,0)	8 (80,0)	0,070	<0,001*	0,019*
	Нет	10 (100,0)	14 (70,0)	2 (20,0)			
Очаговые изменения	Да	0 (0,0)	5 (25,0)	8 (80,0)	0,140	<0,001*	0,008*
	Нет	10 (100,0)	15 (75,0)	2 (20,0)			

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Толщина коры прецентральной извилины в исследуемых возрастных группах

Table 2. Thickness of the precentral gyrus cortex in the studied age groups

Возраст, годы	Толщина коры, мкм		$p$
	$M \pm SD$	95% ДИ	
35—45 (1)	3882±310	3660—4104	$p_{1-2}=0,001*$
75—89 (2)	2979±613	2692—3266	$p_{1-3}=0,001*$
Старше 90 (3)	2360±468	2025—2694	$p_{2-3}=0,011*$

мозга в виде мелких постинфарктных кист и глиомезодермальных рубцов. Следует подчеркнуть, что в данных случаях фрагменты для гистологического исследования брали из контралатерального полушария мозга.

При оценке толщины коры прецентральной извилины в зависимости от возраста были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ). Толщина коры в группе 35—45 лет в среднем составляла 3882 мкм, а в старческом возрасте толщина коры уменьшалась на 23,2% (табл. 2). В образцах, полученных от лиц старше 90 лет, при сравнении с таковыми от лиц 75—89 лет ее толщина также прогрессивно снижалась. Полученные результаты, демонстрирующие возрастное снижение толщины коры прецентральной извилины, согласуются с другими морфометрическими работами и, наиболее вероятно, связаны с уменьшением количества крупных нейронов и возникающими атрофическими процессами в головном мозге [7, 9, 15].

В настоящем исследовании между тремя возрастными группами были установлены статистически значимые различия в количестве крупных нейронов в исследованных зонах головного мозга (табл. 3). Исходя из полученных результатов, у лиц старческого возраста и долгожителей по сравнению с лицами молодого возраста отмечалось прогрессивное уменьшение количества нейронов в черной субстанции (на 12,7% и 39,6%), базальных ядрах (на 37,3% и 47,9%), пирамидном слое гиппокампа (на 40% и 42,9%) и V слое коры (на 35,4% и 40%). Однако следует отметить, что число нейронов пирамидного слоя гиппокампа и внутреннего пирамидного слоя коры у лиц 75—89 лет по сравнению с лицами старше 90 лет снижалось незначительно (на 4,8% и 7% соответственно).

Следует подчеркнуть, что к сенильным изменениям можно отнести не только гибель нейронов, но и снижение их объема, сопровождающееся уменьшением не только количества вещества Ниссля в цитоплазме, но и размеров ядра [13, 14, 19]. В дальнейшем клетки приобретают угло-

ватые контуры, происходит их гиперхромное сморщивание, тотальный хроматолиз и превращение в «клетки-тени» (рис. 1). Процесс завершается «выпадением» (гибелью) нейронов, что может носить как локальный, так и диффузный характер. В данном исследовании хроматолиз нейронов был обнаружен в 10%, 60% и 90% случаев в группах лиц 35—45 лет, 75—89 лет и старше 90 лет соответственно.

Одним из характерных признаков старения является липоигментная дистрофия, проявляющаяся в виде накопления в цитоплазме нейрона липофусцина. В данном исследовании липофусцин обнаруживался не только у лиц старших возрастных групп (рис. 2), но в небольшом количестве также был выявлен в клетках молодых индивидуумов. Степень выраженности липоигментной

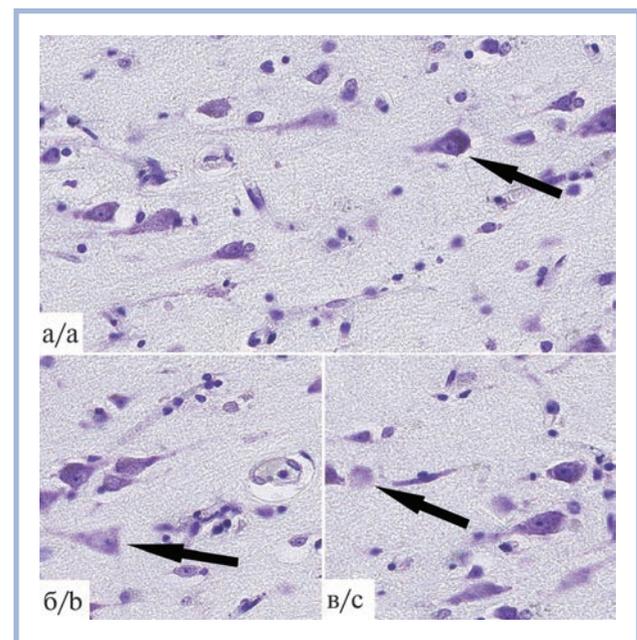


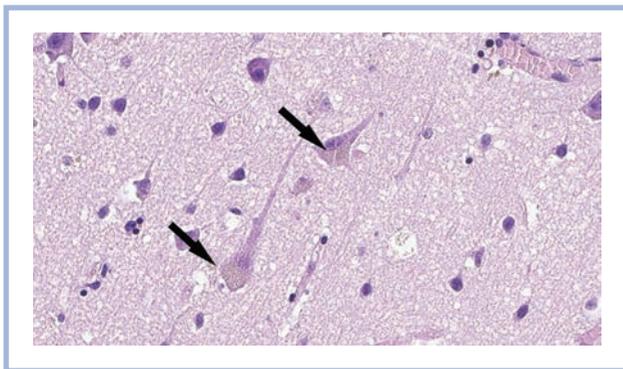
Рис. 1. Изменения нейронов коры при старении.

а — уменьшение объема цитоплазмы и ядра нейрона коры прецентральной извилины (стрелка), исчезновение апикальных дендритов; б — хроматолиз нейрона (стрелка); в — «клетка-тень» (стрелка). Окраска методом Ниссля,  $\times 400$ .

Fig. 1. Morphologic changes in cortical neurons during aging. a — decrease in the volume of cytoplasm and nucleus of the precentral gyrus cortex neuron (arrow), loss of apical dendrites; б — neuronal chromatinolysis (arrow); в — ghost form of neuron (arrow). Nissl staining,  $\times 400$ .

**Таблица 3. Количество нейронов в различных структурах головного мозга в исследуемых возрастных группах**  
**Table 3. The number of neurons in different brain structures in the studied age groups**

Показатель	Возраст, годы	Значения		$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ/ $Q_1-Q_3$			
Количество нейронов черной субстанции	35–45 (1)	346	328–442	0,030*	<0,001*	0,001*
	75–89 (2)	302	282–334			
	Старше 90 (3)	209	190–235			
Количество нейронов в базальных ядрах	35–45 (1)	169	134–193	0,004*	<0,001*	0,014*
	75–89 (2)	106	99–125			
	Старше 90 (3)	88	83–92			
Количество нейронов в пирамидном слое гиппокампа	35–45(1)	698±109	621–776	0,001*	0,001*	0,628
	75–89(2)	418±111	367–470			
	Старше 90 (3)	398±97	328–468			
Количество нейронов V слоя коры прецентральной извилины	35–45(1)	220	188–250	0,008*	0,008*	0,597
	75–89(2)	142	123–162			
	Старше 90 (3)	132	111–156			



**Рис. 2. Накопление липофусцина в цитоплазме нейронов коры головного мозга (стрелки).**

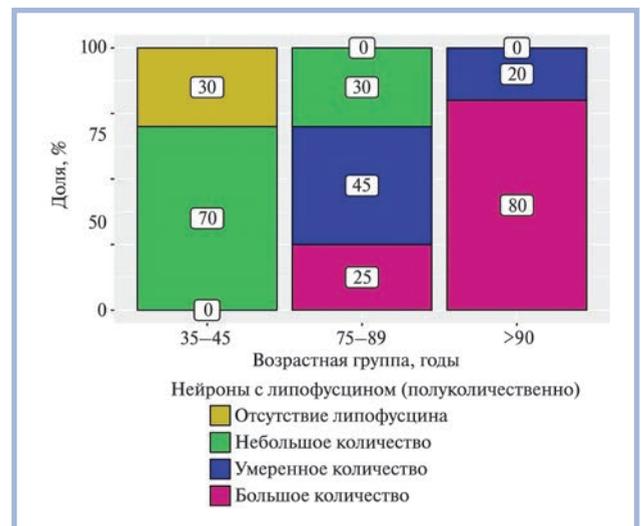
Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

**Fig. 2. Cytoplasmic deposits of lipofuscin in cortical neurons (arrows).**

H&E staining,  $\times 400$ .

дистрофии нейронов в зависимости от возраста отражена на **рис. 3**. Этот гранулярный материал желто-коричневого цвета, состоящий из протеинов, липидов и углеводов, рассматривается многими авторами как «пигмент изнашивания», возникающий в связи с нарушением окислительно-восстановительных процессов. Липофусцин нерастворим и сохраняется на протяжении всего периода существования клетки, а его количество зависит не только от давности процесса и возраста, но и от липофильности/липофобности нейронов [14, 20].

При световой микроскопии в нейронах также в небольшом количестве выявлялись цитоплазматические и внутриядерные включения (тельца), характеризующиеся определенной формой, размером и тинкториальными свойствами. Так, в 2 случаях в группе лиц старческого возраста в цитоплазме нейронов черной субстанции были обнаружены округлые включения с плотным интенсивно окрашенным центром и более разреженной светлой аморфной периферической частью — тельца Леви (**рис. 4а**). Кроме цитоплазматических включений выявлены и внутриядерные тельца Маринеско, также расположенные в нигростриарных нейронах как у лиц старческого возраста ( $n=4$ ), так и у долгожителей ( $n=4$ ) (**рис. 4б**). Эти округлые включения эозино-



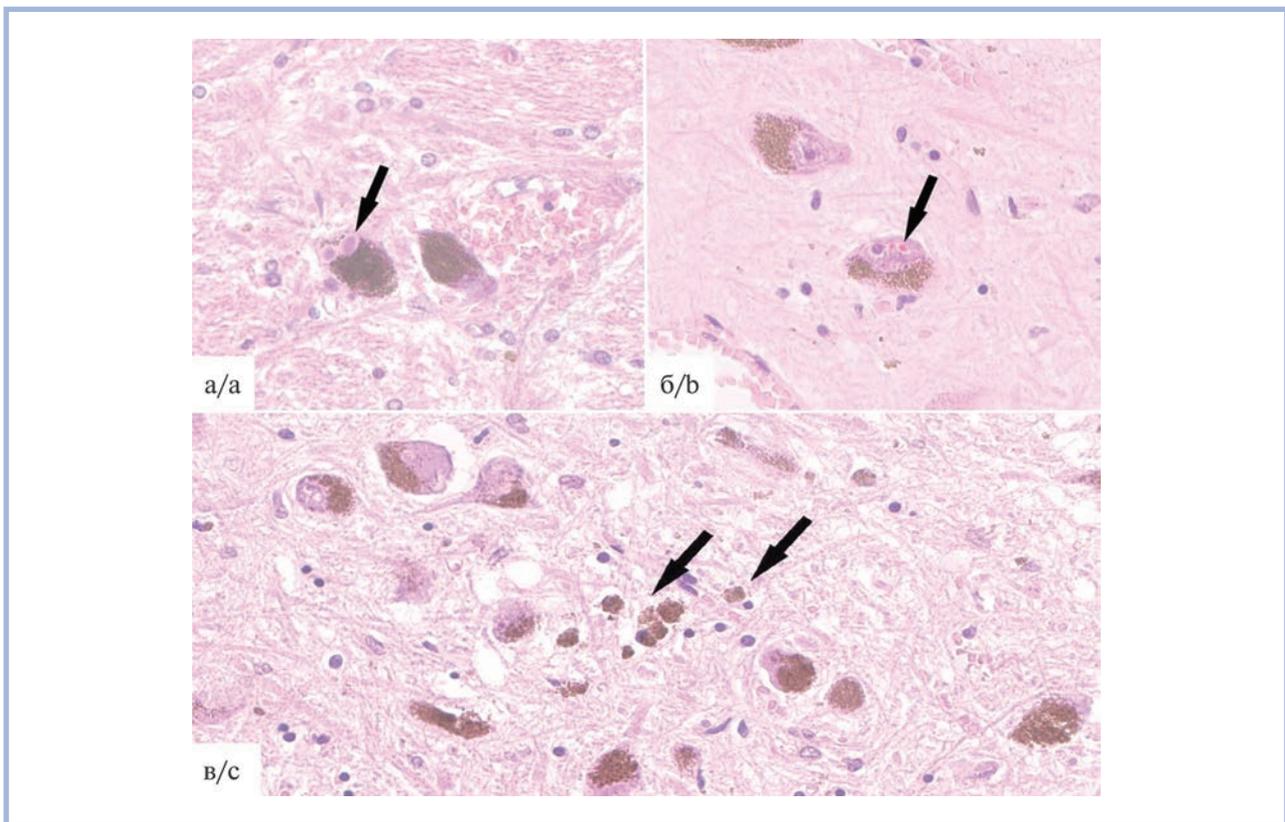
**Рис. 3. Выраженность липолипидной дистрофии нейронов в исследуемых возрастных группах.**

**Fig. 3. Severity of neuronal lipofuscinosis in the investigated age groups.**

фильны, их размеры сопоставимы с ядрышком (2–10 мкм), а в их составе некоторым авторам [14, 21] удалось выявить компоненты убиквитин-протеасомной системы деградации белков.

При изучении черной субстанции обращали на себя внимание признаки гибели нигростриарных нейронов с поглощением пигмента микроглиоцитами, а на месте погибших нейронов обнаруживались остатки цитоплазмы и ядра, свободно лежащие зерна нейромеланина (**рис. 4в**) — высокомолекулярного пигмента, синтез которого осуществляется путем полимеризации катехоламинов [22].

При анализе соотношения плотности расположения нейронов и глиоцитов обнаружено, что у умерших в возрасте 35–45 лет величина глиального индекса была в 2,7 и 3,7 раза меньше по сравнению с лицами старческого возраста и долгожителей соответственно (**табл. 4**); статистически значимых различий между двумя последними группами не выявлено. Полученные результаты демонстрируют изменение соотношения между нейронами и нейроглией



**Рис. 4.** Изменения нигростриарных нейронов при старении.

а — тельца Леви с плотным интенсивно окрашенным центром и более разреженной светлой аморфной периферической частью (стрелка); б — два эозинофильных внутриядерных включения, расположенных рядом с ядрышком (тельца Маринеско) (стрелка); в — свободно расположенные гранулы нейромеланина на месте погибших нейронов (стрелки), частичная депигментация нейронов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

**Fig. 4.** Changes of nigrostriatal neurons during aging.

а — Lewy bodies with a dense, intensely stained center and a sparser, light, amorphous peripheral part (arrow); б — two eosinophilic intranuclear inclusions adjacent to the nucleolus (Marinesco bodies) (arrow); в — extracellular neuromelanin granules at the site of lost neurons (arrows); depigmentation of neurons. H&E staining,  $\times 400$ .

в сторону увеличения последней, что подтверждает дегенерацию крупных нейронов и реактивную пролиферацию глии при старении.

Во всех образцах, взятых у лиц 75—89 лет и лиц старше 90 лет, были обнаружены и изменения белого вещества, проявившиеся в виде мелкопористого и крупнопористого разрыхления и формирования спонгиозформного состояния ткани мозга (рис. 5а).

У лиц старческого возраста и долгожителей под эпидимой, мягкой мозговой оболочкой, вокруг интрацеребральных сосудов определялись множественные округлые базофильные структуры различной величины — амилоидные тельца, являющиеся дегенеративной формой астроцитарной глии [23] (рис. 5б, 5в).

**Таблица 4.** Показатель глиального индекса в зависимости от возраста

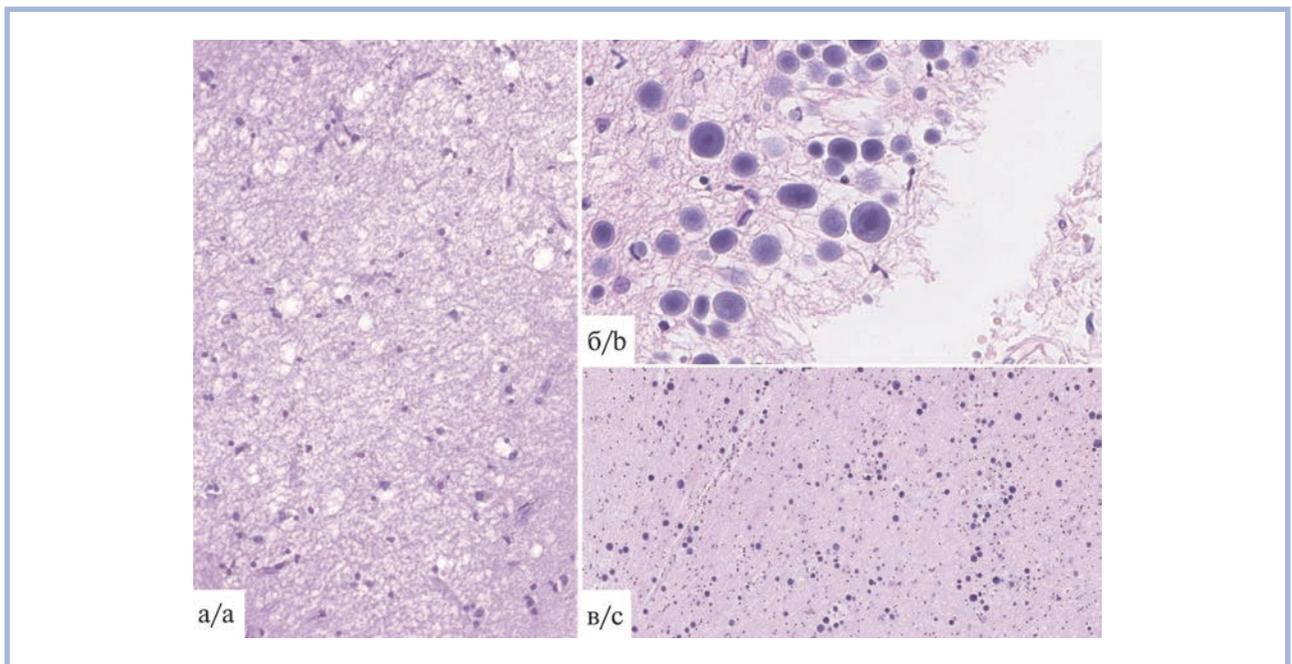
**Table 4.** Glial index according to age

Возраст, годы	Me	$Q_1-Q_3$	$p$
35—45 (1)	3	3—4	$p_{1-2} < 0,001^*$
75—89 (2)	8	5—11	$p_{1-3} < 0,001^*$
Старше 90 (3)	11	8—13	$p_{2-3} = 0,271$

Одним из важнейших проявлений старения ткани головного мозга на морфологическом уровне является сенильная бляшка, состоящая из центрально расположенного амилоида и дистрофически измененных отростков нейронов, глиоцитов, расположенных перифокально [14]. По результатам нашего исследования, сенильные бляшки, находящиеся преимущественно в коре, реже — в базальных ядрах (рис. 6), в небольшом количестве были обнаружены у лиц 75—89 лет ( $n=3$ ) и лиц старше 90 лет ( $n=3$ ).

Выраженное расширение периваскулярных пространств с формированием криблюр встречалось в 30% случаев как у лиц старческого возраста, так и у долгожителей (рис. 7а). Известно, что этому процессу способствует перемещение по периваскулярным пространствам отечной жидкости, которая высвобождается при деструкции отростков астроцитов и отодвигает ткань мозга от адвентиции сосудов. Также к определенному дополнительному фактору, способствующему образованию криблюр, можно отнести и атрофические изменения головного мозга [14].

При старении значительным изменениям подвергаются и элементы сосудистой системы головного мозга, включающие интрацеребральные артерии и вены, сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, венулы и капилляры) [14, 24, 25]. В одних сосудах отмечались про-

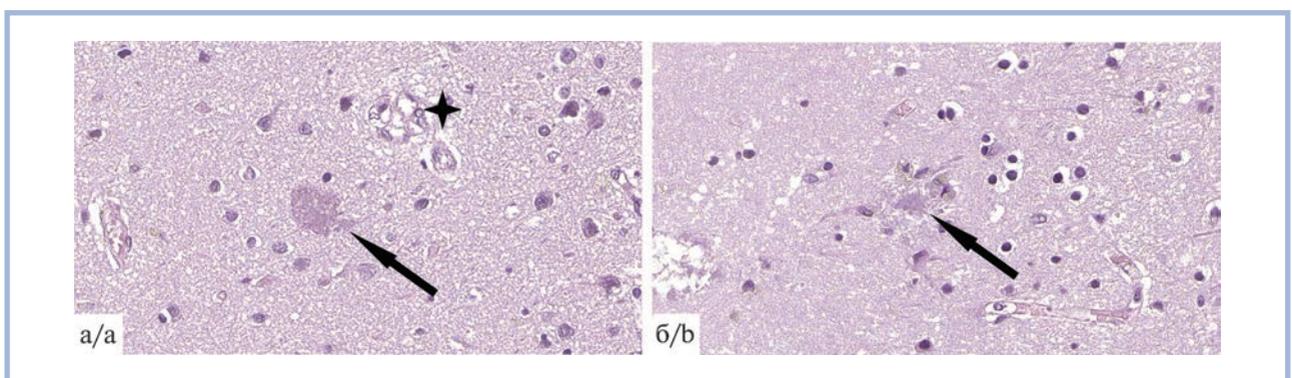


**Рис. 5. Изменения белого вещества при старении.**

а — спонгиозное изменение белого вещества в базальных ядрах и значительное уменьшение количества олигодендроцитов; б — скопление амилоидных телц, часть из которых имеют слоистую структуру, в поверхностных слоях коры прецентральной извилины, на границе с субарахноидальным пространством; в — множественные амилоидные телца в белом веществе головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. а, б —  $\times 400$ ; в —  $\times 80$ .

**Fig. 5. White matter changes during aging.**

а — white matter spongiosis in basal ganglia and significant reduce in the number of oligodendrocytes; б — clusters of corpora amyloidea (some of which have a lamellar structure) in precentral gyrus near subarachnoid space; в — multiple corpora amyloidea in white matter. H&E staining, а, б —  $\times 400$ ; в —  $\times 80$ .



**Рис. 6. Сенильные бляшки в ткани головного мозга.**

а, б — сенильные бляшки различной величины в коре прецентральной извилины (стрелки); микрососудистый конволют (звездочка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

**Fig. 6. Senile plaques in the brain tissue.**

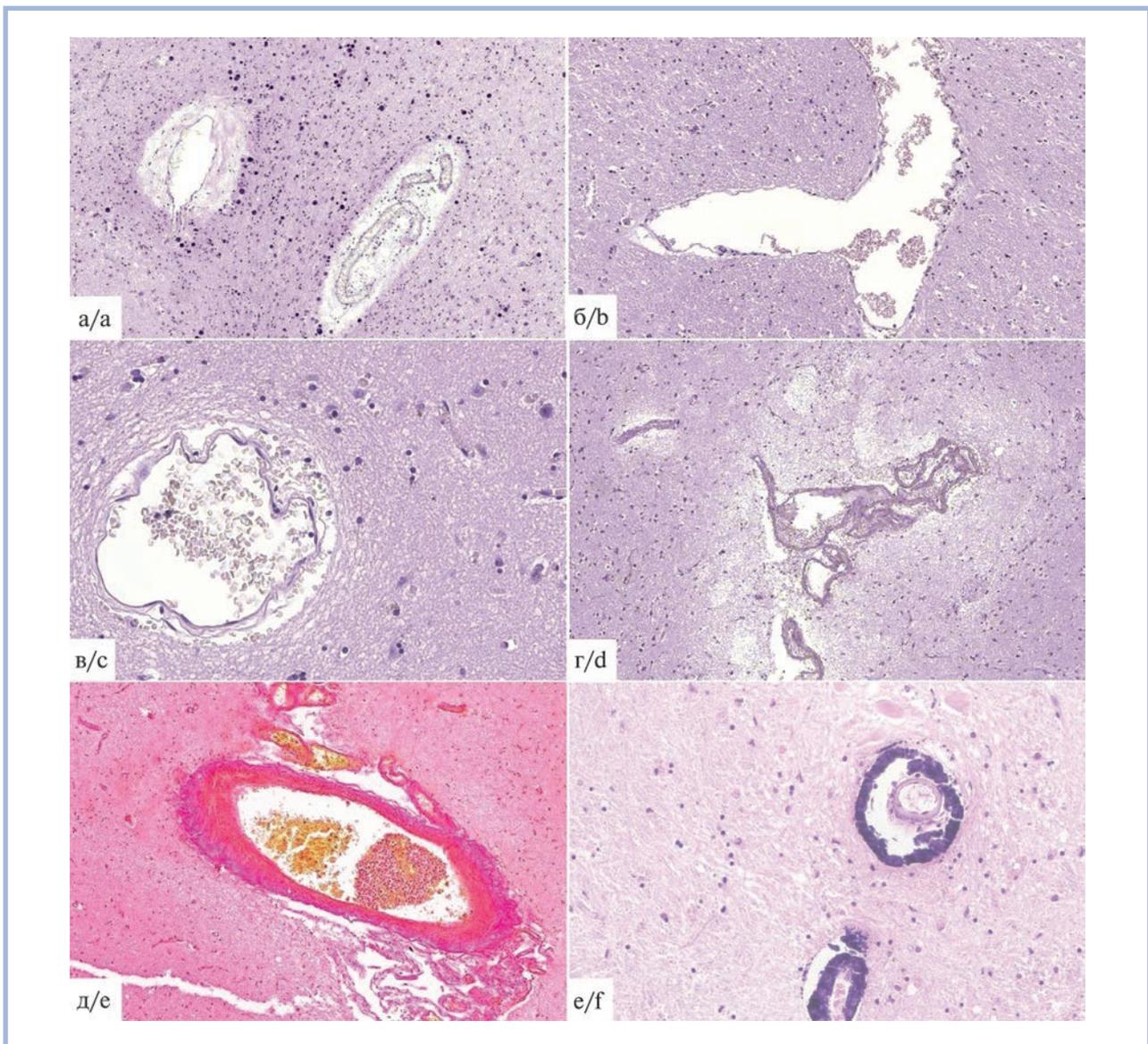
а, б — various sized senile plaques in the cortex of precentral gyrus (arrows); vascular convolute (asterisk). H&E staining,  $\times 400$ .

грессирующий фиброз и утолщение стенок, запустевание их просветов, в других — истончение сосудистой стенки (рис. 7б, 7в) и потеря тонуса. Результаты исследования показали, что выраженный фиброз и утолщение стенок сосудов в 2,5 раза чаще встречались в старческой возрастной группе, чем в группе долгожителей.

По результатам данного исследования, большое количество конволютов в 2 раза чаще встречалось в группе лиц старше 90 лет, чем лиц 75–89 лет. Чаще они располага-

лись в коре, реже их можно было выявить в базальных ядрах (см. рис. 6а, рис. 7г). Образование сосудистых конволютов при старении рассматривается рядом авторов как компенсаторный процесс в ответ на гипоксию, обусловленную нарушениями общей гемодинамики [24, 25].

При старении венозное русло подвергается ремоделированию в виде утолщения стенок, что приводит к облитерации просвета сосудов и снижению упругости сосудистой стенки. В литературе [14, 26–28] данный процесс



**Рис. 7. Изменения сосудов головного мозга при старении.**

а — расширенные периваскулярные пространства Вирхова—Робина (криблы) в базальных ядрах, а также множественные амилоидные тельца; б, в — тонкостенные сосуды в базальных ядрах и коре полушарий большого мозга; г — формирование сосудистого конволюта в базальных ядрах; д — утолщение стенки вены за счет коллагеновых волокон (красного цвета); е — петрификаты в базальных ядрах, расположенные вокруг сосудов по типу муфты; а—г, е — окраска гематоксилином и эозином; д — окраска по Ван Гизону; а, б —  $\times 100$ ; в —  $\times 400$ ; г, д —  $\times 80$ ; е —  $\times 200$ .

**Fig. 7. Changes of brain blood vessels during aging.**

а — dilated Virchow-Robin perivascular spaces in basal ganglia and multiple corpora amylacea; б, в — thin vessels in basal ganglia and cortex, respectively; д — vascular convolute formation in basal ganglia; е — increased vein thickness due to red-colored collagen fibers; ф — petrifications in the basal ganglia, located around the vessels like a clutch. а—д, ф — H&E staining, е — Van Gieson staining; а, б —  $\times 100$ , в —  $\times 400$ , д, е —  $\times 80$ , ф —  $\times 200$ .

обозначен как венозный коллагеноз, являющийся отдельным типом церебральной микроангиопатии. Необходимо отметить, что признаки выраженного венозного коллагеноза (рис. 7д) чаще были обнаружены в группе лиц старческого возраста (35% случаев) по сравнению с лицами старше 90 лет (20% случаев).

Кроме того, в нескольких образцах головного мозга, полученных от лиц как старческого возраста, так и долгожителей, в базальных ядрах обращали на себя внимание периваскулярные петрификаты (рис. 7е), возникающие, вероятно, вследствие ишемии и гипоксии и представляющие

собой очаги обызвествления вокруг мелких артерий и артериол [29], однако статистически значимых различий в трех возрастных группах выявить не удалось ( $p=0,193$ ).

### Обсуждение

На основании вышеперечисленных данных можно сделать вывод, что старение тесно связано с уменьшением массы и объема головного мозга, а также с истончением коры полушарий большого мозга. Данные процессы закономерно приводят к атрофии извилин с расширением борозд,

увеличению объема резервных пространств с формированием наружной и внутренней гидроцефалии, что во многих публикациях фигурирует под термином «сенильная атрофия» головного мозга.

Однако для целостного понимания процесса старения необходимо учитывать не только общие сенильные проявления, но и изменения, протекающие в отдельных структурах головного мозга. Между тем в публикациях, посвященных количественным и качественным инволютивным характеристикам, многие авторы выбирают объектом для исследования гиппокамп и редко выделяют несколько структурно-функциональных зон. В данной работе был проведен морфологический и морфометрический анализ не только гиппокампа, участвующего в консолидации памяти, но и различных структур, отвечающих за сложные движения. По нашим данным, кора прецентральной извилины, гиппокамп, стриатум и черная субстанция с возрастом теряют крупные нейроны и интенсивно накапливают в сохранных нейронах липофусцин. Однако необходимо отметить, что некоторые исследования [8, 10, 13] продемонстрировали лишь незначительное снижение количества нейронов в различных зонах головного мозга человека при старении. Такое расхождение результатов можно объяснить несколькими причинами. В данном исследовании редукция нейронов в определенной степени могла быть обусловлена недостаточностью мозгового кровообращения из-за церебральной ангиопатии. Это подтверждается обнаруженными в ряде случаев очаговыми изменениями вследствие перенесенных ранее малых глубоких инфарктов, развитие которых связано с гипертонической болезнью. В свою очередь, наличие в качестве первоначальной причины смерти кардиосклероза свидетельствует в пользу кардиоэмболической этиологии перенесенных ранее малых поверхностных инфарктов. Таким образом, необходимо отметить, что невозможность полного исключения коморбидных и возраст-ассоциированных заболеваний определяет сложность изучения морфологических изменений, обусловленных исключительно сенильными проявлениями. Определенный вклад в расхождение данных могло внести и различие в методологическом подходе при морфометрии. Так, в вышеупомянутых работах при оценке результатов использовался стереологический анализ, позволяющий провести трехмерную реконструкцию исследуемых структур.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при морфологическом исследовании вышеперечисленных функционально напряженных зон головного мозга в них были обнаружены изменения, характерные для нейродегенерации. Среди них наиболее распространенный характер имели хроматолит, гиперхроматоз и сморщивание нейронов. В то же время цитоплазматические тельца Леви и внутриядерные тельца Маринеско были обнаружены лишь в единичных нейронах черной субстанции, а в неокортексе в небольшом количестве определены сенильные бляшки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(10):565-581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- Azam S, Haque ME, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:683459. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.683459>
- Brody H. The aging brain. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1992;137:40-44. First published: March 1992. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb05037.x>
- Rossi D, Volterra A. Astrocytic dysfunction: insights on the role in neurodegeneration. *Brain Res Bull*. 2009;80(4-5):224-232. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.07.012>

Как известно, при старении отмечаются выраженные изменения не только нейронов, но и нейроглии в виде репаративного («заместительного») глиоза, что в нашем исследовании подтверждено значительным увеличением глиального индекса у лиц старческого возраста и долгожителей. Полученные данные согласуются с данными исследователей [7, 13, 14], показавших, что по мере прогрессирования гибели крупных нейронов возможно компенсаторное увеличение популяции глии. Возникающие участки разрежения замещаются глиальными элементами по типу изоморфного или анизоморфного глиоза [14, 23]. В первом случае пролиферирующие и гипертрофированные астроциты повторяют контуры анатомических структур, а при анизоморфном глиозе они располагаются хаотично [23]. При этом дегенеративные изменения астроцитарной глии сопровождаются формированием большого количества амилоидных телец вокруг интрацеребральных сосудов и на границе с субарахноидальным пространством.

Также в исследовании были обнаружены и изменения белого вещества, характерные для старения. К таким проявлениям сенильных изменений можно отнести формирование спонгиозной структуры белого вещества, утрату олигодендроцитов, расширение периваскулярных пространств с формированием кривлюров.

В данной работе помимо исследования нервной ткани были выделены изменения церебральных сосудов при возрастной инволюции, которые включают атериосклероз, истончение стенок сосудов, утрату капилляров, сосудистые конволюты, развитие венозного коллагеноза и периваскулярные петрификаты.

## Заключение

Морфологические изменения и морфометрические характеристики, обнаруженные в различных возрастных группах при старении, феноменологически сходны с определенной совокупностью морфологических изменений при нейродегенеративных заболеваниях позднего возраста и отличаются от них главным образом количественно, а их механизмы требуют дальнейшего изучения.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.С. Магнаева, Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев

Сбор и обработка материала — А.С. Магнаева, Т.И. Баранич

Статистическая обработка — А.С. Магнаева

Написание текста — А.С. Магнаева, Т.С. Гулевская, В.С. Сухоруков

Редактирование — Т.С. Гулевская, В.С. Сухоруков

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

5. Ferrer I. Diversity of astroglial responses across human neurodegenerative disorders and brain aging. *Brain Pathol.* 2017;27(5):645-674. <https://doi.org/10.1111/bpa.12538>
6. Cornell J, Salinas S, Huang HY, Zhou M. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. *Neural Regen Res.* 2022;17(4):705-716. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.322423>
7. Ишунина Т.А., Боголепова И.Н., Свааб Д.Ф. Морфофункциональные изменения и компенсаторные механизмы в головном мозге человека при старении и болезни Альцгеймера. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2020;9(1):77-85. Ishunina TA, Bogolepova IN, Swaab DF. Morphofunctional changes and compensatory mechanisms in the human brain with aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2020;9(1):77-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85>
8. Peters A. The absence of significant neuronal loss from cerebral cortex with age. *Neurobiol Aging.* 1993;14(6):657-658. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(93\)90060-0](https://doi.org/10.1016/0197-4580(93)90060-0)
9. Brody H. Organization of the cerebral cortex. III. A study of aging in the human cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 1955;102(2):511-516. <https://doi.org/10.1002/cne.901020206>
10. Martínez-Pinilla E, Ordóñez C, Del Valle E, Navarro A, Tolivia J. Regional and Gender Study of Neuronal Density in Brain during Aging and in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:213. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00213>
11. Costa KM. The effects of aging on substantia nigra dopamine neurons. *J Neurosci.* 2014;34(46):15133-15134. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3739-14.2014>
12. Cabello CR, Thune JJ, Pakkenberg H, Pakkenberg B. Ageing of substantia nigra in humans: cell loss may be compensated by hypertrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002;28(4):283-291. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2002.00393.x>
13. Lowe J. *Ageing of the brain.* In: Love S, Budka H, Ironside JW, Perry A, eds. *Greenfield's Neuropathology*, 9th edition. CRC Press: Taylor & Francis Group; 2015:849-857.
14. Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Гаврилова С.И., ред. *Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей).* М. 2001:277-342. Zavalishin IA, Iakhno NN, Gavrilova SI, eds. *Neurodegenerativnye bolezni i starenie (rukovodstvo dlya vrachej).* М. 2001:277-342. (In Russ.).
15. Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Изменение толщины коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин в процессе старения. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019;1:108-114. Agapov PA, Bogolepova IN, Malofeeva LI. Changes in the thickness of cortex area 7 of superior parietal region of men's and women's brain in aging. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij.* 2019;1:108-114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/mjpf.12650>
16. Henderson G, Tomlinson BE, Gibson PH. Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. *J Neurol Sci.* 1980;46(1):113-136. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(80\)90048-9](https://doi.org/10.1016/0022-510x(80)90048-9)
17. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell.* 2007;6(3):275-284. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00289.x>
18. Шемяков С.Е., Николенко В.Н., Саркисян К.Д. Возрастные изменения морфометрический показателей нейронов гиппокампа человека. *Морфология.* 2016;150(4):16-19. Shemyakov SY, Nikolenko VN, Sarkisyan KD. Age-related changes in the morphometric parameters of the neurons in human hippocampus. *Morfologiya.* 2016;150(4):16-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0442-y>
19. Жаботинский Ю.М. *Нормальная и патологическая морфология нейрона.* М.: Медицина; 1965. Zhabotinsky YuM. *Normal'naya i patologicheskaya morfologiya nejrona.* М.: Meditsina; 1965. (In Russ.).
20. Sulzer D, Mosharof E, Tallozy Z, Zucca FA, Simon JD, Zecca L. Neuronal pigmented autophagic vacuoles: lipofuscin, neuromelanin, and ceroid as macroautophagic responses during aging and disease. *J Neurochem.* 2008;106(1):24-36. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05385.x>
21. Amano R, Toru S, Yamane M, Kitagawa M, Hirokawa K, Uchihara T. Parallel enlargement of Marinesco bodies and nuclei and progressive deposition of p62 in pigmented neurons of the substantia nigra. *Neuropathology.* 2020;40(4):328-335. <https://doi.org/10.1111/neup.12647>
22. Haining RL, Achat-Mendes C. Neuromelanin, one of the most overlooked molecules in modern medicine, is not a spectator. *Neural Regen Res.* 2017;12(3):372-375. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.202928>
23. Pisa D, Alonso R, Rábano A, Carrasco L. Corpora Amylacea of Brain Tissue from Neurodegenerative Diseases Are Stained with Specific Antifungal Antibodies. *Front Neurosci.* 2016;10:86. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00086>
24. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. *Патологическая анатомия нарушенной мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии.* М.: Медицина; 2009. Gulevskaya TS, Morgunov VA. *Patologicheskaya anatomiya narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noj gipertonii.* М.: Meditsina; 2009. (In Russ.).
25. Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;4. Gulevskaya TS, Anufriev PL. Morphological changes of the microvessels of the brain at arterial hypertension with cerebrovascular disease. *Modern Problems of Science and Education.* 2017;4. (In Russ.).
26. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology.* 1995;194(2):469-476. <https://doi.org/10.1148/radiology.194.2.7824728>
27. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR. Microvascular changes in the white matter in dementia. *J Neurol Sci.* 2009;283(1-2):28-31. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.328>
28. Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2009;40(3 Suppl):48-52. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.537704>
29. Marchiori DM. *Clinical Imaging (Third Edition) With Skeletal, Chest and Abdomen Pattern Differentials. Chapter 16 — Skull Patterns.* Mosby; 2014:988-1009. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08495-6.00016-6>

Поступила 28.03.2022

Received 28.03.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## Рецептивный статус эндометрия при доброкачественных опухолях яичников до и после органосохраняющих операций

© Е.А. ТУМАСЯН<sup>1</sup>, А.Е. БИРЮКОВ<sup>2,3</sup>, Н.А. ГРАЧЕВА<sup>3</sup>, А.И. ГАШИМОВА<sup>1</sup>, П.Д. ИСМАЙЛОВА<sup>1</sup>, А.А. СОЛОМАТИНА<sup>1,3</sup>, Л.М. МИХАЛЕВА<sup>2-4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) занимают 2-е место в структуре заболеваний женских половых органов. У 20% женщин репродуктивного возраста ДОЯ ассоциированы с бесплодием. Одной из причин infertility, обусловленной опухолями яичников, является морфофункциональная неполноценность с нарушением рецептивности эндометрия.

**Цель исследования.** Выявить морфофункциональные особенности эндометрия и уровень рецептивности к половым гормонам у пациенток с ДОЯ до и после органосохраняющих операций.

**Материал и методы.** В исследование включены 77 пациенток с эпителиальными опухолями яичников (ЭОЯ) — 1-я группа, 52 пациентки со зрелыми тератомами (ЗТ) — 2-я группа. До и через 6—12 мес после лапароскопической цистэктомии выполняли аспирационную биопсию эндометрия в среднюю стадию фазы секреции. Определяли процентное количество и степень зрелости пиноподий, оценивали уровень экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в железах и строме эндометрия.

**Результаты.** На дооперационном этапе выявлено снижение числа зрелых пиноподий у обследуемых с ЭОЯ. Определены нормальные уровни ER в железах и строме эндометрия, уровень PR был снижен в строме и железах слизистой оболочки матки. У обследуемых с ЗТ все маркеры соответствовали показателям здоровых женщин. В послеоперационном периоде обнаружено увеличение количества развитых пиноподий у пациенток 1-й группы. Уровень ER не отличался от контрольных значений, PR оставался сниженным в строме. Во 2-й группе зафиксировано стойкое уменьшение доли зрелых пиноподий, сокращение количества ER в строме, PR в железах и строме слизистой оболочки матки.

**Заключение.** Наличие ДОЯ и непреднамеренное интраоперационное удаление здоровой овариальной ткани приводят к опосредованным нарушениям морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия.

**Ключевые слова:** доброкачественные опухоли яичников, эндометрий, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, пиноподии.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тумасян Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5493-1685>

Бирюков А.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Грачева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

Гашимова А.И. — e-mail: [agashimova94@mail.ru](mailto:agashimova94@mail.ru)

Исмаилова П.Д. — e-mail: [velieva.95@mail.ru](mailto:velieva.95@mail.ru)

Соломатина А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3802-7343>

Михалева Л.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Автор, ответственный за переписку: Михалева Л.М. — e-mail: [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тумасян Е.А., Бирюков А.Е., Грачева Н.А., Гашимова А.И., Исмаилова П.Д., Соломатина А.А., Михалева Л.М. Рецептивный статус эндометрия при доброкачественных опухолях яичников до и после органосохраняющих операций. *Архив патологии*. 2022;84(4):29–37. <https://doi.org/10.17116/patol20228404129>

## Receptive status of the endometrium in patients with benign ovarian tumors before and after organ-preserving operations

© E.A. TUMASYAN<sup>1</sup>, A.E. BIRYUKOV<sup>2,3</sup>, N.A. GRACHEVA<sup>3</sup>, A.I. GASHIMOVA<sup>1</sup>, P.D. ISMAILOVA<sup>1</sup>, A.A. SOLOMATINA<sup>1,3</sup>, L.M. MIKHALEVA<sup>2-4</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**ABSTRACT**

**Background.** Benign ovarian tumors (BOT) occupy the 2nd place in the structure of diseases of the female genital organs. In 20% of women of reproductive age, BOT are associated with infertility. One of the causes of infertility caused by ovarian tumors is morphofunctional inferiority with impaired endometrial receptivity.

**Objective.** To reveal the morphological and functional features of the endometrium and the level of receptivity to sex hormones in patients with BOT before and after organ-preserving operations.

**Material and methods.** The study included 77 patients with epithelial ovarian tumors (EOT) — I group, 52 with mature teratomas (MT) — II group. Before and 6-12 months after laparoscopic cystectomy aspiration biopsy of endometrium was performed in the middle stage of secretory phase. The percentage and degree of maturity of pinopodes were determined, and the level of expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the glands and stroma of the endometrium was assessed.

**Results.** At the preoperative stage, a decrease in the number of mature pinopodes in patients with EOT was revealed. Normal levels of ER were determined in glands and stroma of endometrium, PR was reduced both in stroma and glands of uterine mucosa. In patients with MT all markers corresponded to those of healthy women. In the postoperative period an increase in the number of developed pinopodes on the apical surface of endometrium in patients of I group was found. The ER level did not differ from control values, PR remained reduced in stroma. In II group a persistent decrease in quantity of mature pinopodes, ER in stroma, PR in glands and stroma of uterine mucosa was recorded.

**Conclusion.** The presence of BOT and unintentional intraoperative removal of healthy ovarian tissue lead to indirect disorders of the morphofunctional state and endometrial receptivity.

**Keywords:** benign ovarian tumors, endometrium, estrogen receptors, progesterone receptors, pinopodes.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Tumasyan E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5493-1685>

Biryukov A.E. — <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Gracheva N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

Gashimova A.I. — e-mail: [agashimova94@mail.ru](mailto:agashimova94@mail.ru)

Ismailova P.D. — e-mail: [velieva.95@mail.ru](mailto:velieva.95@mail.ru)

Solomatina A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3802-7343>

Mikhaleva L.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

**Corresponding author:** Mikhaleva L.M. — e-mail: [mikhalevalm@yandex.ru](mailto:mikhalevalm@yandex.ru)

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Tumasyan EA, Biryukov AE, Gracheva NA, Gashimova AI, Ismailova PD, Solomatina AA, Mikhaleva LM. Receptive status of the endometrium in patients with benign ovarian tumors before and after organ-preserving operations. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):29–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404129>

В настоящее время бесплодие является мультидисциплинарной проблемой, касающейся акушеров-гинекологов, репродуктологов, патоморфологов, вследствие чего необходимо выработать единый подход к диагностике и лечению женской infertility [1]. Ведущей причиной бесплодия, по мнению большинства ученых [2–4], считается хронический эндометрит, на втором месте стоит эндометриоз. Проблема реализации репродуктивной функции у пациенток с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) является чрезвычайно важной, поскольку во всем мире данная нозология остается одной из наиболее часто встречающихся патологий женской половой системы [5–7]. По данным современных авторов [8], за последние 10 лет отмечен рост заболеваемости, связанной с новообразованиями яичников, с 7–10% до 25% среди всех опухолей женских половых органов. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г. в структуре ДОЯ наиболее распространенными морфологическими вариантами являются группы эпителиальных и герминогенных опухолей [9].

В литературе [10] имеются сведения о том, что порядка 30% пациенток с новообразованиями яичников не могут осуществить свои репродуктивные возможности, а среди всех наблюдаемых, проходящих лечение по поводу бесплодия, частота встречаемости неоплазии составляет 17–25%.

«Золотым стандартом» лечения ДОЯ в репродуктивном возрасте является оперативное вмешательство в объеме лапароскопической энуклеации с максимальным сохранением неизменной овариальной ткани [11, 12]. Современные

исследователи доказали, что хирургическая травматизация яичника сопровождается глубокими расстройствами кровообращения и иннервации органа, уменьшением фолликулярного пула, что ведет к гормональному дисбалансу и, как следствие, к бесплодию [13, 14].

Еще одной причиной infertility при опухолях яичников могут служить опосредованные изменения в эндометрии, приводящие к нарушению его рецептивности [15, 16]. Полноценный эндометрий — ключевой фактор функциональной состоятельности слизистой оболочки матки в период имплантационного окна, когда наиболее высока вероятность успешной инвазии бластоцисты [17, 18]. В связи с этим для оценки фертильности женщины одним из объективных методов является определение уровня рецептивности к половым гормонам в эндометрии с помощью иммуногистохимической (ИГХ) реакции с анализом количества эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR) в железах и строме слизистой оболочки матки.

В отдельных публикациях отмечено, что при эпителиальных опухолях яичников степень экспрессии ER в железистом и стромальном компонентах эндометрия не отличалась от контрольных значений, в единичных наблюдениях авторы описывают высокий уровень ER в железах в среднюю стадию фазы секреции, тогда как снижение концентрации PR имело место в течение всего менструального цикла [19, 20]. Ввиду низкой пролиферативной активности и токсического влияния зрелых тератом изменения рецептивности в слизистой оболочке матки были минимальными [21].

Стероидные гормоны влияют не только на циклические изменения эндометрия, но и на секрецию клеток на поверхности апикальной мембраны пиноподий, количество и степень зрелости которых служат предиктивными факторами имплантации [22]. При нормальном 28-дневном менструальном цикле пиноподии начинают формироваться на 6–8-й день после овуляции и сохраняются на поверхности эпителия не более 48 ч [23]. В зависимости от количества клеток, покрытых куполообразными выпячиваниями, выделяют три класса: обильные (более 50%), умеренные (20–50%), немногочисленные (менее 20%); по степени зрелости выделяют развивающиеся, зрелые, регрессирующие. Установлено, что у пациенток с недостаточным количеством пиноподий вероятность наступления беременности снижена или беременность невозможна [24, 25]. Напротив, существует мнение о возможности инвазии трофобласта в областях эндометрия без пиноподий или участках с их незначительным количеством, что ставит под сомнение значимость данного маркера имплантации [26].

Цель исследования — выявить морфофункциональные особенности эндометрия и уровень рецептивности к половым гормонам у пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников до и после органосохраняющих операций.

## Материал и методы

В проспективное клиническое исследование включены 129 пациенток репродуктивного возраста (от 19 до 40 лет), перенесших органосохраняющие операции на яичниках в объеме лапароскопической цистэктомии по поводу доброкачественных эпителиальных и герминогенных опухолей. Лечение проводилось в гинекологическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения Москвы». Всем обследуемым предоставлена информация о методах исследования, пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, протокол одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцины». Период наблюдения составил 2020–2021 гг.

Все пациентки были ранжированы на две группы в зависимости от морфологического варианта новообразования. В 1-ю группу вошли 77 пациенток с эпителиальными ДОЯ с учетом межвидового анализа: серозная цистаденома диагностирована у 51, из них 29 имели папиллярное строение, муцинозная цистаденома была у 26. Во 2-ю группу включили 52 пациентки со зрелой тератомой.

Аспирационную биопсию эндометрия в середине секреторной фазы менструального цикла (6–8-й день после овуляции, окно имплантации) выполняли дважды: до оперативного лечения и через 6–12 мес после него. День овуляции определяли по уровню прогестерона в плазме крови, визуализации желтого тела в яичнике и свободной жидкости в малом тазе (данные ультразвукового исследования органов малого таза). Гистологическую проводку осуществляли в автоматическом гистопротессоре Leica ASP 30 (Leica Microsystems, Германия) с последующей заливкой в парафин на станции Leica EG 1150. Окрашивание гистологических срезов толщиной 4 мкм гематоксилином и эозином проводили в автоматической станции Leica ST 5010. Микроскопию выполняли на триокулярном микроскопе Leica DMLB (окуляр с увеличением в 10 раз) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420. В микропрепаратах

осуществляли патоморфологическую оценку эндометрия с учетом стадии и фазы менструального цикла.

Морфофункциональные особенности поверхностного эпителия эндометрия (пиноподий) исследовали с применением морфометрического метода с определением процентного количества клеток пиноподий путем подсчета в 10 полях зрения с помощью светового микроскопа Leica DMLB при увеличении в 400 раз.

Дополнительно проведено ИГХ-исследование с изучением уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в железах и строме эндометрия. ИГХ-окрашивание выполнено в иммуносервисе Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (Ventana Medical Systems, США) с использованием антител: Ventana CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с PR-A и PR-B, и Ventana CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с ER1.

Оценку ИГХ-реакции осуществляли с использованием метода гистологического подсчета HS (Histochemical Score) путем определения числа клеток в 10 полях зрения при увеличении в 200 раз по формуле:  $HS = \sum P(i) \times i$ , где  $i$  — интенсивность окрашивания со значением 0, 1, 2 или 3;  $P_i$  — процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (негативная, слабая, умеренная, сильная). Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в баллах: 0–10 — отсутствие экспрессии, 11–100 — слабая экспрессия, 101–200 — умеренная, 201–300 — выраженная.

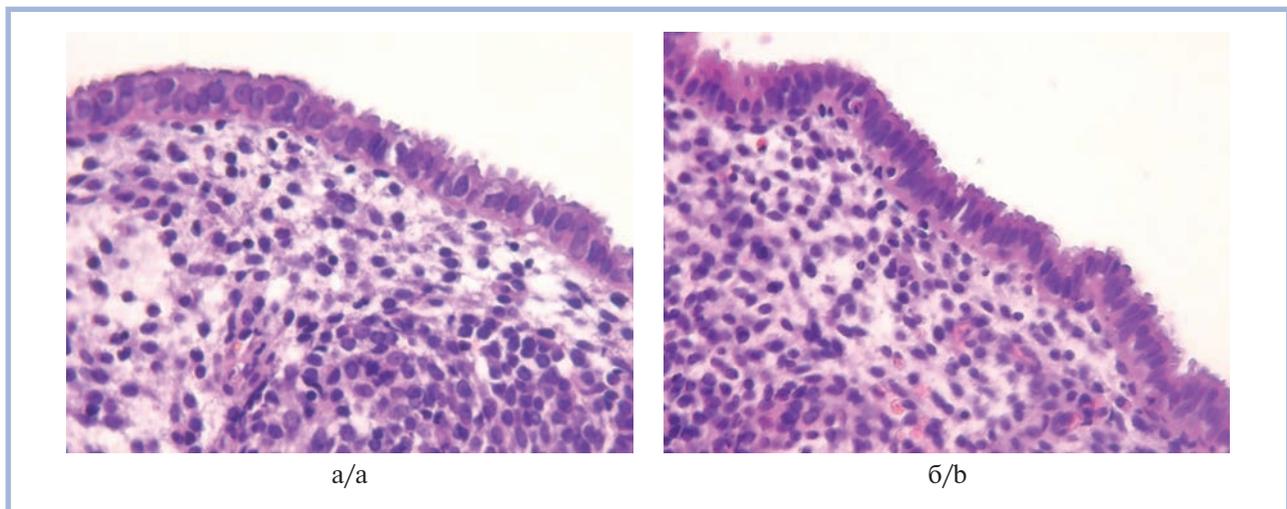
В качестве контрольных значений использовали данные литературы [27], полученные в фазе секреции у женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом при отсутствии гормональной контрацепции в течение 6 мес до операции с овуляцией на  $14 \pm 2$ -й день цикла, нормальным уровнем прогестерона и тестостерона в плазме крови.

Анализ статистических параметров выполняли в программах Microsoft Excel 365, Statistica 12.0. Изучаемые параметры сравниваемых групп представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Статистическую значимость различий между двумя группами оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента, при малой численности выборки применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При изучении данных патоморфологического исследования до операции в 1-й группе отмечено, что у 31 (40,3%) пациентки эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции, у 24 (31,2%) — поздней стадии фазы пролиферации, у 22 (28,6%) — ранней стадии фазы секреции. Отсутствие корреляции с изучаемой фазой менструального цикла зафиксировано преимущественно у 19 (65,5%) пациенток с серозной папиллярной цистаденомой и у 16 (61,5%) пациенток с муцинозной опухолью.

Морфометрическая оценка биоптатов эндометрия свидетельствует о снижении способности поверхностного эпителия к формированию пиноподий. У 27 (35,1%) пациенток обнаружены развивающиеся и зрелые пиноподии, занимающие 70% клеток апикальной мембраны, что согласуется с исследуемой фазой менструального цикла. У 29 (37,7%) обследуемых визуализировались развивающиеся пиноподии в 20–40% клеток, что указывает на задержку секретор-



**Рис. 1. Пиноподии в эндометрии у пациенток с эпителиальными опухолями яичников.**

а — на поверхности эпителия до операции имеются развивающиеся (15—20%) и развитые (35—40%) пиноподии; б — через 6—12 мес после операции на поверхности апикальной мембраны визуализируются развитые пиноподии (60—70%). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

**Fig. 1. Pinopodes in the endometrium of patients with epithelial ovarian tumors.**

а — there are developing (15-20%) and developed (35-40%) pinopodes on the surface of the epithelium before surgery; б — 6-12 months after the operation, developed pinopodes (60-70%) are registered on the surface of the apical membrane. H&E staining,  $\times 400$ .

ной трансформации эндометрия и, как следствие, своевременного открытия окна имплантации (рис. 1). Куполообразные выросты отсутствовали у 21 (27,3%) наблюдаемой, преобладали пациентки (11; 42,3%) с патоморфологически подтвержденной муцинозной цистаденомой.

По результатам ИГХ-исследования ER и PR у 100% обследуемых определена положительная ядерная экспрессия, имелись различия в количестве положительно окрашенных клеток и интенсивности окрашивания. При оценке уровней ER в строме и железах независимо от морфологического варианта опухоли не выявлено достоверной разницы в сравнении со значениями в популяции ( $p > 0,05$ ). У 10 (34,5%) пациенток с серозной папиллярной цистаденомой и у 8 (30,8%) пациенток с муцинозной опухолью отмечена повышенная секреция ER в строме эндометрия ( $99,7 \pm 13,5$ ), однако полученные показатели не обладали статистической значимостью. У преобладающего числа наблюдаемых (53; 68,8%) зарегистрировано снижение экспрессии PR как в строме, так и в железах слизистой оболочки матки, значимой оказалась разница в стромальном компоненте (табл. 1, рис. 2). В структуре яичника у 9 (17%) из 53 пациенток выявлена серозная цистаденома, у 23 (43,4%) пациенток — серозная папиллярная цистаденома, у 21 (39,6%) пациентки — муцинозная опухоль.

Через 6—12 мес после энуклеации ДОЯ отмечено увеличение количества образцов, классифицируемых как средняя стадия фазы секреции, у 43 (55,8%) пациенток ( $p \leq 0,05$ ). Поздняя стадия фазы пролиферации эндометрия выявлена у 20 (26,0%) пациенток, ранняя стадия лютеиновой фазы — у 14 (18,2%) пациенток. Несоответствие календарной фазе менструального цикла установлено у каждой второй пациентки с серозной папиллярной и муцинозной цистаденомой и у каждой третьей пациентки с серозной опухолью яичников.

Определение процентного количества клеток, содержащих на своей апикальной поверхности пиноподии, выявило увеличение их числа, однако тенденция не достиг-

ла статистически значимого уровня. Зрелые пиноподии зафиксированы у 38 (49,4%) пациенток, клетки занимали 70—90% поверхностного эпителия, у 24 (31,2%) пациенток отмечены регрессирующие пиноподии в 20% клеток апикальной мембраны, у 15 (19,5%) пациенток куполообразные выросты не визуализировались, что ассоциировано с нарушенной рецептивностью эндометрия и со сниженной вероятностью благополучного вынашивания беременности.

Экспрессия рецепторов к половым гормонам указывает на нормальный уровень ER в железах и строме эндометрия у 63 (81,8%) пациенток. У 9 (31,0%) пациенток с серозной папиллярной цистаденомой и у 5 (19,2%) пациенток с муцинозной опухолью выявлена повышенная секреция ER в железистых ( $104,5 \pm 10,9$ ) и стромальных ( $118,7 \pm 13,4$ ) клетках, которая достоверно отличалась от значений здоровых женщин ( $p \leq 0,05$ ). Определяющая функциональную активность слизистой оболочки матки сниженная экспрессия PR в строме у большинства пациенток (39; 50,6%) вне зависимости от морфологической принадлежности опухоли остается статистически значимой; в железах отмечается восстановление секреции у 40 (51,9%) пациенток (табл. 2).

Патоморфологическая оценка эндометрия во 2-й группе до хирургического вмешательства установила, что пайпель-биопсия у всех обследуемых была выполнена в средней стадии фазы секреции.

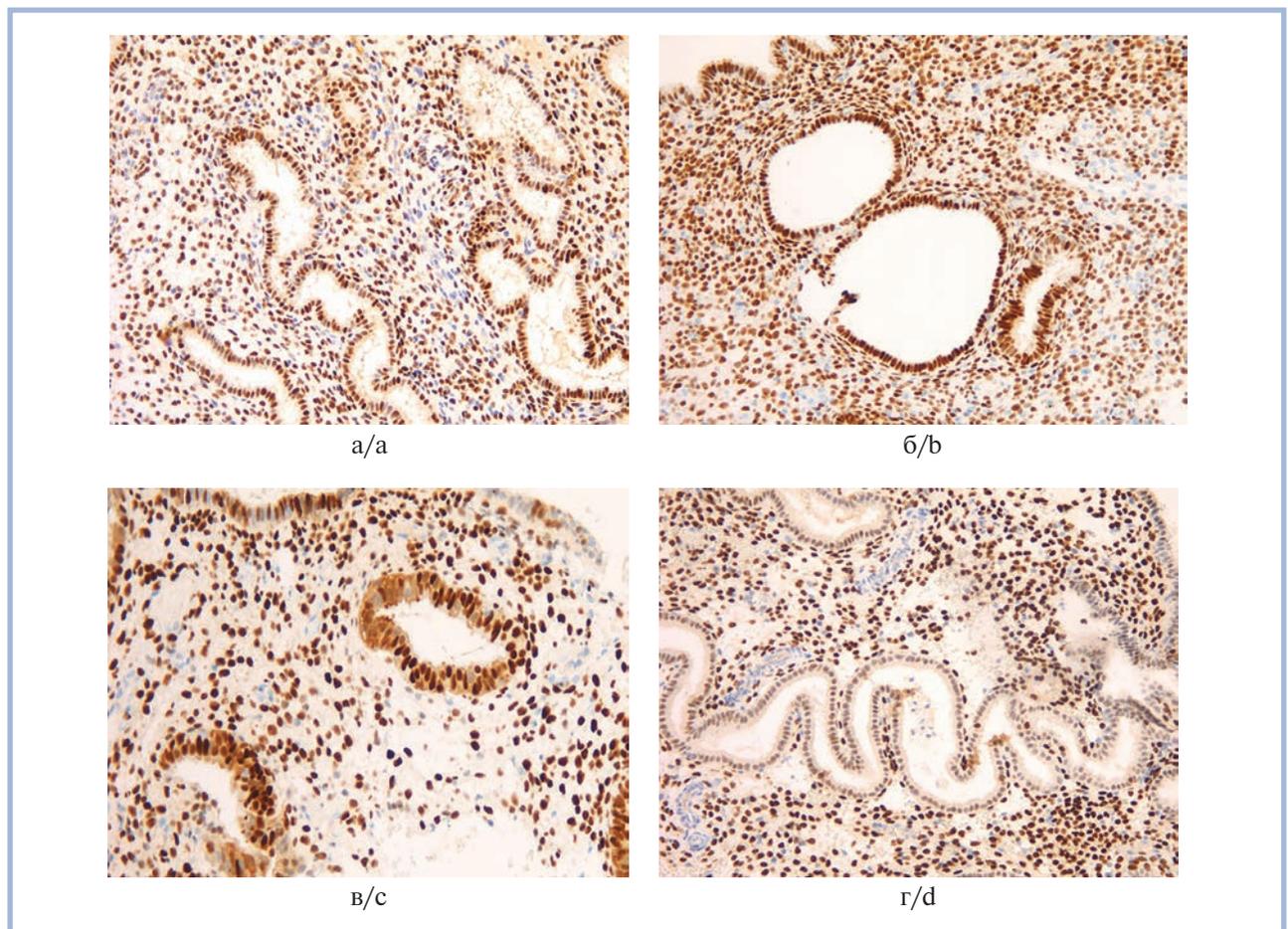
Формирование зрелых пиноподий, располагающихся на 80—90% апикальной поверхности эпителиоцитов в эндометрии, отмечено у 45 (86,5%) пациенток. Несмотря на патоморфологическое соответствие слизистой оболочки матки календарной фазе менструального цикла, у 7 (13,5%) пациенток пиноподии находились на стадии развивающихся и занимали 30—40% поверхностного эпителия (рис. 3).

Сравнительный анализ уровней ER и PR в стромальном и железистом компонентах эндометрия не обладал статистической значимостью при сопоставлении с контрольными цифрами ( $p > 0,05$ ). В единичных наблюдени-

**Таблица 1.** Уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам у пациенток с доброкачественными опухолями яичников до оперативного вмешательства**Table 1.** The expression level of steroid hormone receptors in patients with benign ovarian tumors before surgery

Вид рецепторов и локализация	1-я группа (n=77) (1)	2-я группа (n=52) (2)	Значения в популяции (3)	Статистическая значимость (p)
ER в железах	74,6±8,6 (55–96)	72,9±8,6 (44–84)	75,5±7,7 (59–90)	$p_{1-2}=0,243$ $p_{1-3}=0,614$ $p_{2-3}=0,166$
ER в строме	96,9±13,7 (68–124)	96,1±19,0 (60–145)	92,5±11,6 (71–112)	$p_{1-2}=0,769$ $p_{1-3}=0,119$ $p_{2-3}=0,344$
PR в железах	28,6±7,4 (18–48)	34,7±7,6 (20–51)	32,7±8,5 (18–49)	$p_{1-2}=0,002^*$ $p_{1-3}=0,058$ $p_{2-3}=0,307$
PR в строме	204,9±23,3 (175–249)	232,0±10,0 (209–252)	238,1±12,1 (220–266)	$p_{1-2}=0,004^*$ $p_{1-3}=0,001^*$ $p_{2-3}=0,054$

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* — различия между изучаемыми параметрами статистически достоверны ( $p \leq 0,05$ ).

**Рис. 2.** Иммуногистохимическое исследование с антителами к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток с эпителиальными опухолями яичников.

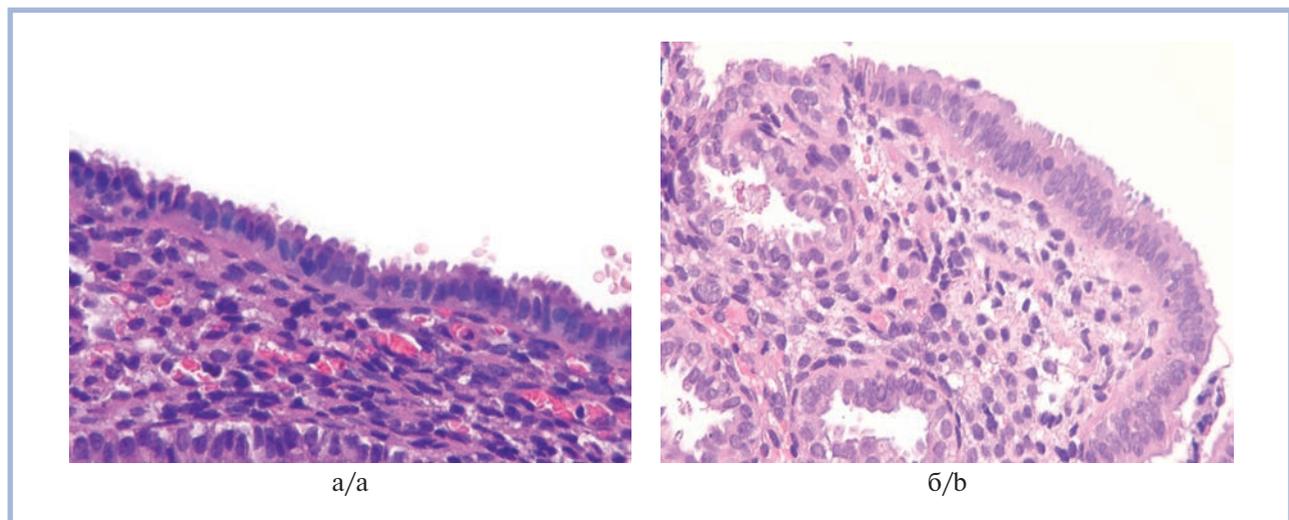
а — нормальная экспрессия ER в железистом и стромальном компонентах эндометрия до операции; б — повышение экспрессии ER в железах и строме после операции; в — снижение экспрессии PR в строме и железах до операции; г — низкое содержание PR в строме слизистой оболочки матки после операции. Иммуногистохимическая реакция,  $\times 200$ .

**Fig. 2.** Immunohistochemical study with antibodies to estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in patients with epithelial ovarian tumors.

a — normal expression of ER in the glandular and stromal components of endometrium before surgery; b — increased expression of ER in the glands and stroma after surgery; c — decreased expression of PR in the stroma and glands before surgery; d — low content of PR in the stroma of the uterine mucosa after surgery. Immunohistochemical reaction,  $\times 200$ .

**Таблица 2.** Уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам у пациенток с доброкачественными опухолями яичников через 6—12 мес после оперативного вмешательства**Table 2.** The expression level of steroid hormone receptors in patients with benign ovarian tumors 6-12 months after surgery

Вид рецепторов и локализация	1-я группа (n=77) (1)	2-я группа (n=52) (2)	Значения в популяции (3)	Статистическая значимость (p)
ER в железах	77,9±22,4 (66—115)	75,2±10,5 (42—99)	75,5±7,7 (59—90)	$p_{1-2}=0,071$ $p_{1-3}=0,134$ $p_{2-3}=0,890$
ER в строме	97,7±19,0 (66—131)	86,2±14,0 (60—123)	92,5±11,6 (71—112)	$p_{1-2}=0,001^*$ $p_{1-3}=0,056$ $p_{2-3}=0,036^*$
PR в железах	30,4±8,0 (17—46)	29,5±7,8 (17—44)	32,7±8,5 (18—49)	$p_{1-2}=0,602$ $p_{1-3}=0,231$ $p_{2-3}=0,109$
PR в строме	217,1±21,8 (184—265)	209,7±23,6 (177—252)	238,1±12,1 (220—266)	$p_{1-2}=0,127$ $p_{1-3}=0,006^*$ $p_{2-3}=0,001^*$

**Рис. 3.** Пиноподии в эндометрии у пациенток со зрелыми тератомами яичников.

а — развитые пиноподии (80—90%) на поверхности эпителия до операции; б — развивающиеся (25—35%) и развитые (40—50%) пиноподии на поверхности апикальной мембраны через 6—12 мес после операции. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

**Fig. 3.** Pinopodes in the endometrium of patients with mature ovarian teratomas.

a — developed pinopodia (80-90%) on the surface of the epithelium before surgery; b — 6-12 months after the operation, developing (25—35%) and developed (40-50%) pinopodes are registered on the surface of apical membrane. H&E staining,  $\times 400$ .

ях (9; 17,3%) зарегистрировано снижение экспрессии PR в строме (229,6±16,4), однако различия статистически не достоверны (см. табл. 1).

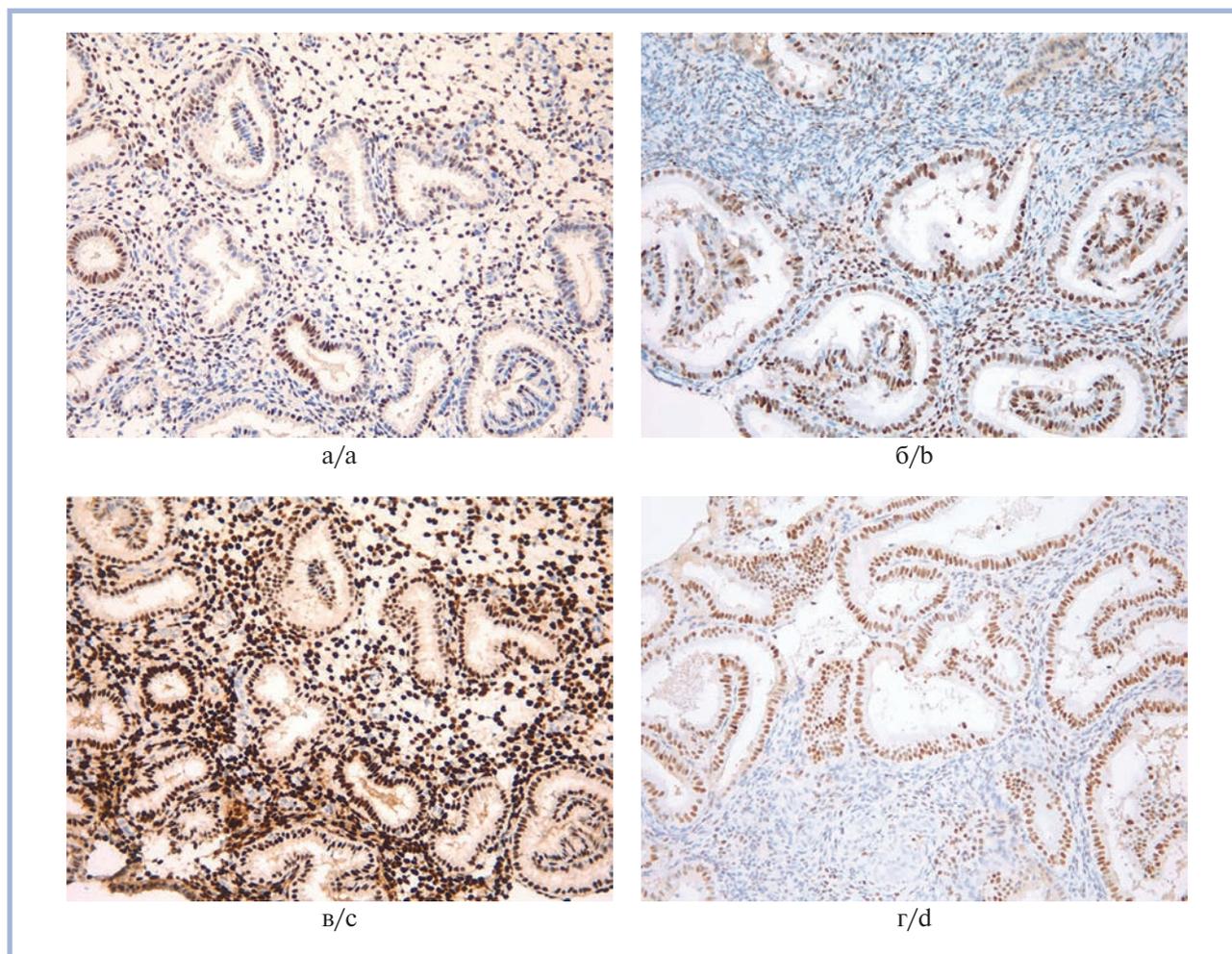
При динамическом наблюдении через 6—12 мес после лапароскопической операции выявлено нарушение рецептивных свойств эндометрия у большинства (32; 61,5%) пациенток. В биопсийных образцах обнаружено отставание от стадии менструального цикла, у 22 (42,3%) пациенток эндометрий находился в ранней стадии фазы секреции, у 10 (19,2%) — в поздней стадии фазы пролиферации и лишь у 20 (38,5%) совпадал с серединой второй фазы цикла.

Морфометрическая характеристика слизистой оболочки матки указывает на увеличение процентного содержания незрелых пиноподий. У 26 (50%) наблюдаемых выросты апикальной мембраны определены как развивающиеся умеренные и немногочисленные, у 19 (36,5%) — как обильные, занимающие 60—70% поверхностного эпителия. Отсутствие пиноподий зафиксировано у 7 (13,5%) обследуемых.

При оценке степени экспрессии рецепторов к стероидным гормонам отмечено снижение ER в строме эндометрия у 29 (55,8%) пациенток, в железах показатели сохранились на том же уровне (рис. 4). Секретия PR нарушена как в стромальных, так и железистых клетках у 25 (48,1%) обследуемых, статистически значимым оказалось уменьшение в строме (см. табл. 2).

## Обсуждение

Доброкачественные опухоли яичников эпителиально-го генеза ведут к нарушению морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия еще до операции. Проведенный анализ определил снижение уровня PR в железистых и стромальных клетках в средней стадии фазы секреции менструального цикла. Вероятно, полученные результаты обусловлены длительностью персистенции новообразования, сопровождающейся токсическим влиянием веществ в составе опухолевого микроокружения, и пара-



**Рис. 4.** Иммуногистохимическое исследование с антителами к эстрогеновым (ER) и прогестероновым (PR) рецепторам у пациенток со зрелыми тератомами яичников.

а — нормальная экспрессия ER в железистом и стромальном компонентах эндометрия до операции; б — снижение уровня ER в строме после операции; в — нормальная экспрессия PR в железистом и стромальном компонентах эндометрия до операции; г — снижение уровня PR в железах и строме слизистой оболочки матки после операции. Иммуногистохимическая реакция,  $\times 200$ .

**Fig. 4.** Immunohistochemical study with antibodies to estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in patients with mature ovarian teratomas.

а — normal expression of ER in the glandular and stromal components of endometrium before surgery; б — increased expression of ER in stroma after surgery; в — normal expression of PR in the stroma and glands before surgery; г — decrease in the level of PR in the glands and stroma of the uterine mucosa after surgery. Immunohistochemical reaction,  $\times 200$ .

портальной локализацией опухоли, приводящей к ишемии здоровой овариальной паренхимы и, как следствие, к недостаточности гемодинамики, что нарушает процессы фолликулогенеза и стероидогенеза и отражается на состоянии слизистой оболочки матки [28]. Изучаемые показатели пациенток со зрелыми тератомами на дооперационном этапе соответствовали общепопуляционным значениям. В редких наблюдениях обнаружено снижение динамики формирования PR, все обследуемые относятся к старшему репродуктивному возрасту (более 35 лет) с внутриматочными вмешательствами в анамнезе по поводу патологии эндометрия и неразвивающейся беременности.

Отмечена тенденция к улучшению рецептивных свойств у наблюдаемых с эпителиальными опухолями яичников в послеоперационном периоде. Через 6—12 мес после хирургического лечения в строме сохраняется сниженная секреция PR, в железах установлено восстановление экспрес-

сии. При зрелых тератомах выявлены более стойкие нарушения состоятельности эндометрия, при динамическом мониторинге показатели оставались сниженными. Оперативное вмешательство привело к сокращению количества ER в стромальном компоненте, PR в строме и железах слизистой оболочки матки. Учитывая вышесказанное, целесообразно продолжить динамическое наблюдение для определения сроков регенерации рецептивности эндометрия.

Выявлено негативное влияние доброкачественных эпителиальных опухолей яичников на образование пиноподий и постепенное восстановление способности поверхностного эпителия к их формированию после операции, что подтверждает эффективность проведенного лечения. В группе зрелых тератом обнаружены нарушения фертильных способностей эндометрия только в послеоперационном периоде, характеризующиеся снижением количества зрелых пиноподий, что свидетельствует о неполноценном окне им-

плантации. По-видимому, данные изменения объясняются наличием утолщенной фиброзной капсулы эпителиальной опухоли, которая служит более четкой визуализации границ новообразования с неизменной тканью яичника интраоперационно и минимальной редукции овариального пула, в то время как при герминогенных опухолях близкое расположение фолликулов к стенке опухоли из-за отсутствия капсулы и низкой пролиферативной активности способствует более высоким овариальным потерям во время цистэктомии и, как следствие, более выраженной дисфункции эндометриальной ткани [28].

## Заключение

Наличие доброкачественной опухоли яичников и непреднамеренное интраоперационное удаление здоровой

овариальной ткани приводят к опосредованным нарушениям морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Л.М. Михалева, А.А. Соломатина

Сбор и обработка материала — Е.А. Тумасян, А.Е. Бирюков, Н.А. Грачева, А.И. Гашимова

Статистическая обработка данных — Е.А. Тумасян

Написание текста — Е.А. Тумасян, А.Е. Бирюков, П.Д. Исмаилова

Редактирование — Л.М. Михалева, А.А. Соломатина

### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Westerman R., Kuhnt AK. Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reprod Biomed Soc Online*. 2021;1(14):66-74. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2021.09.002>
- Михалева Л.М., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.В., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е., Семенов П.А., Лагутина Е.В. Вклад хронического эндометрита в нарушении репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Гинекология*. 2021;23(1):102-106. Mikhaleva LM, Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LV, Silantjeva ES, Orekhov RE, Semenov PA, Lagutina EV. The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. *Ginekologiya*. 2021;23(1):102-106. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200671>
- Demirdag E, Guler I, Akdulum MFC, Sahin E, Erdem O, Erdem A, Erdem M. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4350-4356. <https://doi.org/10.1111/jog.15037>
- Cai H, Xie J, Shi J, Wang H. Efficacy of intrauterine insemination in women with endometrioma-associated subfertility: analysis using propensity score matching. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04342-y>
- Соломатина А.А., Хамзин И.З., Тюменцева М.Ю. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;4(22):45-51. Solomatina AA, Khamzin IZ, Tyumentseva MYu. Influence of modern methods of hemostasis on ovarian reserve during ovarian preservation operations. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;4(22):45-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-14005>
- Протасова А.Э., Цыпурдеева А.А., Цыпурдеева Н.Д., Солнцева И.А. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(4):71-82. Protasova AE, Tsyurdeeva AA, Tsyurdeeva ND, Solntseva IA. Principles of diagnosis of ovarian neoplasms — minimization of errors. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2019;68(4):71-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD68471-82>
- Chen YN, Ma F, Zhang Y, Chen L, Li CY, Gong SP. Ultrasound Features Improve Diagnostic Performance of Ovarian Cancer Predictors in Distinguishing Benign and Malignant Ovarian Tumors. *Curr Med Sci*. 2020;40(1):184-191. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2163-7>
- Икромова З.М. Соматический и гинекологический статус женщин репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. *Вестник Авиценны*. 2017;1:7-11. Ikromova ZM. Somatic and gynecological status of reproductive-age of women with benign Tumors and tumor-like formations of the ovaries. *Vestnik Avitsenny*. 2017;1:7-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-1-7-1>
- Adhikari L, Hassel LA. Ovary — WHO classification of female genital tumors. *Lyon: International Agency for Research on Cancer*. 2020;4(5):436.
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Абитова М.З., Михалева Л.М., Волкова С.В., Арютин Д.Г., Шустова В.Б. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему. *Гинекология*. 2020;22(5):44-49. Orazov MR, Khamoshina MB, Abitova MZ, Mikhaleva LM, Volkova SV, Aryutin DG, Shustova VB. Ovarian endometriosis associated infertility: A modern view to the problem. *Ginekologiya*. 2020;22(5):44-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200405>
- Orlando MS, Yao M, Chang OH, Shippey E, Bosko T, Cadish L, Falcone T, Kho RM. Perioperative outcomes in a nationwide sample of patients undergoing surgical treatment of ovarian endometriomas. *Fertil Steril*. 2022;117(2):444-453. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.10.008>
- Grigore M, Murarasu M, Himiniuc LM, Toma BF, Duma O, Popovici R. Large ovarian tumors in adolescents, a systematic review of reported cases, diagnostic findings and surgical management. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021;60(4):602-608. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.05.005>
- Llarena N, Flyckt R, Falcone T. Fertility Preservation in Women with Endometriosis Reproductive Health. *Clinical Medicine Insights. Reproductive Health*. 2019;13:1-8. <https://doi.org/10.1177/1179558119873386>
- Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, Nelson SM, Izhaki I. Endometrioma surgery — a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):33-51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.102>
- Михалева Л.М., Соломатина А.А., Хованская Т.Н., Чабиева Л.Б., Грачева Н.А., Чиграй Л.В., Михалев С.А. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у па-

- циенток с эндометриозом яичников. *Проблемы репродукции*. 2020;26(3):68-75.  
Mikhaleva LM, Solomatina AA, Khovanskaya TN, Chabieva LB, Gracheva NA, Chigray LV, Mikhalev SA. Morphological and functional state of the endometrium and its receptivity in patients with ovarian endometriosis. *Problemy reproduktivii*. 2020;26(3):68-75. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/repro20202603168>
16. Szwarc MM, Hai L, Gibbons WE, Mo Q, Lanz RB, DeMayo FJ, Lydon JP. Early growth response 1 transcriptionally primes the human endometrial stromal cell for decidualization. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019;189:283-290.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.01.021>
17. Махмудова Г.М., Кибанов М.В., Гохберг Я.А. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(1):12-25.  
Makhmudova GM, Kibanov MV, Gokhberg YaA. In search for an ideal marker of endometrial receptivity from histology to comprehensive molecular genetics-based approaches. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019;47(1):12-25. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-005>
18. Kliman HJ, Frankfurter D. Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. *Fertility and Sterility*. 2019;111(4):618-628.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.011>
19. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, Cutting R, Ong K, Sallam H, Li TC. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.  
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.011>
20. Dorostghoal M, Ghaffari HA, Marmazi F, Keikha N. Overexpression of Endometrial Estrogen Receptor-Alpha in The Window of Implantation in Women with Unexplained Infertility. *Int J Fertil Steril*. 2018;12(1):37-42.  
<https://doi.org/10.22074/ijfs.2018.5118>
21. Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1028-1032.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.039>
22. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018;80(3):11-18.  
Kogan EA, Paramonova NB, Kolotovkina AV, Burmenskaya OV. The morphological and molecular biological signs of impaired endometrial receptivity in infertility in women suffering from external genital endometriosis. *Arkhiv patologii*. 2018;80(3):11-18. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/patol201880311-18>
23. Quinn KE, Matson BC, Wetendorf M, Caron KM. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;501:110644.  
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110644>
24. D'Ippolito S, Nicuolo F, Papi M, Castellani R, Palmieri V, Masciullo V, Arena V, Tersigni C, Bernabei M, Pontecorvi A, Scambia G, Simone N. Expression of Pinopodes in the Endometrium from Recurrent Pregnancy Loss Women. Role of Thrombomodulin and Ezrin. *J Clin Med*. 2020;9(8):2634.  
<https://doi.org/10.3390/jcm9082634>
25. Karaođlan O, Kuyucu Y, Ürünsak IF, Gümürdülü D, Tap O. Morphological features of the secretory phase endometrium in women with unexplained infertility. *Ultrastruct Pathol*. 2021;45(3):243-256.  
<https://doi.org/10.1080/01913123.2021.1954117>
26. Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Jin L. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9577.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009577>
27. Shanthala S, Subramanya H. Immunohistochemical Study of Hormonal Receptors in Endometrium of Women with Dysfunctional Uterine Bleeding: A Two Year Experience of a Tertiary Care Center. *Archives of Medicine*. 2018;10(6):1-8.  
<https://doi.org/10.21767/1989-5216.1000289>
28. Нейштатт Э.Л., Ожиганова И.Н. *Опухоли яичника*. СПб: Фолиант; 2017.  
Neishtadt EL, Ozhiganova IN. *Tumors of the ovary*. SPb: Foliant; 2017. (In Russ.).

Поступила 31.03.2022

Received 31.03.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## Сопоставление заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов при сепсисе

© Б.А. МАГРУПОВ<sup>1, 2</sup>, В.Х. ШАРИПОВА<sup>2</sup>, В.У. УБАЙДУЛЛАЕВА<sup>1, 2</sup>, Т.А. ВЕРВЕКИНА<sup>1, 2</sup>, А.Х. АЛИМОВ<sup>2</sup>, Д.З. РАШИДОВ<sup>2</sup>, А.А. КАРИМОВ<sup>2</sup>, В.Е. КОЧЕТОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Республика Узбекистан;

<sup>2</sup>Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

При сепсисе умирает более трети больных, при этом непосредственные причины смерти могут оставаться неизвестными. Патолого-анатомическое вскрытие в значительной степени помогает их установить.

**Цель исследования.** Выявление расхождений заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов у пациентов с сепсисом, умерших в отделении хирургической реанимации.

**Материал и методы.** Изучено 107 наблюдений умерших больных сепсисом в 2020—2021 гг. в отделении хирургической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, из них у 60 (56%) были произведены аутопсии. Вскрытие выполняли в течение 24 ч после констатации смерти. Заключительный клинический и патолого-анатомический диагнозы сопоставляли в соответствии с Международной системой Гольдмана и Российской классификацией категорий расхождения диагнозов. Среди расхождений диагнозов выделяли также наблюдения с нераспознанными при жизни заболеваниями или их осложнениями, которые были впервые выявлены при вскрытии, и случаи их клинической гипердиагностики.

**Результаты.** В результате вскрытия у 3 (5%) умерших обнаружено расхождение диагнозов I класса и у 14 (23%) — II класса по Международной системе Гольдмана. При жизни не были распознаны заболевания или их осложнения в 17 (28%) наблюдениях, в основном острый инфаркт миокарда 2-го типа (3 случая) и абсцессы печени (3 случая).

**Заключение.** Патолого-анатомическое вскрытие является современным и важным диагностическим инструментом, который может уточнить причины смерти.

**Ключевые слова:** аутопсия, сепсис, расхождение диагнозов.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Магруппов Б.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8795-0724>

Шарипова В.Х. — e-mail: visolat\_78@mail.ru

Убайдуллаева В.У. — e-mail: vlada\_1971@bk.ru

Вервекина Т.А. — e-mail: tatyana-vervekina@mail.ru

Алимов А.Х. — e-mail: azamat.kh.alimov@gmail.ru

Рашидов Д.З. — e-mail: rashdav1992@gmail.com

Каримов А.А. — e-mail: karimov23akmal@gmail.com

Кочетов В.Е. — e-mail: jhuroz@gmail.com

**Автор, ответственный за переписку:** Магруппов Б.А. — e-mail: bokhodir@mai.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Магруппов Б.А., Шарипова В.Х., Убайдуллаева В.У., Вервекина Т.А., Алимов А.Х., Рашидов Д.З., Каримов А.А., Кочетов В.Е. Сопоставление заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов при сепсисе. *Архив патологии*. 2022;84(4):38–44. <https://doi.org/10.17116/patol20228404138>

## Comparison of the final clinical and autopsy detected diagnoses in sepsis

© B.A. MAGRUPOV<sup>1, 2</sup>, V.KH. SHARIPOVA<sup>2</sup>, V.U. UBAYDULLAEVA<sup>1, 2</sup>, T.A. VERVEKINA<sup>1, 2</sup>, A.KH. ALIMOV<sup>2</sup>, D.Z. RASHIDOV<sup>2</sup>, A.A. KARIMOV<sup>2</sup>, V.E. KOCHETOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

<sup>2</sup>Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### ABSTRACT

With sepsis, more than a third of patients die, while the immediate causes of death may remain unknown. Autopsy largely helps to establish them.

**Objective.** Identification of discrepancies in the final clinical and autopsy detected diagnoses in patients with sepsis who died in the surgical intensive care unit.

**Material and methods.** 107 cases of patients with sepsis who died in the Department of Surgical Resuscitation of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care in 2020-2021 were studied. Autopsy was performed in 60 (56%) of the deceased. The autopsy was performed within 24 hours after the death was pronounced. The final clinical and pathoanatomic diagnoses were compared in accordance with the International Goldman System and the Russian Classification of categories of diagnosis discrepancies.

**Results.** As a result of autopsies, 3 (5%) of the deceased had a discrepancy in the diagnoses of class I and 14 (23%) — class II according to the International Goldman System. During his lifetime, diseases or their complications were not recognized in 17 (28%) cases, mainly acute myocardial infarction of type 2 (3 cases) and liver abscesses (3 cases).

**Conclusion.** A pathoanatomic autopsy is a modern and important diagnostic tool that can clarify the causes of death.

**Keywords:** *autopsy, sepsis, discrepancy of diagnoses.*

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Magrupov B.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8795-0724>

Sharipova V.Kh. — e-mail: visolat\_78@mail.ru

Ubaydulladeva V.U. — e-mail: vlada\_1971@bk.ru

Vervekina T.A. — e-mail: tatyana-vervekina@mail.ru

Alimov A.Kh. — e-mail: azamat.kh.alimov@gmail.ru

Rashidov D.Z. — e-mail: rashdav1992@gmail.com

Karimov A.A. — e-mail: karimov23akmal@gmail.com

Kochetov V.E. — e-mail: jhuroz@gmail.com

**Corresponding author:** Magrupov B.A. — e-mail: bokhodir@mai.ru

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Magrupov BA, Sharipova VKh, Ubaydullaeva VU, Vervekina TA, Alimov AKh, Rashidov DZ, Karimov AA, Kochetov VE. Comparison of the final clinical and autopsy detected diagnoses in sepsis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2022;84(4):38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404138>

Сепсис — это опасное для жизни состояние, которое возникает, когда в ответ на инфекцию макроорганизм сам повреждает собственные ткани и органы. Сепсис является опасной для жизни дисфункцией органов, развившейся вследствие дисрегуляторной реакции макроорганизма на инфекцию [1, 2]. Заболевание по-прежнему представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, причем частота его растет [3]. Летальный исход наступает у одной трети больных сепсисом [4], однако исследований, особенно клинико-морфологических, посвященных изучению конкретных непосредственных причин смерти таких пациентов, недостаточно.

Вскрытие, являясь наиболее объективным диагностическим методом [5], остается надежным инструментом для определения причин смерти тяжелобольных пациентов. Оно также играет образовательную роль, поскольку исследования показывают, что аутопсия незаменима для решения клинических проблем [6], а большинство студентов медицинских вузов отмечают важность вскрытий при обучении [7]. Однако количество вскрытий в последние десятилетия снижается [8, 9], происходит это, вероятно, не только из-за опасения врачей-клиницистов, что выявятся возможные ошибки, но и из-за представления о том, что современные медицинские диагностические технологии уменьшают дополнительную ценность вскрытия [5].

Тем не менее ряд исследований продемонстрировали, что расхождения заключительных клинических и патологических диагнозов I класса по Международной системе (критериям) Гольдмана (наиболее существенные) у пациентов, умерших в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), составляют 3–16% [10–14].

Расхождения диагнозов I класса по системе Гольдмана — это диагностические ошибки, которые могли повлиять на выживание больного, причем верный клинический диагноз, возможно, потребовал бы коррекции лечения. Такие расхождения относительно близки, но не тождественны III категории по классификации, принятой в Российской Федерации, однако по системе Гольдмана учитываются несовпадения диагнозов не только по основным, но и по ко-

морбидным заболеваниям, а также их осложнениям. Поэтому Российская и Международная системы квалификации расхождений диагнозов несопоставимы.

Расхождения диагнозов II класса по системе Гольдмана — это диагностические ошибки, когда правильный диагноз, вероятнее всего, не повлиял бы на лечение и выживание больного (или эффективная терапия не была доступна, или состояние здоровья пациентов не позволяло получать соответствующее лечение). Они относительно близки расхождениям диагнозов II категории по классификации, принятой в Российской Федерации, но также включают несовпадения по всем рубрикам диагноза, кроме сопутствующих заболеваний [14–16].

У умерших от инфекционных заболеваний установленной этиологии, осложнившихся развитием сепсиса, при вскрытии среди всех расхождений диагнозов две трети составляют несоответствия I класса по системе Гольдмана [13]. Определение непосредственной причины смерти пациентов с сепсисом может повысить качество оказания медицинской помощи и, возможно, выделить категории пациентов, у которых она оказалась неэффективна. В доступной литературе мы встретили лишь единичные работы, посвященные анализу результатов аутопсий умерших в ОРИТ больных сепсисом.

Цель исследования — определение частоты и особенностей расхождений заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов у умерших больных с сепсисом в отделении хирургической реанимации.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное сопоставление заключительных клинических и патолого-анатомических диагнозов у умерших больных с сепсисом и септическим шоком в 2020–2021 гг. в отделении хирургической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи на 760 коек с ОРИТ (80 коек), осуществляющего 54 000 ежегодных госпитализаций.

Пациенты, поступившие в ОРИТ с направительным клиническим диагнозом «сепсис», были включены в про-

спективно зарегистрированную базу данных. В исследование были включены все пациенты ОРИТ с клиническим диагнозом «сепсис», умершие в 2020—2021 гг. Поступление в ОРИТ с диагнозом «сепсис» определялось как любая госпитализация в это отделение с клиническим диагнозом инфекционной патологии и нарушением функции хотя бы одного органа, согласно критериям Surviving Sepsis Campaign 2012 г. [17]. При диагностике сепсиса в соответствии с 3-м международным консенсусом определений сепсиса и септического шока (консенсус Sepsis-3, 2016) использовали шкалу SOFA [1, 18]. Септический шок в соответствии с консенсусом Sepsis-3 диагностировали как сепсис с нарушением гемодинамики, требовавшим соответствующей вазопрессорной терапии [1]. Патолого-анатомическое вскрытие умерших, как правило, проводили после получения согласия их родственников.

У всех умерших регистрировали пол, возраст, количество проведенных в ОРИТ койко-дней, источник сепсиса, коморбидные заболевания (например, цирроз печени), осложнения основного и коморбидных заболеваний (например, сердечная недостаточность IV класса по NYHA, хроническая рестриктивная или обструктивная дыхательная недостаточность с функциональным нарушением). Использовали также шкалу APACHE II. Острую почечную недостаточность определяли при превышении уровня креатинина 175 ммоль/л, наличие комы при поступлении — по шкале Глазго (значение 8 баллов и менее без седативного эффекта).

Заключительные клинические диагнозы и посмертные эпикризы были изучены на основании анализа записей в историях болезни. Собранные данные включали пол умерших, возраст, наличие ранее существовавших заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, и информацию об источнике сепсиса — первичном септическом очаге. Заключительные клинические диагнозы с выделением первоначальной и непосредственной причины смерти были сформулированы специалистами по реанимации и интенсивной терапии.

Патолого-анатомическое вскрытие производили, как правило, в течение 24 ч после смерти. Перед вскрытием врач-патологоанатом обязательно изучал историю болезни, после вскрытия оформлял клинико-анатомический эпикриз и формулировал патолого-анатомический диагноз на основании макроскопического и микроскопического исследований.

При сопоставлении заключительных клинического и патолого-анатомического диагнозов выявляли их расхождения, которые разделяли на две группы: первую — при впервые выявленных во время вскрытия и не диагностированных при жизни заболеваниях или их осложнениях, вторую — при прижизненной гипердиагностике заболеваний или их осложнений. С целью сопоставления полученных данных с аналогичными зарубежными публикациями квалифицировали расхождения диагнозов по I и II классам в соответствии с системой Гольдмана [14]. Также условно, так как учитывали и нераспознанные заболевания, и их осложнения, соотносили эти расхождения с II и III категориями по классификации, принятой в Российской Федерации [16].

Статистические данные представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение», а категориальные переменные — как числа и проценты. Анализ статистических данных выполнен с использованием стандартного пакета Microsoft Excel.

## Результаты

В 2020—2021 гг. в отделении хирургической реанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи умерли 107 больных с сепсисом, из них вскрытие выполнено у 60 (56%). Характеристика умерших пациентов представлена в табл. 1. Из 107 больных 66,4% составляли мужчины, 56% были старше 65 лет (средний возраст составил  $61 \pm 14$  лет), средний балл по шкале APACHE II при поступлении —  $25 \pm 7$ , в конце пребывания —  $38 \pm 6$ . При поступлении состояние всех больных было средней тяжести или тяжелым, 64 (59,8%) поступили непосредственно в ОРИТ, 87 (81,3%) имели тяжелые коморбидные заболевания, в частности у 9 (8,4%) были злокачественные новообразования. Умершие больные, которым произведено патолого-анатомическое вскрытие, статистически значимо не отличались по полу, возрасту, коморбидным заболеваниям от тех, у которых вскрытие не производилось. Основным источником сепсиса у 80 умерших была брюшная полость (74,8%), на втором месте — легкие (17,8%), на третьем месте — мочевыделительная система (3,7%). У 0,9% пациентов не удалось определить точный источник инфекционного процесса.

В заключительном клиническом диагнозе самой частой непосредственной причиной смерти (71%) у больных с сепсисом был септический шок с синдромом полиорганной недостаточности. Еще у 5,6% при жизни диагностировали острую постгеморрагическую анемию или тромбоэмболию легочной артерии (см. табл. 1).

В табл. 2 представлена характеристика расхождений между заключительными клиническими и патолого-анатомическими диагнозами. Из 60 вскрытий в 17 (28%) случаях выявлены не диагностированные при жизни заболевания и их осложнения, чаще всего инфаркт миокарда 2-го типа ( $n=3$ ) и абсцессы печени ( $n=3$ ). Еще у 3 умерших во время вскрытия обнаружены различные новообразования, которые не были клинически диагностированы (рак легкого, гистиоцитоз и лейомиома двенадцатиперстной кишки). У одного пациента было не распознано при жизни смертельное кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, еще у одного — перфорация язвы двенадцатиперстной кишки с развитием перитонита. В клинике также не были верифицированы (по 1 наблюдению) пневмония, туберкулез, тромбоэмболия легочной артерии и некоторые другие заболевания или их осложнения.

В 3 (5%) наблюдениях расхождения диагнозов квалифицированы как расхождения I класса (по системе Гольдмана) или III категории по Российской классификации (не были установлены основные заболевания), это означает, что верный клинический диагноз изменил бы тактику лечения и, возможно, позволил бы избежать летального исхода. К таким наблюдениям отнесли не диагностированные при жизни пневмонию в качестве основного заболевания (1 случай), язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки (2 случая, из них в одном пропущено кровотечение и развитие острой постгеморрагической анемии, в другом — перфорация и развитие перитонита).

У 14 (23%) умерших установлено расхождение диагнозов II класса по системе Гольдмана (близки, но не тождественны II категории по Российской классификации, при этом не были распознаны как основные заболевания, так и осложнения разных заболеваний). Это означает, что расхождение диагнозов, наиболее вероятно, не повлияло на тактику лечения и неблагоприятный исход заболевания. К ним отнесли

Таблица 1. Характеристика изученных наблюдений

Table 1. Characteristics of the studied observations

Показатель	Всего (n=107)	Произведено вскрытие (n=60)	Вскрытие не производилось (n=47)	p
Мужчины	65 (60,7%)	37 (61,7%)	28 (59,6%)	>0,05
Женщины	42 (39,3%)	23 (38,3%)	19 (40,4%)	>0,05
Возраст, годы:				
44 и моложе	20 (19,6%)	9 (15,0%)	11 (23,4%)	>0,05
45—54	14 (12,2%)	8 (13,3%)	6 (12,8%)	>0,05
55—64	21 (16,8%)	17 (28,4%)	4 (8,5%)	>0,05
65—74	31 (30,8%)	18 (30,0%)	13 (27,65%)	>0,05
75 и старше	21 (20,6%)	8 (13,3%)	13 (27,65%)	>0,05
Масса тела, кг	74,6±18,2	76,7±17,6	73,7±15,9	>0,05
Количество койко-дней	8,8±7,1	7,5±5,9	10,5±8,5	>0,05
Количество койко-дней в ОРИТ	7,7±6,7	6,5±5,5	9,4±8,1	>0,05
Прогностическая оценка				
Показатели шкалы qSOFA, баллы	2±1	1±0,8	2±0,8	>0,05
Показатели шкалы APACHE II при поступлении, баллы	25±7	24±6	26±8	>0,05
Показатели шкалы APACHE II в конце пребывания, баллы	38±6	38±6	39±7	>0,05
Тяжелые коморбидные заболевания*	107 (100%)	60 (100%)	47 (100%)	
Острая почечная недостаточность**	25 (23,4%)	18 (30%)	7 (14,9%)	
Кома при поступлении***	63 (58,9%)	37 (61,6%)	26 (55,3%)	
Ацидоз при поступлении (pH <7,25)	32 (29,9%)	23 (38,3%)	9 (19,1%)	
Лейкоцитоз (более 20/мм <sup>3</sup> )	11 (10,3%)	5 (8,3%)	6 (12,8%)	
Злокачественное новообразование	9 (8,4%)	6 (10%)	3 (6,4%)	
Источник сепсиса				
Брюшная полость	80 (74,8%)	53 (88,3%)	27 (57,4%)	
Легкие	19 (17,8%)	4 (6,7%)	15 (31,9%)	
Мочевыделительная система	4 (3,7%)	2 (3,3%)	2 (4,3%)	
Кожа	2 (1,9%)	—	2 (4,3%)	
Средостение	1 (0,9%)	1 (1,7%)	—	
Источник неизвестен	1 (0,9%)	—	1 (2,1%)	
Непосредственные причины смерти по заключительному клиническому диагнозу				
Септический шок с синдромом полиорганной недостаточности	76 (71%)	50 (83,3%)	26 (55,3%)	
Травматический шок	7 (6,5%)	—	7 (14,9%)	
Тромбоэмболия легочной артерии	6 (5,6%)	4 (6,7%)	2 (4,3%)	
Острая постгеморрагическая анемия	6 (5,6%)	3 (5,0%)	3 (6,4%)	
Острый респираторный дистресс-синдром взрослых	5 (4,7%)	4 (6,7%)	1 (2,1%)	
Острый инфаркт миокарда 2-го типа	4 (3,7%)	2 (3,3%)	2 (4,3%)	
Кардиогенный шок (в том числе при остром инфаркте миокарда)	1 (0,9%)	—	1 (2,1%)	

Примечание. \* — цирроз печени, болезни системы кровообращения, органов дыхания и другие с сердечной недостаточностью IV класса по NYHA, хронической рестриктивной или обструктивной дыхательной недостаточностью, иммуносупрессией и т.д.; \*\* — креатинин более 175 мкмоль/л; \*\*\* — шкала комы Глазго 8 баллов и менее без седации.

3 наблюдения с инфарктом миокарда 2-го типа, развившимся после оперативного вмешательства по поводу желчнокаменной болезни, 3 со злокачественными и доброкачественными новообразованиями, 2 с желчно-каменной болезнью и холедохолитиазом, 3 с абсцессом печени различной этиологии, 3 с туберкулезом, тромбоэмболией легочной артерии и тромбоэмболическим синдромом при ИБС.

В 6 (10%) наблюдениях диагностированные при жизни заболевания и их осложнения не были подтверждены на аутопсии (прижизненная гипердиагностика). Так, на вскрытии не подтвердились два клинических диагноза новообразований (рак головки поджелудочной железы и рак терминального отдела холедоха). Аутопсия у этих умерших выявила желчнокаменную болезнь с холедохолитиазом.

В остальных 4 случаях при жизни отмечена гипердиагностика пневмонии, цирроза печени, болезни Крона и тромбоэмболии легочной артерии.

Кроме того, следует отметить, что у 14 пациентов имелась неправильная конструкция заключительного клинического диагноза, например осложнения трактовались как основное заболевание, и наоборот. Это не имело принципиального значения для лечения пациента, но играет важную роль в понимании развития заболевания и танатогенеза.

## Обсуждение

Настоящее исследование направлено на определение точности клинических диагнозов и выявление их расхождений.

**Таблица 2.** Расхождения заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов (заболевания или их осложнения)**Table 2.** Discrepancies between the final clinical and pathoanatomic diagnoses (diseases or their complications)

Заболевания или их осложнения	Впервые выявлены на вскрытии (не диагностированы при жизни)	Не подтверждены при вскрытии (прижизненная гипердиагностика)
Инфаркт миокарда 2-го типа	3	—
Пневмония	1*	1
Злокачественные и доброкачественные новообразования	3	2
Желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз	2	—
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (с кровотечением или перфорацией)	2*	—
Цирроз печени	—	1
Болезнь Крона	—	1
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1
Туберкулез	1	—
Тромбоэмболический синдром при ИБС	1	—
Абсцессы печени	3	—
Всего	17	6

*Примечание.* \* — наблюдения отнесены к I классу расхождения диагнозов по Международной системе Гольдмана (или III категории по Российской классификации).

дений с результатами патолого-анатомического вскрытия (особенно расхождений I класса по Международной системе Гольдмана или III категории по Российской классификации) у пациентов с сепсисом и септическим шоком, умерших в ОРИТ. Частота вскрытий в этой группе умерших составила 56% (60 из 107), и в 17 (28%) наблюдениях на вскрытии были выявлены не диагностированные при жизни заболевания или их осложнения. В 3 (5%) случаях было установлено расхождение диагнозов I класса по Международной системе Гольдмана или III категории по Российской классификации. Это означает, что у таких больных неверная тактика лечения, наиболее вероятно, привела к летальному исходу. У 14 (23%) умерших было констатировано расхождение диагнозов II класса по системе Гольдмана, когда даже верный клинический диагноз, скорее всего, не позволил бы избежать летального исхода.

Анализ литературы показывает, что проведенное исследование — одно из первых, посвященных результатам аутопсии умерших в ОРИТ хирургических пациентов с сепсисом. Лишь одна работа [19] ранее посвящена сопоставлению заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов у больных сепсисом, умерших в ОРИТ в ранние сроки.

Показатель частоты аутопсий, равный 56%, намного выше, чем глобальный уровень и частота проведения вскрытий в Узбекистане. Исследование, проведенное A. Combes и соавт. [12], показало, что частота вскрытий составила 53% у 315 умерших в отделении интенсивной терапии (терапевтической и хирургической реанимации), и констатировало ошибки клинических диагнозов, соответствующие I классу по системе Гольдмана, у 10% пациентов.

Проведенное исследование выявило расхождения диагнозов I класса по системе Гольдмана (III категории по Российской классификации) только у 5% умерших. Это соответствует среднему диапазону значений (3—16%), о которых сообщалось в других исследованиях по изучению результатов вскрытий у умерших в ОРИТ. Такой уровень расхождений диагнозов согласуется с выводами T. Silfvast и соавт. [13], показавших, что 62% диагностических ошибок I класса по системе Гольдмана выявляют у пациентов

с инфекционной патологией. В систематическом обзоре результатов вскрытий умерших в ОРИТ по материалам 5000 аутопсий расхождения диагнозов I класса по системе Гольдмана обнаружены в 8% [20]. Наиболее важными с клинической точки зрения являются впервые выявленные при вскрытии и не диагностированные при жизни заболевания или их осложнения, поскольку своевременная диагностика изменила бы тактику лечения и, возможно, повлияла бы на выживаемость больных. Несмотря на существенный прогресс диагностических методов в медицине за последние годы, частота таких расхождений заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов остается неизменной и находится на уровне 10% [14, 21].

Сепсис, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, становится все более частой причиной смерти, а анатомическая локализация септического очага иногда определяется только при вскрытии [7]. В нашем исследовании только в одном наблюдении, в котором не было проведено вскрытие, источник сепсиса установлен не был. Это, по-видимому, было связано в первую очередь с тем, что проанализированы данные умерших в отделении хирургической реанимации, которым были произведены оперативные вмешательства и, следовательно, существовала возможность выявления источника инфекционного процесса. Однако, как показал анализ историй болезни, в 14 наблюдениях имела место неверная трактовка развития заболевания, в результате чего были допущены ошибки в конструкции заключительного клинического диагноза.

В проведенном исследовании выявлено 17 (28%) наблюдений, когда на вскрытии были обнаружены не диагностированные при жизни заболевания или их осложнения, включая острый инфаркт миокарда 2-го типа, пневмонию, рак и язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки с кровотечением или перфорацией. Эти данные соответствуют другим исследованиям расхождений диагнозов у умерших в ОРИТ [10, 12], а также результатам, касающимся умерших в стационарах в целом, а не только в ОРИТ [22]. В 14 наблюдениях выявленные расхождения диагнозов были отнесены ко II классу по системе Гольдмана. Это означа-

ет, что своевременная и точная прижизненная диагностика, вероятно, не изменила бы терапию у этих пациентов и не позволила бы избежать летального исхода. В изученную группу умерших вошли пациенты в том числе с септическим шоком, что нередко затрудняло диагностику и терапию из-за тяжести состояния больных. Хотя диагностика некоторых смертельных осложнений (например, острого инфаркта миокарда 2-го типа и тромбоэмболии легочной артерии) повсеместно улучшается.

Острый инфаркт миокарда 2-го типа, не диагностированный при жизни, был выявлен на аутопсии у 3 пациентов с сепсисом. Диагностика инфаркта миокарда у пациентов с сепсисом может быть существенно затруднена, и в литературе описаны подобные диагностические ошибки [23].

Ранее проведенные исследования [24] показали, что по мере увеличения процента вскрытий частота расхождений диагнозов снижается, это свидетельствует в том числе и об образовательной ценности вскрытия. В Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи, который представляют авторы данного исследования, врач-реаниматолог, наблюдавший умершего пациента в ОРИТ, обязательно присутствует на вскрытии и вместе с оперировавшим хирургом обсуждает результаты с врачом-патологоанатомом. Это дает возможность оперативно провести клинко-морфологический анализ и учиться друг у друга. Действительно, предыдущие исследования демонстрируют важность присутствия на вскрытии врачей-клиницистов, например для развития дедуктивного мышления и лучшего понимания роли коморбидных заболеваний у пациентов [25, 26].

Наше исследование имеет несколько особенностей. Были изучены умершие хирургические больные с сепсисом, количество их невелико, а вскрытие произведено только

у 56% из них. Это ограничило возможности анализа и могло внести системную ошибку. Однако группа наблюдений с произведенным вскрытием сопоставима с группой, когда вскрытие не выполнялось. Кроме того, исследование проведено ретроспективно. Тем не менее, учитывая недостаток опубликованных материалов по этому вопросу, наше исследование дает ценную информацию о значении вскрытия у умерших с сепсисом в отделении хирургической реанимации и, возможно, послужит стимулом для более широкого изучения данного вопроса.

В заключение следует отметить, что, несмотря на технический прогресс и оснащение ОРИТ самым современным оборудованием, у пациентов с сепсисом, умерших в отделении хирургической реанимации, при вскрытии выявляются расхождения заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов. У 5% умерших своевременная и точная прижизненная диагностика могла бы привести к изменению тактики лечения и снизила бы риск летального исхода, что подчеркивает важность проведения вскрытия для лечения пациентов и лучшего понимания патологической анатомии больных с сепсисом.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Б.А. Магруппов  
Сбор и обработка материала — Т.А. Вервекина, А.Х. Алимов, Д.З. Рашидов, А.А. Каримов, В.Е. Кочетов  
Анализ клинических и патолого-анатомических данных — В.Х. Шарипова, В.У. Убайдуллаева  
Написание текста — Б.А. Магруппов  
Редактирование — В.У. Убайдуллаева, Б.А. Магруппов

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Anane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса. *Архив патологии*. 2016;78(6):3-8. Mishnev OD, Grinberg LM, Zairatyants OV. Actual problems of the pathology of sepsis: 25 years in search of a consensus. *Arkhiv patologii*. 2016;78(6):3-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20167863-8>
- SepNet Critical Care Trials G. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multi-centre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1980-1989. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4504-3>
- Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, Chiche JD, Cariou A, Mira JP, Pène F. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0058-8>
- Goldman L. Autopsy 2018: still necessary, even if occasionally not sufficient. *Circulation*. 2018;137(25):2686-2688. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.033236>
- Sanchez H, Ursell P. Use of autopsy cases for integrating and applying the first two years of medical education. *Acad Med*. 2001;76(5):530-531. <https://doi.org/10.1097/00001888-200105000-00067>
- Benbow EW. Medical students' views on necropsies. *J Clin Pathol*. 1990;43(12):969-976. <https://doi.org/10.1136/jcp.43.12.969>
- Chariot P, Witt K, Pautot V, Porcher R, Thomas G, Zafrani ES, Lemaire F. Declining autopsy rate in a French hospital: physician's attitudes to the autopsy and use of autopsy material in research publications. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(5):739-745. <https://doi.org/10.5858/2000-124-0739-dariaf>
- Паклина О.В., Хавкина Е.Ю., Кравченко Э.В. Клинико-анатомический анализ летальных исходов на современном этапе. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2013;4(147):106-113. Paklina OV, Khavkina EYu, Kravchenko EV. Clinico-anatomical analysis of fatal outcome today. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy*. 2013;4(147):106-113. [https://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/20014/1/Paklina\\_Klinik\\_13.pdf](https://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/20014/1/Paklina_Klinik_13.pdf)
- Tejerina E, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Maria Rodriguez-Barbero J, Gordo F, Frutos-Vivar F, et al. Clinical diagnoses and autopsy findings: discrepancies in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(3):842-846. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318236f64f>

11. Tejerina EE, Padilla R, Abril E, Frutos-Vivar F, Ballen A, Rodriguez-Barbero JM, et al. Autopsy-detected diagnostic errors over time in the intensive care unit. *Hum Pathol*. 2018;76:85-90. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.02.025>
12. Combes A, Mokhtari M, Couvelard A, Trouillet JL, Baudot J, Henin D, et al. Clinical and autopsy diagnoses in the intensive care unit: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):389-392. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.389>
13. Silfvast T, Takkunen O, Kolho E, Andersson LC, Rosenberg P. Characteristics of discrepancies between clinical and autopsy diagnoses in the intensive care unit: A 5-year review. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):321-324. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1576-z>
14. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med*. 1983;308(17):1000-1005. <https://doi.org/10.1056/nejm198304283081704>
15. Давыдовский И.В. Клинико-анатомические конференции, их место и значение в системе больничной работы. *Архив патологии*. 2015;77(1):4-8. Davydovsky IV. Clinical and anatomical conferences, their place and importance in the hospital work system. *Arkhiv patologii*. 2015;77(1):4-8. (In Russ.).
16. Забозлаев Ф.Г., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. и др. *Методические рекомендации по сопоставлению заключительного клинического и патологоанатомического/судебно-медицинского диагнозов. Возрастная группа: дети/взрослые*. МР 109. Минздрав России. 2019. Zabolzaev FG, Zayratyants OV, Kaktursky LV, et al. *Methodical guide to comparison of final clinical and pathoanatomical/medicolegal diagnoses. Age group: children/adults*. MR 109. Russian Ministry of Health. 2019. (In Russ.). [https://www.patolog.ru/sites/default/files/metod.rekom.\\_mz\\_rf\\_sopostavl.ds\\_\\_0.pdf](https://www.patolog.ru/sites/default/files/metod.rekom._mz_rf_sopostavl.ds__0.pdf)
17. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
18. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(4):4-11. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(4):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>
19. Driessen RGH, Latten BGH, Bergmans DCJJ, Hulsewe RPMG, Holtkamp JWM, van der Horst ICC, Kubat B, Schnabel RM. Clinical diagnoses vs. autopsy findings in early deceased septic patients in the intensive care: A retrospective cohort study. *Virchows Archiv*. 2021;478(6):1173-1178. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02984-5>
20. Winters B, Custer J, Galvagno SM Jr, Colantuoni E, Kapoor SG, Lee H, Goode V, Robinson K, Nakhasi A, Pronovost P, Newman-Toker D. Diagnostic errors in the intensive care unit: A systematic review of autopsy studies. *BMJ Qual Saf*. 2012;21(11):894-902. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2012-000803>
21. Goldman L. Diagnostic advances the value of the autopsy. 1912-1980. *Arch Pathol Lab Med*. 1984;108(6):501-505. <https://doi.org/10.1001/archinte.1984.00350160239056>
22. Kuijpers CC, Fronczek J, van de Goot FR, Niessen HW, van Diest PJ, Jiwa M. The value of autopsies in the era of high-tech medicine: discrepant findings persist. *J Clin Pathol*. 2014;67(6):512-519. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-202122>
23. Michaud K, Basso C, d'Amati G, Giordano C, Kholova I, Preston SD, et al. Diagnosis of myocardial infarction at autopsy: AECVP reappraisal in the light of the current clinical classification. *Virchows Arch*. 2020;476(2):179-194. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02662-1>
24. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: A systematic review. *JAMA*. 2003;289(21):2849-2856. <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.2849>
25. Hill RB, Anderson RE. The uses and value of autopsy in medical education as seen by pathology educators. *Acad Med*. 1991;66(2):97-100. <https://doi.org/10.1097/00001888-199102000-00011>
26. Galloway M. The role of the autopsy in medical education. *Hosp Med*. 1999;60(10):756-758.

Поступила 05.02.2022

Received 05.02.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## IgG4-связанная офтальмопатия

© С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВОК<sup>1,3</sup>, А.С. ТЕРТЫЧНЫЙ<sup>1</sup>, А.А. ТИМАКОВА<sup>2</sup>, Ю.И. ОСМАНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — хроническое воспалительно-фиброзирующее заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся наличием объемных поражений (которые могут клинически имитировать злокачественные опухоли), выраженного IgG4-положительного лимфоплазматического инфильтрата, повышением уровня IgG4 в сыворотке крови. Особой формой заболевания является IgG4-связанная офтальмопатия, требующая дифференциальной диагностики с воспалительной псевдоопухолью, лимфомой и гранулематозным полиангиитом. Представлено 7 клинических случаев IgG4-связанной офтальмопатии. Показано, что в тканях орбиты формируются фолликулоподобные структуры, имеющие строение лимфатического узла. Наряду с большим количеством клеток в воспалительном инфильтрате, экспрессирующих CD138, IgG и IgG4, присутствуют клетки CD8+ и CD68+. IgG4-связанная офтальмопатия — редкое проявление IgG4-C3. В ее морфогенезе участвуют не только IgG-положительные, IgG4-положительные и CD138-положительные плазматические клетки, которые являются диагностическими, особое место занимают CD8-положительные и CD68-положительные клетки, которые присутствуют в большом количестве в лимфогиоиститарном инфильтрате. Изучение популяции лимфоцитов может помочь в раскрытии патогенеза и морфогенеза этого малоизученного заболевания.

**Ключевые слова:** IgG4-связанное заболевание, IgG4-связанная офтальмопатия, аутоиммунные заболевания.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Раденска-Лоповок С.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Тертычный А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Тимакова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0269-4969>

Османов Ю.И. — <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>

**Автор, ответственный за переписку:** Раденска-Лоповок С.Г. — e-mail: radenska@mail.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Раденска-Лоповок С.Г., Тертычный А.С., Тимакова А.А., Османов Ю.И. IgG4-связанная офтальмопатия. *Архив патологии*. 2022;84(4):45–50. <https://doi.org/10.17116/patol20228404145>

## IgG4-related ophthalmopathy

© S.G. RADENSKA-LOPOVOK<sup>1,3</sup>, A.S. TERTYCHNYY<sup>1</sup>, A.A. TIMAKOVA<sup>2</sup>, YU.I. OSMANOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### ABSTRACT

IgG4-related disease is a chronic inflammatory fibrosing disease of unknown etiology, characterized by the presence of volumetric lesions that can clinically simulate malignant tumors, a pronounced IgG4-positive lymphoplasmacytic infiltrate, and an increase in the level of IgG4 in the blood serum. A special form of the disease is IgG4-related ophthalmopathy, which requires differential diagnosis with inflammatory pseudotumor, lymphoma and granulomatous polyangiitis. 7 clinical cases of IgG4-related ophthalmopathy are presented. It has been shown that follicle-like structures with the structure of a lymph node are formed in the tissues of the orbit. Along with a large number of cells in the inflammatory infiltrate expressing CD138, IgG and IgG4, there are CD8+ and CD68+ cells. IgG4-related ophthalmopathy is a rare manifestation of IgG4-related disease. Its morphogenesis involves not only IgG, IgG4 and CD138 positive plasma cells, which are diagnostic. CD8 and CD68- positive cells are involved too. They persisted in large quantity in the lymphohistiocytic infiltrate. The study of the lymphocyte population can help in revealing the pathogenesis and morphogenesis of this rare disease.

**Keywords:** IgG4-related disease, IgG4-related ophthalmic disease, autoimmune diseases.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Radenska-Lopovok S.G. — <http://orcid.org/0000-0002-4669-260X>

Tertychnyy A.S. — <http://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Timakova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0269-4969>

Osmanov Yu.I. — <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>

**Corresponding author:** Radenska-Lopovok S.G. — e-mail: radenska@mail.ru

## TO CITE THIS ARTICLE:

Radenska-Lopovok SG, Tertychnyy AS, Timakova AA, Osmanov YuI. IgG4-related ophthalmopathy. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):45–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404145>

Впервые IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) было описано японскими исследователями в 2001 г. у пациента со склерозирующим холангитом и повышенным уровнем IgG4 в сыворотке [1]. IgG4-C3 — хроническое воспалительно-фиброзирующее заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся наличием объемных поражений (которые могут клинически симулировать злокачественные опухоли), выраженного IgG4-положительного лимфоцитарного инфильтрата, вихреобразного фиброза, при этом в большинстве случаев в сыворотке крови повышается уровень IgG4 (более 135 мг/дл). Данный диагноз фактически объединил несколько ранее считавшихся отдельными нозологических форм, таких как болезнь Микулича, тиреодит Риделя, опухоль Кюттнера, аутоиммунный панкреатит, интерстициальный нефрит, ретроперитонеальный фиброз [2].

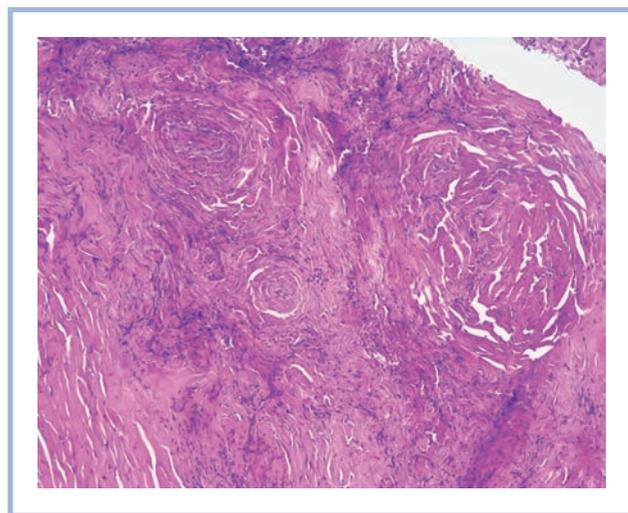
Долгое время не существовало единого мнения по поводу клинических и гистологических признаков данного заболевания, пока в 2011 г. в Бостоне не были утверждены международные критерии диагностики IgG4-C3: 1) наличие «муарового» паттерна фиброза («птичий глаз»); 2) ярко выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат, состоящий из популяции IgG4-положительных клеток, при этом соотношение плазматических клеток IgG4+/IgG+ составляет более 40%, однако численные значения данного критерия также зависят от конкретного пораженного органа; 3) облитерирующий флебит [3, 4]. Встречаются также гистологические варианты IgG4-C3 с необлитерирующим флебитом и эозинофильным инфильтратом, причем чувствительность и специфичность этих признаков низкая. В 2020 г. в Японии критерии данного заболевания были расширены и стали включать помимо вышеперечисленных клинические, серологические и радиологические признаки [5].

IgG4-C3 манифестирует в любом возрасте, более характерным периодом начала заболевания считаются VI и VII декады жизни, мужчины страдают данным заболеванием чаще женщин. Такие неспецифические клинические проявления, как слабость, похудение, лихорадка, затрудняют диагностику и могут вообще отсутствовать. Кроме того, IgG4-C3 может имитировать злокачественные опухоли, а также такие аутоиммунные заболевания, как системная красная волчанка, синдром Шегрена, гранулематоз с полиангиитом, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит [6–8]. Данная патология затрагивает несколько органов сразу, а локализованное поражение — исключение, нежели правило. Поражение мягких тканей орбиты при IgG4-C3 является редким изолированным процессом. У больных наблюдается односторонний экзофтальм с нарушением зрения, и обычно клиницисты проводят дифференциальный диагноз между воспалительной псевдоопухолью и гранулематозным полиангиитом. Правильный диагноз можно установить, лишь используя морфологическое и иммуногистохимическое исследования. Патогенез заболевания до конца не изучен, но достоверно известно, что ведущую роль играют В-лимфоциты, снижение количества которых ведет к улучшению течения болезни, а ци-

тотоксические Т-лимфоциты занимают доминирующее место в воспалительном инфильтрате [9]. Выброс цитокинов фолликулярными Т-хелперами 2-го типа приводит к олигоклональной активации В-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, что в дальнейшем приводит к синтезу IgG4 и выбросу профибротических цитокинов [10]. Помимо этого, IgG4-C3 явно связано с CD4+ Т-лимфоцитами, которые секретируют IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ 1 как в пораженной ткани, так и в периферической крови.

Целью исследования явилось описание поражения мягких тканей орбиты при IgG4-C3. Представлен биопсийный материал тканей орбиты 7 пациентов (2 мужчин и 5 женщин) в возрасте 47–52 лет. Больные обратились к офтальмологу по поводу болей в одном глазу, ухудшения зрения на пораженный глаз и одностороннего экзофтальма. Направительный диагноз в 3 случаях был IgG4-C3, у 4 больных стояла задача дифференцировать воспалительную псевдоопухоль с гранулематозным полиангиитом. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела в периферической крови этих пациентов отсутствовали. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином. Проводили иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, IgG, IgG4, Langerin.

В мягких тканях орбиты всех пациентов клетчатка и мышечная ткань были замещены зрелой соединительной тканью. Коллагеновые волокна формировали «муаровые» структуры (рис. 1), определялись воспалительные инфильтраты различной степени выраженности — от диффуз-

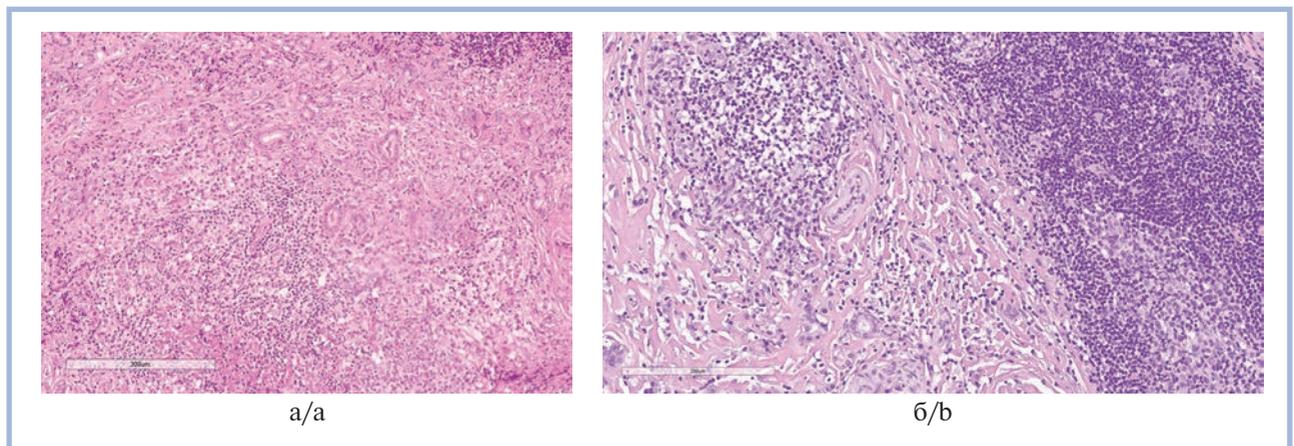


**Рис. 1.** «Муаровый» склероз клетчатки орбиты. Склерозирующий, обтурирующий флебит.

Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 250$ .

**Fig. 1.** Moiré sclerosis of the orbital tissue. Sclerosing, obliterative phlebitis.

H&E staining,  $\times 250$ .



**Рис. 2. Склероз и воспаление мягких тканей орбиты.**

а — склерозирующий дакриoadенит, атрофия слезной железы, склероз ткани; б — очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты, фолликулоподобные структуры со светлыми центрами размножения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 250$ .

**Fig. 2. Sclerosis and inflammation of the soft tissues of the orbit.**

а — sclerosing dacryoadenitis, lacrimal gland atrophy, tissue sclerosis; б — focal lymphohistiocytic infiltrates, follicle-like structures with light production centers. H&E staining,  $\times 250$ .

ных рассеянных до очаговых с формированием лимфоидных фолликулоподобных структур со светлыми центрами (рис. 2а, 2б). Канальцы слезных желез и ацинусы атрофированы (см. рис. 2а). Был диагностирован атрофический дакриoadенит. Присутствовало множество склерозированных венул с развитием обтурирующего флебита (см. рис. 1, рис. 2б). У части больных установлен миозит глазных мышц.

В связи с наличием склерозирующего флебита, «муарового» склероза и выраженного лимфогистиоцитарного воспалительного инфильтрата было заподозрено IgG4-C3. Наряду с этим возникла необходимость исключить лимфо-пролиферативное заболевание. Для установления диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование.

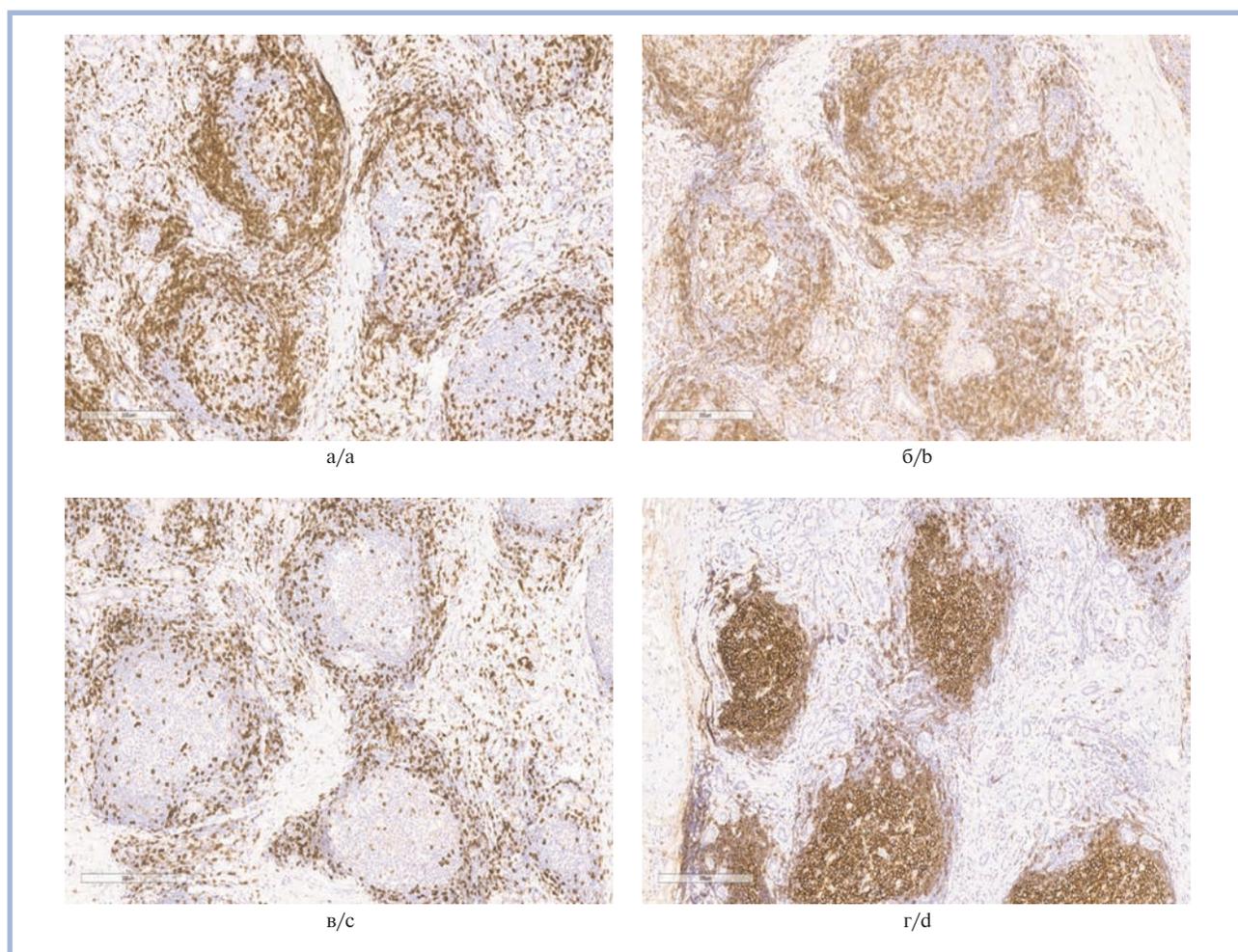
Воспалительный инфильтрат состоял из клеток CD3+ в инфильтрате и на периферии фолликулоподобных структур (рис. 3а). Клетки CD4+ располагались преимущественно на периферии фолликулоподобных структур, но имелись и в центрах размножения (рис. 3б). CD8+ Т-лимфоциты находились преимущественно на периферии, а также присутствовали в диффузном инфильтрате (рис. 3в). Клетки CD20+ выявлялись прежде всего в центрах размножения (рис. 3г). В ткани имело место большое количество клеток CD68+ (рис. 4а). Иммуногистохимическое исследование с Langerin дало отрицательный результат. Экспрессия клеток в лимфоидной ткани биоптатов соответствовала нормальному распределению лимфоцитов. Таким образом, были доказаны полиморфный характер инфильтрата и отсутствие маркера клеток Лангерганса, что дало основание исключить диагноз лимфомы.

Для постановки диагноза IgG4-C3 возникла необходимость изучения соотношения экспрессии клеток CD138+, IgG+, IgG4+ в инфильтрате. Плазматические клетки CD138+ располагались как на периферии фолликулоподобных структур, так и в диффузном инфильтрате (рис. 4б). В большом количестве плазматические клетки IgG+ выявлялись в диффузном инфильтрате (рис. 4в), а клетки IgG<sub>4</sub>+ — в очаговых инфильтратах (рис. 4г). Соотношения IgG<sub>4</sub>+ / IgG+ и IgG<sub>4</sub>+ / CD138+ составили более 40%.

## Обсуждение

Как было сказано ранее, IgG4-C3 чаще поражает несколько органов, чем и определяются органоспецифические проявления заболевания. Особый интерес представляет IgG4-связанная офтальмопатия (IgG4-CO), которая требует дифференциальной диагностики с воспалительной псевдоопухолью орбиты, лимфомой и очаговой формой гранулематозного полиангиита [11]. Данное наблюдение соответствует другим публикациям, в которых IgG4-CO диагностируется у молодых лиц и характеризуется снижением остроты зрения, диплопией, синдромом сухого глаза [12, 13]. Склерозирующий дакриoadенит, орбитальный миозит, утолщение глазных мышц имели место и у наших пациентов. Морфологические данные, а именно: «муаровый» склероз, наличие клеток CD138+, IgG4+ и IgG+ с соотношением более 40%, подтвердили диагноз IgG4-CO. Именно эти признаки отличают пациентов с IgG4-CO от пациентов с идиопатическими псевдоопухольями орбиты и лимфо-пролиферативными заболеваниями [14–19]. Стоит отметить, что облитерирующий флебит не так характерен, как вышеописанные признаки [20]. Особенность настоящего исследования — наличие лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+.

Результаты нашего иммуногистохимического исследования согласуются с данными других авторов. С.А. Perugino и J.Н. Stone обсуждали гипотезу экспансии В-клеток, которая происходит посредством повторяющихся циклов мутаций и положительного отбора внутри зародышевых центров лимфоидных фолликулов при IgG4-CO [2, 9]. Этот процесс зависит от Т-клеток. CD4+ Т-клетки составляют значительную долю инфильтрата при IgG4-C3, присутствуя в большом количестве и распределяясь в тканях. Ранние исследования, в которых изучался Т-клеточный ответ при IgG4-C3, включали Th<sub>2</sub>-хелперы как центральный патогенетический процесс клеточно-опосредованного воспаления. Однако такие выводы были сделаны на основании косвенных доказательств сверхэкспрессии цитокинов в крови [21–23]. Наши данные иммуногистохимиче-



**Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование ткани орбиты.**

Экспрессия: а — CD3; б — CD4; в — CD8; г — CD20.  $\times 200$ .

**Fig. 3. Immunohistochemical study of the orbital tissue.**

Expression of: a — CD3; b — CD4; c — CD8; d — CD20.  $\times 200$ .

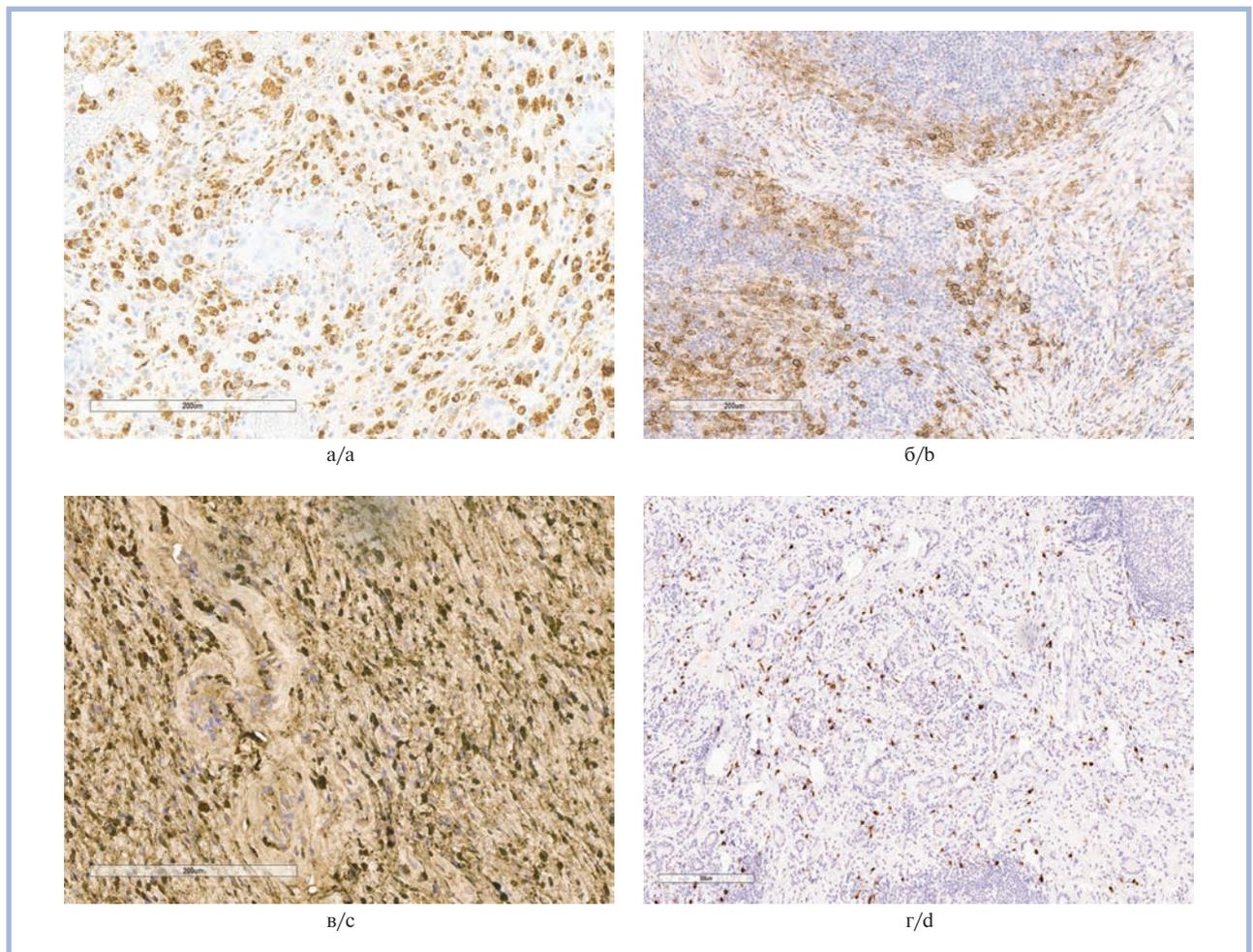
ского исследования напрямую показали наличие большого количества клеток CD4+ и CD8+ в ткани орбиты. Впоследствии эффекторная память CD4+T-клеток определяет сниженную регуляцию CD27 и CD62L. Эти данные были получены в экспериментах с использованием популяционного анализа экспрессии генов. Удивительно, что это исследование выявило доминирующую генную сигнатуру для CD4+ цитотоксических Т-лимфоцитов, а не для Th<sub>2</sub>-клеток. Эта генная сигнатура включала повышенную регуляцию генов, связанных с цитотоксичностью, включая гранзимы, перфорин и гранулизин, и не имела каких-либо признаков Th<sub>2</sub>-клеток. Уровень цитотоксических лимфоцитов был значительно повышен в крови пациентов с IgG4-C3. С помощью секвенирования D. Weiskopf и соавт. [22] и Y. Tian и соавт. [23] показали, что имело место клональное увеличение рецептора Т-цитотоксических клеток. Эти наблюдения показали, что Th<sub>2</sub>-клетки не занимают центральное место в патогенезе IgG4-C3, а приводят к накоплению цитотоксических клеток в фокусе воспаления. Количество инфильтрирующих Th<sub>2</sub>-клеток в пораженных тканях объективно продемонстрировало, что на этот тип клеток приходится в среднем всего 5–10% всех инфильтрирующих CD4+ Т-клеток. Поэтому мож-

но предположить, что в патогенезе IgG4-C3 участие Th<sub>2</sub>-клеточно-опосредованного иммунного ответа маловероятно.

Наши результаты подтверждают, что макрофаги и цитотоксические лимфоциты CD8+ могут участвовать в развитии воспаления при IgG4-CO. Большое значение в становлении врожденного и приобретенного иммунитета имеет  $\gamma$ -интерферон, который синтезируется преимущественно естественными киллерами, а также эффекторными клетками CD8+. Важность  $\gamma$ -интерферона в иммунной системе частично обусловлена его иммуностимулирующим и иммуномодулирующим эффектом. Он является активатором макрофагов, которые в нашем исследовании присутствовали в большом количестве, а aberrантная экспрессия  $\gamma$ -интерферона ассоциирована с рядом аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. Необходимо дальнейшее исследование популяции клеток для изучения морфогенеза тканей при IgG4-C3, в том числе IgG4-CO.

### Заключение

IgG4-связанная офтальмопатия — редкое проявление IgG4-связанного заболевания, нуждающееся в мор-



**Рис. 4.** Иммуногистохимическое исследование ткани орбиты.

Экспрессия: а — CD68; б — CD138; в — IgG; г — IgG4. ×200.

**Fig. 4.** Immunohistochemical study of the orbital tissue.

Expression of: а — CD68; б — CD138; в — IgG; г — IgG4. ×200.

фологической идентификации. В ее морфогенезе участвуют не только IgG-положительные, IgG4-положительные и CD138-положительные плазматические клетки, которые являются диагностическими, особое место занимают CD8-положительные и CD68-положительные клетки, которые присутствуют в большом количестве в лимфоци-

стиоцитарном инфильтрате. Глубокое изучение популяции лимфоцитов может помочь в раскрытии патогенеза и морфогенеза этого малоизученного заболевания.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):732-738. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):982-984. <https://doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>
- Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M. Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol.* 2021; 31(3):529-533. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181-1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire J-F, et al. IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European

- League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7-19. <https://doi.org/10.1002/art.41120>
6. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, Notohara K, Yoshino T. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;15(7(9)):6379-6385. PMID: PMC4203266.
  7. Лищук С.В., Казанцева И.А., Дубова Е.А., Павлов К.А., Катунина О.Р., Борбат А.М., Удалов Ю.Д. Морфологические особенности IgG4-связанных поражений различных локализаций. *Архив патологии.* 2019;81(5):22-29. Lishchuk SV, Kazantseva IA, Dubova EA, Pavlov KA, Katunina OR, Borbat AM, Udalov YuD. Morphological features of IgG4-related lesions at various sites. *Arkhiv patologii.* 2019;81(5):22-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198105122>
  8. Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Борбат А.М., Удалов Ю.Д. Клинико-морфологические особенности IgG4-связанного забрюшинного фиброза. *Альманах клинической медицины.* 2020;48(2):110-116. Lishchuk SV, Dubova EA, Pavlov KA, Borbat AM, Udalov YuD. Clinical and morphological characteristics IgG4-associated retroperitoneal fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(2):110-116. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-010>
  9. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:702-714. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0500-7>
  10. De Sainte Marie B, Urban ML, Vély F, Segquier J, Grados A, Daniel L, Ebbo M, Schleinitz N. Pathophysiology of IgG4-related disease: A T follicular helper cells disease? *La Presse Médicale.* 2020;49(1):104013. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2020.104013>
  11. Suimon Y, Kase S, Ishijima K, Kanno-Okada H, Ishida S. A clinicopathological study on IgG4-related ophthalmic disease. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(9):1539-1544. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.09.18>
  12. Yu WK, Tsai CC, Kao SC, Liu CJ. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(1):9-14. [https://doi.org/10.4103/tjo.tjo\\_12\\_17](https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_12_17)
  13. Goto H, Ueda SI, Nemoto R, Ohshima KI, Sogabe Y, Kitagawa K, Ogawa Y, Oyama T, Furuta M, Azumi A, Takahira M. Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: A multi-center study. *Jpn J Ophthalmol.* 2021;65(5):651-656. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00847-3>
  14. Min HK, Lee YS, Yang SW, Lee J, Kwok SK, Ju JH, Kim WU, Park SH. Clinical outcomes and pathological characteristics of immunoglobulin G4-related ophthalmic disease versus orbital inflammatory pseudotumor. *Korean J Intern Med.* 2019;34(1):220-226. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.304>
  15. Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s10384-014-0352-2>
  16. McNab AA, McKelvie P. IgG4-related ophthalmic disease. Part I: background and pathology. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2015;31(2):83-88. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000363>
  17. Yu WK, Kao SC, Yang CF, Lee FL, Tsai CC. Ocular adnexal IgG4-related disease: clinical features, outcome, and factors associated with response to systemic steroids. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(1):8-13. <https://doi.org/10.1007/s10384-014-0353-1>
  18. Son KY, Woo KI, Kim YD. Clinical Outcomes of IgG4-Related Ophthalmic Disease and Idiopathic Sclerosing Orbital Inflammation. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2022;38(1):34-39. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001975>
  19. Li HQ, Lin JY, Zhao H. [Clinical and pathological study on IgG4-related ophthalmic disease involving the lacrimal gland]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2019;55(11):834-841. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.11.009>
  20. Yu WK, Tsai CC, Kao SC, Liu CJ. Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease. *Taiwan J Ophthalmol.* 2018;8(1):9-14. [https://doi.org/10.4103/tjo.tjo\\_12\\_17](https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_12_17)
  21. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamachi M, Drijvers J, Nakamura S, Stone JH, Pillai ShS. Lesional CD4+ IFN- $\gamma$ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):377-385. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209139>
  22. Weiskopf D, Bangs DJ, Sidney J, Kolla RV, De Silva AD, de Silva AM, Crotty Sh, Peters B, Sette A. Dengue virus infection elicits highly polarized CX3CR1+ cytotoxic CD4+ T cells associated with protective immunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:4256-4263. Epub 2015 July 20. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505956112>
  23. Tian Y, Babor M, Lane J, Schulten V, Patil VS, Seumois G, Rosales SL, Fu Z, Picarda G, Burel J, Zapardiel-Gonzalo J, Tennekoon RN, et al. Unique phenotypes and clonal expansions of human CD4 effector memory T cells reexpressing CD45RA. *Nat Commun.* 2017;8:1473. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01728-5>

Поступила 18.03.2022

Received 18.03.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## IgG4-связанное заболевание молочной железы

© М.Г. РЫБАКОВА, А.А. МЫЛЬНИКОВА, М.Т. ВЛАСОВА

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

### РЕЗЮМЕ

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — иммуноопосредованное заболевание с опухолеподобным поражением различных органов, сопровождающееся повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и характеризующееся особой патоморфологической картиной (наличием лимфоплазмозитарного инфильтрата с преобладанием IgG4-позитивных плазмочитов и формированием «муарового» фиброза). В статье представлены редкие клинико-морфологические наблюдения IgG4-C3 молочной железы у женщин с подозрением на опухолевый процесс. Патоморфологическому исследованию на дооперационном этапе отводится ключевая роль в диагностике IgG4-C3, что позволяет избежать необоснованных хирургических вмешательств и назначить лекарственную терапию (глюкокортикоиды, ритуксимаб).

**Ключевые слова:** IgG, IgG4-связанное заболевание, молочная железа.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Мыльникова А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6955-1511>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Мыльникова А.А. — e-mail: [mylnikova-anasta@mail.ru](mailto:mylnikova-anasta@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбакова М.Г., Мыльникова А.А., Власова М.Т. IgG4-связанное заболевание молочной железы. *Архив патологии*. 2022;84(4):51–55. <https://doi.org/10.17116/patol20228404151>

## IgG4-related disease of the breast

© M.G. RYBAKOVA, A.A. MYLNIKOVA, M.T. VLASOVA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

IgG4-related disease is an immune-mediated disorder with tumor-like multiorgan involvement, elevated serum IgG4 level and specific histopathological appearance (lymphoplasmacytic infiltrate rich in IgG4+ plasma cells and storiform fibrosis). The article presents rare clinical and morphological observations of IgG4-related mastopathy in women with suspected tumor process. A strategy for the treatment of IgG4-related disease should be based on the results of pre-surgery histopathological examination, which may help to avoid unreasonable surgical intervention and choose glucocorticoids or rituximab as the first-line treatment.

**Keywords:** IgG, IgG4-related disease, breast.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

Mylnikova A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6955-1511>

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

**Corresponding author:** Mylnikova A.A. — e-mail: [mylnikova-anasta@mail.ru](mailto:mylnikova-anasta@mail.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Rybakova MG, Mylnikova AA, Vlasova MT. IgG4-related disease of the breast. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):51–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404151>

В последнее десятилетие появилось достаточно большое количество исследований IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3) различных органов [1, 2]. Данную патологию рассматривают как системное иммуноопосредованное фибро-воспалительное заболевание с поражением органов, имеющее характерную патоморфологическую картину, при этом отмечается повышенное содержание IgG4 в сыворотке и тканях [3, 4]. Трудности в диагностике IgG4-C3 связаны с полиморфностью клинических проявлений, неспецифич-

ностью повышения IgG4 в сыворотке и тканях, возможной неоднозначной патогистологической картиной с различной степенью выраженности фиброза и воспалительного инфильтрата [5]. Тем не менее критериями данного заболевания продолжают оставаться совокупность клинических данных (появление диффузного или очагового уплотнения в органе), повышение концентрации IgG4 в сыворотке (уровень более 135 мг/дл), унифицированные патоморфологические признаки (выраженная лимфоплазмозитарная

инфильтрация, сториформный фиброз, облитерирующий флебит, IgG4+/IgG+ более 40% и/или IgG4+ более 10 клеток в одном поле зрения при увеличении в 400 раз) [6–8]. В большинстве случаев IgG4-C3 маскируется под опухолевый процесс, что приводит к ошибочным онкологическим диагнозам и выполнению необоснованных хирургических вмешательств, в то время как доказана положительная динамика данной патологии со значительным сокращением псевдоопухолевых узлов у пациентов с IgG4-C3 при лечении гормонами и химиопрепаратами [9–11].

IgG4-патология встречается практически во всех органах, а IgG4-C3 молочной железы в литературе описывается редко [1, 2]. В опубликованных 17 наблюдениях IgG4-C3 молочной железы представлены клинично-рентгенологические изменения у женщин с односторонними или двусторонними болезненными опухолевидными образованиями в молочной железе, которые имитировали доброкачественные или злокачественные опухоли, склерозирующие, фиброкистозные изменения [12–16]. IgG4-C3 в грудной железе описано у мужчины 48 лет, которому первоначально при исследовании трепанобиоптата был поставлен диагноз «хронический неспецифический мастит с обострением», однако при повторном исследовании, связанном с ростом образования, было диагностировано IgG4-C3 [17].

Истинная распространенность IgG4-C3 неизвестна. В связи с малой настороженностью морфологов относительно IgG4-C3 в молочной железе существуют патогистологические сложности в верификации данного заболевания, что приводит к ложным диагнозам, таким как неспецифический или плазмноклеточный мастит, склерозирующий лимфоцитарный мастит, воспалительная миофибробластическая псевдоопухоль [12–16, 18].

С целью демонстрации редкой локализации IgG4-C3 приводим два клинично-морфологических наблюдения данной патологии в молочной железе.

Материалом исследования явился трепанобиоптат правой молочной железы женщины 36 лет и операционный материал правой молочной железы женщины 52 лет, поступившие в патогистологическую лабораторию ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России в октябре — ноябре 2021 г. Для гистологического исследования из фиксированных в 10% формалине и залитых в парафин фрагментов молочной железы выполнены срезы толщиной 5–7 мкм, которые были окрашены гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Проводили традиционное иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием антител к PCK (Leica), CD138 (Leica), IgG (DAKO), IgG4 (DAKO), кроличьих поликлональных антител к легким цепям иммуноглобулинов (лямбда и каппа) (Leica). Абсолютное значение клеток, экспрессирующих CD138, IgG, IgG4, определяли в трех полях зрения при увеличении в 400 раз в участках их наибольшего скопления. Оценивали соотношение IgG4/IgG-позитивных клеток.

## Результаты и обсуждение

Первая пациентка (36 лет) обратилась к маммологу с жалобами на наличие уплотнений в молочных железах и подмышечных областях. При осмотре были обнаружены покраснение кожи и асимметрия сосков. Из анамнеза известно, что полгода назад ей выполнялась трепанобиопсия молочной железы, на основании которой было сделано заключение: хроническое неспецифическое продуктивное воспаление ткани правой молочной железы с при-

знаками обострения. С предположительным диагнозом «Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия обеих молочных желез. Неспецифический мастит» пациентке была повторно выполнена прицельная трепанобиопсия новообразований правой молочной железы на границе верхних квадрантов и у края ареолы. При макроскопическом исследовании биоптаты были представлены фрагментами ткани белесоватого цвета длиной от 1 до 1,5 см.

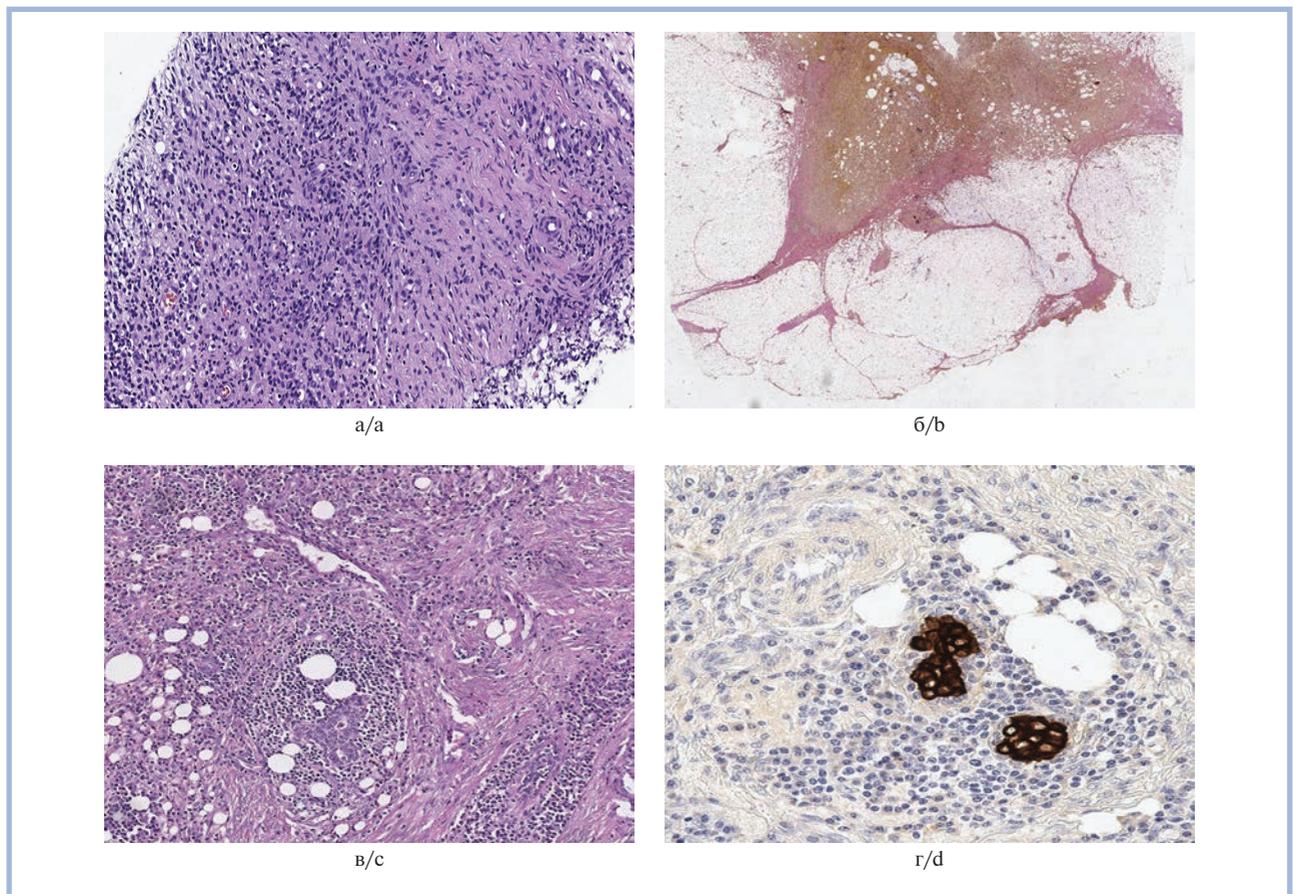
Вторая пациентка (52 лет) жалоб не предъявляла. Во время профилактического осмотра ей было выполнено ультразвуковое исследование молочной железы с эластографией и в верхневнутреннем квадранте правой молочной железы обнаружено образование с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, вертикальной ориентации размером 24×16 мм. При осмотре отмечались симметричность поражения, отсутствие изменений в коже и сосках обеих молочных желез. В правой молочной железе, на границе верхних квадрантов, пальпировалось округлое образование с ровными, четкими контурами размером до 2 см, свободно смещаемое. В левой молочной железе пальпаторно узловых образований не выявлено. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

При маммографии ткань молочных желез диффузно неоднородно уплотнена, преимущественно в верхненаружных квадрантах, за счет выраженного фиброгланулярного компонента и диффузной гиперплазии железистых элементов мелкопетлистого характера. В центральных отделах правой молочной железы ткани инфильтрированы, уплотнены, отечны, с локально утолщенной до 4 мм кожей. Преимущественно в верхненаружных квадрантах обеих молочных желез определялись множественные округлые уплотнения с ровными, четкими контурами и ободком просветления по периферии размером от 4 до 10 мм — кисты (?).

На основании клинично-рентгенологических данных был поставлен диагноз «фиброаденома молочной железы» и выполнена секторальная резекция правой молочной железы с опухолевидным новообразованием. Макроскопически определялся узел серого цвета округлой формы с нечеткими контурами размером в наибольшем измерении до 1,5 см. В центре образования была обнаружена мелкая киста, заполненная небольшим количеством густого слизистого содержимого.

В обоих наблюдениях патогистологические изменения были стереотипны и в ткани молочной железы наблюдалась неравномерная смешанная инфильтрация с преобладанием плазмочитов и лимфоцитов. Из-за выраженного фиброза гистоархитектоника органа прослеживалась с трудом (**рис. 1а**). В операционном материале среди жировой ткани определялось округлое образование с четкими лучистыми контурами, по периферии которого имелись отчетливые разрастания грубоволокнистой соединительной ткани (**рис. 1б**). Инфильтрат располагался диффузно или образовывал достаточно плотные клеточные скопления с тенденцией к агрегации вокруг протоков и долек (**рис. 1в, 1г**). При этом терминальная протоково-дольковая структура частично была инфильтрирована клетками, что сопровождалось деструкцией (**см. рис. 1г**).

В клеточном инфильтрате преобладали плазматические клетки, в меньшей степени были представлены лимфоциты, макрофаги и гистиоциты, отмечалась незначительная примесь эозинофилов. Особенностью первого наблюдения явилось выявление мелкого участка грануляционной ткани, небольшого количества нейтрофилов и единичных гигантских многоядерных клеток типа инородных тел.



**Рис. 1. Морфологическая картина IgG4-C3 молочной железы.**

а — неравномерная лимфоплазмочитарная инфильтрация,  $\times 200$ ; б — звездчатая форма опухолевидного образования,  $\times 100$ ; в — интенсивная лимфоплазмочитарная инфильтрация вокруг протоков и долек,  $\times 200$ ; г — остаточные структуры терминальной протоково-дольковой единицы,  $\times 300$ ; а-в — окраска гематоксилином и эозином, г — иммуногистохимическая реакция с антителами к PCK.

**Fig. 1. Morphological aspects of IgG4-related mastopathy.**

а — irregular lymphoplasmacytic infiltration,  $\times 200$ ; б — stellate tumor-like mass,  $\times 100$ ; в — dense lymphoplasmacytic infiltration in the periductal and perilobular areas,  $\times 200$ ; д — residual structures of terminal duct lobular unit,  $\times 300$ ; а-с — H&E staining, д — immunohistochemical reaction with PCK antibodies.

Во втором наблюдении были обнаружены очаг стеатонекроза с формированием кистозной полости и скопления ксантомных клеток.

Разрастание соединительной ткани было неравномерным, встречался клеточный и бесклеточный фиброз, но достаточно характерными были очаги с сочетанием коротких извитых и длинных коллагеновых волокон, а также участки с выраженным «муаровым» рисунком (рис. 2а, 2б). Очаговый «вихреобразный» фиброз был наиболее выражен вокруг сосудов и нервных стволиков. Соотношение выраженности склероза и лимфоплазмочитарного инфильтрата варьировало.

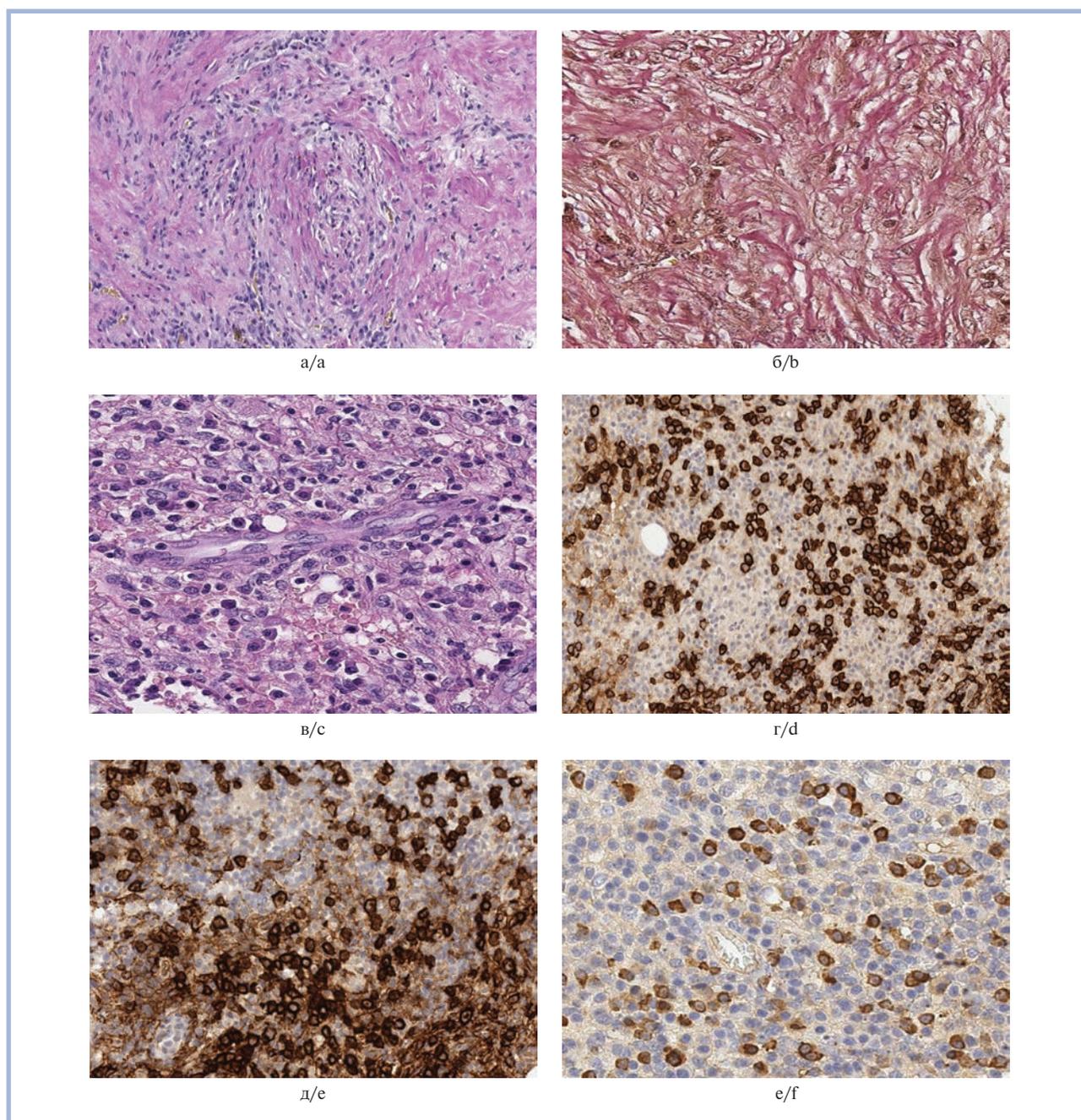
В стенке вен мелкого калибра отмечались воспалительная инфильтрация плазмочитами и лимфоцитами, набухание и пролиферация эндотелия, что приводило к частичной облитерации просвета сосуда (рис. 2в).

При ИГХ-исследовании с антителами к CD138, IgG4, каппа, лямбда было подтверждено наличие в смешанном воспалительном инфильтрате большого количества плазматических клеток CD138+ (рис. 2г), большинство из которых экспрессировали IgG4 (рис. 2д). Среднее количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате состави-

ло  $65 \pm 10$ . Абсолютное количество клеток IgG+ варьировало от 40 до 66, при этом среднее их число составило  $60 \pm 7$ . Соотношение плазматических клеток IgG+ и IgG4+ в среднем было  $45 \pm 6$ . Кроме того, выявлялось более 10 плазматических клеток IgG4+ в поле зрения при увеличении в 400 раз (рис. 2е), что, так же как и индекс, соответствовало стандарту 2019 г. для постановки диагноза IgG4-C3 [8]. Монотипической экспрессии легких цепей иммуноглобулинов (каппа, лямбда) не обнаружено.

Таким образом, на основании клинических данных (наличие узловых образований в молочной железе) и совокупности патоморфологических и ИГХ данных в обоих наблюдениях были выявлены признаки, соответствующие универсальным критериям IgG4-C3 Н. Umehara и соавт. [7], что позволяет считать диагноз вероятным. Было рекомендовано определение уровня IgG4 в сыворотке для достоверного подтверждения данной патологии.

Приведенные наблюдения показывают, что поражения ткани молочной железы при IgG4-C3 гетерогенны и асимметричны, могут быть односторонние или двусторонние проявления, включая лимфаденопатию подмышечных лимфатических узлов. Узловые образования с чет-



**Рис. 2. Гистологические и иммуногистохимические критерии IgG4-СЗ молочной железы.**

а — сториформный фиброз,  $\times 100$ ; б — сториформный фиброз,  $\times 200$ ; в — облитерирующий флебит,  $\times 400$ ; г — преобладание плазматических (CD138+) в инфильтрате,  $\times 300$ ; д — IgG-позитивные плазматические клетки в инфильтрате,  $\times 400$ ; е — IgG4-позитивные плазматические клетки в инфильтрате,  $\times 400$ ; а, в — окраска гематоксилином и эозином, б — окраска пикрофуксином по Ван Гизону, г-е — иммуногистохимическая реакция.

**Fig. 2. Histological and immunohistochemical criteria of IgG4-related mastopathy.**

а — storiform fibrosis,  $\times 100$ ; б — storiform fibrosis,  $\times 200$ ; в — obliterative phlebitis,  $\times 400$ ; г — CD138+ plasma cells in infiltrate,  $\times 300$ ; е — IgG+ plasma cells in infiltrate,  $\times 400$ ; ф — IgG4+ plasma cells in infiltrate; а, с — H&E staining, б — Van Gieson staining, д-ф — immunohistochemical reaction.

кими или неотчетливыми контурами/границами, бесспорно, вызывают подозрения относительно доброкачественной или злокачественной опухоли.

Особенностями наблюдений были и мозаичные изменения с разной степенью выраженности сториформного фиброза и воспалительного инфильтрата с преобладанием плазматиков: в одних участках доминировал фиброз с неболь-

шой клеточной воспалительной инфильтрацией, в других очагах — инфильтрация, расположенная преимущественно вокруг терминальной протоковой дольковой единицы.

Инфильтрат был полиморфен, преобладали плазматиче- ские и местами лимфоциты с участками формирования плотных лимфоцитарных скоплений. Эозинофилы присутствовали в инфильтрате неравномерно — от единичных до не-

больших групп. Особенностью наблюдений также являлась примесь клеток, не типичных для IgG4-C3. Наличие грануляционной ткани, небольшого количества нейтрофилов и единичных гигантских клеток инородных тел могло быть результатом проведенной ранее трепанобиопсии. Скопления макрофагов вокруг стеатонекрозов в операционном материале тоже неспецифичны и могли быть вокруг полости, расположенной в центре опухолевидного новообразования. Типичный для других IgG4-C3 облитерирующий флебит с инфильтрацией стенки сосуда лимфоцитами и плазмócитами встречался с различной степенью выраженности в разных полях зрения. При этом во всех сосудах отмечались пролиферация и набухание эндотелиоцитов, что, соответственно, приводило местами к сужению просвета сосудов. Отсутствие монотипической экспрессии легких цепей иммуноглобулинов исключало лимфопролиферативное заболевание.

## Заключение

Представлены клиничко-морфологические наблюдения с редкой и нетипичной формой IgG4-C3 — с локализацией в молочной железе. IgG4-C3 явилось случайной находкой при обследовании пациенток с подозрением на опухоль в молочной железе с дальнейшим выполнением

гистологического исследования трепанобиоптата и материала секторальной резекции опухолеподобных объемных образований в органе. Патология была заподозрена именно на основании стереотипных патоморфологических изменений (лимфоплазмóцитарная инфильтрация, «муаровый» фиброз, облитерирующий флебит), имеющих тенденцию к агрегации вокруг терминальной протоководольковой единицы. Для достоверной диагностики данные дополнены ИГХ-исследованием, что в совокупности исключило как опухолевый, так и хронический неспецифический воспалительный процесс. В инфильтрате кроме вышеперечисленных клеток обязательно присутствовали эозинофилы. Обилие нейтрофилов, наличие ксантомных клеток и гигантских многоядерных клеток типа инородных тел в наших наблюдениях, вероятнее всего, носило вторичный характер. Таким образом, при наличии в молочной железе воспалительного инфильтрата необходима диагностическая настороженность и клиницистов, и морфологов в отношении IgG4-C3 молочной железы на дооперационном этапе, что, соответственно, и определяет тактику лечения пациента.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maritati F, Peyronel F. Vaglio IgG4-related disease: A clinical perspective. *Rheumatology*. 2020;59:123-131. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez667>
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1812-1819. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f7266b>
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-1192. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1688-1699. <https://doi.org/10.1002/art.39132>
- Kamisawa T, Zen Y, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460-1471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60720-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60720-0)
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(1):21-30. <https://doi.org/10.1007/s10165-011-0571-z>
- Umehara H, Okazaki K, Kawa Sh, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Modern Rheumatology*. 2021;31:529-533. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>
- Wallace Z, Naden R, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):77-87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216561>
- Omar D, Chen Y, Dong L, Cong Y. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: A systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):718-726. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez380>
- Wang Y, Zhao Z, Gao D, Wang H, et al. Additive effect of leflunomide and glucocorticoids compared with glucocorticoids monotherapy in preventing relapse of IgG4-related disease: A randomized clinical trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1513-1520. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.010>
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1171-1177. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>
- Yokoe T, Hayashida T, Kikuchi M, et al. IgG4-related mastopathy: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2018;6(8):1549-1553. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1657>
- El-Nayir M, Subramanian A, Ali Z, Howlett D. IgG4-mediated sclerosing fibroinflammatory disease presenting as inflammatory breast malignancy. *BJR Case Rep*. 2019;5:20180041. <https://doi.org/10.1259/bjrcr.20180041>
- Tsuda B, Kumaki N, Ishida R, et al. Distinction of IgG4-related mastitis from breast cancer: A case report. *Surg Case Rep*. 2019;5:123. <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0681-y>
- Bajad Sh, Tanna D, Ekboteg G, et al. Immunoglobulin G4-Related Mastitis: An Unusual Case of Recurrent Breast Abscess. *Arch Rheumatol*. 2020;35(4):623-626. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2020.7567>
- Erivwo P, Bharatwal V, Huang M, Godra A, Turashvili G. Classic IgG4-related sclerosing mastitis is not so classic. *Breast J*. 2020;26(6):1245-1248. <https://doi.org/10.1111/tbj.13846>
- Vitkovski T, Marder G, Filardi D, et al. IgG4-Related Sclerosing Disease of the Breast in a Male Patient. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(8):711-715. <https://doi.org/10.1177/1066896917714324>
- Asano Y, Kashiwagi Sh, Kawano Y, et al. IgG4-related mastitis requiring differentiation from breast cancer: A case report. *Journal of Surgical Case Report*. 2021;11:1-3. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa240>

Поступила 19.04.2022

Received 19.04.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## Изолированный саркоидоз головного мозга

© В.С. СИДОРИН<sup>1</sup>, Ю.М. ЗАБРОДСКАЯ<sup>1</sup>, Д.А. СИТОВСКАЯ<sup>1</sup>, Е.Г. ПОТЕМКИНА<sup>1</sup>, А.В. ПАНАСЬКОВ<sup>2</sup>,  
М.О. ЛЯПАКОВА<sup>2</sup>, Т.В. СОКОЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский нейрохирургический институт им. проф. А.А. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Саркоидоз — гранулематозное мультисистемное заболевание неясной этиологии. Среди множества местных поражений разной локализации поражения центральной и периферической нервной системы (нейросаркоидоз) выделяются как особенно неблагоприятные проявления болезни. Лишь в редких случаях нейросаркоидоз может проявляться изолированной или первичной симптоматикой. Биопсия остается «золотым стандартом» диагностики нейросаркоидоза. Однако остаются существенные трудности при верификации диагноза, особенно при изолированном варианте поражения. Приводим описание редкого случая изолированного нейросаркоидоза с первичным очагом в правой гемисфере головного мозга. Представлены данные гистологического, гистохимического и иммуногистохимического исследований операционного материала.

**Ключевые слова:** саркоидоз, гранулематозное воспаление, гранулематозный энцефалит.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сидорин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5116-1291>

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

Ситовская Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Потемкина Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2770-6375>

Панаськов А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0450-6140>

Ляпакова М.О. — <https://orcid.org/0000-0002-3469-9003>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Сидорин В.С. — e-mail: [sidovaser@yandex.ru](mailto:sidovaser@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сидорин В.С., Забродская Ю.М., Ситовская Д.А., Потемкина Е.Г., Панаськов А.В., Ляпакова М.О., Соколова Т.В. Изолированный саркоидоз головного мозга. *Архив патологии*. 2022;84(4):56–61. <https://doi.org/10.17116/patol20228404156>

## Isolated sarcoidosis of the brain

© V.S. SIDORIN<sup>1</sup>, YU.M. ZABRODSKAYA<sup>1</sup>, D.A. SITOVSKAYA<sup>1</sup>, E.G. POTEMKINA<sup>1</sup>, A.V. PANASKOV<sup>2</sup>,  
M.O. LYAPAKOVA<sup>2</sup>, T.V. SOKOLOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Polenov Neurosurgical Institute, Branch of Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russia

### ABSTRACT

Sarcoidosis is a granulomatous multisystem disease of unclear etiology. Among the many local lesions of different localization, lesions of the central and peripheral nervous system (neurosarcoidosis) are distinguished as particularly unfavorable manifestations of the disease. Only in rare cases, neurosarcoidosis can manifest as isolated or primary. Biopsy remains the gold standard for the diagnosis of neurosarcoidosis. However, significant difficulties remain in verifying the diagnosis, especially with an isolated variant of the lesion. A rare case of isolated neurosarcoidosis with a primary focus in the right hemisphere of the brain is described. The data of histological, histochemical and immunohistochemical examination of the surgical material are presented.

**Keywords:** sarcoidosis, granulomatous inflammation, granulomatous encephalitis.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sidorin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5116-1291>

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

Sitovskaya D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Potemkina E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-2770-6375>

Panaskov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0450-6140>

Lyapakova M.O. — <https://orcid.org/0000-0002-3469-9003>

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

**Corresponding author:** Sidorin V.S. — e-mail: [sidovaser@yandex.ru](mailto:sidovaser@yandex.ru)

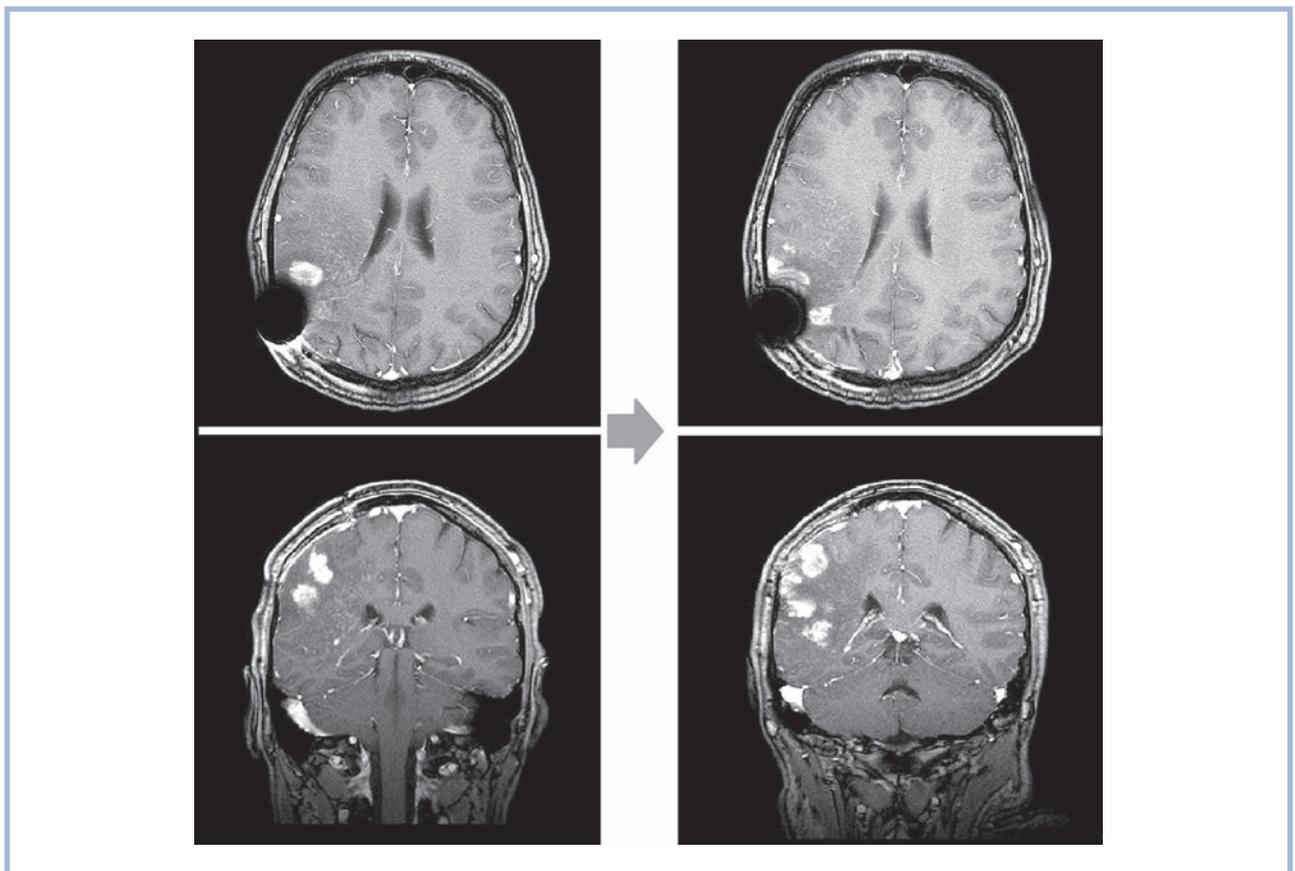
### TO CITE THIS ARTICLE:

Sidorin VS, Zabrodskaia YuM, Sitovskaya DA, Potemkina EG, Panaskov AV, Lyapakova MO, Sokolova TV. Isolated sarcoidosis of the brain. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):56–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404156>

Саркоидоз — гранулематозное мультисистемное заболевание неясной этиологии, в международной классификации болезней относится к классу болезней крови, кроветворных органов и иммунологических нарушений. В последние десятилетия отмечается повсеместное увеличение заболеваемости и смертности от саркоидоза [1, 2]. Наибольшая частота саркоидоза регистрируется в северо-европейских странах: до 40 случаев на 100 тыс. населения в год [3, 4], что сопровождается также увеличением смертности, стандартизированный коэффициент которой, например, во Франции достиг 3,6 на 1 млн населения [5]. В России заболеваемость саркоидозом также нарастает к северо-западу: от наименьшей — 8,2 (в Амурской области) до наибольшей — 73 (в Карелии) на 100 тыс. населения [2]. При этом общая смертность достигает 1—5% [1], что связывают в основном с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, поражениями сердца и центральной нервной системы. Болезнь может развиваться в любом возрасте, но поражает преимущественно людей 20—40 лет с заметным преобладанием женщин [6].

Саркоидоз считается преимущественно легочной патологией [2, 7], гранулемы в легких обнаруживаются в 90%

случаев данного заболевания [8]. Вместе с этим обычно заболевание характеризуется множеством сопутствующих поражений различных органов и систем. Среди них описывают сочетанные поражения сердца [9], желудочно-кишечного тракта [10], печени [11], кожи [12], а также нервной системы и эндокринных органов [13—16], включая гипофиз [17]. Поражение различных отделов нервной системы (нейросаркоидоз) относится к особенно неблагоприятным проявлениям болезни и отмечается примерно в 30% случаев [13, 18]. Однако изолированные поражения нервной системы диагностируются редко, на них приходится, по мнению разных авторов, не более 1—10% случаев нейросаркоидоза [13, 19]. В отдельных случаях такие поражения предшествуют развитию поражений в других органах и системах [14, 16]. Разнообразие и часто отсутствие внятных клинических проявлений нейросаркоидоза делают диагностику, даже с использованием современных возможностей КТ и МРТ, весьма проблематичной. На практике у больных саркоидозом с неврологической симптоматикой для постановки диагноза часто вынужденно ограничиваются последовательным применением аппаратной нейровизуализации, исследованием спинномозговой жидкости и биопси-

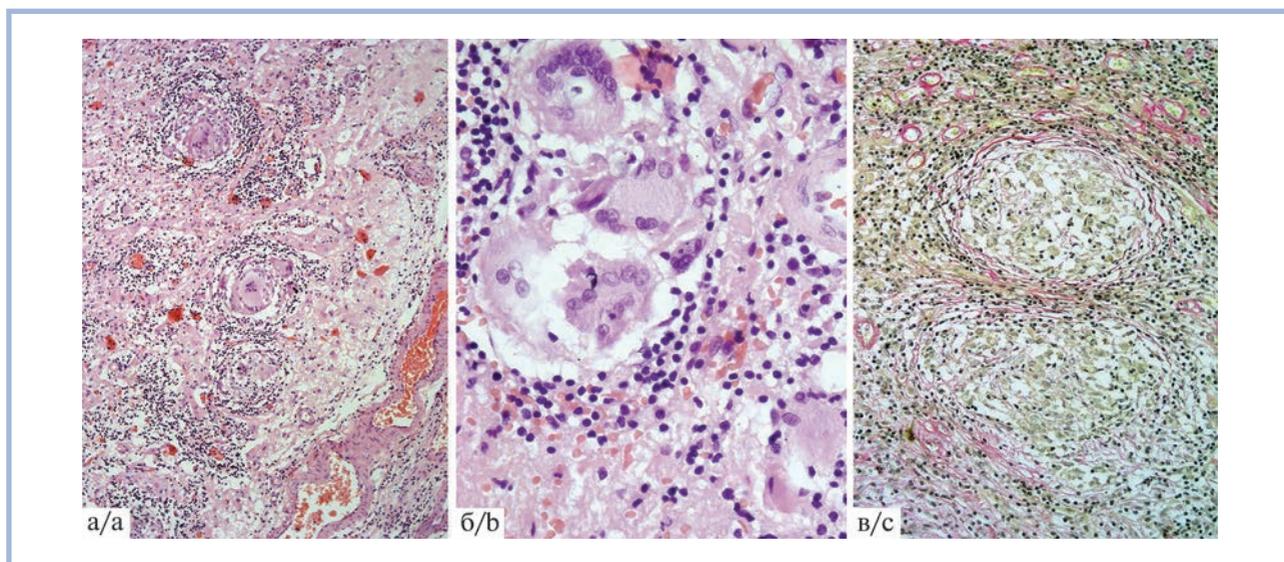


**Рис. 1.** T1 МРТ головного мозга с внутривенным гадолиниевым контрастным усилением.

Представлены две томограммы с интервалом в 2 мес, справа — более поздняя. Типичный вид в аксиальной (вверху) и фронтальной (внизу) плоскостях — расширение зоны поражения с частичным слиянием участков неравномерного накопления контрастного вещества, расположенных преимущественно в кортикальных и субкортикальных отделах. В более глубоких отделах заметны множественные милиарные участки накопления контраста.

**Fig. 1.** T1 MRI of the brain with intravenous gadolinium contrast enhancement.

Two tomograms are shown with an interval of 2 months, on the right — a later one. A typical view in the axial (top) and frontal (bottom) planes shows the expansion of the affected area with partial fusion of areas of uneven accumulation of contrast medium located mainly in the cortical and subcortical regions. In deeper regions, multiple miliary areas of contrast accumulation are also noticeable.



**Рис. 2. Гистологические особенности саркоидозного поражения головного мозга.**

а — общий вид гранулематозного воспаления в области коры, заметно вовлечение мягкой мозговой оболочки (внизу справа),  $\times 100$ ; б — гигантские многоядерные клетки гранулемы,  $\times 400$ ; в — тонкая сеть коллагеновых волокон оплетает микрососуды и образует концентрическую структуру вокруг гранулем,  $\times 100$ . а, б — окраска гематоксилином и эозином; в — окраска пикрофуксином по Ван Гизону.

**Fig. 2. Histological features of sarcoidosis brain lesion.**

а — general view of granulomatous inflammation in the cortex. The involvement of pia mater is noticeable (bottom right),  $\times 100$ ; б — giant multinucleated granuloma cells,  $\times 400$ ; в — a thin network of collagen fibers weaves microvessels and forms a concentric structure around the granulomas,  $\times 100$ . а, б — H&E staining, в — Van Gieson staining.

ей экстракраневральных органов. Вместе с тем при проведении аутопсии диагноз нейросаркоидоза удавалось подтвердить лишь у четверти больных с неврологической симптоматикой [19]. Поэтому только биопсия нервной ткани признается «золотым стандартом» диагностики нейросаркоидоза [18, 20].

Приводим собственное наблюдение изолированного нейросаркоидоза с первичным поражением правой гемисферы головного мозга.

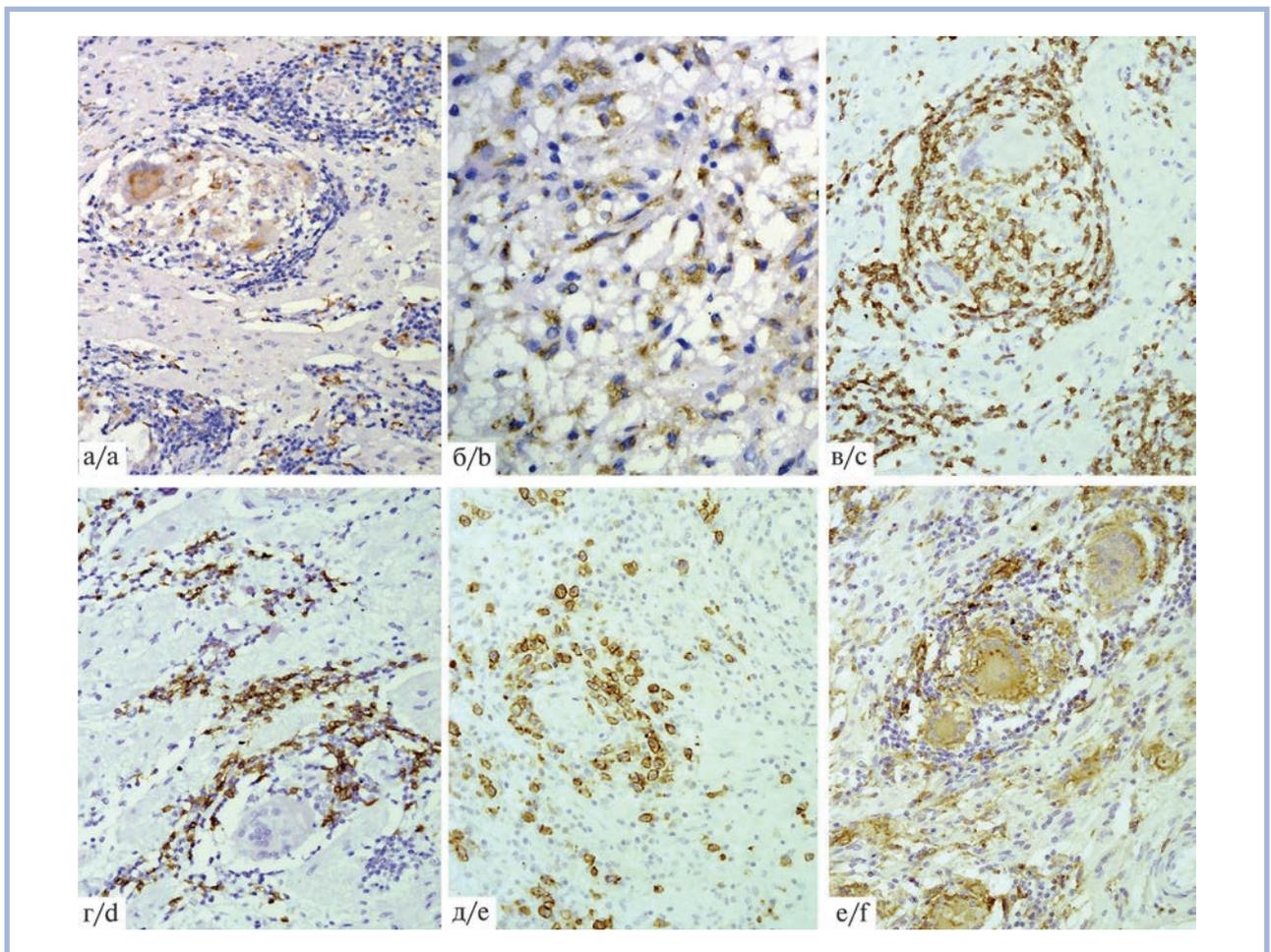
Мужчина, 30 лет, из Мурманска, подвергался частым переохлаждениям по роду профессиональной деятельности (моряк) в Северном море, страдал хроническим тонзиллитом. После очередного обострения болезни стал отмечать головные боли, ухудшение зрения на правый глаз. При МРТ была обнаружена опухоль в правой теменно-затылочной области, и в Мурманской областной клинической больнице им. П.А. Баяндина ему были произведены костно-пластическая трепанация черепа, микрохирургическое удаление опухолевидного очага поражения под контролем нейронавигационной системы. Гистологическое исследование показало картину эпителиоидноклеточного гранулематозного энцефалита. После операции состояние больного стабилизировалось. В течение 6 мес последующего амбулаторного наблюдения общее состояние расценивалось как удовлетворительное. Вместе с этим в неврологическом статусе сохранялась гемианопсия справа, отмечалась субатрофия обоих зрительных нервов, рентгенологически определялись признаки продолженного вялотекущего местного патологического процесса в головном мозге. Проводились неоднократные телекоммуникационные консультации и консилиумы с ведущими медицинскими центрами, включая ФГБУ «ДНКЦ инфекционных болезней ФМБА России», ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», в ходе которых исключалась онкологическая и инфекционно-паразитарная природа поражения. При этом лабораторные данные оставались относительно «спокойными». Типичные показатели крови: Hb 141 г/л, эр.  $4,2 \cdot 10^{12}$ , тр.  $237 \cdot 10^9$ /л, л.  $4,3 \cdot 10^9$ /л (п. 1%, с. 51%, э. 3%, лимф. 42%, мон. 3%); СОЭ 10 мм/ч; сахар, билирубин, креатинин, мочевины, белок и другие биохимические показатели в норме. Моча в норме. В люмбальном ликворе цитоз 16 в 1 мкл (с преобладанием лимфоцитов и моноцитов при отсутствии полиморфноядерных лейкоцитов). При рентгенографии легких очаговых инфильтративных изменений не выявлено.

В крови антитела к ВИЧ, вирусам гепатита С (Anti-HCV) и В (HbsAg) не обнаружены, микрореакция преципитации на сифилис отрицательная. При использовании ПЦР в ликворе следы ДНК вирусов простого герпеса 1-го, 2-го и 4-го (Эпштейна—Барр) типов, а также цитомегаловируса и токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) не обнаружены.

В рамках консультационного обращения в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России материалы, включая блоки иссеченной при операции ткани головного мозга, переданы для пересмотра и дополнительного иммуногистохимического исследования в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. На представленных последних контрольных МРТ (рис. 1), произведенных с интервалом в 2 мес, наблюдается динамика патологического процесса. Заметно увеличение размеров и частичное слияние очагов неравномерного накопления контрастного вещества, расположенных преимущественно в кортикальных и субкортикальных отделах правой височной, лобной и теменной долей головного мозга. Сохраняются множественные милиарные участки накопления контраста также и в их глубоких отделах.

При гистологическом исследовании иссеченных кусочков головного мозга обнаруживаются обширные очаги



**Рис. 3. Иммуногистохимические особенности саркоидозного поражения головного мозга.**

а — гигантские многоядерные клетки гранулем и макрофаги в их окружении экспрессируют CD68,  $\times 200$ ; б — диффузное скопление макрофагов вокруг микрососудов грануляционной ткани; окрашивание CD68,  $\times 400$ ; в — обильные скопления Т-лимфоцитов в гранулемах и инфильтратах; окрашивание CD3,  $\times 200$ ; г — очаговые скопления В-лимфоцитов по периферии гранулем и в инфильтратах; окрашивание CD20,  $\times 200$ ; д — периваскулярное очаговое скопление плазматических клеток в очаге воспаления; окрашивание CD38,  $\times 200$ ; е — интенсивная экспрессия HLA-DR в клетках очага продуктивного воспаления,  $\times 200$ .

**Fig. 3. Immunohistochemical features of sarcoidosis brain lesion**

а — giant multinucleated granuloma cells and macrophagocytes in their environment express CD68,  $\times 200$ ; б — diffuse accumulation of macrophagocytes around granulation tissue microvessels, staining CD68,  $\times 400$ ; в — abundant accumulations of T-lymphocytes in granulomas and infiltrates, staining CD3,  $\times 200$ ; д — focal accumulation of B-lymphocytes on the periphery of granulomas and in infiltrates, staining CD20,  $\times 200$ ; е — perivascular focal accumulation of plasma cells in the focus of inflammation, staining CD38,  $\times 200$ ; ф — intensive expression of HLA-DR in the cells of the productive inflammation focus,  $\times 200$ .

продуктивного воспаления с гранулемами из многоядерных клеток типа Пирогова—Лангханса, образующих отдельные скопления посреди полей, заполненных эпителиоидными клетками, макрофагами и лимфоидными клетками, обильно инфильтрирующими пространства в петлях сплетения разнокалиберных микрососудов (рис. 2а, 2б). Клеточный состав продуктивного воспаления дополняют перициты и фибробласты, образующие густую сеть коллагеновых волокон, которые располагаются кольцами вокруг отдельных гигантоклеточных гранулем и постепенно проникают к центру, замещая их по мере увядания без образования некроза (рис. 2в). Гранулемы формируют скопления, частично сливаясь между собой, образуя обширные очаги поражения в зонах белого и серого вещества коры, распространяясь на оболочки мозга. В пограничной зоне поражения заметны признаки формирования псевдокапсулы, более выра-

женной вблизи мозговых оболочек, с сосудистой гиперплазией, склерозом и очаговой лимфоидной инфильтрацией.

При иммуногистохимическом исследовании до трети клеток в очагах воспаления демонстрируют экспрессию CD68, подтверждая их макрофагоцитарную природу как в гигантоклеточных гранулемах, так и в окружающей грануляционной ткани (рис. 3а, 3б). Однако подавляющее большинство клеток (до 60—70%) приходится на Т-лимфоциты, выявлявшиеся при окрашивании CD3 (рис. 3в). Они доминируют в том числе в периваскулярных инфильтратах по границе очагов поражения мозга. В-лимфоциты, экспрессировавшие CD20, и CD38-позитивные плазматические клетки обнаруживаются в виде примеси и в очаговых скоплениях вокруг гранулем или сосудов по периферии очагов поражения (рис. 3г, 3д). Высокая иммунная активность клеток в очагах поражения под-

тверждалась также экспрессией ими HLA-DR, который является антигеном гистосовместимости II класса и обычно проявляется на активированных Т-компетентных клетках (рис. 3е).

Окрашивание препаратов по Цилю—Нильсену не дало положительного результата в поиске кислотоустойчивых микобактерий, что позволило исключить туберкулезную этиологию поражения. При проведении бактериоскопии в азур-эозиновых препаратах, а также при ШИК-реакции и импрегнации серебром также не удалось найти какие-либо микроорганизмы, включая паразитарные или грибковые.

Таким образом, учитывая клиническую картину заболевания, данные лабораторных исследований, рентгенологические особенности поражения, опираясь на совокупные результаты предыдущих клинических исследований и собственных гистологических, гистохимических и иммуногистохимических исследований, мы исключили известную инфекционную этиологию поражения и пришли в этом случае к окончательному диагнозу: изолированный саркоидоз центральной нервной системы (нейросаркоидоз).

## Заключение

Нейросаркоидоз является, в сущности, одной из форм местных проявлений заболевания и представляет собой

частный вопрос, который следует рассматривать в рамках общей проблемы саркоидоза, понимаемого как системное, общее заболевание. Проведенные гистохимические и иммуногистохимические исследования очагов поражения в головном мозге подтверждают иммунопатологическую основу продуктивного воспаления при саркоидозе, которое является, судя по всему, ведущим фактором его патогенеза. Исходя из диалектических представлений о единстве местных и общих проявлений болезни, следует полагать, что в нашем случае изолированного нейросаркоидоза, демонстрирующего заметную тенденцию к прогрессии местного первичного поражения, ожидается его вероятная генерализация с возникновением множественных экстракраневральных очагов поражения, свойственных заболеванию саркоидозом в развернутой форме. Это подтверждается уже известными случаями такого развития болезни [14, 16]. Вместе с тем конкретные механизмы перехода местного первичного поражения к общему, системному поражению, свойственному саркоидозу, остаются неизвестными. Их выяснение требует привлечения специальных фундаментальных исследований, которых, увы, приходится еще ждать.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шахмурадова Д.А., Палеев Н.Р., Горенков Р.В., Черейская Н.К. Эпидемиология саркоидоза. *Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке*. 2007;9(4):391. Shakhmuradova DA, Paleev NR, Gorenkov RV, Chereiskaya NK. Epidemiology of sarcoidosis. *Journal of Scientific Articles. Health and Education in the XXI Century*. 2007;9(4):391. (In Russ.).
- Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(5):66-73. Vigel AA, Vigel IYu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):66-73. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(5\).66-73](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73)
- Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovich J Jr, Iannuzzi MC. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect*. 1998;13(3):166-173.
- Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):22-35. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970331>
- Jamilloux Y, Maucourt-Boulch D, Kerever S, Gerfaud-Valentin M, Broussolle C, Eb M, Valeyre D, Seve P. Sarcoidosis-related mortality in France: A multiple-cause-of-death analysis. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1700-1709. <https://doi.org/10.1183/13993003.00457-2016>
- Cozier YC. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *European Respiratory Journal*. 2016;48(6):1545-1548. <https://doi.org/10.1183/13993003.01819-2016>
- Семенова Л.А., Раденска-Лоповок С.Г., Бурцева С.А., Березовский Ю.С., Лепеха Л.Н. Некротизирующий саркоидный гранулематоз. *Архив патологии*. 2016;78(5):45-49. Semenova LA, Radenska-Lopovok SG, Burtseva SA, Berezovsky YuS, Lepexha LN. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Arkhiv patologii*. 2016;78(5):45-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201678545-49>
- Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гистологическая дифференциальная диагностика гранулематозных болезней легких (часть I). *Архив патологии*. 2019;81(1):65-70. Samsonova MV, Chernyaev AL. Histological differential diagnosis of granulomatous lung diseases (part I). *Arkhiv patologii*. 2019;81(1):65-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198101165>
- Трисветова Е.Л., Юдина О.А., Смоленский А.З., Черствый Е.Д. Диагностика изолированного саркоидоза сердца. *Архив патологии*. 2019;81(1):57-64. Trisvetova EL, Yudina OA, Smolensky AZ, Cherstvyi ED. Diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis. *Arkhiv patologii*. 2019;81(1):57-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198101157>
- Перминова А.А., Антонова И.В. Поражение желудка при системном саркоидозе. *Архив патологии*. 2019;81(6):74-77. Perminova AA, Antonova IV. Gastric damage in systemic sarcoidosis. *Arkhiv patologii*. 2019;81(6):74-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198106174>
- Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б. Саркоидоз печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;133(9):86-90. Osipenko MF, Voloshina NB. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016;133(9):86-90. (In Russ.).
- Dickson MA, Hernández BA, Marciano S, Mazzuocolo LD. Prevalence and characteristics of cutaneous sarcoidosis in Argentina. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7(3):280-284. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2021.01.014>
- Мозолевский Ю.В., Ахмеджанова Л.Т., Сулова Е.Ю., Яхно Н.Н. Изолированный нейросаркоидоз. *Неврологический журнал*. 2013;6:33-39. Mozolevsky YuV, Akhmedzhanova LT, Suslova EYu, Yakhno NN. Isolated neurosarcoidosis. *Neurological Journal*. 2013;6:33-39. (In Russ.).
- Bullmann C, Faust M, Hoffmann A, et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(4):365-372. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1420365>

15. Blazin T, Prajapati D, Mohammed LLM, Dhavale M, Abdelaal MK, Alam ABMN, Ballestas NP, Mostafa JA. Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction, Central Diabetes Insipidus, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion as the First Clinical Presentation of Neurosarcoidosis: Why Early Diagnosis and Treatment is Important? *Cureus*. 2020;12(11):e11481. <https://doi.org/10.7759/cureus.11481>
16. Ullah A, Munagala R, Bhatt A, Mattox S, Vemavarapu L, Kesha-vamurthy J. Primary Neurosarcoidosis Mimicking Gallbladder Pathology. *Curr Health Sci J*. 2021;47(1):114-116. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.47.01.18>
17. Митрофанова Л.Б., Рязанов П.А., Распопова О.М., Рыжков А.В., Улитин А.Ю. Редкий случай изолированного саркоидоза гипофиза. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2016;8(4):62-67. Mitrofanova LB, Ryzanov PA, Raspopova OM, Ryzhkov AV, Uli-tin AYU. Rare case of isolated pituitary sarcoidosis. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2016;8(4):62-67. (In Russ.).
18. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *La Presse Médicale*. 2012;41(6 Pt 2):e331-348. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.12.017>
19. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Neurosarcoidosis — diagnosis, clinical picture and therapy. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;44(261):130-134.
20. Feizi P, Tandon M, Khan E, Subedi R, Prasad A, Chowdhary A, Sriwastava S. Overcoming the Elusiveness of Neurosarcoidosis: Learning from Five Complex Cases. *Neurol Int*. 2021;13(2):130-142. <https://doi.org/10.3390/neurolint13020013>

Поступила 16.02.2022

Received 16.02.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## Редкая опухоль почки — тиреоидоподобная фолликулярная карцинома

© С.В. ГАППОЕВ<sup>1,2</sup>, В.А. ХОРЖЕВСКИЙ<sup>1,2</sup>, А.К. КИРИЧЕНКО<sup>1</sup>, Е.В. АЛЫМОВА<sup>2</sup>, И.В. ВЕРШИНИН<sup>2</sup>, Л.Г. ЛЕВКОВИЧ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», Красноярск, Россия

### РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре литературы приводится анализ редкой злокачественной опухоли почки: тиреоидоподобной фолликулярной карциномы почки (ТПФКП). По морфологии эта опухоль чрезвычайно напоминает фолликулярную карциному щитовидной железы, но при этом иммунофенотип опухолевых клеток отличается. ТПФКП имеет индолентное клиническое течение, редко метастазирует, однако даже развитие метастазов не означает неблагоприятный прогноз для пациента. В обзоре литературы приводятся особенности клинического течения заболевания, макроскопические, микроскопические, иммуногистохимические характеристики опухоли и типичные цитогенетические поломки. Особое внимание уделено вопросам дифференциальной диагностики опухоли с другими патологическими процессами, которые микроскопически могут напоминать ТПФКП.

**Ключевые слова:** тиреоидоподобная фолликулярная карцинома почки, иммуногистохимия, опухоли почек.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гаппоев С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6789-4860>

Хоржевский В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Кириченко А.К. — e-mail: [krasak.07@mail.ru](mailto:krasak.07@mail.ru)

Алымова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1815-0616>

Вершинин И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8122-4422>

Левкович Л.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8379-2522>

**Автор, ответственный за переписку:** Хоржевский В.А. — e-mail: [vladpatholog@yandex.ru](mailto:vladpatholog@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гаппоев С.В., Хоржевский В.А., Кириченко А.К., Алымова Е.В., Вершинин И.В., Левкович Л.Г. Редкая опухоль почки — тиреоидоподобная фолликулярная карцинома. *Архив патологии*. 2022;84(4):62–70. <https://doi.org/10.17116/patol20228404162>

## Rare kidney tumor — thyroid-like follicular carcinoma

© S.V. GAPPPOEV<sup>1,2</sup>, V.A. KHORZHEVSKII<sup>1,2</sup>, A.K. KIRICHENKO<sup>1</sup>, E.V. ALYMOVA<sup>2</sup>, I.V. VERSHININ<sup>2</sup>, L.G. LEVKOVICH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Regional Bureau of Pathology, Krasnoyarsk, Russia

### ABSTRACT

The literature review provides an analysis of a rare malignant tumor of the kidney: thyroid-like follicular carcinoma of the kidney (TLFCK). In morphology, this tumor is extremely similar to thyroid follicular carcinoma, but the immunophenotype of tumor cells is different. TLFCK has an indolent clinical course, rarely metastasizes, and even the development of metastases does not mean an unfavorable prognosis for the patient. The literature review presents the features of the clinical course of the disease, macroscopic, microscopic, immunohistochemical characteristics of the tumor and typical cytogenetic breakdowns. Particular attention is paid to the issues of differential diagnosis of the tumor with other pathological processes that may microscopically resemble TLFCK.

**Keywords:** thyroid-like follicular carcinoma of the kidney, immunohistochemistry, kidney tumors.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gappoev S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6789-4860>

Khorzhevskii V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

Kirichenko A.K. — e-mail: [krasak.07@mail.ru](mailto:krasak.07@mail.ru)

Alymova E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1815-0616>

Vershinin I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8122-4422>

Levkovich L.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8379-2522>

**Corresponding author:** Khorzhevskii V.A. — e-mail: [vladpatholog@yandex.ru](mailto:vladpatholog@yandex.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Gappoev SV, Khorzhevskii VA, Kirichenko AK, Alymova EV, Vershinin IV, Levkovich LG. Rare kidney tumor — thyroid-like follicular carcinoma. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):62–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404162>

В действующей классификации опухолей почек ВОЗ отсутствует нозологическая единица «тиреоидоподобная фолликулярная карцинома почки» (ТПФКП). Вместе с этим на ежегодном конгрессе Американской и Канадской академии патологии (USCAP) в 2004 г. были представлены первые описания этой необычной опухоли почки. Необычность опухоли обусловлена в первую очередь ее морфологическими характеристиками, напоминающими таковые при фолликулярной карциноме щитовидной железы [1]. Спустя некоторое время последовали научные работы [2, 3], в которых авторы описывают единичные наблюдения ТПФКП. В связи с отсутствием не только устоявшейся терминологии, но и информации о злокачественном потенциале в своих работах исследователи обозначали опухоль как «опухоль, напоминающую фолликулярную карциному щитовидной железы». Однако уже в 2009 г. М.В. Amin и соавт. [4] привели описание 6 наблюдений опухоли, в том числе с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и отдаленными метастазами в легких, что позволило впервые применить по отношению к данной опухоли термин «карцинома», а новая нозологическая единица впервые получила название «тиреоидоподобная фолликулярная карцинома почки». Проведенный анализ литературы позволяет утверждать, что к настоящему времени отсутствует описание ТПФКП в отечественных источниках, что обусловлено редкой встречаемостью опухоли. Так, за более чем 17-летний период нам удалось обнаружить лишь 60 наблюдений ТПФКП, опубликованных исключительно зарубежными авторами. Особый интерес, вызванный к теме диагностики ТПФКП, связан с тем, что в настоящее время планируется включение опухоли в новую редакцию классификации опухолей мочевой системы ВОЗ. В свете сказанного представляется интересным привести обзор литературы по проблеме диагностики ТПФКП.

## Эпидемиология и клиническое течение ТПФКП

Из 55 случаев ТПФКП 35 (63%) пациентов — женщины и 20 (37%) — мужчины. Все описанные опухоли односторонние (таблица). В 30 (56%) случаях опухоль находилась в правой почке, в 24 (44%) случаях — в левой почке. Примерно в равных долях она располагалась в верхнем и нижнем полюсах почки, чуть реже — в среднем отделе. При этом у женщин чаще была поражена правая почка (описано 19 опухолей в правой почке, 11 в левой почке), а у мужчин — левая почка (описано 8 опухолей в правой почке, 11 в левой почке). Средний возраст больных составил 42,7 года. Самой младшей больной оказалась девочка 10 лет, самым старшим — мужчина 83 лет. Не предъявляли каких-либо жалоб 27 (56%) больных, опухоль была обнаружена у них случайно. Самым частым клиническим проявлением ТПФКП являлась боль в боку или животе на стороне опухолевого процесса. Этот симптом наблюдался у 17 (35%) больных. У 8 (16%) пациентов регистрировалась периодическая макрогематурия, 3 (6%) предъявляли жалобы на тошноту и рвоту. Нередко у больных было несколько жалоб. Описан случай диагностики ТПФКП у больной 25 лет с клиникой артериальной гипертензии, купировавшейся после удаления опухоли [5]. У 10 (18%) пациентов с ТПФКП были в прошлом или в настоящее время другие злокачественные новообразования.

Значительный процент пациентов с сочетанием ТПФКП и других злокачественных новообразований позволяет предположить, что генетические факторы могут играть важную роль в ее развитии. Обращает на себя внимание, что в 4 из 10 случаев ТПФКП сочеталась с опухолью кроветворной системы. Также в одном случае ТПФКП была диагностирована у пациентки с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек [9]. Обычно поликистозная болезнь связана с развитием других форм почечно-клеточной карциномы.

Несмотря на индолентное течение, ТПФКП обладает метастатическим потенциалом. В 8 (14%) случаях обнаруживались метастазы опухоли:

1. Метастаз в нижней доле левого легкого через 2 мес после нефрэктомии. В течение последующих 5 лет наблюдения после удаления метастаза не выявлено рецидива опухоли [3].

2. Метастазы в лимфатических узлах ворот почки, обнаруженные при нефрэктомии в 2 случаях [4, 18].

3. Множественные метастазы в легких и забрюшинных лимфатических узлах, обнаруженные одновременно с опухолью почки. Проведена общая химиотерапия в течение 1 года с хорошим ответом [5].

4. Множественные метастазы в костях черепа, оболочках головного мозга и левой теменной области головного мозга, обнаруженные через 5 лет после резекции ТПФКП. Не выявлено рецидива опухоли через 1 год после хирургического удаления метастазов, химиотерапия не проводилась [17].

5. Метастаз в верхней доле левого легкого выявлен через 1 год после нефрэктомии. Через 2 года прогрессирования заболевания не обнаружено, поэтому химиотерапия не проводилась [22].

6. Метастазы эпителиального компонента опухоли смешанного строения (ТПФКП / недифференцированная саркома низкой степени злокачественности) в регионарных лимфатических узлах, выявленные после тотальной нефрэктомии [34]. Саркоматозный компонент в метастазах отсутствовал.

7. Отдельно следует отметить уникальный случай смешанной опухоли, представленной ТПФКП и юингоподобной саркомой. Это единственный известный случай, в котором ТПФКП привела к смерти больной. При этом прогрессия опухоли была обусловлена метастазированием саркоматозного компонента [29].

V. Agrawal и соавт. [33] провели анализ множества показателей, включающих возраст и пол больного, размер первичной опухоли, ее гистологическое строение и особенности иммунофенотипа клеток опухоли, но не обнаружили существенных различий между метастатическими и неметастатическими случаями ТПФКП. Как и первичные, метастатические очаги имели фолликулярное строение.

Клинические данные, подтверждающие отсутствие опухолевого роста в щитовидной железе, были представлены практически во всех наблюдениях.

## Макроскопическая характеристика ТПФКП

При макроскопическом исследовании самая большая из обнаруженных опухолей имела размер 16,5 × 10 × 9,5 см, самая меньшая — диаметр 1,1 см. В среднем диаметр всех описанных опухолей составил 4,7 см. Опухоль обладает

**Клинико-морфологическая характеристика пациентов  
Clinical and morphological characteristics of the patients**

Случай	Ссылка на литературу	Возраст, годы	Пол	Размер, мм	Пораженная почка	Локализация опухоли	TNM	Метастазы	Сопутствующие заболевания	Grade
1	[2]	32	Ж	118×80×80	Правая	Средняя треть/нижний полюс	rT2bNx	Нет	Мочекаменная болезнь	3
2	[3]	29	Ж	50	Левая	Средняя треть	rT1bN0M1	В легком	Остеосаркома	—
3	[4]	53	Ж	21	Правая	» »	rT1aNx	Нет		2
4		29	Ж	19	» »	Верхний полюс	rT1aNx	» »		2
5		45	М	35	» »	Нижний полюс	rT1aN1	В лимфатическом узле		2
6		83	М	21	Левая	» »	rT1aNx	Нет	Аденокарцинома толстой кишки	2
7		35	М	30	Правая	Средняя треть	rT1aNx	» »		2
8		50	Ж	40	» »	» »	rT1aN0	» »		2
9	[5]	34	Ж	62×52×50	» »	» »	rT1bN1M1	В легком, лимфатическом узле ворот почки		2
10	[6]	34	М	28	Левая	Нет данных	rT1aNx	Нет		—
11	[7]	76	М	45	» »	Верхний полюс	rT3aN0	» »	Рак простаты, гипертоническая болезнь	—
12		41	Ж	50	Правая	Нижний полюс	rT1bNx	» »	Лимфома Ходжкина	—
13	[8]	31	Ж	40	Левая	Верхний полюс	rT1aNx	» »		—
14	[9]	34	М	55×48	» »	Нижний полюс	rT1bN0	» »	Нефролитиаз, поликистозная болезнь почек	2–3
15	[10]	29	Ж	65	» »	» »	T1bN0M0	» »		1
16	[11]	68	Ж	11	Правая	Средняя треть	rT1aN0	» »		1–2
17	[12]	58	М	30	Левая	Верхний полюс	T1aN0M0	» »	Рак простаты, острый миелоидный лейкоз	2
18	[13]	19	Ж	20	Правая	Нижний полюс	rT3aN0	» »	T-лимфобластный лейкоз	2
19	[14]	65	М	80×43×50	» »	Нет данных	rT3aN0	» »		
20		59	М	60×50×54	» »	Средняя треть/нижний полюс	rT1aN0	» »		
21	[15]	49	Ж	24	Левая	Нет данных	rT3aNx	» »	Тератома яичника, удалена 5 лет назад	
22	[16]	35	Ж	30×25×16	» »	Средняя треть	rT1aNx	» »		
23	[17]	68	Ж	50×45×30	Правая	Нижний полюс	rT1bN0M1	В костях черепа, оболочках головного мозга, головном мозге	Папиллярная уротелиальная карцинома (6 лет назад)	
24	[18]	55	Ж	40	2 случая в левой почке	Нет данных	rT1aN1	В регионарных лимфатических узлах		
25		29	Ж	20	и 3 случая в правой почке	» »	rT1aNx	Нет		
26		20	М	40		» »	rT1aNx	» »		
27		40	Ж	25		» »	rT1aNx	» »		
28		49	Ж	30		» »	rT1aNx	» »		

Окончание таблицы см. на след. стр.

**Клинико-морфологическая характеристика пациентов (окончание)**  
**Clinical and morphological characteristics of the patients**

Случай	Ссылка на литературу	Возраст, годы	Пол	Размер, мм	Пораженная почка	Локализация опухоли	TNM	Метастазы	Сопутствующие заболевания	Grade
29	[19]	41	М	60	Левая	Средняя треть/верхний полюс	pT3aNX	» »		
30		25	Ж	25	Правая	Верхний полюс	pT1aNX	» »	Гипертоническая болезнь	
31	[20]	27	М	50	Левая	» »	pT1bNX	» »		
32	[21]	29	М	35	» »	Средняя треть/верхний полюс	pT1aN0	» »		1
33	[22]	47	М	39×35×35	Правая	Верхний полюс	pT1aN0M1	В верхней доле левого легкого		
34	[23]	51	Ж	30	» »	Нижний полюс	pT1N0	Нет	Базедовая болезнь	
35	[24]	33	Ж	50×50×50	Левая	» »	pT1bN0	» »		
36	[25]	70	М	90	» »	» »	pT2aN0Mo	» »		2
37	[26]	32	Ж	180	Правая	Нет данных	pT2bN0	» »		
38	[27]	24	Ж	20	» »	» »	pT1aN0	» »		
39	[28]	54	Ж	25	» »	Средняя треть	pT1aN0	» »	Гипертоническая болезнь	
40	[29]	48	Ж	100	» »	Нижний полюс	pT3aN1M1	В забрюшинной клетчатке		
41	[30]	62	М	30	» »	Нет данных	pT1aN0	Нет		
42	[31]	42	Ж	41×32×25	Левая	Верхний полюс	pT1bN0	» »	Сахарный диабет 1-го типа	
43	[32]	10	Ж	55×50×50	Правая	Средняя треть/верхний полюс	pT1bN0	» »	Эндометриоз, лейомиома матки	
44	[33]	37	М	115×90×80	Левая	Верхний полюс	pT2bN0	» »	Нет	
45	[34]	34	М	165×100×9	» »	» »	pT2bN1	В регионарных лимфатических узлах		
46	[35]	35	Ж	42×35×25	» »	Средняя треть	pT1b N0 M0	Нет		
47	[36]	47	М	Нет данных	Правая	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Светлоклеточная карцинома левой почки	
48	[37]	58	Ж	40	» »	» »	pT1a	Нет	Гипертоническая болезнь	
49		40	Ж	56	Левая	» »	pT3a	» »		
50		58	Ж	70	» »	» »	pT1b	» »		
51		49	Ж	34	» »	» »	pT1a	» »		
52		25	Ж	38	Правая	» »	pT1a	» »		
53		19	Ж	11	» »	» »	pT1a	» »		
54		65	Ж	16	Нет данных	» »	pT1a	» »		В-лимфобластный лейкоз
55	[46]	38	М	13	Правая	Верхний полюс	pT1aN0M0	» »		

четкими границами, нередко окружена толстой фиброзной капсулой. На разрезе имеет серо-желтый, желто-красный или красно-коричневый цвет. В нескольких случаях авторы отмечали ее сходство с тканью щитовидной железы. В опухоли могут быть участки губчатого строения, кистозные изменения, очаги некроза различных размеров [2, 5, 14, 19, 25, 26, 29, 32, 36].

В одном случае описан обширный некроз опухоли, осложнившийся массивным кровоизлиянием в паранефральную жировую клетчатку [19]. Примерно в трети случаев в толще опухоли или по периферии присутствуют кровоизлияния, в одном случае в центре опухоли обнаружен фиброзный звездчатый рубец [20]. В части случаев макроскопически отмечалось врастание опухоли в паранефральную жировую клетчатку [7, 9, 13, 20, 29], но ни в одном случае не было обнаружено макроскопических признаков соудистой инвазии или прорастания в лоханку почки.

### Гистологическое строение ТПФКП

Опухоль ограничена от паренхимы почки псевдокапсулой, состоящей из волокнистой соединительной ткани, иногда содержащей элементы гладкомышечной мускулатуры. Микроскопическое врастание в фиброзную капсулу, окружающую опухоль, было описано несколькими авторами. В одном случае обнаруживали отдельный небольшой (размером 0,2 мм) фрагмент опухоли, расположенный в 1,8 мм от основного опухолевого узла.

Опухоль представлена фолликулярными структурами различного размера, в связи с чем напоминает щитовидную железу или новообразования щитовидной железы с фолликулярной архитектурой. Участки микрофолликулярного и макрофолликулярного строения чередуются, или фолликулы различного размера сложным образом перемешаны между собой. Крупные фолликулы могут сливаться, образуя большие макрофолликулы причудливых форм. В ряде наблюдений опухоль практически полностью состояла из микрофолликулярных структур. Некоторые авторы [4, 16, 24, 30, 33] отмечают полное отсутствие в опухоли папиллярных структур, другие [2, 7, 9, 13, 18] указывают на наличие различного количества сосочков, представленных выступами эпителия внутрь просвета фолликулов. В 3 случаях опухоль примерно наполовину была построена из папиллярных структур [18, 28, 30]. Нередко описываются небольшие очаги солидного строения. В описанных новообразованиях преобладают участки «псевдосаркоматозного» строения, в которых опухолевые клетки теряют тенденцию к формированию фолликулов, приобретают вытянутую форму и формируют поля диффузного роста [7]. Одним из авторов отмечены кластеры клеток с онкоцитарной морфологией, не выстраивающие характерные фолликулярные структуры. Опухолевые клетки в очагах папиллярного, солидного и диффузного роста могут иметь более высокую ядерную градацию опухолевых клеток [7, 9].

Фолликулярные структуры содержат эозинофильный субстрат, более интенсивно окрашенный в мелких фолликулах, чем в больших. Он демонстрирует позитивную ПИК-реакцию с устойчивостью к обработке диазоной. Этот коллоидоподобный материал состоит из гликопротеина Тамма—Хорсфалла, содержащегося в моче [6]. В единичных случаях описаны многочисленные псаммомные тельца, заполняющие фолликулы [20, 22]. Фолликулы опухоли выстланы кубическими или уплощенными эпителиоцитами с умеренной по объему равномерной эозинофильной ци-

топлазмой. Их ядра округлые, небольшого размера, с мелкими, малозаметными ядрышками. В нескольких случаях они содержали перетяжки и бороздки. При оценке опухоли по системе ядерной градации Фурмана большая часть случаев оценена как G2, только единичные — как G1 [10, 28] или G3 [2, 9]. Часто упоминается, что ядра ТПФКП не имеют особенностей, характерных для ядер папиллярной карциномы щитовидной железы. Митозы обнаруживаются редко, за исключением одного случая, в котором найдены 8—10 митозов в 10 полях зрения при увеличении в 400 раз [2]. В одной из опухолей в очаге кистозно-растрифенных фолликулов с атрофией эпителия отмечен дистрофический полиморфизм размера и формы клеток и их ядер.

Строма большинства опухолей занимает относительно небольшую площадь. Фолликулярные структуры расположены близко друг к другу среди волокнистой, порой, отечной фиброзной ткани, содержащей тонкостенные сосуды. В редких случаях строма выражена в значительной степени, может содержать кровоизлияния, отложения гемосидерина, кристаллы холестерина, в некоторых опухолях она может состоять преимущественно из гладкомышечных элементов или иметь псевдосаркоматозные очаги [20, 33]. Некоторые авторы наблюдали обильную межтучочную инфильтрацию опухоли лимфоидными элементами, местами с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения. В строме могут присутствовать тучные клетки, по периферии опухоли — очаги экстрамедуллярного гемопоэза [25, 26]. Возможно продуктивное воспаление.

В последние годы чаще диагностируют опухоли смешанного строения, одним из компонентов которых является ТПФКП. R. Dawane и соавт. [15] описали случай ТПФКП с очагами метанефральной аденомы. Эти участки в отличие от окружающей их ткани ТПФКП не экспрессируют CK7, EMA, CK19 и обнаруживают экспрессию Vimentin, PAX2. Следует отметить, что иммуногистохимические реакции, характерные для метанефральной аденомы, такие как WT1 и CD57, авторами не использовались. M.S. Tretiakova и соавт. [31] описали случай ТПФКП, возникшей в доброкачественной смешанной эпителиальной и стромальной опухоли почки. В опухоли общим размером 4,1 × 3,2 × 2,5 см на долю ТПФКП приходился участок диаметром 0,8 см. V. Rao и соавт. [34] наблюдали опухоль, в которой эпителиальный компонент, представленный ТПФКП, сочетался с саркоматозным — веретенчатой саркомой низкой степени злокачественности. Иммуногистохимические и цитогенетические исследования не выявили какой-либо специфической дифференцировки саркоматозного компонента. Несмотря на то что саркоматозный компонент преобладал, наблюдались метастазы в парааортальных лимфатических узлах, исключительно компонента из эпителия. Упомянутая ранее эпителиально-мезенхимальная опухоль, описанная T.M. Jenkins и соавт. [29], сочетала в себе классическую ТПФКП и саркому высокой степени злокачественности с юнгоподобной морфологией. С помощью иммуногистохимического и FISH-исследования данного новообразования был исключен ряд сарком, включая саркому Юинга. Оба компонента опухоли при иммуногистохимическом исследовании были позитивны к PAX8. Секвенирование нового поколения (NGS) выявило ряд одинаковых мутаций в обоих компонентах опухоли и наличие уникальных мутаций в саркоматозном компоненте, не встречающихся в эпителиальном компоненте. Основываясь на тесной топографической ассоциации двух компонентов опухоли, общих иммуногисто-

химических и генетических чертах, авторы высказали мнение о вероятной дедифференцировке эпителиального компонента ТПФКП в мезенхимальный. В пользу этого факта говорят и клинические данные — наблюдение за опухолью в течение 15 лет и удаление после начала интенсивного роста. Это единственный случай ТПФКП, приведшей больного к летальному исходу, хоть и опосредованно. Смерть наступила в результате прогрессии саркоматозного компонента опухоли, несмотря на проводимую химиотерапию.

### Иммуногистохимическая характеристика ТПФКП

Имеющиеся данные литературы демонстрируют значительную вариабельность применяемых для диагностики ТПФКП панелей антител. Однако во всех случаях имела место негативность опухолевых клеток к маркерам тиреоглобулина и тиреоидному транскрипционному фактору 1. Чаще других, в 88% наблюдений, отмечалась экспрессия СК7. Большая часть опухолей демонстрировала диффузную интенсивную экспрессию, в 2 случаях очаговую, небольшой частью клеток. Реакция в отношении PAX8 была положительной в 21 (95%) из 22 случаев, Vimentin — в 19 (74%) из 26, CD10 — в 25 (75%) из 33, EMA — в 15 (88%) из 17, CK19 — в 14 (88%) из 16, PAX2 — в 4 (33%) из 12. Только единичные случаи были позитивны к CK20 (1 (5%) из 22), CD117 (1 (5%) из 20), AMACR (2 (12%) из 17), RCC (1 (6%) из 17), WT1 (2 (10%) из 20). Всегда негативны были реакции с Synaptophysin (10 случаев), Chromogranin-A (8 случаев). Множество различных антител использовалось исследователями в небольшом числе наблюдений.

### Цитогенетическая характеристика ТПФКП

K.I. Al-Obaidy и соавт. [37] с помощью РНК-секвенирования обнаружили слияние EWSR1-PATZ1 во всех трех протестированных ими ТПФКП, а затем подтвердили эту находку с помощью RT-PCR и секвенирования по Сэнгеру. Слияние EWSR1-PATZ1 было описано в некоторых типах круглоклеточных и веретенчатых сарком, а также в опухолях центральной нервной системы [38]. Описаны различные хромосомные аномалии, обнаруженные в ТПФКП, включающие структурные и количественные аномалии: 1p36, 9q21-33, 7q36, 8q24, 17p11-q11, 17q24, 19q, 20q13, 21q22.3 и Xp; моносомии 3-й, 7-й и 17-й хромосом [2, 3, 15]. Также M.V. Amin и соавт. [4] сообщили о гиперэкспрессии генов, регулирующих клеточный цикл, и 2,5-кратной гиперэкспрессии mixed lineage leukemia/trithorax homolog. J.J. Ко и соавт. [39] провели геномный и транскриптомный анализы случая метастатической ТПФКП, которые выявили ряд соматических мутаций в генах *KRAS*, *CAT*, *CEP290* и *CSDE1*, но не установили мутаций, имеющих известное биологическое или клиническое значение.

### Морфологическая дифференциальная диагностика ТПФКП

Дифференциальный диагноз ТПФКП необходимо проводить с тиреоидизацией почки, а также с различными опухолевыми поражениями, включая метастазы карциномы

щитовидной железы, высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли и разные виды первичных карцином почки.

Тиреоидизация почки — это атрофические изменения, чаще наблюдающиеся при терминальной стадии различных заболеваний почек, при которых их ткань микроскопически напоминает ткань щитовидной железы. Изменения характеризуются атрофией дистальных канальцев, заполненных коллоидными гиалиновыми слепками. В отличие от ТПФКП эти изменения часто двусторонние, не имеют вид ограниченного опухолевого узла, окруженного капсулой, а эпителий, выстилающий атрофичные канальцы, уплощен.

Метастатическое поражение почки фолликулярной и папиллярной карциномой щитовидной железы встречается редко. Обычно это случаи генерализованных метастазов с поражением различных органов спустя длительное время после того, как была диагностирована первичная опухоль. Описано всего около 20 случаев метастазов фолликулярной карциномы в почке [40, 41]. Все эти опухоли демонстрировали положительную иммунореактивность к тиреоидному фактору транскрипции (ТТФ-1) и тироглобулину. Иммуногистохимическая экспрессия ТТФ-1 высокоспецифична для папиллярных и фолликулярных карцином щитовидной железы и определяется почти в 100% случаев этих опухолей. Тироглобулин может быть обнаружен более чем в 95% первичных и метастатических карцином щитовидной железы. Иммуногистохимическое исследование с применением этих двух антител помогает поставить окончательную точку в дифференциальной диагностике между ТПФКП и метастатической карциномой щитовидной железы. Кроме того, отсутствие первичного опухолевого роста в щитовидной железе легко подтверждается инструментальными методами исследования.

Струма яичников — зрелая тератома, состоящая в основном из ткани щитовидной железы. Встречается злокачественная трансформация струмы с развитием карциномы и метастазами в печени, брюшине и сальнике. Не описано случаев метастазирования струмы яичников в почку. Кроме того, при исследовании органов малого таза выявляется опухоль яичников, а сама опухоль демонстрирует положительную экспрессию ТТФ-1 и тиреоглобулина [42].

Первичные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) почки также являются редкими новообразованиями, о которых имеется лишь около 60 сообщений. Чаще они встречаются в подковообразной почке [43]. Клетки как первичных НЭО почки, так и метастазов в почке НЭО другой локализации экспрессируют нейроэндокринные маркеры, такие как синаптофизин и хромогранин А.

Некоторое сходство с ТПФКП имеет папиллярная почечно-клеточная карцинома первого типа. Папиллярная карцинома почки может иметь в своем составе тубулярные структуры, в том числе кистозно-расширенные. В свою очередь, в ТПФКП описано наличие папиллярных структур, порой довольно распространенных. Также у обеих этих опухолей имеются сходные иммуноморфологические черты — экспрессия PAX8, CK7 и Vimentin. Вместе с тем экспрессия AMACR наблюдается в ТПФКП редко. Главным дифференциально-диагностическим признаком этих новообразований является отсутствие в папиллярной карциноме характерных для ТПФКП тиреоидоподобных фолликулов, заполненных эозинофильным коллоидным веществом, а также клеток, имеющих кубическую форму и эозинофильную цитоплазму.

Фолликулярные структуры наблюдаются в онкоцитоме почки, однако классические для нее структуры солидного строения неизменно присутствуют во всех опухолях. Они расположены среди малоклеточной отечной стромы и в них отсутствует эозинофильное вещество. Клетки, имеющие обильную гранулярную эозинофильную цитоплазму, характерную для онкоцитомы, описаны только в одном случае ТПФКП классического строения как небольшая часть опухоли. Иммуногистохимическое исследование также позволяет разделить эти опухоли. Клетки онкоцитомы почти дефинитивно негативны к СК7 и экспрессируют CD117.

Еще одна редкая опухоль, называемая «почечно-клеточное поражение (реже — карцинома или опухоль), напоминающее атрофию» (Atrophic kidney-like renal cell lesion/sarcoma/tumor), имеет множество пересекающихся с ТПФКП морфологических черт. Серия из трех наблюдений впервые была описана в 2014 г. О. Нес и соавт. [44]. К настоящему моменту количество диагностированных случаев увеличилось до 13 [45]. В одном случае опухоль была двусторонней, и ни в одном случае не наблюдалось ее метастатического распространения. Одной из характерных особенностей этой опухоли является наличие толстой капсулы, имеющей в своем составе большое количество гладкомышечных элементов, а иногда толстостенных сосудов. Микроскопически опухоль построена из фолликулярных структур, напоминающих ТПФКП, смешанных с неопухолевыми атрофичными канальцами. В отличие от ТПФКП фолликулярные структуры выстланы уплощенным эпителием с ядрами меньшего размера и малым количеством цитоплазмы, местами имеющим сходство со шляпкой гвоздя. Фолликулы содержат плотное эозинофильное вещество, скопления дискогезивных клеток и кальцинаты двух типов: псаммомные тельца и аморфные агрегаты мельчайших кальцифицирующих гранул. Также в опухоли отмечаются особенные «гломерулоидные структуры», напоминающие незрелые клубочки, представляющие собой полостные образования, в просвете которых расположен конгломерат извитых сосудов, покрытый уплощенными подоцитоподобными клетками. Описаны различия в иммунофенотипе этих образований. В опухолевых фолликулярных структурах почечно-клеточного поражения, напоминающего атрофию, а также в дискогезивных клетках, заполняющих эти структуры, интенсивно, диффузно,

цитоплазматически и ядерно экспрессирован WT1 и только слабо и очагово — PAX8, в то время как в неопухолевых атрофичных фолликулах PAX8 экспрессирован интенсивно, а WT1 негативен. В эпителии, выстилающем кистозные структуры, отмечается слабая цитоплазматическая экспрессия СК7 и САМ5.2. Отсутствие экспрессии PAX8 и интенсивная экспрессия WT1 нехарактерны для ТПФКП.

При этом некоторые авторы не считают почечно-клеточное поражение, напоминающее атрофию, отдельной опухолью и полагают, что оно является лишь гистологическим вариантом ТПФКП [1]. Другие, напротив, определяют перечисленные отличия как достаточно веские для выделения отдельной нозологии и даже уверены, что часть описанных ранее случаев ТПФКП — это неверно диагностированные варианты почечно-клеточного поражения, напоминающего атрофию [44, 45]. Недавно обнаруженная в ТПФКП перестройка EWSR1-PATZ1 не выявлена в двух случаях почечно-клеточного поражения, напоминающего атрофию, что скорее указывает на различную природу этих новообразований [37].

Авторский коллектив настоящей публикации ранее привел собственный опыт диагностики ТПФКП с описанием наблюдения, характеристики которого включены в обзор [46].

## Заключение

Злокачественные новообразования почек занимают 15-ю позицию по частоте возникновения в популяции в возрасте от 20 до 85 лет, составляя 7,2 случая на 100 тыс. населения. В структуре злокачественных опухолей почек преобладают почечно-клеточные карциномы различных гистологических типов. Вновь выделенная нозологическая единица, получившая название «тиреоидоподобная фолликулярная карцинома почки», крайне редка и требует особого внимания врача-патологоанатома. Сложность установления этой опухоли требует проведения дифференциальной диагностики не только с первичными опухолями почек, но и с субстратом метастатического генеза.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Eble JN, Delahunt B. Emerging entities in renal cell neoplasia: thyroid-like follicular renal cell carcinoma and multifocal oncocytopoma-like tumours associated with oncocytosis. *Pathology*. 2018;50(1):24-36. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.005>
- Jung SJ, Chung JI, Park SH, Ayala AG, Ro JY. Thyroid follicular carcinoma-like tumor of kidney: A case report with morphologic, immunohistochemical, and genetic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(3):411-415. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000194745.10670.dd>
- Sterlacci W, Verdorfer I, Gabriel M, Mikuz G. Thyroid follicular carcinoma-like renal tumor: A case report with morphologic, immunophenotypic, cytogenetic, and scintigraphic studies. *Virchows Arch*. 2008;452(1):91-95. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0486-4>
- Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, Paner GP, Junker K, Epstein JI. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):393-400. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31818cb8f5>
- Dhillon J, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Czerniak BA, Guo CC. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney with metastases to the lungs and retroperitoneal lymph nodes. *Hum Pathol*. 2011;42(1):146-150. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.01.026>
- Dhillon J, Mohanty SK, Krishnamurthy S. Cytologic diagnosis of thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: A case report. *Diagn Cytopathol*. 2014;42(3):273-277. <https://doi.org/10.1002/dc.22930>
- Alessandrini L, Fassan M, Gardiman MP, Guttilla A, Zattoni F, Galletti TP, Zattoni F. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of two cases with detailed immunohistochemical profile and literature review. *Virchows Arch*. 2012;461(3):345-350. <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1298-8>

8. Khoja HA, Almutawa A, Binmahfooz A, Aslam M, Ghazi AA, Al-maiman S. Papillary thyroid carcinoma-like tumor of the kidney: A case report. *Int J Surg Pathol*. 2012;20(4):411-415. <https://doi.org/10.1177/1066896911429942>
9. Volavšek M, Strojjan-Fležar M, Mikuz G. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a patient with nephrolithiasis and polycystic kidney disease: A case report. *Diagn Pathol*. 2013;8:108. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-108>
10. Malde S, Sheikh I, Woodman I, Fish D, Bilagi P, Sheriff MK. Primary thyroid-like follicular renal cell carcinoma: an emerging entity. *Case Rep Pathol*. 2013;2013:687427. <https://doi.org/10.1155/2013/687427>
11. Ghaouti M, Roquet L, Baron M, Pfister C, Sabourin JC. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2014;9:186. <https://doi.org/10.1186/s13000-014-0186-8>
12. Berens S, Vogt P, Alkadhi H, Berger N, Moch H. Das schildrüsenähnliche follikuläre Nierenzellkarzinom: Eine eigene Tumorentität? [Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: A separate tumor entity?] *Pathologe*. 2014;35(1):83-87. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1772-3>
13. Wu WW, Chu JT, Nael A, Rezk SA, Romansky SG, Shane L. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a young patient with history of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Case Rep Pathol*. 2014;2014:313974. <https://doi.org/10.1155/2014/313974>
14. Lin YZ, Wei Y, Xu N, Li XD, Xue XY, Zheng QS, Jiang T, Huang JB. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: A report of two cases and literature review. *Oncol Lett*. 2014;7(6):1796-1802. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2027>
15. Dawane R, Grindstaff A, Parwani AV, Brock T, White WM, Nodit L. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: one case report and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(5):796-804. <https://doi.org/10.1309/AJCP6P0STAHHOTTG>
16. Li C, Dong H, Fu W, Qi M, Han B. Thyroid-like Follicular Carcinoma of the Kidney and Papillary Renal Cell Carcinoma with Thyroid-like Feature: Comparison of Two Cases and Literature Review. *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45(6):707-712. PMID: 26663803.
17. Dong L, Huang J, Huang L, Shi O, Liu Q, Chen H, Xue W, Huang Y. Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney in a Patient with Skull and Meningeal Metastasis: A Unique Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3314. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003314>
18. Chen X, Dou FX, Cheng XB, Guo AT, Shi HY. Clinicopathologic characteristics of thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: An analysis of five cases and review of literature. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2016;45(10):687-691. (Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.10.004>
19. Chen F, Wang Y, Wu X, Zhu Y, Jiang X, Chen S, Zhang Z, Zou Z, Yang Y, Zhu K, Wang Y, Cui J, Shi BK. Clinical characteristics and pathology of thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: Report of 3 cases and a literature review. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(2):143-150. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.682>
20. Muscara MJ, Simper NB, Gandia E. Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(1):73-77. <https://doi.org/10.1177/1066896916662153>
21. Cavalcante A, Kuwano AY, Costa-Matos A, Spanholi EF, Souza T, Mascarenhas FM. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney — Case report. *Urol Case Rep*. 2017;15:36-38. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2017.08.005>
22. Xiao W, Zhang J, Zhang J, Bao J, Zhu X, Dai G, Jiang X, Liu F, Huang J, Yu H. Thyroid-like follicular carcinoma of kidney with lung metastasis: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(12):16739-16744.
23. Ito K, Negoro H, Kubota M, Takada H, Magaribuchi T, Sawada A, Akamatsu S, Kobayashi T, Terada N, Yamasaki T, Inoue T, Kamba T, Teramoto Y, Ogawa O. [A Case of Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney]. *Hinyokika Kyo*. 2017;63(4):145-149. (In Japanese). [https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap\\_63\\_4\\_145](https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_63_4_145)
24. Liu ZP, Tao QX, Tang XH, Chen T, Chen XP, Long LW, Guo HB. [Thyroid-like follicular renal cell carcinoma with extramedullary hematopoiesis: report of a case]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2017;46(9):644-645. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.09.012>
25. Jakkula Srikanth, Sri Harsha Muvva, Amith, Kanmathareddy Amulya. Primary thyroid like Follicular carcinoma of kidney: An egressing material. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2018;17(11):6-9.
26. Yu D, Lei Y. Primary Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney: A Case Report with Detailed CT Radiology Profile. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research (BJSTR)*. 2018;6(4). Published: July 11, 2018. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2018.06.001385>
27. Shimin Zhang, Hanyin Guo, Yidan Sun, Daoqing Song, Shuo Pang, Wei Jiao, Keqiang Yan, Nianzhao Zhang, Jikai Liu, Zhonghua Xu, Zhiqing Fang and Yidong Fan. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: A Case report. *Surgical Case Reports*. 1(3):2-3.
28. Zhang Y, Yang J, Zhang M, Meng Z, Song W, Yang L, Li L, Wang D, Shi T. Thyroid follicular carcinoma-like renal tumor. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(21):e10815. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010815>
29. Jenkins TM, Rosenbaum J, Zhang PJ, Schwartz LE, Nayak A, Cooper K, Tickoo SK, Lal P. Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney With Extensive Sarcomatoid Differentiation: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(6):678-683. <https://doi.org/10.1177/1066896919845490>
30. Mohammad Hossein Saneii, Behnaz Sabaghi, Roya Sedighin, Saeedeh Alamdari, Maryam Katani. Thyroid-like Follicular Carcinoma of the Right Kidney: A Case Report. *Middle East Journal of Cancer*. 2015;6(3):10(1):73-76.
31. Tretiakova MS, Kehr EL, Gore JL, Tykodi SS. Thyroid-Like Follicular Renal Cell Carcinoma Arising Within Benign Mixed Epithelial and Stromal Tumor. *Int J Surg Pathol*. 2020;28(1):80-86. <https://doi.org/10.1177/1066896919863478>
32. De Jesus LE, Fulgêncio C, Leve T, Dekermacher S. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney presenting on a 10 year-old pre-pubertal girl. *Int Braz J Urol*. 2019;45(4):834-842. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0471>
33. Agrawal V, Neyaz Z, Kapoor R. Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney With Oncocytic Cells: A Case Report and Review of Metastatic and Non-metastatic Tumors. *Int J Surg Pathol*. 2020;28(8):913-917. <https://doi.org/10.1177/1066896920930283>
34. Rao V, Menon S, Bakshi G, Prakash G, Agarwal A, Desai S. Thyroid-Like Follicular Carcinoma of the Kidney With Low-Grade Sarcomatoid Component: A Hitherto Undescribed Case. *Int J Surg Pathol*. 2021;29(3):327-333. <https://doi.org/10.1177/1066896920940406>
35. Afzal A, Kaleem A, Asghar MS, Asghar MS. Thyroid-like follicular carcinoma of kidney: Case presentation and literature review. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(8):2073-2076. <https://doi.org/10.47391/JPMA.086>
36. Ni J, Cui N, Wang Y, Liu J. Case Report: Bilateral Renal Cell Carcinoma With Different Histological and Morphological Features, Clear Cell and Cystic Thyroid-Like Follicular Subtype. *Front Oncol*. 2021;11:659706. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.659706>
37. Al-Obaidy KI, Bridge JA, Cheng L, Sumegi J, Reuter VE, Benayed R, Hameed M, Williamson SR, Hes O, Alruwail FI, Segal JP, Wanjarri P, Idrees MT, Nassiri M, Eble JN, Grignon DJ. EWSR1-PATZ1 fusion renal cell carcinoma: A recurrent gene fusion characteriz-

- ing thyroid-like follicular renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2021; 34(10):1921-1934.  
<https://doi.org/10.1038/s41379-021-00833-7>
38. Bridge JA, Sumegi J, Druta M, Bui MM, Henderson-Jackson E, Linos K, Baker M, Walko CM, Millis S, Brohl AS. Clinical, pathological, and genomic features of EWSR1-PATZ1 fusion sarcoma. *Mod Pathol*. 2019;32(11):1593-1604.  
<https://doi.org/10.1038/s41379-019-0301-1>
39. Ko JJ, Grewal JK, Ng T, et al. Whole-genome and transcriptome profiling of a metastatic thyroid-like follicular renal cell carcinoma. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018;4:a003137.
40. Nath V, Baliga M, Lewin J, Souza F, Akhtar I. Follicular thyroid carcinoma metastatic to the kidney: report of a case with cytohistologic correlation. *Case Rep Pathol*. 2015;2015:701413.
41. Regojo Balboa JM, Sanchez Zalabardo D, Rioja Zuazu J, Fernandez Montero JM, Lopez Ferrandis J, Zudaire Bergera JJ, et al. [Follicular carcinoma of the thyroid manifested initially as asymptomatic primary renal neoplasm]. *Actas Urol Esp*. 2004;28:308-310. [In Spanish].
42. Robboy SJ, Shaco-Levy R, Peng RY, Snyder MJ, Donahue J, Bentley RC, Bean S, Krigman HR, Roth LM and Young RH: Malignant struma ovarii: An analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28:405-422.
43. Hansel DE, Epstein JI, Berbescu E, et al. Renal carcinoid tumor: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1539-1544.
44. Hes O, Geraldo de Souza T, Pivovarcikova K, et al. Distinctive renal tumor simulating atrophic kidney with 2 types of microcalcifications. Report of 3 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18:82-88.
45. Herlitz L, Hes O, Michal M, Tretiakova M, Reyes-Múgica M, Nguyen JK, Troxell ML, Przybycin CG, Magi-Galluzzi C, McKeeney JK. "Atrophic Kidney"-like Lesion. Clinicopathologic Series of 8 Cases Supporting a Benign Entity Distinct From Thyroid-like Follicular Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(12):1585-1595.  
<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001157>
46. Гаппоев С.В., Хоржевский В.А., Кириченко А.К., Алымова Е.В., Вершинин И.В., Левкович Л.Г. Тиреоидоподобная фолликулярная карцинома почки. *Архив патологии*. 2022; 84(3):60-64. Гаппоев SV, Khorzhevsky VA, Kirichenko AK, Alymova EV, Vershinin IV, Levkovich LG. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney. *Archive of Pathology*. 2022;84(3):60-64. (In Russ).  
<https://doi.org/10.17116/patol20228403160>

Поступила 28.03.2022

Received 28.03.2022

Принята в печать 27.04.2022

Accepted 27.04.2022

## Ш.И. Криницкий — выдающийся представитель ростовской школы патологоанатомов

© Е.М. НЕПОМНЯШАЯ<sup>1,2</sup>, В.В. ВОЛОШИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Непомнящая Е.М. — <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>

Волошин В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Автор, ответственный за переписку: Непомнящая Е.М. — e-mail [iftrnioi@yandex.ru](mailto:iftrnioi@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Непомнящая Е.М., Волошин В.В. Ш.И. Криницкий — выдающийся представитель ростовской школы патологоанатомов.

*Архив патологии.* 2022;84(4):71–73. <https://doi.org/10.17116/patol20228404171>

## Sh.I. Krinitsky — an outstanding member of the Rostov school of pathologists

© Е.М. НЕПОМНЯШАЧАЯ<sup>1,2</sup>, V.V. VOLOSHIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Nepomnyashchaya E.M. — <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>

Voloshin V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

Corresponding author: Nepomnyashchaya E.M. — e-mail [iftrmioi@yandex.ru](mailto:iftrmioi@yandex.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Nepomnyashchaya EM, Voloshin VV. Sh.I. Krinitsky — an outstanding member of the Rostov school of pathologists. *Archive of Pathology = Arkhir patologii.* 2022;84(4):71–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404171>

Шалва Иосифович Криницкий родился в Грузии, в Кутаиси, в семье потомственных дворян 6 октября 1884 г. В 1904 г. окончил Кутаисскую классическую гимназию. С 1904 по 1910 г. обучался на медицинском факультете Новороссийского университета (Одесса). Получил диплом лекаря с отличием. С 1911 по 1914 г. работал в должности исполняющего обязанности прозектора кафедры патологической анатомии медицинского факультета Императорского Варшавского университета под руководством проф. И.Ф. Пожариского. В связи с началом военных действий во время Первой мировой войны был призван в армию. В 1914–1915 гг. служил в действующей армии младшим врачом 75-й артиллерийской бригады. Награжден орденами Станислава III степени с мечами и Анны III степени с мечами и бантами. С мая 1915 г. по декабрь 1917 г. становится заместителем начальника, затем начальником анатомического отделения анатомобактериологической лаборатории Красного Креста Западного фронта. Получил представление к награждению орденом Станислава II степени. В дальнейшем был демобилизован из рядов армии.

Во время службы в армии впервые осуществлял массовые вскрытия солдат, погибших от примененных противником удушающих газов. Изданная в 1917 г. монография «Анатомо-гистологические изменения в органах людей, скончавшихся от отравления удушливыми газами» была

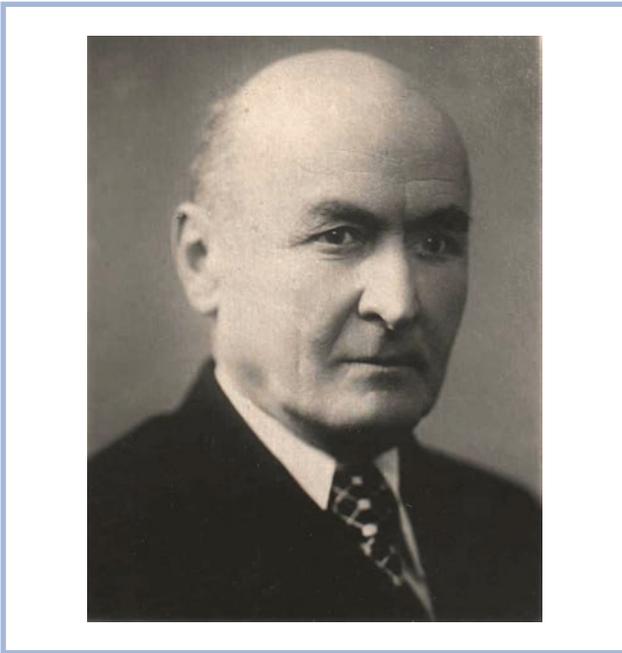
защищена как диссертация на степень доктора медицины, при этом ряд его журнальных научных статей по этой теме являются уникальными и не потеряли своей ценности до настоящего времени.

В марте 1919 г. проф. И.Ф. Пожариский внезапно умирает от сыпного тифа. Руководство Донского университета поручает прозектору кафедры, а затем приват-доценту Ш.И. Криницкому исполнять обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии. С мая 1921 г. и до последних дней своей жизни в 1961 г. он — профессор и заведующий кафедрой патологической анатомии Донского университета, Ростовского медицинского института.

В годы Великой Отечественной войны, в период эвакуации, Ш.И. Криницкий организовал кафедру патологической анатомии в Куйбышевском медицинском институте. Одновременно он являлся начальником патологического отделения Окружного военного госпиталя.

По возвращении в Ростов-на-Дону в 1943 г. Ш.И. Криницкий был назначен заместителем ректора по научной учебной части Ростовского государственного медицинского института. Много труда и сил было затрачено им на восстановление кафедр вуза.

Исследования Ш.И. Криницкого внесли большой вклад в изучение ряда важнейших научных проблем. Основные научные работы Ш.И. Криницкого посвящены: 1) морфо-



Ш.И. Криницкий

Sh.I. Krinitsky

логическим изменениям в органах и тканях под влиянием первых боевых удушающих газов (1931); 2) морфологическим изменениям при сыпном тифе (1928); 3) изменениям при атеросклерозе и артериолосклерозе почек, нефрозах и нефритах (1938); 4) воспалению и склерозу клапанов сердца (1940); 5) раковой болезни (по материалам прозектур Ростова-на-Дону с 1944 по 1955 г.) (1959). Наиболее известными являются работы, посвященные инфекционной патологии сыпного тифа, бешенства, сибирской язвы.

В материалах, касающихся заболевания сыпным тифом, были представлены изменения, которые патологоанатомы считали специфическими и находили при вскрытии умерших от этой инфекции. Материал был собран во время эпидемии 1916—1925 гг. в Ростове-на-Дону. Изучены морфологическая характеристика воспалительных изменений по типу гранулематозного энцефалита в различных отделах головного мозга и развитие регресса в последующем.

Особое значение Ш.И. Криницкий уделял созданию патолого-анатомической службы, что нашло отражение в его публикациях (1937). Им были организованы патолого-анатомические отделения в городах Ростовской области, которые существуют и по настоящее время. В них работают патологоанатомы, представляющие ростовскую патолого-анатомическую школу.

Положения, представленные в работах Шалвы Иосифовича, посвященных биопсии в хирургии, остаются актуальными и значимыми до сих пор (1927). Так, в одной из них он задается вопросом, каким требованиям должен удовлетворять биопсированный материал, и далее дает подробную характеристику вырезки, фиксации, заливки в парафин биопсийного и/или операционного материала, что полностью соответствует современным рекомендациям.

Чрезвычайно интересными и поучительными являются положения, высказанные Ш.И. Криницким по поводу диссертаций и их защиты: «Качество работы в целом зависит от диссертанта. Возникающие в процессе исследования

вопросы должны быть им лично разрешены путем упорного, длительного, настойчивого труда. Было бы совершенно неправильно, если бы интерес к диссертанту превратился в опеку. Основная задача научного руководителя — развить у своего ученика наблюдательность, научить его подбирать фактический материал, обобщать его и делать выводы. Чем больше в работе новых мыслей, тем ценнее работа молодого ученого. На продуманных и глубоко проанализированных собственных ошибках мы учимся, и странно, когда у диссертанта при выполнении работы не возникает вопросов, требующих для ответа на них настойчивого труда». Уделяется внимание объему исследования. Автор подчеркивает, что большая по объему работа является результатом того, что исследователь не проанализировал фактический материал, не следил за языком, не продумал каждую свою фразу. В настоящее время при защите диссертаций редко бывают диспуты, на которых должны выявиться вся личность молодого ученого, его ум и эрудиция, сообразительность, находчивость, умение логически мыслить, лекторское мастерство. Ш.И. Криницкий пишет: «Нам представляется, что самое главное при защите — это ответы диссертанта официальным и неофициальным оппонентам на их вопросы и замечания, а это как раз и смазывается. Диссертант предпочитает больше благодарить своих оппонентов, чем спорить и доказывать свою точку зрения». Эти мысли и высказывания о практике защиты диссертаций не потеряли своего значения и в наши дни.

К 120-летию со дня рождения Ш.И. Криницкого вышло в свет издание «Шалва Иосифович Криницкий: жизнь и деятельность» под редакцией д-ра мед. наук, проф. Е.А. Домбровской, его ученицы (2004). Здесь уместно отметить, что Ш.И. Криницкий трепетно относился к своим ученикам. И они платили ему взаимностью.

Работая в Куйбышеве, Шалва Иосифович пишет своему любимому ученику А.В. Смольянинову, находившемуся в это время на фронте: «Кафедра произвела на меня удручающее впечатление, особенно был ужасен секционный зал. Это какой-то кошмар! Он приводит меня в бешенство. Ведь секционный зал — самая парадная комната, неиссякаемый источник пополнения знаний роста, лучшее место для преподавания». В Куйбышеве Шалве Иосифовичу удалось четко и основательно организовать учебный процесс, а также собрать коллекцию микропрепаратов для музея кафедры. Говоря о трудностях работы в Куйбышеве, он писал: «Поддерживала только мечта вернуться в Ростов после войны, собрать старый коллектив, все восстановить. Что могло быть прекраснее такой перспективы?».

Шалва Иосифович был принципиальным человеком, отстаивающим свою точку зрения. Не надо забывать, в какое время он жил. Свидетельством этому является публикация Л.Г. Берлявского в 2005 г.: «Речь идет о сложном периоде конца 20-х — начала 30-х годов, когда сталинское партийно-государственное руководство предприняло репрессивное наступление на отечественную науку. Во время кадровых чисток многие ученые демонстрировали редкую смелость, мужество, не боялись отстаивать свои взгляды, даже подвергаясь сильнейшему политическому и психологическому давлению. Одним из них был Шалва Иосифович Криницкий».

В частности, 10 мая 1930 г. состоялось собрание научных работников, студентов, технических служащих медицинского факультета Северокавказского государственного университета, представителей от производства и врачей Ростова со стандартной по тому времени повесткой

дня: «По пересмотру профессорско-преподавательского состава». На собрании профессору патологии Ш.И. Криницкому был задан вопрос, как он видит соотношение политики и науки. Профессор ответил, что наука аполитична. Никто из до сих пор выступавших не привел убедительного факта, который мог бы подтвердить, что наука не может быть аполитична. При этом ученый-медик не побоялся подробно изложить достаточно агрессивно настроенному собранию свое кредо, сводившееся к тому, что каждый гражданин должен брать работу по своему уму, способностям и силам; каждый должен выполнять порученную работу с максимальной аккуратностью и честностью; общественная работа не должна мешать основной работе, а эксплуатация чужого труда недопустима.

На требование следовать материалистическому уклону профессор заявил, что для него эта наука трудная: «Мне 45 лет — не знаю, смогу ли я ею овладеть». Это была своеобразная попытка сохранить свое собственное мнение, естественно-научное мировоззрение, сложившееся в ходе занятий медициной, и отрицать официально насаждаемую монопольную идеологию.

Редкое достоинство, с которым держался проф. Криницкий, его мудрое спокойствие при ответах на вопросы, способность убедить противников в своей правоте были причинами того, что в отличие от многих коллег собрание не имело для него негативных последствий: он остался на свободе и продолжил свою профессиональную деятельность.

Еще одним свидетельством высочайшей порядочности, смелости, принципиальности и даже героизма Ш.И. Криницкого является его выступление в 1952 г. на совете института в защиту заведующего кафедрой педиатрии проф. И.Я. Серебрянского в связи с «делом врачей». Оно могло стоить ему карьеры, должности в институте, а возможно, и репрессии. И сегодня его гражданское мужество не может не восхищать. Об этом поступке написала в воспоминаниях проф. М.Я. Евтодьева.

Кроме интенсивной профессиональной деятельности Шалва Иосифович блестяще играл в шахматы. В 50-х годах был председателем шахматно-шашечной секции в Ростове-на-Дону при Городском комитете по делам физкультуры и спорта. По воскресеньям любил играть в волейбол, увлекался охотой и рыбалкой, знал и любил художественную литературу и музыку. Многие годы семью Ш.И. Криницкого связывала дружба с народной артисткой СССР певицей Н.Д. Шпиллер и ее супругом, народным артистом виолончелистом С.Н. Кнушевицким, с заслуженной артисткой СССР Д.Я. Пантофель-Нечецкой.

В автобиографии Ш.И. Криницкого есть запись о том, что с декабря 1945 г. он являлся консультантом Ростовского онкологического института. И это подчеркивает связь двух ведущих институтов Ростова-на-Дону.

Под руководством Ш.И. Криницкого выполнены и защищены 8 докторских и 20 кандидатских диссертаций.

В 1940 г. Ш.И. Криницкий был награжден значком «Отличнику здравоохранения», а в 1945 г. — медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.».

В 1947—1955 гг. Ш.И. Криницкий являлся депутатом Ростовского городского совета.

По воспоминаниям учеников, Ш.И. Криницкий был замечательным лектором. Он всегда опирался на свой

богатейший профессиональный опыт. Сохранились записи некоторых его лекций.

Идеи Ш.И. Криницкого были продолжены его учениками в различных сферах патологической анатомии (акад. А.В. Смольяниковым, д-м мед. наук, проф. Е.А. Дикштейн, д-м мед. наук Е.А. Домбровской, д-м мед. наук, проф. Л.С. Огородниковой, д-м мед. наук, проф. А.Ф. Гусаревым, д-м мед. наук Э.С. Гульянцем).

Здесь следует еще раз упомянуть о ростовской патолого-анатомической школе и прежде всего об академике РАН, докторе мед. наук, проф. Г.А. Франке, являющемся учеником А.В. Смольяникова, воспитанником ростовской школы патологоанатомов. Преемственность такого рода поистине воодушевляет и дает уверенность в том, что дело Ш.И. Криницкого продолжает жить в творческой деятельности преданных, отстаивающих его объективные научные принципы учеников и последователей.

Несмотря на то что с момента смерти Шалвы Иосифовича прошло более 60 лет, практически все его работы сохраняют свою актуальность и ценность.

Шалва Иосифович Криницкий любил студентов, был прекрасным лектором, требовательным педагогом, уважаемым и объективным человеком. Он воспитал не одно поколение врачей, вспоминающих о нем с чувством искренней благодарности.

Среди архивных документов существует ходатайство в Ростовский обком КПСС от 26 января 1961 г. о награждении Ш.И. Криницкого орденом Ленина, а также постановление Ученого совета от 30 марта 1961 г. о возбуждении ходатайства о присвоении кафедры патологической анатомии имени профессора Шалвы Иосифовича Криницкого. К сожалению, ни одно из этих ходатайств не было удовлетворено. И совершенно справедливо член-корр. АМН СССР, проф. П.П. Коваленко пишет, что настала пора установить мемориальные доски на здании кафедры патологической анатомии и на доме, в котором долгие годы жил Ш.И. Криницкий. Женой Ш.И. Криницкого была Наталья Дмитриевна Криницкая (Никитченкова, 1899—1972), микробиолог, канд. мед. наук. Она всю жизнь проработала на кафедре микробиологии Ростовского медицинского института. Их единственный сын Миша ушел на фронт пехотинцем и погиб в 1945 г. в Силезии.

Шалва Иосифович Криницкий скончался 2 февраля 1961 г. от острого инфаркта миокарда. Он завещал, чтобы после его смерти произвели вскрытие, а головной мозг и сердце оставили в музее кафедры патологической анатомии, что и было выполнено.

В воспоминаниях о Ш.И. Криницком проф. М.Я. Евтодьева пишет: «Счастлив тот человек, который каждый день с радостью идет на работу, имеет друзей, единомышленников, просто порядочных людей рядом. Эти люди на долгие годы вперед могут определить судьбу других людей, а нередко и государства в целом, внести вклад в нравственную атмосферу общества во все времена — благополучные и особенно тяжелые. Именно к таким людям, безусловно, относился и Шалва Иосифович Криницкий».

И сегодня, спустя более 60 лет после его смерти, а это огромный срок в современной, насыщенной событиями жизни, мы с трепетом и благодарностью вспоминаем эту легендарную личность и отдаем ему дань уважения и почитания.

## История кафедры патологической анатомии и судебной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Республики Узбекистан

© Б.А. МАГРУПОВ<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан;

<sup>2</sup>Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Магрупов Б.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8795-0724>

**Автор, ответственный за переписку:** Магрупов Б.А. — e-mail: bokhodir@mai.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Магрупов Б.А. История кафедры патологической анатомии и судебной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Республики Узбекистан. *Архив патологии*. 2022;84(4):74–77. <https://doi.org/10.17116/patol20228404174>

## History of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers of the Republic of Uzbekistan

© B.A. MAGRUPOV<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

<sup>2</sup>Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Magrupov B.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8795-0724>

**Corresponding author:** Magrupov B.A. — e-mail: bokhodir@mai.ru

### TO CITE THIS ARTICLE:

Magrupov BA. History of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Center for Development of Professional Qualification of Medical Workers of the Republic of Uzbekistan. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(4):74–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404174>

Исполняется 90 лет со дня создания в Ташкенте института усовершенствования врачей (ТашИУВ), ныне Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Время постепенно стирает в нашей памяти события давно минувших дней, уходят свидетели этих событий, но наша святая обязанность перед потомками — сохранить и передать память о тех выдающихся личностях, которые стояли у истоков наших сегодняшних достижений.

Когда в 1932 г. в Ташкенте был организован Институт усовершенствования врачей, основу которого составили кафедры хирургии, терапии, акушерства и гинекологии, инфекционных болезней и курса патологической анатомии, по предложению первого его директора профессора М.И. Слонима возглавил курс патологической анатомии Г.Н. Терехов (1887—1972): он вел практические занятия и читал лекции по профилю указанных кафедр. Позднее к занятиям подключился Т.А. Сирота (с 1933 г. он становится доцентом кафедры, а Глеб Николаевич Терехов — профессором) (рис. 1).

Глеб Николаевич Терехов (1887—1972) — д-р мед. наук (1936), проф., заслуженный деятель науки УзССР (1944). В 1906 г. он окончил гимназию и поступил на естественное отделение физико-математического факультета Московского университета. В 1914 г. был призван в действующую армию, в 1916 г. получил диплом врача в Петербургском медицинском институте. После революции 1917 г. Г.Н. Терехов вступил в ряды Красной Армии и был направлен врачом в стрелковый полк. В 1921 г. демобилизовался из рядов Красной Армии и стал работать преподавателем фельдшерско-акушерской школы по нормальной и патологической анатомии в Рязани. С 1926 г. он ассистент кафедры патологической анатомии Среднеазиатского государственного университета. В 1935 г. ему присвоена ученая степень кандидата медицинских наук по совокупности научных работ, а в 1936 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Патологическая анатомия висцерального лейшманиоза в Средней Азии». Г.Н. Терехов автор 125 научных работ, посвященных изучению краевой патологии (спру, детско-



Рис. 1. Проф. Г.Н. Терехов и доцент Т.А. Сирота с врачами (1936 г.).

Fig. 1. Professor G.N. Terekhov and Associate Professor T.A. Sirota with doctors (1936).

го висцерального лейшманиоза, бруцеллеза, токсического гепатита с асцитом). С 1930 по 1966 г. был заведующим кафедрой патологической анатомии, с 1938 по 1941 г. по совместительству занимал должность заведующего кафедрой патологической физиологии, а с 1966 по 1972 г. — профессора-консультанта кафедры Ташкентского медицинского института. Подготовил 5 докторов и 15 кандидатов медицинских наук. Был членом правления Всесоюзного общества патологоанатомов, членом президиума ученого медицинского совета Наркомздрава УзССР, членом редколлегии «Медицинского журнала Узбекистана». Награжден орденом Трудового Красного Знамени, значком «Отличнику здравоохранения» и четырьмя медалями.

В 1948 г. в институте организовали курс повышения квалификации для патологоанатомов, заведующим которого стал доцент Т.А. Сирота, а ассистентом — Н.П. Крутько.

Товий Абрамович Сирота (1895—1984) — кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач УзССР. Он имел духовное образование — окончил хедер (начальную еврейскую школу) и классическую гимназию. В Петрограде окончил исторический факультет университета и 4 курса Психоневрологического медицинского института (1916—1920). Медицинское образование завершил в 1921 г. в Ташкенте, на медицинском факультете Среднеазиатского государственного университета, где в дальнейшем и преподавал на кафедре патологической анатомии до 1942 г. Свободно говорил на 12 языках (узбекском, таджикском, идише, русском, армянском, немецком, французском, древнегреческом, латыни, иврите, арабском, фарси).

В 1950 г. организовали кафедру патологической анатомии. На должность заведующей кафедрой была избрана проф. Р.И. Данилова, которая руководила ею до 1975 г.

Римма Ивановна Данилова (1906—1984) — д-р мед. наук (1951), профессор (1951), заслуженный деятель науки и техники Узбекистана (1961). Окончила Среднеазиатский медицинский институт (1936). Ученица Г.Н. Терехова.

Проводила научные исследования морфологических изменений при туберкулезе, отравлениях химическими веществами, исследовала состояние желез внутренней секреции при атеросклерозе.

С организацией этой кафедры появилась возможность специализации и усовершенствования прозекторов (рис. 2). Ассистентами кафедры работали Т.А. Сирота (1948—1950), Н.П. Крутько (1948—1953), Р.А. Агзамов (1953—1955), Н.А. Таликов (1953—1964), Т.М. Миразимов (1964—1976), М.У. Максумова (1968—1975), В.А. Степанов (1971—2005).

В период руководства кафедрой проф. Р.И. Даниловой прошли специализацию и усовершенствование 546 врачей-патологоанатомов, после окончания клинической ординатуры подготовлены 3 врача-патологоанатома, защищены 43 кандидатские и 9 докторских диссертаций. Научная работа кафедры патологической анатомии была посвящена вопросам иммуноморфологии и патогенеза туберкулеза, морфологии лучевой болезни, патологической анатомии силикотуберкулеза, интоксикации ядохимикатами, применяющимися в хлопководстве, изучалось морфофункциональное состояние желез внутренней секреции при атеросклерозе.

Сотрудниками кафедры выполнено более 280 научных работ, в том числе издана одна монография, также издан сборник научных трудов, посвященный 20-летию юбилею кафедры.

В 1975—1976 гг. обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии исполнял доцент Т.М. Миразимов.

С 1976 по 1983 г. кафедрой заведовал проф. П.Д. Туляганов, на кафедре работали доцент В.А. Степанов и старший преподаватель З.Ф. Черенок.

Пазыл Джураевич Туляганов (1924—1998) в 1952 г. окончил Ташкентский государственный медицинский институт (ТашГосМИ) и был оставлен в аспирантуре на кафедре патологической анатомии. В 1956 г. защитил кандидат-



**Рис. 2.** Проф. Р.И. Данилова, доцент Т.А. Сирота, ассистент Н.П. Крутько с курсантами (1954 г.).

**Fig. 2.** Professor R.I. Danilova, Associate Professor T.A. Sirota, assistant N.P. Krutko with cadets (1954).

скую диссертацию, а в 1970 г. — докторскую диссертацию на тему «Патолого-анатомические изменения внутренних органов и головного мозга у детей раннего возраста при токсикозах, связанных с кишечными заболеваниями». В 1957 г. организовал кафедру патологической анатомии Андижанского медицинского института и заведовал данной кафедрой до 1965 г. В 1965—1971 гг. сначала заведовал отделом центральной научно-исследовательской лаборатории, позже руководил кафедрой патологической анатомии ТашГосМИ. В 1976—1988 гг. заведовал кафедрой патологической анатомии ТашИУВ. В дальнейшем работал профессором-консультантом кафедры патологической анатомии Первого Ташкентского медицинского института. С 1977 г. был введен цикл тематического усовершенствования по судебной патоморфологии. П.Д. Тулягановым были выпущены методические рекомендации «Организационные основы патолого-анатомической службы», а также работы «Об этике врача», «Клинико-анатомическая и судебно-медицинская конференция», «Право и медицина», издан «Русско-латинско-узбекский словарь».

За период руководства кафедрой проф. П.Д. Тулягановым специализацию и усовершенствование прошли более 500 врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов. Под руководством проф. П.Д. Туляганова защищены 1 докторская и 14 кандидатских диссертаций.

С 1989 по 2005 г. кафедрой заведовал проф. Ш.Б. Иргашев.

Шухрат Боисович Иргашев 1945 года рождения. В 1968 г., после окончания ТашГосМИ, был оставлен на кафедре гистологии, где в 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние обширной резекции тонкой кишки на морфофункциональное состояние толстой в ранний постнатальный период развития». С 1978 по 1984 г. работал заместителем директора по научной работе НИИ кардиологии. В 1987 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Структурно-метаболические изменения в миокарде

при инфаркте и патогенетические принципы их коррекции в эксперименте». В 1989 г. был избран на должность заведующего кафедрой патологической анатомии ТашИУВ.

На кафедре работали доцент В.А. Степанов и старший преподаватель Л.А. Пак. Учебная и научная работа проводилась в тесном взаимодействии с лабораторией патоморфологии НИИ кардиологии, оснащенной современным оборудованием и аппаратурой. На кафедре прошли усовершенствование 86 врачей-патологоанатомов и 360 курсантов-смежников. Ш.Б. Иргашевым подготовлено методическое руководство «Патоморфологические аспекты ультраструктурных изменений при повреждениях миокарда различного генеза».

В 1993 г. был организован курс судебной медицины при ТашИУВ, базой которого было определено Главное бюро судебно-медицинской экспертизы.

С учетом потребностей судебно-медицинской службы ежегодно организовывались новые циклы специализации и тематических усовершенствований, рассчитанные не только на экспертов общего профиля, но и на специалистов лабораторных подразделений бюро СМЭ. На курсе работали З.А. Гиясов, К.А. Акбергенова, К.А. Махсумханов, М.А. Наседкина и Ф.Х. Махматмурадов.

В период 2005—2007 гг. исполняющей обязанности заведующей кафедрой была канд. мед. наук Л.А. Пак.

Лилия Алемповна Пак с 1986 по 1989 г. заведовала биопсийным отделом Республиканского патолого-анатомического центра Минздрава Республики Узбекистан. В 1987 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени канд. мед. наук по специализации «патологическая анатомия» на тему «Морфогенез липоидоза, очагового отека интимы и ритмических структур аорты в детском возрасте». С 1989 по 1992 г. работала старшим преподавателем кафедры патологической анатомии ТашИУВ. Участвовала в исследовании межсистемных взаимоотношений «сердце — печень» при инфаркте миокарда.



**Рис. 3. Проф. Б.А. Магрупов, ассистент З.С. Зилялова с клиническими ординаторами и курсантами кафедры.**

**Fig. 3. Professor B.A. Magrupov, assistant Z.S. Zilyalova with clinical residents and cadets of the department.**

С 2007 по 2018 г. кафедрой руководил д-р мед. наук Р.Ш. Мавлян-Ходжаев.

Равшан Шухратович Мавлян-Ходжаев в 1989 г. защитил кандидатскую диссертацию. В 1980—1990 гг. занимался проблемами влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на биологические объекты, принимал участие в исследовании медико-биологических свойств электроактивированных водных растворов и сорбентов. Основным научным направлением деятельности Р.Ш. Мавлян-Ходжаева была разработка концепции о структурных основах барьерно-защитной функции пищеварительного тракта в норме и при патологии. Результаты этих разработок легли в основу докторской диссертации «Морфологические основы барьерно-защитной функции пищеварительного тракта, их изменения при патологии, лазеротерапии и энтеросорбции», которая была успешно защищена в 1995 г. в Москве, в НИИ морфологии человека АМН РФ. Опубликовал более 80 научных работ, является автором 5 монографий, 4 патентов.

С 2018 г. кафедрой заведует д-р мед. наук, проф. Б.А. Магрупов.

Боходир Асадуллаевич Магрупов в 1973 г. окончил ТашГосМИ и был оставлен на кафедре патологической анатомии, где прошел путь от стажера-исследователя до профессора, заведующего кафедрой. В 1979 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1992 г. — докторскую диссертацию. С 1997 по 2012 г. работал заведующим кафедрой патологической анатомии Первого ТашГосМИ, а затем — Ташкентской медицинской академии, с 2012 по 2018 г. был профессором кафедры. С 2007 по 2018 г. работал профессором кафедры патологической анатомии и судебной медицины ТашИУВ. С 2018 г. становится заведующим кафедрой. Он автор 282 научных работ, учебника для студентов медицинских вузов. Под его руководством выполнены 2 докторские и 12 кандидатских диссертаций.

На кафедре уделяется внимание оптимизации учебного процесса, введены диагностические карты, разработанные на кафедре для контроля базисных, рубежных и итоговых знаний, проводится контроль усвояемости с помощью си-

туационных задач и деловых игр по общим и частным разделам патологической анатомии.

Сегодня на кафедре работают проф. З.А. Гиясов, проф. Б.А. Магрупов, доценты К.А. Акбергенова, К.А. Махсумханов, старшие преподаватели Т.А. Вerveкина, В.У. Убайдуллаева, ассистенты З.С. Залялова, Х.А. Муратов. На кафедре проводится работа по созданию методических руководств и учебных пособий. Только за последние 3 года выпущено 8 учебно-методических пособий, переработаны все учебные программы, создана учебная гистологическая лаборатория, заключены договоры с Республиканским патолого-анатомическим центром, Городским патолого-анатомическим бюро, Республиканским научно-практическим центром онкологии, с частной лабораторией UzLab об использовании этих учреждений в качестве учебных баз кафедры.

Основной базой кафедры является патолого-анатомическое отделение Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Отделение оснащено самым современным оборудованием.

Для проведения научных исследований имеется большой исследовательский микроскоп с фотокамерой и программой для морфометрических исследований, сканирующий электронный микроскоп, сканер микропрепаратов.

Ежегодно на кафедре проходят обучение на курсах повышения квалификации более 150 курсантов, специализацию — 20—25 врачей, свыше 200 клинических ординаторов различных специальностей.

Таким образом, сегодня кафедра патологической анатомии и судебной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Республики Узбекистан располагает высококвалифицированными кадрами и всеми необходимыми условиями для подготовки специалистов на современном уровне. Сотрудники кафедры, сохраняя традиции, заложенные нашими учителями, продолжают совершенствовать учебный процесс, внедряют новые технологии как в обучение, так и в практику работы врачей (рис. 3).

## К юбилею профессора Алексея Александровича Григоренко

### To the anniversary of Professor Aleksey Aleksandrovich Grigorenko

27 апреля 2022 г. исполнилось 75 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ, члену Международной академии патологии, председателю Амурского отделения Российского общества онкопатологов, заведующему онкопатолого-анатомическим отделением Амурского областного онкологического диспансера Алексею Александровичу Григоренко.

Алексей Александрович родился в поселке Уруша Сковородинского района Амурской области в семье военнослужащего. В 1965 г. окончил среднюю школу в Белогорске Амурской области, а в 1971 г. — Благовещенский государственный медицинский институт (БГМИ).

После окончания БГМИ и прохождения первичной специализации в патолого-анатомическом отделении Амурской областной клинической больницы он был направлен на работу в Белогорскую городскую больницу. В 1975 г. А.А. Григоренко на конкурсной основе поступает в аспирантуру по специальности «патологическая анатомия» на педиатрический факультет Саратовского государственного медицинского института. В 1981 г. в Новосибирске Алексей Александрович защищает кандидатскую диссертацию на тему «Морфологические и гистохимические изменения эндокринных желез при сепсисе у детей».

С 1979 г. начинается основной период его трудовой жизни, который неразрывно связан с кафедрой патологической анатомии БГМИ (в 1995 г. переименованного в Амурскую государственную медицинскую академию — АГМА) и лечебно-профилактическими учреждениями Амурской области. В 1990 г. А.А. Григоренко был избран на должность заведующего кафедрой патологической анатомии БГМИ. Одновременно Алексей Александрович занимается врачебной, диагностической и экспертной работой в патолого-анатомическом отделении Амурской областной клинической больницы и патологическом отделении Амурского онкологического диспансера, которое было организовано им в 1991 г.

В 1994 г. Алексей Александрович защищает докторскую диссертацию «Морфофункциональное состояние бронхов и коры надпочечников при бронхиальной астме с применением глюкокортикоидной терапии».

В 1995 г. А.А. Григоренко присваивают звание профессора. Он является руководителем и консультантом 14 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Результаты научных исследований изложены в 15 монографиях, 370 научных работах и 12 изобретениях. Среди них ряд монографий опубликован совместно с клиницистами: «Клинико-функциональные и морфологические особенности хронического легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите», «Бронхолегочные осложнения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы», в этих работах изложены новые данные о структурных и функциональных изменениях в микроциркуляторном русле легких и бронхов, миокарде правого желудочка, диафрагме у пациентов на разных этапах опухолевой прогрессии. В монографии «Пневмонии в период пандемии гриппа А/Н1N1 sw1» в разделе



патоморфология гриппа А/Н1N1 sw1 дана патоморфологическая характеристика основных проявлений и осложнений вируса А/Н1N1 sw1 у 21 умершего больного; результаты исследования были доложены на VII Китайско-Российском форуме в Харбине. В 2019 г. в соавторстве с клиницистами опубликована монография «Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов». А.А. Григоренко участник трех Китайско-Российских форумов в Харбине (2006, 2008, 2010), где выступал с докладами по бронхолегочной патологии.

Длительное время Алексей Александрович являлся членом президиума Российского общества патологоанатомов. А.А. Григоренко подготовил более 40 патологоанатомов, из них 1 доктора и 9 кандидатов медицинских наук, которые работают на кафедре патологической анатомии и в различных ЛПУ Амурской области и России. В течение 25 лет выполнял обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии БГМИ/АГМА.

В течение 20 лет А.А. Григоренко являлся членом диссертационных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций Амурской государственной медицинской академии и Владивостокского государственного медицинского университета.

А.А. Григоренко — врач высшей категории, длительное время возглавлял патолого-анатомическую службу Амурской области (1990—2014), патолого-анатомическое отделение Амурской областной клинической больницы (2000—2014), а с 1991 г. и по настоящее время является руководителем патолого-анатомического отделения Амурского областного онкологического диспансера.

А.А. Григоренко был экспертом Минздрава Амурской области по специальности «патологическая анатомия». В течение многих лет на нем лежала ответственность за ка-

чество экспертной работы, подготовки врачей для прозектур Амурской области.

В диссертационных исследованиях учеников Алексея Александровича проведено изучение структурно-функциональных разработок основных звеньев патогенеза бронхиальной астмы, а также более глубокое исследование взаимосвязи органов и систем, участвующих в патологическом процессе на экспериментальной модели с формированием устойчивого бронхоспазма с различной длительностью, установлены закономерности структурных изменений в бронхах, надпочечниках, щитовидной, поджелудочной железах при бронхиальной астме и ряде других патологий.

Помимо научного руководства по диссертационным работам по специальности «патологическая анатомия», он является консультантом и руководителем докторских и кандидатских диссертаций по клиническим дисциплинам, в которых имелся морфологический раздел.

В настоящее время Алексей Александрович заведующий онкопатологическим отделением Амурского областного онкологического диспансера, председатель Амурского областного общества онкопатологов. В декабре 2021 г. в Хабаровске при активном участии А.А. Григоренко проведена первая научно-практическая конференция врачей-онкопатологов Дальнего Востока.

А.А. Григоренко — талантливый ученый, грамотный организатор здравоохранения, замечательный лектор и педагог, при всех своих достоинствах абсолютно лишен каких-либо проявлений «звездной болезни», всегда доброжелателен и доступен для общения как с коллегами, так и с молодыми врачами и учеными. Все это помогло Алексею Александровичу создать Амурскую школу патологоанатомов.

*Коллеги, ученики Алексея Александровича Григоренко, редакционная коллегия журнала «Архив патологии» поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья, счастья, благополучия и дальнейших творческих успехов.*



МЕДИА  
СФЕРА

# ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте [mediasphera.ru](http://mediasphera.ru)



#### **Подписка на почте:**

- онлайн, не выходя из дома: [podpiska.pochta.ru](http://podpiska.pochta.ru)
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

#### **Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:**

- «Агентство Книга-Сервис»: [akc.ru](http://akc.ru)
- «Урал-Пресс»: [ural-press.ru](http://ural-press.ru)

#### **По вопросам подписки:**

- [zakaz@mediasphera.ru](mailto:zakaz@mediasphera.ru)
- +7 495 482 4329

# ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ – СОВРЕМЕННЫЙ  
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА  
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ,  
ВКЛЮЧАЯ СИСТЕМУ НМО

ПРЯМОЕ ОБЩЕНИЕ С ЛЕКТОРАМИ В РЕЖИМЕ ON- И OFF-LINE

БОЛЕЕ 100 ТРАНСЛЯЦИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ  
КОНГРЕССОВ И ФОРУМОВ В ГОД

10-ЧАСОВОЙ РЕЖИМ ВЕЩАНИЯ 5 ДНЕЙ В НЕДЕЛЮ

РЕГИСТРИРУЙТЕСЬ НА САЙТЕ [WWW.1MED.TV](http://WWW.1MED.TV) И ПОЛУЧИТЕ ДОСТУП  
К БОГАТОЙ ВИДЕОБИБЛИОТЕКЕ КАНАЛА!

**1**MED TV

Реклама



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

☎ 8 800 100 17 86    ✉ [INFO@1MED.TV](mailto:INFO@1MED.TV)

# IDYLLA MSI TEST

## ДИАГНОСТИКА МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ЛЮБОЙ ЛАБОРАТОРИИ



Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/17436 от 02.06.2022



**Полная  
автоматизация**  
всех этапов  
исследования



Прямое определение в  
**гистологическом  
образце**



**7 новых**  
биомаркеров



**Не нужен**  
образец  
нормальной ткани



**150 минут**  
общее время  
исследования



**Готовый отчет**  
с результатами  
исследования



**Не более  
2 минут**  
время работы  
оператора



**> 97% совпадений**  
с результатами  
других методов

### Тест Idylla MSI Test

позволяет быстро и точно определить микросателлитную нестабильность методом ПЦР на Анализаторе Idylla.

Полностью автоматизированное ПЦР-тестирование преодолевает трудности стандартных методов и выявляет изменения на молекулярном уровне независимо от причин возможной патологии.



Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/13382 от 08.02.2021

Авторизованный дистрибьютор Biocartis (Бельгия) – компания «БиоЛайн»



**ООО «БиоЛайн»**  
197022, Россия,  
Санкт-Петербург  
ул. Проф. Попова, д. 23, лит. Е  
тел.: +7 (812) 320 49 49  
e-mail: main@bioline.ru,  
www.bioline.ru

Москва, тел.: +7 (800) 555 49 40  
Новосибирск, тел.: +7 (383) 227 09 63  
Н. Новгород, тел.: +7 (831) 278 61 47  
Екатеринбург, тел.: +7 (922) 034 22 11  
Ростов-на-Дону, тел.: +7 (928) 192 90 40  
Самара, тел.: +7 (927) 688 28 49  
Уфа, тел.: +7 (937) 855 78 52  
Казань, тел.: +7 (937) 006 64 48  
Хабаровск, тел.: +7 (924) 203-10-58



idylla.bioline.ru

реклама