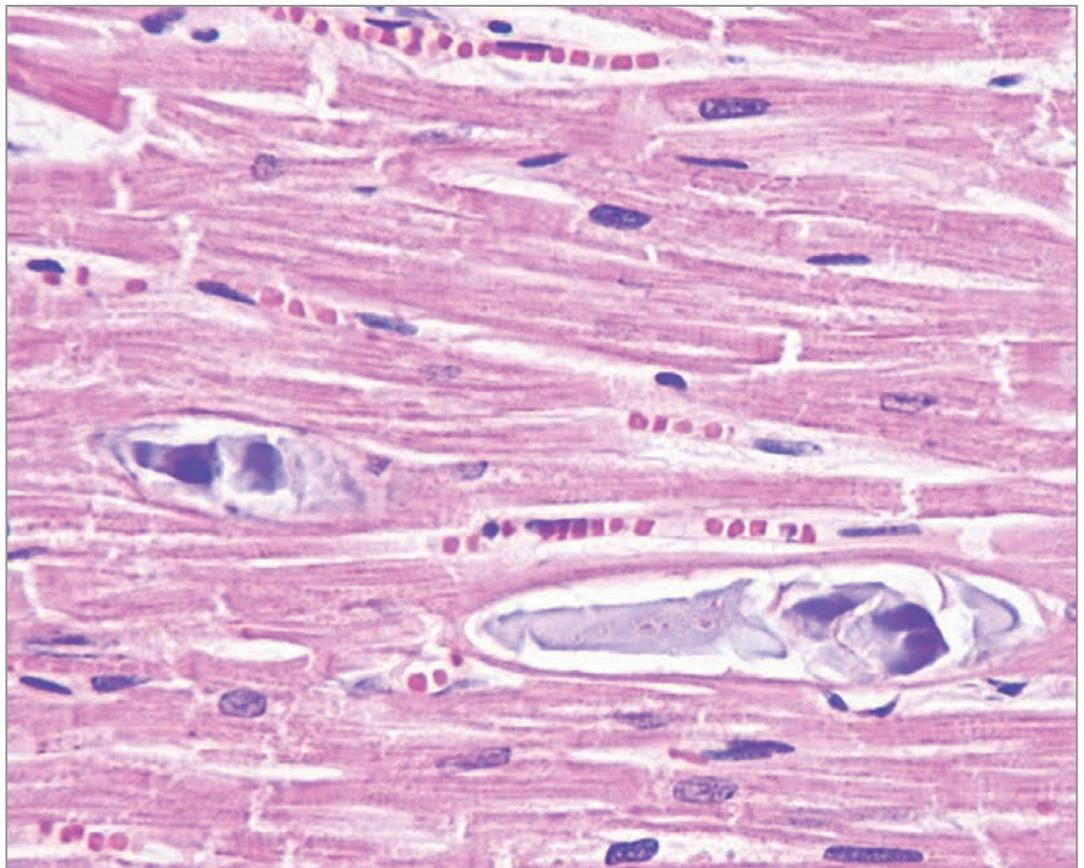


АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



6

2022 Том 84

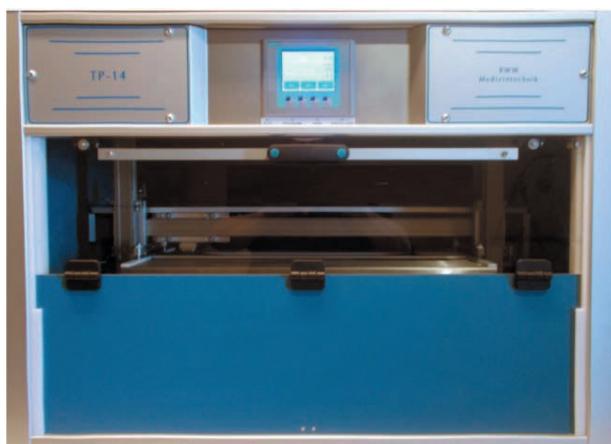
Основаи в 1935 г.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

производства Ralf W. Weinkauf (Германия)



ГИСТОПРОЦЕССОРЫ TP12 и TP14



Линейное расположение контейнеров с реагентами:
TP12 на 100 кассет, TP14 на 300 кассет.

- Память на 6 программ проводки. Внести изменения или остановить текущую программу можно в любой момент
- Русифицированное меню
- Программируемое время встряхивания и стекания для каждой станции
- Отложенный старт до 99 ч, программа «выходных дней»
- Бесперебойное аварийное питание
- Емкости для спиртов из нержавеющей стали, для парафина – из алюминия

Срок эксплуатации 10 лет
РУ РЗН 2021/16998

МОДУЛЬНАЯ СТАНЦИЯ ЗАЛИВКИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ В ПАРАФИН AGS



Заливочная консоль AGS 2000

- Емкость для парафина на 4,5 л
- Нагрев до 75 °С за 15 мин.
- Программируемое время вкл/выкл
- 6 подогреваемых лунок для пинцетов
- Автономная регуляция температуры в каждом отсеке
- Лупа, подсветка

Реклама



Криоконсоль AGS20KP
для охлаждения кассет до $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$
Вместимость – 96 кассет



Нагреваемый лоток AGS20WP
для кассет 2,5 л
Вместимость до 150 кассет

Срок эксплуатации 10 лет
РУ РЗН 2022/17832

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:

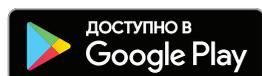
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

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 Н.В. Крахмаль и соавт.
«Болезнь Лафоры с летальным исходом»*



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПП289

Подписано в печать 29.11.2022
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 10,5. Заказ 22-Z-1535
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII

Том 84 ноябрь—декабрь 6'2022

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 In-
dex)**, **Web of Science (BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index — RSCI)**,
**Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index
Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals
Directory, Google Scholar.**

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

Media Sfera Publishing Group:

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

Correspondence address:

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

Address of the Editorial Office:

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



ARKHIV PATOLOGII ARCHIVE OF PATHOLOGY

Volume 84 November—December 6'2022

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. 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., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г.*
Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза 5
- Танянский Д.А., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Малашичева А.Б., Докшин П.М., Успенский В.Е., Лизунов А.В., Орлов С.В., Мальцева О.Н., Агеева Е.В., Денисенко А.Д.*
Адипонектин в нормальной и атеросклеротически измененной интиме аорты человека 16
- Коган Е.А., Андреева В.В., Решетов И.В., Демура Т.А., Жарков Н.В.*
Морфогенетические и патогенетические особенности гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи 23
- Мальков П.Г., Михайлов И.А.*
Эргономические параметры рабочего места врача-патологоанатома как важные факторы профилактики профессиональных заболеваний опорно-двигательного аппарата 32

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Забродская Ю.М., Сидорин В.С., Николаенко М.С., Самочерных К.А.*
Опухолевая прогрессия диффузной срединной глиомы с альтерацией НЗ К27 от пилоцитарной астроцитомы до глиобластомы 40
- Шиманский В.Н., Рыжова М.В., Султанов Р.А., Тяняшин С.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н., Карнаухов В.В.*
Значение анализа метилирования ДНК в исследовании и лечении пациентов с менингиомами области краниовертебрального перехода 47
- Хоржевский В.А., Ермаченко Д.А., Гаппоев С.В., Левкович Л.Г.*
Метастатическое поражение костного мозга при первичной ангиосаркоме селезенки 52
- Мнихович М.В., Овакимян Ц.Р., Романов А.В., Безуглова Т.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Кокорева А.Ю.*
Первичная хориокарцинома печени у мужчины 36 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы 56
- Крахмаль Н.В., Васильченко Д.В., Вторушин С.В.*
Болезнь Лафоры с летальным исходом 61

МЕТОДИКА

- Михайлов И.А., Хвостиков А.В., Крылов А.С.*
Методические подходы к аннотированию и разметке гистологических изображений в целях автоматического распознавания слоев стенки желудка и глубины инвазии рака желудка 67

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Шеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В.*
Посмертная оценка отека головного мозга 74

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Франк Г.А., Кнопов М.Ш.*
Георгий Владимирович Шор — видный ученый и талантливый патологоанатом (к 150-летию со дня рождения) 81

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>Danilova N.V., Chayka A.V., Khomyakov V.M., Oleynikova N.A., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G.</i> Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis	5
<i>Tanyanskiy D.A., Pigarevskii P.V., Maltseva S.V., Malashicheva A.B., Docshin P.M., Uspenskiy V.E., Lizunov A.V., Orlov S.V., Maltseva O.N., Ageeva E.V., Denisenko A.D.</i> Adiponectin in normal and atherosclerotic intima of human aorta	16
<i>Kogan E.A., Andreeva V.V., Reshetov I.V., Demura T.A., Zharkov N.V.</i> Morphogenetic and pathogenetic features of hypertrophic and keloid scars of the head and neck	23
<i>Malkov P.G., Mikhailov I.A.</i> Ergonomic parameters of pathologist's workplaces as important factors for the prevention of occupational musculoskeletal diseases	32

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

<i>Zabrodskaia Yu.M., Sidorin V.S., Nikolaenko M.S., Samochernikh K.A.</i> Tumor progression of diffuse median glioma with H3 K27 alteration from pilocytic astrocytoma to glioblastoma	40
<i>Shimansky V.N., Ryzhova M.V., Sultanov R.A., Tanyashin S.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N., Karnaikhov V.V.</i> The DNA methylation profiling in the study and treatment of patients with meningiomas of the craniovertebral junction	47
<i>Khorzhevskii V.A., Ermachenko D.A., Gappoev S.V., Levkovich L.G.</i> Metastatic lesion of the bone marrow caused by primary angiosarcoma of the spleen	52
<i>Mnikhovich M.V., Ovakimian T.R., Romanov A.V., Bezuglova T.V., Snegur S.V., Pavlova Yu.G., Kokoreva A.Yu.</i> Primary choriocarcinoma of the liver in a 36-year-old male patient. A case report and literature review	56
<i>Krakhmal N.V., Vasilchenko D.V., Vtorushin S.V.</i> Lafora disease with a fatal outcome	61

METHODS

<i>Mikhailov I.A., Khvostikov A.V., Krylov A.S.</i> Methodical approaches to annotation and labeling of histological images in order to automatically detect the layers of the stomach wall and the depth of invasion of gastric cancer	67
--	----

REVIEWS OF LITERATURE

<i>Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Savva O.V.</i> Postmortem assessment of cerebral edema	74
--	----

HISTORY OF MEDICINE

<i>Frank G.A., Knopov M.Sh.</i> Georgiy Vladimirovich Shor — an outstanding scientist and talented pathologist (on the occasion of the 150 th anniversary of his birth)	81
---	----

Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза

© Н.В. ДАНИЛОВА¹, А.В. ЧАЙКА², В.М. ХОМЯКОВ², Н.А. ОЛЕЙНИКОВА¹, Ю.Ю. АНДРЕЕВА³, П.Г. МАЛЬКОВ^{1,3}

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

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка частоты выявления микросателлитной нестабильности в аденокарциномах желудка у пациентов в российской популяции, уточнение связи микросателлитной нестабильности с клинико-морфологическими характеристиками и влияние на прогноз заболевания.

Материал и методы. В исследовании использованы образцы операционного материала от 310 пациентов с верифицированным диагнозом рака желудка. Возраст пациентов варьировал от 22 до 85 лет (средний — 63 года). Медиана наблюдения за пациентами составила 83 мес. Каждый образец окрашивали, используя иммуногистохимический метод, с применением антител к маркерам микросателлитной нестабильности MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Полученные результаты сопоставляли с основными клинико-морфологическими характеристиками рака желудка и данными по выживаемости пациентов.

Результаты. Частота выявления MMR-негативных опухолей в российской популяции составляла 8,1% от всех пациентов с раком желудка. Установлено, что пациенты с MMR-негативными карциномами желудка отличаются более старшим возрастом (средний — 69 лет; $p=0,008$). Также в данной группе преобладали дистальная локализация опухолей, 2-й тип по классификации R. Vormann ($p=0,010$), тубулярный гистологический тип ($p=0,010$), кишечный подтип по классификации P. Lauren ($p=0,003$). Других значимых различий между MMR-негативными и MMR-позитивными опухолями по клинико-морфологическим параметрам (в том числе по стадии опухолевого процесса) выявлено не было. Общая 5-летняя выживаемость больных в группе MMR-негативных опухолей составила 76%, что значимо ($p=0,013$) превышало таковую в группе MMR-позитивных опухолей (36%). Установлено, что, несмотря на значимые различия в выживаемости, MMR-статус не являлся независимым прогностическим признаком при раке желудка ($HR=0,983$).

Заключение. Установленные различия в выживаемости пациентов позволяют выделить группу MMR-негативных опухолей в отдельный патогенетический подтип рака желудка (подтип MSI) на основании иммуногистохимического исследования. Этот подтип встречается преимущественно у пожилых пациентов с тубулярными аденокарциномами желудка и характеризуется благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, MSI, MMR, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, рак желудка, аденокарцинома желудка, иммуногистохимия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Данилова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

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

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

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

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: natalyadanilova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Данилова Н.В., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза. *Архив патологии*. 2022;84(6):5–15. <https://doi.org/10.17116/patol2022840615>

Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis

© N.V. DANILOVA¹, A.V. CHAYKA², V.M. KHOMYAKOV², N.A. OLEYNIKOVA¹, YU.YU. ANDREEVA³, P.G. MALKOV^{1,3}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. Evaluation of the frequency of microsatellite instability in gastric adenocarcinomas in patients of the Russian Federation, determination of the relationship of microsatellite instability with clinical and morphological characteristics and the impact on the prognosis.

Material and methods. We used samples of surgical material from 310 patients with a verified diagnosis of gastric cancer. The age of the patients ranged from 22 to 85 years (mean 63 years). The median follow-up of patients was 83 months. Each

sample was immunohistochemically stained with antibodies to microsatellite instability markers MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2. The results were compared with the main clinical and morphological characteristics of gastric cancer and data on patient survival.

Results. The frequency of detection of MMR-negative tumors in the Russian population is 8.1% of all patients with gastric cancer. It was found that patients with MMR-negative gastric carcinomas are older (mean age 69 years, $p=0.008$). In this group predominates distal localization of tumors, type 2 according to R. Bormann classification ($p=0.010$), tubular histological type ($p=0.010$), intestinal subtype according to P. Lauren classification ($p=0.003$). There were no significant differences between MMR-negative and MMR-positive tumors in terms of other clinical and morphological parameters (including the stage of the tumor process). The overall median survival of patients with MMR-negative tumors was 76%, which significantly ($p=0.013$) exceeds that in the group of MMR-positive tumors (36%). It was found that despite significant differences in survival, MMR-status is not a significant prognostic factor in gastric cancer (HR=0.983).

Conclusion. The established differences in patient survival make it possible to distinguish a group of MMR-negative tumors into a separate pathogenetic subtype of gastric cancer (MSI subtype) based on immunohistochemical studies. This subtype occurs predominantly in elderly patients with tubular gastric adenocarcinomas and is characterized by a favorable prognosis.

Keywords: Microsatellite instability, MSI, MMR, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, gastric cancer, gastric adenocarcinoma, immunohistochemistry.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Danilova N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

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

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

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

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

TO CITE THIS ARTICLE:

Danilova NV, Chayka AV, Khomyakov VM, Oleynikova NA, Andreeva YuYu, Malkov PG. Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):5–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2022840615>

В патогенезе рака желудка важное значение имеют так называемые гены общего контроля (caretaker genes), которые влияют на канцерогенез опосредованно, обеспечивая способность репарации нелетальных мутаций в геноме, в частности, мутаций протоонкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста и генов-регуляторов апоптоза, т.е. отвечают за общую стабильность генома. К этой категории относятся гены системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR).

При инактивации генов системы MMR (*MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH1* и др.) происходит накопление многочисленных мутаций в геноме, в том числе в зонах микросателлитных повторов [1–3], что обуславливает формирование микросателлитной нестабильности (MSI) [4–6]. Микросателлитные повторы (микросателлиты) представляют собой отрезки ядерной ДНК, состоящие из повторяющихся мономеров длиной не более 9 пар оснований, tandemно или случайно распределенные в геноме человека [7]. Функция микросателлитных повторов не ясна [8]. MSI является геномным маркером, отражающим недостаточность системы репарации ДНК вследствие мутаций или инактивации MMR-генов. Микросателлитная нестабильность была впервые описана при синдроме Линча (наследственный рак толстой кишки без полипоза) [4], а затем выявлена во многих солидных опухолях человека [2].

Мутации в микросателлитах возникают в десятки раз чаще, чем в других областях генома, а в отсутствие должной функции системы репарации количество их возрастает в сотни и тысячи раз [9, 10]. Микросателлитная нестабильность — это индикатор мутаторного фенотипа, т.е. диспропорции между мутационной нагрузкой (mutational burden) клетки и числом мутаций, характерным для клетки с нормально функционирующей системой

репарации. Большинство мутаций в повторяющихся последовательностях непосредственно не влияет на жизнедеятельность клетки, однако ускоренное накопление мутаций в регуляторных и кодирующих областях генов, ответственных за процессы клеточного роста, деления и апоптоза, способствует неконтролируемому росту, выживанию и дальнейшему озлокачествлению клеток с неисправной системой репарации. Примечательно, что сами гены системы репарации содержат повторяющиеся последовательности в кодирующих областях и возникающие в них вторичные мутации могут способствовать дальнейшей дестабилизации всей системы [11–13].

Как и колоректальный рак [14] злокачественные опухоли желудка, возникшие на фоне дефекта системы репарации ДНК, демонстрируют специфические биологические характеристики и достаточно выраженные особенности клинического течения.

В литературе [1, 15, 16] имеется 3 метаанализа демографических и клинико-морфологических особенностей рака желудка с микросателлитной нестабильностью и влияния MSI-статуса на прогноз. Последний и наиболее крупный из них объединил почти 20 тыс. пациентов из 48 исследований. Результаты этих исследований были опубликованы с 1994 по январь 2016 г. [16]. Более 80% исследованной популяции составили представители азиатской расы, что связано с большим количеством исследований, проведенных в Японии, Китае, Корее и Тайване, где рак желудка является значимой медико-социальной проблемой, однако метаанализ не выявил расовой предрасположенности к развитию дефектов MMR.

Совокупный анализ показал, что опухоли с MSI достоверно чаще наблюдаются в старшей возрастной группе, более характерны для женщин, развиваются

преимущественно в дистальных отделах желудка, чаще имеют интестинальный тип строения, реже метастазируют в регионарные лимфатические узлы и, как следствие, характеризуются более ранними стадиями по TNM. Однако ряд исследований противоречит этим данным, так, в 4 исследованиях не обнаружено связи между MSI, возрастом и полом пациентов [3, 17–19], в 6 не обнаружена связь с локализацией опухоли [3, 19–23].

Влияние на прогноз оценивалось в 21 из 48 исследований. Общая выживаемость оказалась достоверно выше для опухолей с MSI по сравнению с MSS-опухолями (HR 0,69, 95% ДИ 0,56–0,86; $p < 0,001$). Важно также, что анализ отдельных подгрупп не показал влияния методологических особенностей отдельных исследований, таких как давность исследования, объем выборки, происхождение пациентов, технические аспекты выявления MSI, на общую прогностическую значимость MSI-статуса [16].

Известно также, что наличие микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках аденокарциномы является предиктором чувствительности опухоли не только к химиотерапевтическим препаратам, но и к иммунотерапии, что в ряде случаев и определяет его положительную прогностическую роль при аденокарциномах, в том числе желудка. Совместный анализ 4 рандомизированных исследований по применению периоперационной химиотерапии показал лучшую общую выживаемость с MSI по сравнению с MSS-фенотипом [24]. Что касается иммунотерапии, которая стала все более широко внедряться в современную онкологическую практику, по данным исследования KEYNOTE-061, обнаружение в опухоли MSI демонстрировало высокую эффективность иммунотерапии: частота объективных ответов составила 47%, однако медиана продолжительности жизни не достигнута. Другим молекулярным подтипом, вероятно, чувствительным к иммунотерапии, является рак желудка, ассоциированный с вирусом Эпштейна—Барр [25, 26].

Таким образом, существуют противоречивые данные относительно связи MSI и различных клинико-морфологических параметров рака желудка, отсутствуют данные о частоте встречаемости этих опухолей в России, а также не ясно, является ли наличие MSI независимым прогностическим признаком при раке желудка.

Цель нашего исследования — оценить частоту выявления микросателлитной нестабильности в аденокарциномах желудка у пациентов из Российской Федерации, уточнить связь микросателлитной нестабильности с клинико-морфологическими характеристиками и влияние на прогноз заболевания.

Материал и методы

В исследовании использованы образцы операционного материала от 310 пациентов с верифицированным диагнозом рака желудка, не получавших в предоперационном периоде химио- или лучевую терапию. Критериями исключения были карцинома *in situ*, недостаточное количество материала в парафиновых блоках, верифицированный нейроэндокринный рак, лимфома желудка или гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка. Возраст пациентов варьировал от 22 до 85 лет (средний — 63 года). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 83 мес.

Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли с помощью системы детекции UltraVision Quanto

(Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя в иммуностейнере Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США). Депарафинирование, регидратацию и демаскировку антигенов выполняли при помощи буфера Thermo Dewax and HIER Bufer H (pH 9,0) при температуре 95–98 °C в течение 20 мин в модуле предобработки (PT-Module, Thermo Fisher Scientific, США). В работе использовали следующие моноклональные антитела: Dako/Agilent Technologies, США: MSH2 (клон FE-11, разведение 1:50), MSH6 (клон EP49, RTU), MLH1 (клон ES05, разведение 1:50), PMS2 (клон EP51, разведение 1:40). Время инкубации антител составляло 20–30 мин в соответствии с инструкцией производителя.

Оценку реакции с маркерами микросателлитной нестабильности проводили в соответствии с ранее опубликованными методиками [27, 28]. Опухоли относили к MMR-негативным (дефицитным), если отсутствовала ядерная экспрессия хотя бы одного из маркеров (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2), при наличии положительной реакции в окружающих нормальных эпителиальных и гладкомышечных клетках, а также лимфоцитах. При положительной экспрессии маркеров опухоли считали MMR-положительными, т.е. не имеющими дефектов в генах системы репарации ДНК. При отсутствии экспрессии одновременно в опухолевых клетках и окружающих нормальных клетках случаи исключали из анализа.

Полученные результаты были сопоставлены с основными клинико-морфологическими характеристиками рака желудка. Сопоставление результатов со степенью дифференцировки опухолей проводили для тубулярного, папиллярного и смешанного гистологических типов рака ($n=222$).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием анализа таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат, 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

При изучении экспрессии маркеров была обнаружена только ядерная реакция. Нормальным считалось окрашивание ядер клеток независимо от его интенсивности. Следует отметить, что положительная ядерная реакция наблюдалась в ядрах лимфоцитов, клеток стромы или нормальной окружающей слизистой оболочки в качестве внутреннего контроля [29, 30].

Исследовано 310 образцов операционного материала рака желудка. Позитивный MMR-статус (положительная иммуногистохимическая реакция со всеми четырьмя маркерами) выявлен в 285 (91,9%) случаях из 310, негативный MMR-статус (отсутствие реакции с одним или несколькими маркерами MMR) — в 25 (8,1%) наблюдениях. Полученное значение согласуется с данными других авторов [3, 16, 22, 31, 32], где частота выявления MMR-негативных опухолей варьирует от 4,8 до 25,2%.

Среди 25 MMR-негативных опухолей только в 3 (12%) наблюдениях выявлено отсутствие экспрессии пары MSH2/MSH6, в остальных случаях (88%) отсутствовала экспрессия пары MLH-1/PMS2. Таким образом, опираться только на пару MLH-1/PMS2 при оценке микросателлитной нестабильности рака желудка нецелесообразно, поскольку

возникает вероятность пропуска части пациентов с микросателлитной нестабильностью.

Отсутствие экспрессии MSH2 и MSH6 выявлено в 3 наблюдениях — двух тубулярных аденокарциномах low grade (ВОЗ, 2019) (рис. 1), локализовавшихся в средней трети желудка, а также одной низкодифференцированной тубулярной аденокарциномой с субтотальным поражением желудка. Отсутствие экспрессии MLH1 и PMS2 установлено в 22 наблюдениях, среди которых преобладали высоко- и низкодифференцированные тубулярные аденокарциномы (рис. 2), но также выявлены 2 смешанные аденокарциномы, представленные тубулярным и дискогезивным компонентами, и 1 случай аденоплоскоклеточного рака.

В имеющейся выборке пациентов не проводилось разделение по степеням микросателлитной нестабильности, поскольку все случаи с негативным MMR-статусом демонстрировали отсутствие двух маркеров (либо MSH2/MSH6, либо MLH1/PMS2), в то время как для разделения на статусы MSI необходима нестабильность одного (MSI-Low) или более маркеров (MSI-High). При таком подразделении все случаи с MMR-негативным статусом можно отнести к группе MSI-High, поскольку отсутствовала экспрессия сразу двух маркеров.

Среди пациентов с MMR-положительными опухолями 43% (123 наблюдения) составили женщины и 57% (162) — мужчины. Среди MMR-негативных опухолей, напротив, преобладали женщины (60%, 15 наблюдений), а мужчин было лишь 40% (10). Таким образом, определялась тенденция к преобладанию у женщин MMR-негативных опухолей (рис. 3, а) без статистической значимости ($p=0,104$). При этом частота обнаружения MSH2/MSH6-отрицательных опухолей у мужчин и женщин значимо не различалась (10 и 13% соответственно).

Среди пациентов с MMR-положительными опухолями большинство (86%) составляли лица старше 51 года, однако встречались и более молодые — 39 наблюдений (14%). В группе MMR-негативных опухолей все пациенты были старше 51 года (табл. 1). При анализе распределения прослеживается тенденция к более старшему возрасту пациентов в группе MMR-негативных опухолей (рис. 3, б). При статистическом анализе выявлено значимое преобладание пациентов старше 61 года, имеющих MMR-негативные опухоли ($p=0,008$).

Далее оценивали связь MMR-статуса с клинико-морфологическими параметрами (табл. 2). При оценке локализации опухолей в желудке по третям (верхняя, средняя, нижняя) в группе MMR-негативных опухолей большинство новообразований располагалось в нижней трети желудка (14 (56%) из 25 наблюдений) и средней трети желудка

(6 (24%) из 25), тотальное поражение не встречалось (рис. 3, в). При этом в группе MMR-положительных опухолей в нижней трети желудка локализовались лишь 24% новообразований (69 из 285 наблюдений). При статистическом анализе выявлено значимое преобладание случаев, локализуемых в нижней трети желудка среди MMR-негативных опухолей ($p=0,048$).

Для оценки дистальной/проксимальной локализации опухолей 1 случай из выборки исключен (наличие опухоли в культе ранее оперированного желудка), таким образом, общее число наблюдений в группах по данному параметру составило 309. Более половины MMR-негативных опухолей характеризовалось дистальной локализацией (15 наблюдений, 60%), 8 (32%) случаев — проксимальной, также встретилось 2 (8%) случая с субтотальным и тотальным поражением желудка (рис. 3, г). MMR-положительные опухоли, напротив, располагались преимущественно проксимально (161 случай, 57%). При статистическом анализе выявлено значимое преобладание случаев с дистальной локализацией среди MMR-негативных опухолей ($p=0,022$).

Макроскопически большинство (17 из 25, 68% наблюдений) MMR-негативных опухолей относилось ко 2-му типу по классификации R. Vogtmann, т.е. представляло собой блюдцеобразные/чашеподобные опухоли с плотными подрывными краями (рис. 3, д). В группе MMR-положительных гораздо чаще встречались инфильтративно-язвенный (79 наблюдений, 28%) и диффузно-инфильтративный (58, или 20%) типы рака (см. табл. 2). При статистическом анализе выявлено значимое преобладание случаев, относящихся ко 2-му типу по классификации R. Vogtmann среди MMR-негативных опухолей ($p=0,010$).

Анализ распределения по гистологическому типу согласно Классификации ВОЗ (2019) выявил, что 88% (22 случая) MMR-негативных опухолей относятся к тубулярному типу, 8% (2) — к смешанным формам рака, 4% (1 случай) — к аденоплоскоклеточному раку (рис. 3, е). Указанные смешанные формы рака в обоих случаях представляли собой комбинацию тубулярного и дискогезивного гистологических типов. Следует обратить внимание, что среди папиллярного, дискогезивного и муцинозного типов, а также в случае карциномы с лимфоидной стромой не было выявлено ни одной опухоли с MMR-негативным статусом. При статистическом анализе установлено значимое преобладание случаев с тубулярным гистологическим типом среди MMR-негативных опухолей ($p=0,010$).

При сравнении групп по подтипам согласно классификации P. Laugen выявлено, что в группе MMR-негативных опухолей диффузный подтип не встречался, кишечный диагностирован у 16 (67%) пациентов, опухоли

Таблица 1. Возраст пациентов с MMR-негативным и MMR-положительным статусом опухоли

Table 1. Age of patients with MMR-negative and MMR-positive tumor status

Возрастная группа, лет	MMR-негативные опухоли	Доля от общего числа MMR-негативных опухолей, %	MMR-положительные опухоли	Доля от общего числа MMR-положительных опухолей, %	Итого
25–40	0	0	12	4	12
41–50	0	0	27	10	27
51–60	4	16	72	25	76
61–70	9	36	89	31	98
71–80	10	40	77	27	87
81 и старше	2	8	8	3	10
Всего	25	100	285	100	310

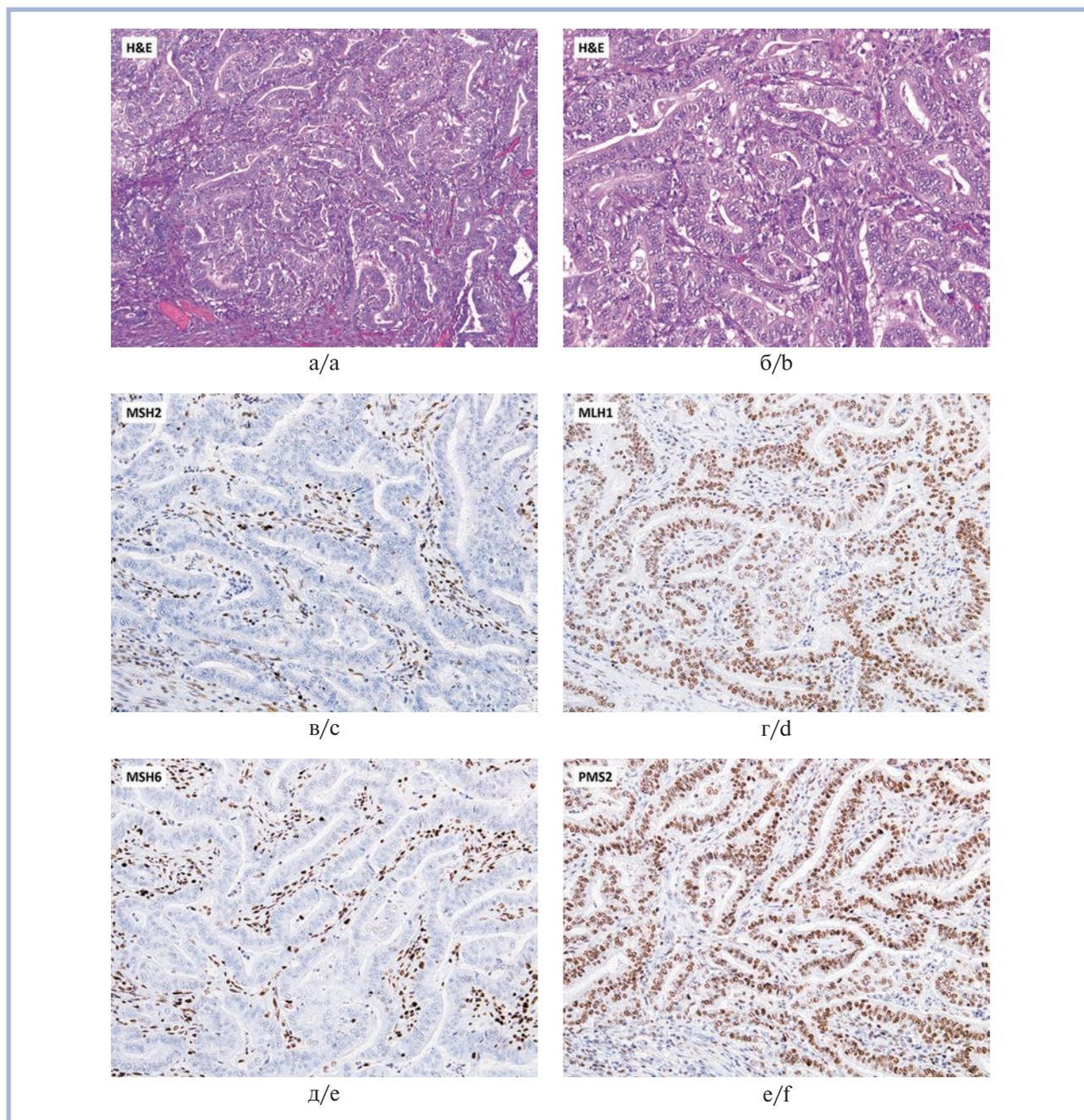


Рис. 1. Экспрессия маркеров микросателлитной нестабильности в высокодифференцированной тубулярной аденокарциноме желудка.

Отсутствие экспрессии пары MSH2/MSH6, наличие экспрессии пары MLH1/PMS2.

а, б — окраска гематоксилином и эозином; иммуногистохимическая реакция с антителами к: в — MSH2; г — MLH-1; д — MSH6; е — PMS2. а — об. $\times 10$; б—е — об. $\times 20$.

Fig. 1. MSI proteins expression in low grade gastric adenocarcinoma.

Absence of MSH2/MSH6 expression, positive expression of MLH1/PMS2.

а, b — H&E; immunohistochemical reaction with antibodies to: c — MSH2; d — MLH-1; e — MSH6; f — PMS2. lens magn.: a $\times 10$, b—f $\times 20$.

промежуточного подтипа — у 9 (33%) (рис. 3, ж). Из сравнения исключен 1 случай аденоплоскоклеточного рака ($n=309$). В группе MMR-положительных опухолей кишечный подтип установлен в 103 (36%) случаях, промежуточный — в 105 (37%), а диффузный — в 77 (27%).

Таким образом, выявлено преобладание кишечного подтипа по P.Lauren в группе MMR-негативных опухолей.

При статистическом анализе установлено значимое преобладание случаев с кишечным подтипом по классификации P.Lauren среди MMR-негативных опухолей ($p=0,003$).

При сравнении групп по наличию перстневидных клеток (рис. 3, з) в опухолях найдены следующие закономерности: в группе MMR-негативных опухолей в подавляющем большинстве случаев перстневидные клетки отсутствовали

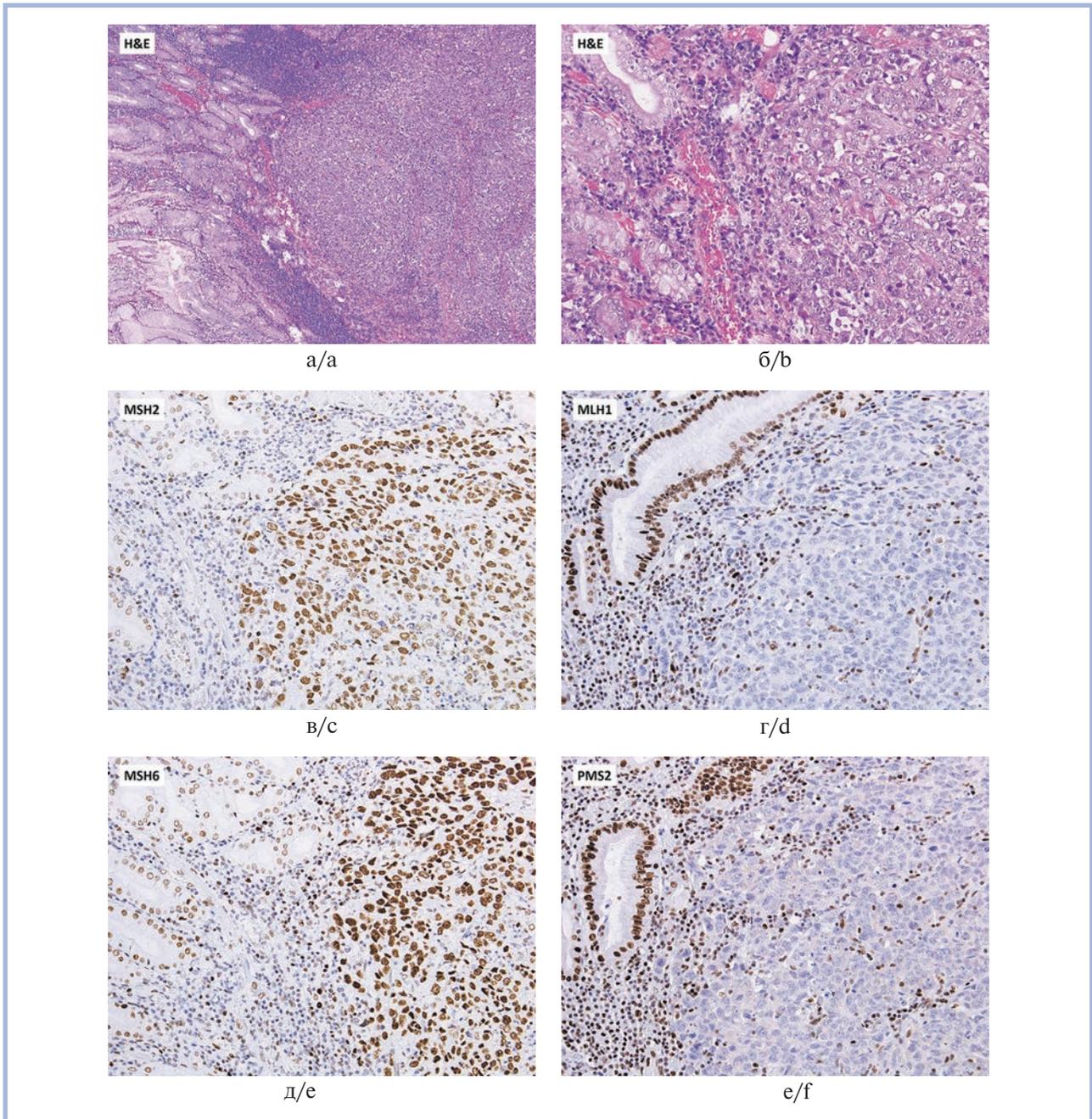


Рис. 2. Экспрессия маркеров микросателлитной нестабильности в низкодифференцированной тубулярной аденокарциноме желудка.

Наличие экспрессии пары MSH2/MSH6, отсутствие экспрессии пары MLH1/PMS2.

а, б — окраска гематоксилином и эозином; иммуногистохимическая реакция с антителами к: в — MSH2; г — MLH-1; д — MSH6; е — PMS2. а — об. $\times 5$; б—е — об. $\times 20$.

Fig. 2. MSI proteins expression in high grade gastric adenocarcinoma.

Positive MSH2/MSH6 expression, absence of MLH1/PMS2 expression.

а, б — H&E; immunohistochemical reaction with antibodies to: с — MSH2; д — MLH-1; е — MSH6; ф — PMS2. lens magn: а $\times 5$, б—ф $\times 20$.

(21 случай из 25, 84%). В группе MMR-положительных опухолей распределение отличалось: в 150 (52,6%) случаях из 285 перстневидные клетки отсутствовали, в 135 (47,4%) из 285 присутствовали. При статистическом анализе выявлено значимое преобладание случаев с отсутствием перстневидных клеток среди MMR-негативных опухолей ($p=0,022$).

Для остальных клинико-морфологических параметров значимых статистических различий не обнаружено.

Данные по общей выживаемости получены для 259 пациентов из 310. Общая пятилетняя выживаемость больных в группе MMR-негативных опухолей составила 76% (умерли 6 (24%) из 25). Медиана не достигнута (рис. 4). Общая пятилетняя выживаемость больных в группе

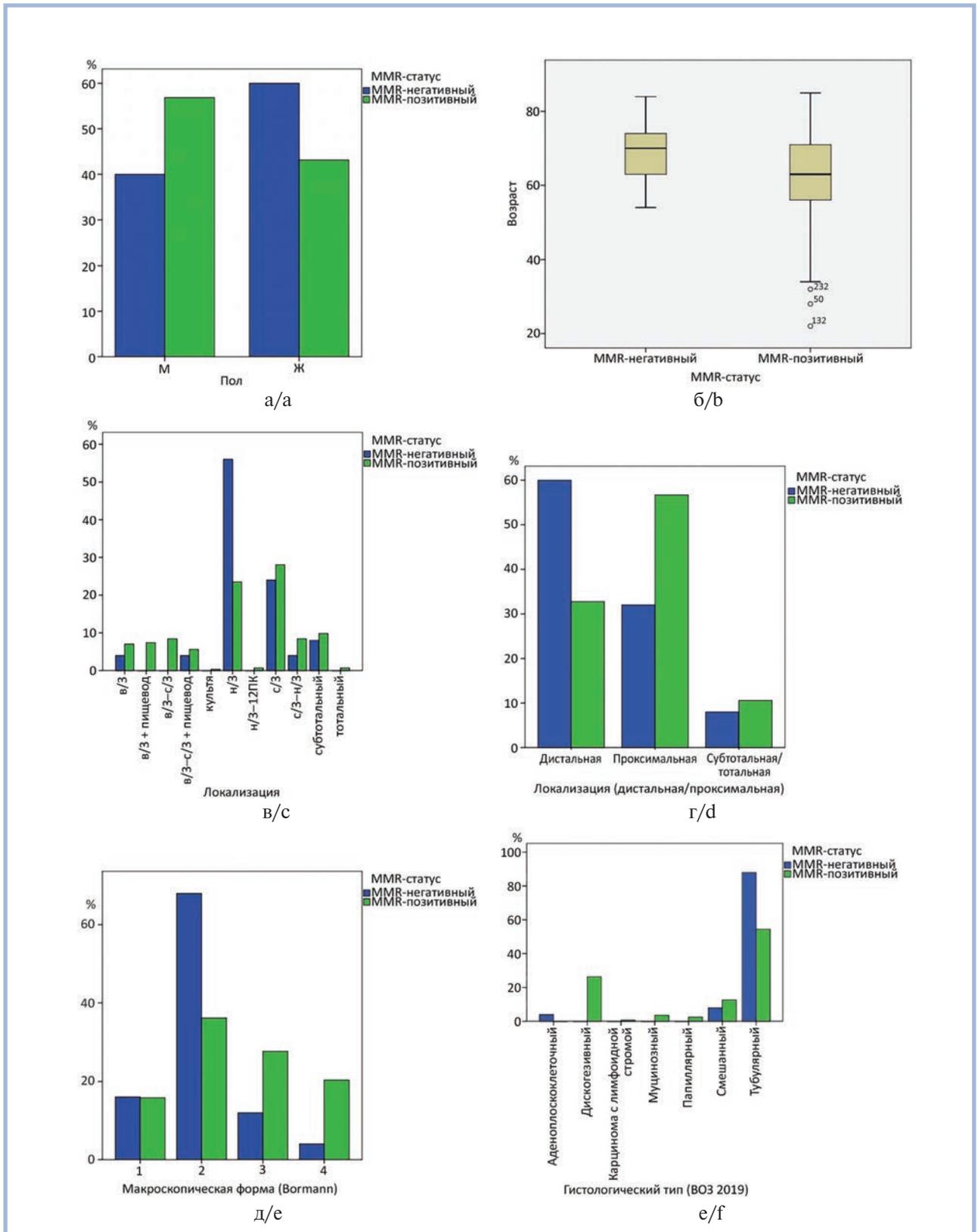


Рис. 3. Структурные диаграммы и диаграммы размаха для пациентов в группах MMR-негативных и MMR-позитивных опухолей.

Структурные диаграммы распределения по: а — полу; в — локализации опухолей по третям желудка; г — дистальной/проксимальной локализации опухолей; д — макроскопической форме опухолей (R. Borrmann); е — гистологическому типу опухолей; б — диаграмма размаха распределения по возрасту.

Fig. 3. Structural and span diagrams for patients in the MMR-negative and MMR-positive tumor groups.

Structural diagrams of distribution by: a — sex; c — localization of tumors in the thirds of the stomach; г — distal/proximal localization of tumors; e — macroscopic form of tumors (R. Borrmann); f — histological type of tumors; b — span diagram of distribution by age.

Продолжение рисунка см. на след стр.

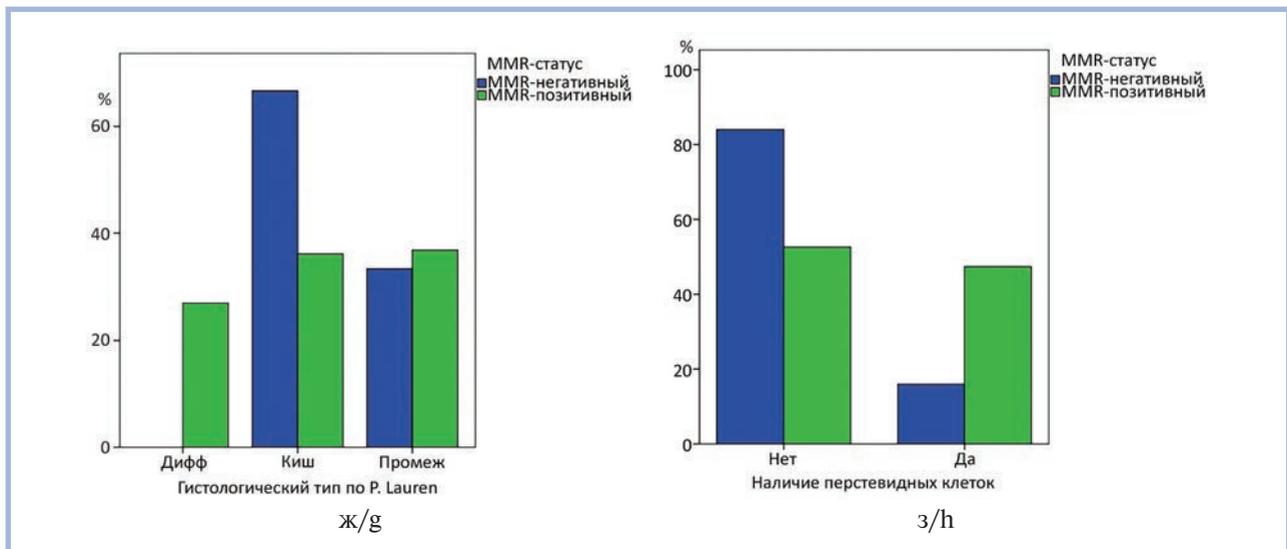


Рис. 3. Структурные диаграммы и диаграммы размаха для пациентов в группах MMR-негативных и MMR-позитивных опухолей. (Продолжение)

Структурные диаграммы распределения: ж — по классификации P. Lauren; з — по наличию/отсутствию перстевидных клеток в опухолях.

Fig. 3. Structural and span diagrams for patients in the MMR-negative and MMR-positive tumor groups.

Structural diagrams of distribution by: g — according to P. Lauren classification; h — presence/absence of cricoid cells in tumors.

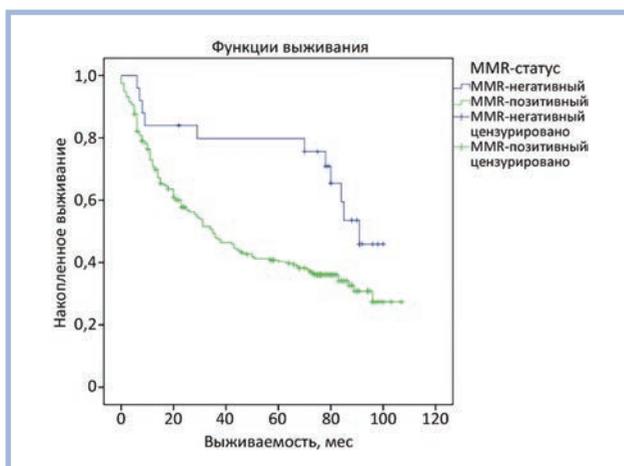


Рис. 4. Анализ выживаемости пациентов при раке желудка в группах MMR-негативных и MMR-позитивных опухолей.

Fig. 4. Analysis of the survival of patients with gastric cancer in the groups of MMR-negative and MMR-positive tumors.

MMR-позитивных опухолей была 36% (умерли 152 (64%) из 234). Медиана составила 35 мес (95% доверительный интервал).

Анализ общей пятилетней выживаемости пациентов выявил статистически значимые различия — p -значение логрангового критерия составило 0,013. Таким образом, выживаемость пациентов в группе MMR-негативных опухолей была значимо выше, чем у пациентов в группе MMR-позитивных новообразований.

Дополнительно был проведен многофакторный анализ выживаемости в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и установлено, что MMR-статус не является значимым прогностическим признаком ($HR=0,983$). В настоящее время наличие микросателлитной нестабильности

является фактором благоприятного прогноза в значительной степени из-за высокой эффективности иммунотерапии (анти-PD-1) у этих больных, однако набор материала для данного исследования проходил до внедрения иммунотерапии в широкую клиническую практику. Вероятно, поэтому в данной выборке роль микросателлитной нестабильности в качестве независимого прогностического фактора не была подтверждена.

Несколько авторов показали, что по чувствительности и специфичности иммуногистохимический метод и ПЦР сопоставимы между собой в целях выявления микросателлитной нестабильности [33, 34], поэтому он активно используется во всем мире для данной цели [27, 28, 35–37]. Вероятность обнаружения MSI при сохранной экспрессии белков MMR не превышает 4,7% [33]. Для установления микросателлитной нестабильности иммуногистохимические тесты активно используются при подборе лечения рака толстой кишки и рекомендованы международным консенсусом. Таким образом, считаем обоснованным выделение отдельного патогенетического подтипа (MMR-негативного или MSI-подтипа) на основании иммуногистохимического определения MSI. Полученные данные о клинико-морфологических характеристиках и выживаемости пациентов с таким подтипом полностью соответствуют характеристикам MSI-подтипа, публикуемым в большинстве исследований, в том числе и генетических [16, 35].

Заключение

Частота выявления MMR-негативных опухолей в российской популяции составляет 8,1% от всех пациентов с раком желудка. Общая пятилетняя выживаемость больных в группе MMR-негативных опухолей была 76%, что значимо ($p=0,013$) превышает таковую в группе MMR-позитивных опухолей (36%). Различие в выживаемости и клинико-морфологических характеристиках позволяет выделить эту группу опухолей в отдельный патогенетический подтип

Таблица 2. Клинико-морфологические характеристики выборки пациентов с MMR-негативным и MMR-позитивным статусом опухоли**Table 2. Clinical and morphological characteristics of patients with MMR-negative and MMR-positive tumors**

Клинико-морфологическая характеристика	Число MMR-негативных случаев (%)	Число MMR-позитивных случаев (%)	Всего	Значимость различий <i>p</i>
Локализация опухоли по третям желудка:	25	285	310	0,048
верхняя треть желудка	1 (4)	41 (14)	42	
верхняя и средняя треть желудка	1 (4)	40 (14)	41	
средняя треть желудка	6 (24)	80 (28)	86	
средняя и нижняя треть желудка	1 (4)	24 (8)	25	
нижняя треть желудка	14 (56)	69 (24)	83	
субтотальное поражение	2 (8)	28 (10)	30	
тотальное поражение	0 (0)	2 (1)	2	
культи желудка	0 (0)	1 (1)	1	
Локализация опухоли:	25	284	309	0,022
проксимальная	8 (32)	161 (57)	169	
дистальная	15 (60)	93 (33)	108	
субтотальная/тотальная	2 (8)	30 (10)	32	
Макроскопическая форма по R. Vormann, тип:	25	285	310	0,010
1-й (экзофитный)	4 (16)	45 (16)	49	
2-й (чашеподобный)	17 (68)	103 (36)	120	
3-й (инфильтративно-язвенный)	3 (12)	79 (28)	82	
4-й (диффузно-инфильтративный)	1 (4)	58 (20)	59	
Размер опухоли, см:	25	277	302	0,373
8 и менее	21 (84)	222 (80,1)	243	
8 и более	4 (16)	55 (19,9)	59	
Гистологический тип по классификации ВОЗ (2019):	25	285	310	0,010
тубулярный	22 (88)	155 (54)	177	
папиллярный	0 (0)	7 (3)	7	
дискогезивный	0 (0)	75 (25)	75	
смешанный	2 (8)	36 (13)	38	
муцинозный	0 (0)	10 (4)	10	
карцинома с лимфоидной стромой	0 (0)	2 (1)	2	
аденоплоскоклеточный	1 (4)	0 (0)	1	
Степень дифференцировки (ВОЗ, 2010):	24	198	222	0,080
G1	1 (4)	24 (12)	25	
G2	15 (63)	75 (38)	90	
G3	8 (33)	99 (50)	107	
Степень дифференцировки (ВОЗ, 2019):	24	198	222	0,171
Low grade	16 (67)	99 (50)	115	
High grade	8 (33)	99 (50)	107	
Наличие перстневидных клеток в опухолях:	25	285	310	0,002
отсутствуют	21 (84)	150 (52,6)	171	
присутствуют	4 (16)	135 (47,4)	139	
Наличие эмболов в лимфатических сосудах:	25	285	310	0,888
есть	13 (52)	144 (51)	157	
нет	12 (48)	141 (49)	153	
Наличие эмболов в кровеносных сосудах:	25	285	310	0,583
есть	5 (20)	45 (16)	50	
нет	20 (80)	240 (84)	260	
Глубина инвазии (T):	25	285	310	0,258
T1a — T1b	2 (8)	51 (18)	53	
T2	6 (24)	29 (10)	35	
T3	7 (28)	46 (16)	53	
T4a — T4b	10 (40)	159 (56)	169	
Метастазы в регионарных лимфатических узлах (N):	25	285	310	0,280
N0	8 (32)	88 (31)	96	
N1	6 (24)	55 (19)	61	
N2	7 (28)	36 (13)	43	
N3a — N3b	4 (16)	106 (37)	110	

Продолжение таблицы см. на след. стр.

Таблица 2. Клинико-морфологические характеристики выборки пациентов с MMR-негативным и MMR-позитивным статусом опухоли. (Продолжение)**Table 2.** Clinical and morphological characteristics of patients with MMR-negative and MMR-positive tumors

Клинико-морфологическая характеристика	Число MMR-негативных случаев (%)	Число MMR-позитивных случаев (%)	Всего	Значимость различий <i>p</i>
Отдаленные метастазы (M):	25	285	310	0,167
M0	24 (96)	246 (86)	270	
M1	1 (4)	39 (14)	40	
Клиническая стадия:	25	285	310	0,081
I (IA, IB)	5 (20)	64 (23)	69	
II (IIA, IIB)	10 (40)	52 (18)	62	
III (IIIA, IIIB, IIIC)	9 (36)	130 (45)	139	
IV	1 (4)	39 (14)	40	
Гистологический подтип по P. Lauren:	24	285	309	0,003
кишечный	16 (67)	103 (36)	119	
промежуточный	8 (33)	105 (37)	113	
диффузный	0 (0)	77 (27)	77	

рака желудка, называемый MMR-негативным подтипом (или MSI-подтип). Этот подтип чаще выявляется у пациентов старше 61 года, преобладает дистальная локализация опухолей (нижняя треть желудка), 2-й тип по классификации R. Vogtman, тубулярный гистологический тип, кишечный подтип по классификации P. Lauren. Других значимых различий между MMR-негативными и MMR-позитивными опухолями по клинико-морфологическим параметрам не установлено. Несмотря на значимые различия в выживаемости, MMR-статус не является независимым прогностическим признаком при раке желудка.

Работа выполнена в рамках госзадания (номер ЦИТИС 121061800151-2) ФГБОУ ВПО «МГУ имени М.В. Ломоносова».

ва» и на оборудовании, приобретенном по программе развития ФГБОУ ВПО «МГУ имени М.В. Ломоносова».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.В. Данилова, П.Г. Мальков

Сбор и обработка материала — Н.В. Данилова, А.В. Чайка, В.М. Хомяков

Статистическая обработка данных — Н.В. Данилова

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

- Zhu L, Li Z, Wang Y, Zhang C, Liu Y, Qu X. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):699-705. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.506>
- Arzimanoglou II, Gilbert F, Barber HR. Microsatellite instability in human solid tumors. *Cancer*. 1998;82(10):1808-1820. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980515\)82:10<1808::aid-cncr2>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980515)82:10<1808::aid-cncr2>3.0.co;2-j)
- Fang WL, Chang SC, Lan YT, Huang KH, Chen JH, Lo SS, Hsieh MC, Li AF, Wu CW, Chiou SH. Microsatellite instability is associated with a better prognosis for gastric cancer patients after curative surgery. *World J Surg*. 2012;36(9):2131-2138. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1652-7>
- Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*. 1993;260(5109):812-816. <https://doi.org/10.1126/science.8484121>
- Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Peruchio M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993;363(6429):558-561. <https://doi.org/10.1038/363558a0>
- Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260(5109):816-819. <https://doi.org/10.1126/science.8484122>
- Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, Vignal A, Morissette J, Millasseau P, Vaysseix G, Lathrop M. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature*. 1992;359(6398):794-801. <https://doi.org/10.1038/359794a0>
- Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000;156(2):537-543. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64758-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64758-x)
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407):330-337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
- Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
- Peruchio M. Microsatellite instability: the mutator that mutates the other mutator. *Nat Med*. 1996;2(6):630-631. <https://doi.org/10.1038/nm0696-630>
- Yin J, Kong D, Wang S, Zou TT, Souza RF, Smolinski KN, Lynch PM, Hamilton SR, Sugimura H, Powell SM, et al. Mutation of hMSH3 and hMSH6 mismatch repair genes in genetically unstable human colorectal and gastric carcinomas. *Hum Mutat*. 1997;10(6):474-478. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)10:6<474::AID-HUMU9>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<474::AID-HUMU9>3.0.CO;2-D)

13. Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res.* 1997;57(19):4420-4426.
14. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol.* 1994;145(1):148-156.
15. Choi YY, Bae JM, An JY, Kwon IG, Cho I, Shin HB, Eiji T, Aburahmah M, Kim HI, Cheong JH, et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2014;110(2):129-135. <https://doi.org/10.1002/jso.23618>
16. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, Tan P, Roviello F. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):159-167. <https://doi.org/10.1002/bjs.10663>
17. Choi SW, Choi JR, Chung YJ, Kim KM, Rhyu MG. Prognostic implications of microsatellite genotypes in gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2000;89(4):378-383. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20000720\)89:4<378::aid-ijc10>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20000720)89:4<378::aid-ijc10>3.0.co;2-t)
18. Falchetti M, Saieva C, Lupi R, Masala G, Rizzolo P, Zanna I, Ceccarelli K, Sera F, Mariani-Costantini R, Nesi G, et al. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol.* 2008;39(6):925-932. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.10.024>
19. Hayden JD, Cawkwell L, Quirke P, Dixon MF, Goldstone AR, Sue-Ling H, Johnston D, Martin IG. Prognostic significance of microsatellite instability in patients with gastric carcinoma. *Eur J Cancer.* 1997;33(14):2342-2346. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00343-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00343-2)
20. An C, Choi IS, Yao JC, Worah S, Xie K, Mansfield PF, Ajani JA, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT. Prognostic significance of CpG island methylator phenotype and microsatellite instability in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005;11(2 Pt. 1):656-663.
21. Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di Gregorio C, Vindigni C, Bortesi L, Parisi A, Saragoni L, et al. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery.* 2006;139(3):347-356. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.08.021>
22. Kim HS, Shin SJ, Beom SH, Jung M, Choi YY, Son T, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH, et al. Comprehensive expression profiles of gastric cancer molecular subtypes by immunohistochemistry: implications for individualized therapy. *Oncotarget.* 2016;7(28):44608-44620. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10115>
23. Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T, Terada M, Itoh F, Imai K, Perucho M. Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1348-1357. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70499-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70499-3)
24. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, Choi YY, Kim KM, Nankivell MG, Morano F, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392-3400. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01124>
25. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. 2015;21(5):449-456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
26. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, Fornaro L, Olesiński T, Caglevic C, Chung HC, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-133. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31257-1)
27. Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, Ålgars A, Lintunen M, Ristamäki R, Sundström J, Carpén O. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *Virchows Arch.* 2018;472(3):369-382. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2240-x>
28. Setia N, Agoston AT, Han HS, Mullen JT, Duda DG, Clark JW, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Srivastava A, Lennerz JK, et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol.* 2016;29(7):772-784. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.55>
29. Leach FS, Polyak K, Burrell M, Johnson KA, Hill D, Dunlop MG, Wyllie AH, Peltomäki P, de la Chapelle A, Hamilton SR, et al. Expression of the human mismatch repair gene hMSH2 in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1996;56(2):235-240.
30. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM, Moslein G, Baker SM, Hiskay RM, Burgart LJ, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res.* 1996;56(21):4836-4840.
31. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, Pascale V, Pinto E, Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma. *Arch Surg.* 2009;144(8):722-727. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.42>
32. Park CK, Park JS, Kim HS, Rha SY, Hyung WJ, Cheong JH, Noh SH, Lee SK, Lee YC, Huh YM, Kim H. Receptor tyrosine kinase amplified gastric cancer: clinicopathologic characteristics and proposed screening algorithm. *Oncotarget.* 2016;7(44):72099-72112. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12291>
33. Chiaravalli AM, Cornaggia M, Furlan D, Capella C, Fiocca R, Tagliabue G, Klersy C, Solcia E. The role of histological investigation in prognostic evaluation of advanced gastric cancer. Analysis of histological structure and molecular changes compared with invasive pattern and stage. *Virchows Arch.* 2001;439(2):158-169. <https://doi.org/10.1007/s004280100441>
34. Shia J, Ellis NA, Klimstra DS. The utility of immunohistochemical detection of DNA mismatch repair gene proteins. *Virchows Arch.* 2004;445(5):431-441. <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1090-5>
35. 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>
36. Díaz Del Arco C, Estrada Muñoz L, Molina Roldán E, Cerón Nieto M, Ortega Medina L, García Gómez de Las Heras S, Fernández Aceñero MJ. Immunohistochemical classification of gastric cancer based on new molecular biomarkers: a potential predictor of survival. *Virchows Arch.* 2018;473(6):687-695. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2443-9>
37. Gonzalez RS, Messing S, Tu X, McMahon LA, Whitney-Miller CL. Immunohistochemistry as a surrogate for molecular subtyping of gastric adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2016;56:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.06.003>

Поступила 08.07.2022

Received 08.07.2022

Принята в печать 21.06.2022

Accepted 21.06.2022

Адипонектин в нормальной и атеросклеротически измененной интиме аорты человека

© Д.А. ТАНЯНСКИЙ^{1,2}, П.В. ПИГАРЕВСКИЙ¹, С.В. МАЛЬЦЕВА¹, А.Б. МАЛАШИЧЕВА³, П.М. ДОКШИН⁴, В.Е. УСПЕНСКИЙ⁴, А.В. ЛИЗУНОВ^{1,2}, С.В. ОРЛОВ^{1,2}, О.Н. МАЛЬЦЕВА¹, Е.В. АГЕЕВА¹, А.Д. ДЕНИСЕНКО^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВШ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Адипонектин (АН) — белок, синтезируемый адипоцитами, оказывающий регуляторные воздействия на обмен липидов и липопротеинов, повышающий чувствительность тканей к инсулину, модулирующий функции эндотелия и воспалительные реакции. Однако его участие в процессах атерогенеза остается малоизученным.

Цель исследования. Выяснить локализацию и источники АН в атеросклеротической и нормальной интиме аорты человека.

Материал и методы. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах атеросклеротической и нормальной аорты человека, полученных при аутопсии, ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени осуществляли с использованием биоптатов парааортальной и абдоминальной жировой ткани, интимы-медиы грудной аорты, атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий человека, а также на эндотелиальных клетках, выделенных из грудной аорты человека. Трансэндотелиальный транспорт АН оценивали в двухкамерной модели с использованием монослоя гибридомы эндотелиальных клеток человека линии EA.Hy926.

Результаты. Установлено, что АН присутствует в атеросклеротической, но не в нормальной интиме аорты человека. При этом мРНК АН *ADIPOQ* не выявлена ни в интиме-медиы аорты человека, ни в изолированных эндотелиальных клетках аорты, ни в клетках атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий. АН медленно проникал через эндотелиальный монослой *in vitro*, но этот транспорт существенно усиливался под действием фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что АН присутствует в атеросклеротической, но не в нормальной интиме аорты. Предполагаем, что АН не синтезируется клетками нормальной и атеросклеротической артериальной стенки, а поступает из плазмы. Трансэндотелиальный транспорт АН, как и многих других плазменных белков, активируется при развитии атеросклеротических поражений, по-видимому, под действием провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО α .

Ключевые слова: адипонектин, атеросклероз, аорта, эндотелий.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Танянский Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>

Пигаревский П.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5906-6771>

Мальцева С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7680-8485>

Малашичева А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-0820-2913>

Докшин П.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0182-009X>

Успенский В.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-7929-0594>

Лизунов А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6458-5683>

Орлов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3134-1989>

Мальцева О.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-6182-9910>

Агеева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7883-6823>

Денисенко А.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-1613-0654>

Автор, ответственный за переписку: Танянский Д.А. — e-mail: dmitry.athero@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Танянский Д.А., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Малашичева А.Б., Докшин П.М., Успенский В.Е., Лизунов А.В., Орлов С.В., Мальцева О.Н., Агеева Е.В., Денисенко А.Д. Адипонектин в нормальной и атеросклеротически измененной интиме аорты человека. *Архив патологии.* 2022;84(6):16–22. <https://doi.org/10.17116/patol20228406116>

Adiponectin in normal and atherosclerotic intima of human aorta

© D.A. TANYANSKIY^{1,2}, P.V. PIGAREVSKII¹, S.V. MALTSEVA¹, A.B. MALASHICHEVA³, P.M. DOCSHIN⁴, V.E. USPENSKIY⁴, A.V. LIZUNOV^{1,2}, S.V. ORLOV^{1,2}, O.N. MALTSEVA¹, E.V. AGEIEVA¹, A.D. DENISENKO^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

³Institute of Cytology Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Adiponectin (AN) is a protein synthesized by adipocytes that has regulatory effects on lipid and lipoprotein metabolism, increases tissue sensitivity to insulin, and modulates endothelial functions and inflammatory response. However, its involvement in the processes of atherogenesis remains poorly understood.

Objective. To determine the localization and sources of AN in atherosclerotic and normal human aortic intima.

Material and methods. Immunohistochemical study was performed on sections of atherosclerotic and normal human aorta obtained during autopsy. Reverse transcription real-time PCR was performed using biopsies of para-aortic and abdominal adipose tissue, intima-media of the thoracic aorta, atherosclerotic plaques of the human carotid and femoral arteries, as well as on endothelial cells isolated from the human thoracic aorta. Transendothelial transport of AN was evaluated in a two-chamber model using a monolayer of human endothelial cell hybridoma EA.Hy926.

Results. It has been established that AN is present in atherosclerotic but not in normal human aortic intima. At the same time, AN *ADIPOQ* mRNA was not detected either in the intima media of the human aorta, nor in isolated endothelial cells of the aorta, nor in cells of atherosclerotic plaques of the carotid and femoral arteries. AN slowly penetrated the endothelial monolayer *in vitro*, but this transport was significantly enhanced by the action of tumor necrosis factor- α (TNF α).

Conclusion. Obtained data indicate that AN is present in atherosclerotic but not in normal aortic intima. We assume that AN is not synthesized by the cells of normal and atherosclerotic arterial walls, but permeates from the plasma. Transendothelial transport of AN, like many other plasma proteins, is activated during the development of atherosclerotic lesions, apparently under the action of pro-inflammatory cytokines, in particular, TNF α .

Keywords: adiponectin, atherosclerosis, aorta, endothelium.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Tanyanskiy D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>

Pigarevskii P.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5906-6771>

Maltseva S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7680-8485>

Malashicheva A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-0820-2913>

Docshin P.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0182-009X>

Uspenskiy V.E. — <https://orcid.org/0000-0002-7929-0594>

Lizunov A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6458-5683>

Orlov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3134-1989>

Maltseva O.N. — <https://orcid.org/0000-0001-6182-9910>

Ageeva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7883-6823>

Denisenko A.D. — <https://orcid.org/0000-0003-1613-0654>

Corresponding author: Tanyanskiy D.A. — e-mail: dmitry.athero@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Tanyanskiy DA, Pigarevskii PV, Maltseva SV, Malashicheva AB, Docshin PM, Uspenskiy VE, Lizunov AV, Orlov SV, Maltseva ON, Ageeva EV, Denisenko AD. Adiponectin in normal and atherosclerotic intima of human aorta. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):16–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406116>

Формирование атеросклеротических поражений в крупных артериях обусловлено влиянием как ряда местных факторов (турбулентность кровотока, утолщение интимы, локальная продукция цитокинов и пр.), так и множеством системных воздействий [1, 2]. К последним, в частности, относятся расстройства, связанные с ожирением, такие как дислипидемия, резистентность к инсулину, гипертония [1]. В развитии указанных нарушений, по крайней мере, частично участвуют адипокины — белки, продуцируемые жировой тканью. Помимо этого, адипокины могут оказывать влияние на функцию эндотелиальных клеток, макрофагов и сосудистых гладкомышечных клеток и тем самым на формирование атеросклеротических поражений [3]. Секретируемый в наибольшем количестве адипокин (адипонектин) способствует нормализации спектра липидов и липопротеинов плазмы и повышает чувствительность тканей к инсулину [4–6]. Однако прямое участие этого адипокина в формировании атеросклеротических поражений является предметом дискуссий [7–9]. Исследования *in vitro* показали, что адипонектин модулирует выработку цитокинов макрофагами и эндотелиальными клетками [10, 11], уменьшает адгезию моноцитов на эндотелии [12], предотвращает образование пенных клеток, уменьшает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов [13–15]. Все перечисленные типы клеток экспрессируют два типа

рецепторов адипонектина (AdipoR1 и AdipoR2), опосредующих передачу адипонектинового сигнала [12, 14, 16].

Ранее мы обнаружили отложения адипонектина в стабильных и нестабильных атеросклеротических поражениях аорты человека [17]. При этом остается открытым: во-первых, происходит ли избирательное накопление адипонектина в области атеросклеротических бляшек аорты или адипокин присутствует и в нормальной интиме у тех же пациентов; во-вторых, синтезируется ли адипонектин в интиме аорты человека или поступает туда из плазмы? Поиску ответов на эти вопросы и посвящено данное исследование.

Материал и методы

Иммуногистохимический анализ проводили на аутопсийных сегментах аорты (дуга аорты, грудной и брюшной отделы), полученных от трех мужчин 50, 59 и 64 лет, умерших от острых сердечно-сосудистых событий. Образцы фиксировали в 4% параформальдегиде, затем анализ проводили в криостатных срезах толщиной 3–5 мкм. Характер поражений был подтвержден гистологически, как описано ранее [17]. Серийные срезы каждого образца анализировали на наличие адипонектина с использованием специфических антител, конъюгированных с пероксидазой хрена

(Biovendor, Чехия), тоже согласно работе [17]. Ядра окрашивали метиловым зеленым (Dako, США).

ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) осуществляли с использованием образцов артерий человека, полученных во время операций. Протокол клинического исследования одобрен комитетом по этике НМИЦ им. В.А. Алмазова. Информированное согласие получено от всех пациентов. Неповрежденные фрагменты восходящей части дуги аорты иссечены во время операции аортокоронарного шунтирования. Адвентицию и парааортальную жировую ткань удаляли из образцов сосудов под контролем бинокулярного микроскопа. Атеросклеротические бляшки сонных и бедренных артерий (по три бляшки на каждый тип артерии) были взяты в ходе эндартерэктомий, а фрагменты жировой ткани брюшной стенки — у трех пациентов во время липосакции. Эндотелиальные клетки аорты человека получены из фрагментов восходящей аорты во время трансплантации сердца, как описано ранее [18]. РНК из указанных образцов выделяли методом фенол-хлороформной экстракции (Евроген, Россия) либо с помощью набора Qiagen miRNeasy. Качество РНК оценивали, опираясь на соотношение интенсивности поглощения при длинах волн A260/280 ($\geq 1,8$) и появление специфических полос при электрофорезе в агарозном геле. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора M-MLV (Promega, США). Для обратной транскрипции взяли 0,5—1 мкг РНК, выделенной из интимы-меди аорты и эндотелиальных клеток аорты, 80 нг РНК полученной из атеросклеротических бляшек, 250 нг РНК — из образцов жировой ткани. ПЦР в реальном времени проводили с использованием наборов «Синтол» (Россия) с праймерами к двум транскриптам адипонектина (*ADIPOQ*) [17] или к общей кДНК *ADIPOQ* [19], к гену молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток 1 (*PECAM1*) [17], липопротеинлипазы (*LPL*, 5'-GCAGAGTCCGTGGCTACC-3', 5'-TTTGGCACCCAACTCTCA-3') и рецепторов адипонектина *ADIPOR1* (5'-CCTGGAAAATTTGACATATGGTTC-3', 5'-AGGCTCAGAGAGAGGGGTGTCA-3') и *ADIPOR2* (5'-CGGGGAGTAAGAGCAGGAG-3', 5'-GGGCAGCTCCTGTGTGTAG-3'). Экспрессию искомым генов нормировали по среднему геометрическому уровню мРНК генов домашнего хозяйства, пептидилпролилизомеразы А (*PPIA*) и рибосомного белка Р0 (*RPLP0*) [17] либо по относительному уровню мРНК глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (*GAPDH*) [19].

Трансэндотелиальный транспорт АН оценивали с использованием монослоя клеток эндотелиальной гибридомы EA.Hy926 в двухкамерной модели. Верхняя камера представляет собой вставку с полупроницаемой мембраной, установленную в лунку 24-луночного планшета (нижнюю камеру). Клетки выращивали в указанных вставках, покрытых коллагеном 1-го типа, с диаметром пор 1 мкм (Costar, США) в 200 мкл среды DMEM (Sigma, США) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (Hyclone, США) в течение 3—4 дней до образования монослоя в виде булыжной мостовой. В нижние камеры добавляли по 700 мкл культуральной среды. После формирования монослоя во вставки добавляли 10 мкг/мл АН (Biovendor, Чехия) либо фосфатно-солевой буфер («Биолот», Россия) в присутствии или в отсутствие 50 нг/мл фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) (MACS, Германия). После 24-часовой инкубации питательные среды из нижних камер отбирали для анализа содержания АН методом вестерн-блоттинга. Для выявления отдельных молекулярных форм АН

проводили градиентный электрофорез (3—10%) в полиакриламидном геле без тепловой обработки проб и добавления восстановителей. Нитроцеллюлозную мембрану (Amersham, США) инкубировали с антителами к АН, конъюгированными с пероксидазой хрена (Biovendor, Чехия). Детекцию сигналов проводили при помощи эффективной хемилюминесценции с использованием системы ChemiDoc XRS+ (Biorad, США).

Жизнеспособность клеток определяли методом точной цитофлуориметрии (Navios, Beckman Coulter, США) с использованием маркеров раннего апоптоза (YO-PRO-1) и позднего апоптоза и некроза (пропидиум йодид). Результаты анализировали в программе Kaluza (Beckman Coulter, США). Достоверность различий — процент живых и мертвых клеток между группами оценивали при помощи *U*-критерия Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проведено сравнительное изучение наличия и локализации АН в интима нормальных и пораженных атеросклерозом участках аорты человека (рис. 1). Очаговые отложения АН выявлены вокруг моноклеарных клеток фиброзных покрышек стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек аорты (см. рис. 1, в, г), а также в адвентиции (см. рис. 1, д). В то же время в нормальных участках интимы этих же сосудов АН не обнаружен (см. рис. 1, а, б). Негативная реакция на АН также наблюдалась в контрольных срезах стабильных бляшек, обработанных в отсутствие антител к АН (см. рис. 1, е). Полученные результаты указывают на наличие отложений АН в атеросклеротических поражениях аорты и на его отсутствие в нормальной интима.

Для проверки возможности локального синтеза АН в стенке аорты, в первую очередь в клетках, накапливающихся в интима при развитии атеросклероза, провели анализ содержания мРНК гена данного адипокина в образцах интимы-меди аорты (рис. 2). Оказалось, что оба транскрипта *ADIPOQ* не обнаруживались в интима-меди нормальной аорты, в том числе в изолированных из аорты эндотелиальных клетках, тогда как в парааортальной жировой ткани эти транскрипты присутствовали (см. рис. 2, а). Такая же картина экспрессии наблюдалась и для адипоцитспецифичной мРНК *LPL* (см. рис. 2, а). В то же время мРНК рецепторов АН, *ADIPOR1* и *ADIPOR2* (см. рис. 2, б), а также мРНК *PECAM1* (см. рис. 2, в), маркера эндотелиальных клеток были обнаружены во всех исследованных образцах (в аорте последний имел низкий уровень экспрессии). При этом мРНК *ADIPOQ* не выявлялась также в атеросклеротических бляшках сонных и бедренных артерий (см. рис. 2, г).

Далее в связи с отсутствием свидетельства о локальном синтезе АН в интима мы проверили способность данного адипокина проникать через эндотелий. Для этого использовали монослой эндотелиальных клеток линии EA.Hy926, выращенных на полупроницаемых вставках, установленных в лунки культурального планшета. Выяснилось, что транспорт АН через эндотелиальные клетки из верхних камер в нижние был низким, однако добавление во вставки 50 нг/мл провоспалительного цитокина ФНО α приводило к значительной стимуляции транспорта гексамеров (100—130 кДа) и мультимеров (~250 кДа) АН (рис. 3, а). ФНО α не оказывал существенного влияния на жизнеспособность эндотелиальных клеток (рис. 3, б). Это свидетельствует,

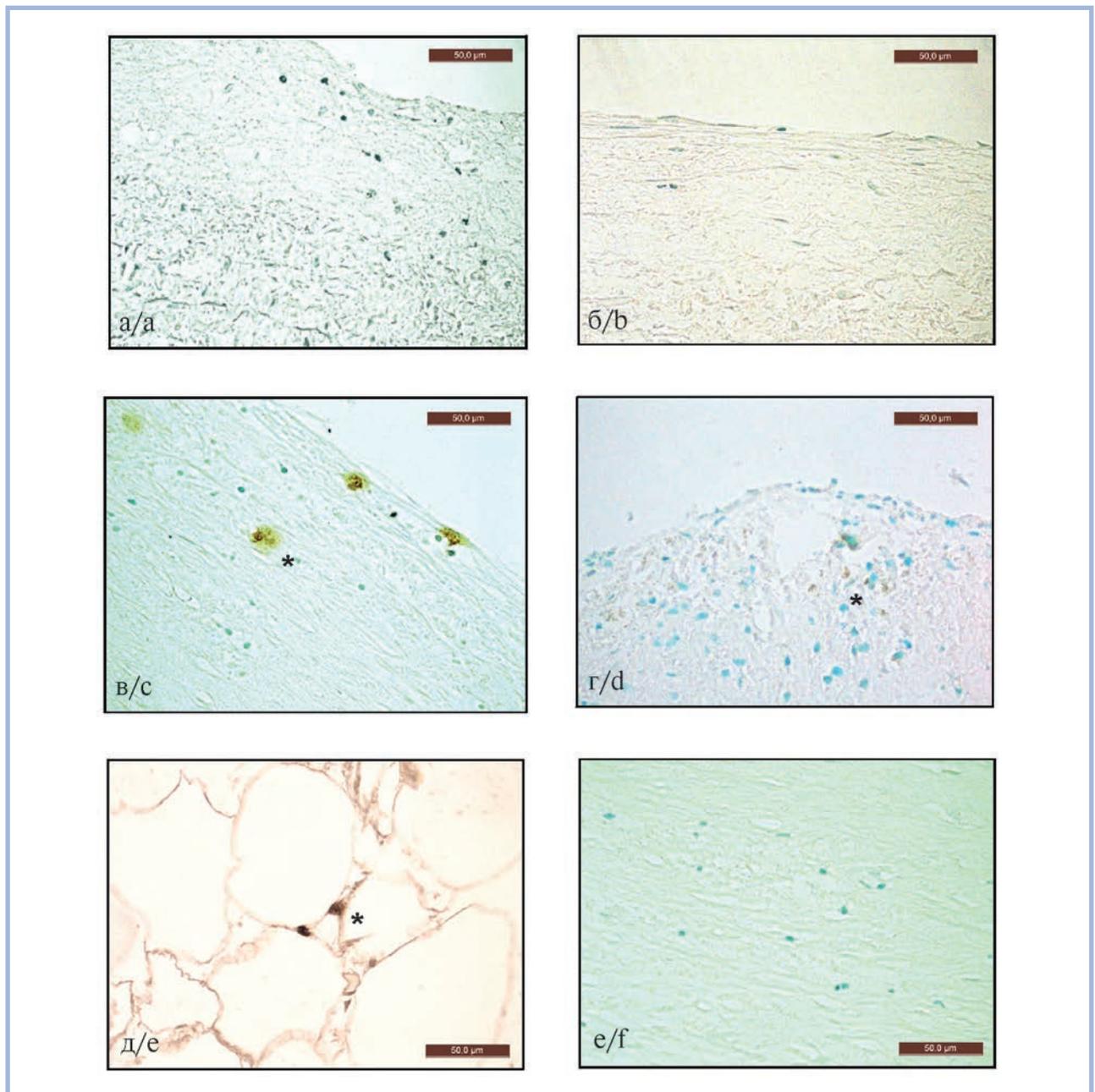


Рис. 1. Иммуногистохимический анализ локализации адипонектина.

а, б — нормальная интима; в — стабильная атеросклеротическая бляшка аорты человека; г — нестабильная бляшка; д — отложения адипонектина вокруг адипоцитов в адвентиции аорты человека. Показаны репрезентативные фотографии трех случаев аутопсий; е — отрицательный контроль: окраска препарата стабильной бляшки в отсутствие антител. Иммунопероксидазный метод. Ядра клеток окрашены метиловым зеленым. Звездочки указывают на отложения адипонектина; $\times 400$. Масштабный отрезок соответствует 50 мкм.

Fig. 1. Immunohistochemical analysis of adiponectin localization.

а, b — normal intima; c — stable atherosclerotic lesion of human aorta; d — unstable lesion; e — adiponectin depositions around adipocytes in the adventitia of human aorta; f — negative control: stable plaque preparation staining in the absence of antibodies. Representative pictures of three cases of autopsy are shown. Immunoperoxidase reaction. The nuclei are stained by methyl green. Asterisks indicate adiponectin depositions; $\times 400$. The bar corresponds to 50 μm .

что увеличение проницаемости монослоя под влиянием ФНО α не вызвано возможной цитотоксичностью указанного цитокина.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что очаговое накопление АН в атеросклеротических поражениях аорты обусловлено поступлением адипокина из плазмы через активированный эндотелий, а не локальным синте-

зом его в интима. Активация эндотелиальных клеток может быть вызвана провоспалительными цитокинами, такими как ФНО α . Ранее было показано, что ФНО α повышает трансэндотелиальный транспорт липопротеинов низкой плотности [20]. Данный процесс происходит путем активации кавеолинзависимого транспорта, но не исключен вклад в действие ФНО α парацеллюлярного механизма [20].

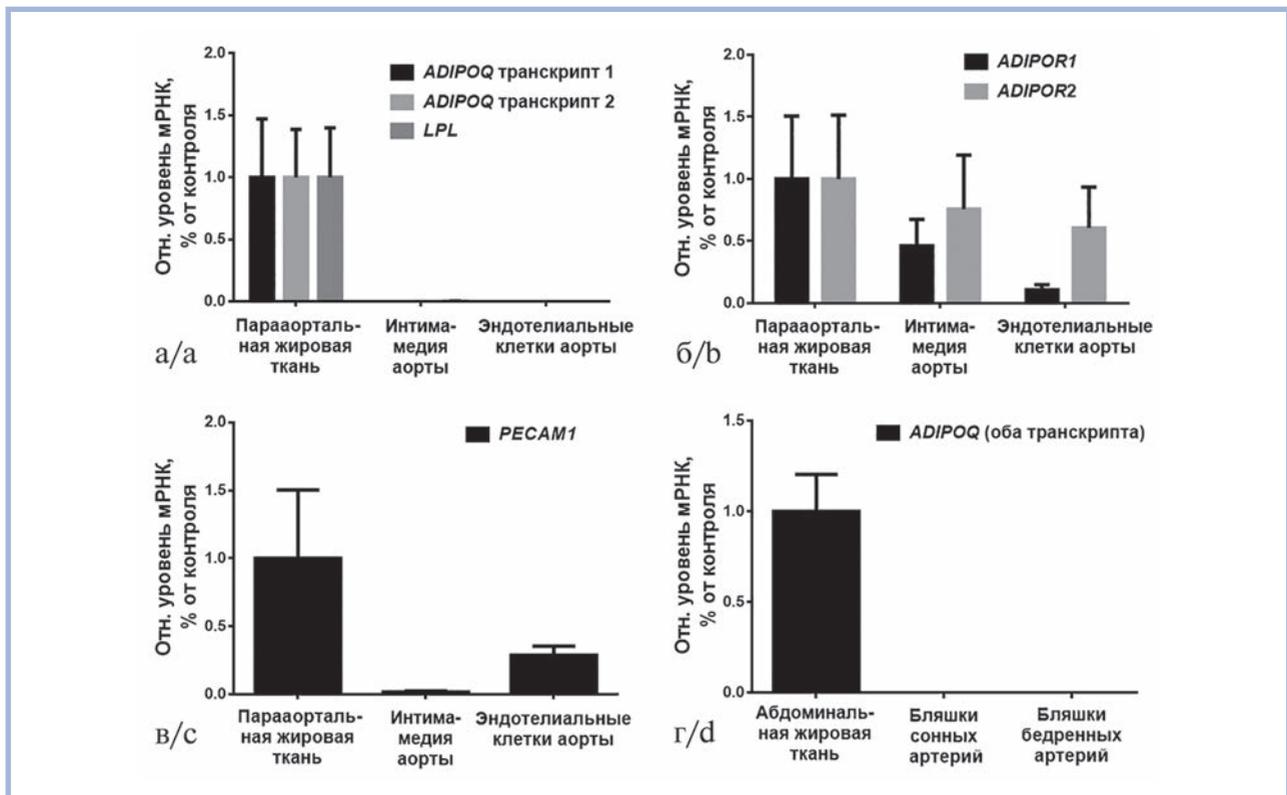


Рис. 2. Экспрессия гена адипонектина в нормальной интима-медии аорты и атеросклеротических бляшках.

Относительный уровень мРНК *ADIPOQ*, *LPL* (а), *ADIPOR1*, *ADIPOR2* (б) и *PECAM1* (в) в образцах парааортальной жировой ткани ($n=8$), интимы-медии аорты ($n=6$) и в эндотелиальных клетках, изолированных из аорты ($n=5$); г — относительный уровень мРНК *ADIPOQ* в бляшках сонных и бедренных артерий, нормированный на уровень мРНК *GAPDH* ($n=3$ на каждый тип). Показаны средние значения \pm SEM.

Fig. 2. Adiponectin gene expression in normal aortic intima-media and atherosclerotic plaques.

Relative mRNA level of *ADIPOQ*, *LPL* (a), *ADIPOR1*, *ADIPOR2* (b), and *PECAM1* (c) in samples of periaortic fat ($n=8$), aortic intima-media ($n=6$), and aorta-derived endothelial cells ($n=5$); d — relative mRNA level of *ADIPOQ* in abdominal fat, carotid and femoral plaques, normalized to *GAPDH* mRNA ($n=3$ for each type). Means \pm SEM are shown.

Будущие исследования позволят расшифровать механизм, с помощью которого ФНО α увеличивает проницаемость эндотелия для АН.

В отличие от наших данных К. Gasbarrino и соавт. [21], используя материал сонных артерий, обнаружили АН не только в атеросклеротических бляшках, но и в непораженной интима. При этом содержание АН в интима сонной артерии прогрессивно возрастало от нормальной сосудистой стенки к стабильным бляшкам и далее к нестабильным атеросклеротическим поражениям [21]. Имеются также доказательства того, что АН проникает через поврежденный, но не интактный эндотелий аорты [22, 23]. Авторы предполагают, что накопление АН в поврежденных сосудах происходит за счет взаимодействия адипокина с коллагенами некоторых типов, расположенных в интима [22]. При этом остается неясным, оказывает ли связанный с коллагеном АН биологическое действие на клетки сосудистой стенки.

Данные, полученные у нас и у других исследователей [21, 24], указывают на экспрессию рецепторов АН в клетках интимы крупных артерий. Наряду с этим установление локализации АН вблизи эндотелиальных клеток, мононуклеаров и гладкомышечных клеток атеросклеротических бляшек [17, 21, 23, 25], а также данные *in vitro* [10–15, 23] позволяют предположить, что АН оказывает влияние

на процессы атерогенеза. Для проверки этого предположения необходимо исследовать влияние модуляции экспрессии АН или его рецепторов в интима крупных артерий на развитие атеросклероза.

Заключение

Таким образом, согласно полученным результатам, АН накапливается в атеросклеротической, но не в нормальной интима аорты. Данный адипокин не синтезируется в нормальной и атеросклеротической интима. ФНО α стимулирует транспорт АН через эндотелий *in vitro*. Следовательно, накопление АН в атеросклеротической интима, вероятно, объясняется увеличением его трансэндотелиального транспорта из плазмы, вызванного проатерогенными стимулами, такими как ФНО α . Синтез рецепторов АН в интима крупных артерий обеспечивает участие этого адипокина в атерогенезе.

Благодарность

Мы признательны с.н.с. Н.Г. Давыдовой, ФГБНУ «ИЭМ» (Санкт-Петербург), за предоставление образцов аутопсии, зав. лаб. А.В. Федорову, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», за предоставление образцов бляшек сонных артерий и нижних конечностей и некоторых

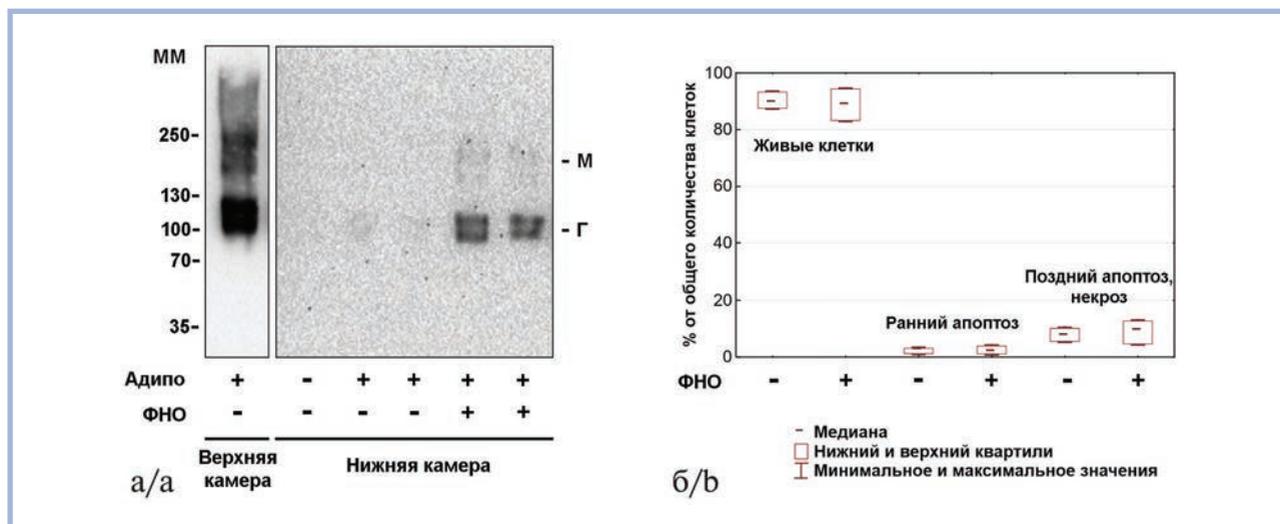


Рис. 3. Влияние ФНО α на транспорт адипонектина через монослой клеток EA.Hy926 (репрезентативные данные одного из трех экспериментов).

а — содержание адипонектина определяли в культуральных средах верхних камер на момент добавления и в нижних камерах через 24 ч с помощью вестерн-блоттинга; б — влияние ФНО α на жизнеспособность клеток EA.Hy926. Определяли % живых клеток, клеток в состоянии раннего апоптоза, позднего апоптоза и некроза. Адипо — 10 мкг/мл адипонектина; ФНО — 50 нг/мл фактора некроза опухоли-альфа; ММ — молекулярные массы, кДа; М и Г — мультимеры и гексамеры адипонектина.

Fig. 3. Influence of TNF α on transport of adiponectin through the monolayer of EA.Hy926 cells (representative results from 3 independent experiments are shown).

а — the content of adiponectin was determined in the culture media of the upper chambers at the time of addition and in the lower chambers after 24 h using Western blotting; б — influence of TNF α on viability of EA.Hy926 cells. The % of viable cells, cells in the state of early apoptosis, late apoptosis and necrosis were determined. Адипо — 10 мкг/мл of adiponectin, ФНО — 50 нг/мл of tumor necrosis factor- α , ММ — molecular weights, kDa, М and Г — multimeric and hexameric adiponectin.

данных ОТ-ПЦР, зав. лаб. И.В. Кудрявцеву и н.с. М.К. Серебряковой, ФГБНУ «ИЭМ» (Санкт-Петербург), за помощь в проведении проточной цитофлуориметрии.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант №22-25-00366.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Д.А. Таянский, П.В. Пигаревский, А.Д. Денисенко

Сбор и анализ данных — Д.А. Таянский, П.В. Пигаревский, С.В. Мальцева, А.Б. Малашичева, П.М. Докшин, В.Е. Успенский, А.В. Лизунов, С.В. Орлов, О.Н. Мальцева, Е.В. Агеева, А.Д. Денисенко

Написание текста — Д.А. Таянский

Редактирование — Д.А. Таянский, П.В. Пигаревский, А.Д. Денисенко

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—a review. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):35-52. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx226>
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bitencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Ruscica M, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: gaps and open questions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(5):379-395. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.12.005>
- Miller RA, Chu Q, Le Lay J, Scherer PE, Ahima RS, Kaestner KH, Foretz M, Viollet B, Birbaumer MJ. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2518-2528. <https://doi.org/10.1172/JCI45942>
- Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):101-109. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw014>
- Matsuura F, Oku H, Koseki M, Sandoval JC, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Maeda N, Tsujii K, Ishigami M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;358(4):1091-1095. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.040>
- Menzaghi C, Trischitta V. The adiponectin paradox for all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes*. 2018;67(1):12-22. <https://doi.org/10.2337/dbi17-0016>

8. Тянянский Д.А., Парфенова Н.С., Никульчева Н.Г., Денисенко А.Д. Адипонектин и атеросклероз. *Медицинский академический журнал*. 2018;18(4):17-26. Tanyanskii DA, Parfenova NS, Nikulcheva NG, Denisenko AD. Adiponectin and atherosclerosis. *Medical academic journal*. 2018;18(4):17-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/MAJ18417-26>
9. Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis*. 2020;292:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021>
10. Folco EJ, Rocha VZ, López-Iñasa M, Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem*. 2009;284(38):25569-25575. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.019786>
11. Lee YA, Ji HI, Lee SH, Hong SJ, Yang HI, Chul Yoo M, Kim KS. The role of adiponectin in the production of IL-6, IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. *Exp Mol Med*. 2014;46(1):e72. <https://doi.org/10.1038/emmm.2013.141>
12. Wang Y, Wang X, Lau WB, Yuan Y, Booth D, Li JJ, Scalia R, Preston K, Gao E, Koch W, Ma XL. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circ Res*. 2014;114(5):792-805. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302439>
13. Motobayashi Y, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, Orino S, Yamaguchi K, Kawazoe K, Hamano S, Tsuchiya K, Tomita S, Tamaki T. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res*. 2009;32(3):188-193. <https://doi.org/10.1038/hr.2008.19>
14. Tian L, Luo N, Zhu X, Chung BH, Garvey WT, Fu Y. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):66-75. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014>
15. Zhang W, Shu C, Li Q, Li M, Li X. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):4703-4707. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3899>
16. Guo R, Han M, Song J, Liu J, Sun Y. Adiponectin and its receptors are involved in hypertensive vascular injury. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):209-215. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7878>
17. Tanyanskii DA, Pigarevskii PV, Maltseva SV, Denisenko AD. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta. *ARYA Atheroscler*. 2019;15(4):179-184. <https://doi.org/10.22122/arya.v15i4.1873>
18. Malashicheva A, Kostina D, Kostina A, Irtyuga O, Voronkina I, Smagina L, Ignatieva E, Gavriliuk N, Uspensky V, Moiseeva O, Vaage J, Kostareva A. Phenotypic and functional changes of endothelial and smooth muscle cells in thoracic aortic aneurysms. *Int J Vasc Med*. 2016;2016:3107879. <https://doi.org/10.1155/2016/3107879>
19. Popova P, Vasilyeva L, Tkachuk A, Puzanov M, Golovkin A, Bolotko Y, Pustozherov E, Vasilyeva E, Li O, Zazerskaya I, Dmitrieva R, Kostareva A, Grineva E. A randomised, controlled study of different glycaemic targets during gestational diabetes treatment: effect on the level of adipokines in cord blood and ANGPTL4 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:6481658. <https://doi.org/10.1155/2018/6481658>
20. Zhang Y, Yang X, Bian F, Wu P, Xing S, Xu G, Li W, Chi J, Ouyang C, Zheng T, et al. TNF- α promotes early atherosclerosis by increasing transcytosis of LDL across endothelial cells: crosstalk between NF- κ B and PPAR- γ . *J Mol Cell Cardiol*. 2014;72:85-94. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.02.012>
21. Gasbarrino K, Zheng H, Hafiane A, Veinot JP, Lai C, Daskalopoulou SS. Decreased adiponectin-mediated signaling through the AdipoR2 pathway is associated with carotid plaque instability. *Stroke*. 2017;48(4):915-924. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015145>
22. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32(2):47-50. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978586>
23. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-1063. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.8.1057>
24. Shen X, Li H, Li W, Wu X, Ding X. Pioglitazone prevents hyperglycemia induced decrease of AdipoR1 and AdipoR2 in coronary arteries and coronary VSMCs. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;363(1-2):27-35. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.07.005>
25. Mori T, Koyama Y, Maeda N, Nakamura Y, Fujishima Y, Matsuuda K, Funahashi T, Shimada S, Shimomura I. Ultrastructural localization of adiponectin protein in vasculature of normal and atherosclerotic mice. *Sci Rep*. 2014;4:4895. <https://doi.org/10.1038/srep04895>

Поступила 17.06.2022

Received 17.06.2022

Принята в печать 21.09.2022

Accepted 21.09.2022

Морфогенетические и патогенетические особенности гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи

© Е.А. КОГАН¹, В.В. АНДРЕЕВА², И.В. РЕШЕТОВ¹, Т.А. ДЕДУРА¹, Н.В. ЖАРКОВ¹

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

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение морфогенетических и патогенетических особенностей гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи.

Материал и методы. В исследование включено 286 пациентов, в том числе 176 (61,5%) больных с гипертрофическими и 110 (38,5%) келоидными рубцами в возрасте от 18 до 65 лет с длительностью заболевания от 1 мес до 2 лет. Материал для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования рубцовой ткани фиксировали в 10% забуференном формалине. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Вейгерту. ИГХ-исследование проводили с использованием моноклональных мышиных антител к коллагену I типа (клон 3G3, Santa Cruz, разведение 1:100), коллагену III типа (клон B-4, Santa Cruz, разведение 1:50), коллагену IV типа (клон COL-94, Santa Cruz, разведение 1:50), MMP-1 (клон 3B6, Santa Cruz, разведение 1:100), α -SMA1 (клон 1A4, Dako Agilent, разведение 1:100) и кроличьих поликлональных антител к TGF β (клон 3C11, Santa Cruz, разведение 1:100).

Результаты. Установлены патогенетические, морфологические и ИГХ-различия гипертрофических и келоидных рубцов в зависимости от степени их зрелости. В формировании гипертрофических рубцов ключевым фактором склеротических процессов является TGF- β на фоне низкой активности MMP1. Келоидные рубцы отличались не только накоплением труднодеградируемых коллагенов, но и развитием остеокластоподобной реакции с высоким содержанием MMP1. Незрелая рубцовая ткань характеризовалась наличием миофибробластических α -SMA1-позитивных фокусов и очагами воспалительных изменений.

Заключение. Полученные данные позволяют обосновать новые подходы к лечению пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами.

Ключевые слова: келоид, гипертрофический рубец, иммуногистохимия, коллаген, ангиогенез, остеокласты, TGF, MMP1, α -SMA, миофибробласты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Андреева В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0685-7171>

Решетов И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>

Жарков Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0974-0403>

Дедура Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Автор, ответственный за переписку: Андреева В.В. — e-mail: viktoraaa@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коган Е.А., Андреева В.В., Решетов И.В., Дедура Т.А., Жарков Н.В. Морфогенетические и патогенетические особенности гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи. *Архив патологии*. 2022;84(6):23–31. <https://doi.org/10.17116/patol20228406123>

Morphogenetic and pathogenetic features of hypertrophic and keloid scars of the head and neck

© Е.А. KOGAN¹, V.V. ANDREEVA², I.V. RESHETOV¹, T.A. DEMURA¹, N.V. ZHARKOV¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. Evaluate the morphogenetic and pathogenetic features of hypertrophic and keloid scars of the head and neck.

Material and methods. The study included 286 patients, among them 176 (61.5%) patients with hypertrophic and 110 (38.5%) with keloid scars aged 18 to 65 years with a disease duration from 1 month to 2 years. Material for histological and immunohistochemical (IHC) studies of scar tissue was fixed in 10% buffered formalin. Serial paraffin sections were stained with H&E, according to Van Gieson and Weigert. IHC was performed using monoclonal mouse antibodies to collagen type I (clone 3G3, Santa Cruz, dilution 1:100), collagen type III (clone B-4, Santa Cruz, dilution 1:50), collagen type IV (clone COL-94, Santa Cruz, dilution 1:50), MMP-1 (clone 3B6, Santa Cruz, dilution 1:100), α -SMA1 (clone 1A4, Dako Agilent, dilution 1:100) and rabbit polyclonal anti-TGF β antibodies (clone 3C11, Santa Cruz, 1:100 dilution).

Results. Pathogenetic, morphological and immunohistochemical differences in hypertrophic and keloid scars were established depending on their degree of maturity. In the formation of hypertrophic scars, the key factor in sclerotic processes is TGF- β on the background of low MMP1 activity. Keloid scars were distinguished not only by the accumulation of hard-to-degrade

collagens, but also by the development of an osteoclast-like reaction with a high content of MMP1. Immature scar tissue was characterized by the presence of myofibroblastic α -SMA1 positive focus and center of inflammatory changes.

Conclusions. The data obtained allow substantiating new approaches to the treatment of patients with hypertrophic and keloid scars.

Keywords: keloid, hypertrophic scar, immunohistochemistry, collagens, angiogenesis, osteoclasts, TGF, MMP1, α -SMA, myofibroblasts.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Andreeva V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0685-7171>

Reshetov I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>

Zharkov N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0974-0403>

Demura T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Corresponding author Andreeva V.V. — e-mail: viktoriana@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kogan EA, Andreeva VV, Reshetov IV, Demura TA, Zharkov NV. Morphogenetic and pathogenetic features of hypertrophic and keloid scars of the head and neck. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406123>

В литературе [1] проводится клинко-морфологический анализ различных рубцовых поражений кожи в основном послеожогового и посттравматического происхождения. По данным ВОЗ [2], только после травм и хирургических вмешательств более чем у 100 млн пациентов остаются рубцы разной площади и локализации. При этом особое значение придается келоидным и гипертрофическим рубцам в области головы и шеи как из-за эстетического дискомфорта, так и из-за нарушенной функции обусловленной деформацией мягких тканей. Это связано с тем, что они могут провоцировать развитие психологических травм, снижать качество жизни и приводить к развитию интеркуррентных заболеваний психосоматического происхождения [3]. Актуальной также является диагностика послеоперационных рубцов, требующих точной клинко-морфологической верификации [4].

Показано, что особенности рубцовых деформаций зависят не только от характера повреждения, возраста, пола, сопутствующей патологии и количества проведенных лечебных процедур, но и от их морфологических и молекулярных признаков [5]. При исследовании гипертрофических рубцовых деформаций обнаружено, что длительное заживление раны обусловлено гиперактивацией воспалительных процессов, ведущей к неполной репарации [6]. Установлены большие различия в дермальной сосудистой сети рубцовой ткани на разных стадиях развития по сравнению со здоровой кожей. В раннюю фазу заживления, в стадии формирования гипертрофического рубца суммарная площадь поперечного сечения сосудов сосочкового слоя увеличивается за счет расширения просвета сосудов, а не их количества [7]. Обсуждается роль миофибробластов в формировании рубцовой ткани, которые в результате хронического воспаления при постоянном механическом стрессе в ткани гиперактивизируются, что также может приводить к нарушению нормального процесса репарации [8]. Остеокластоподобные элементы в келоидных рубцах освещены в литературе [9] в меньшей степени, при этом раскрыта их роль в процессах образования сформированной и несформированной рубцовой ткани. Не определена до конца роль трансформирующего фактора роста TGF- β , который регулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и миграцию различных

клеток и играет важную роль в склеротических изменениях при формировании кожных рубцов [10].

Таким образом, благодаря клинко-морфологическому анализу с оценкой гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) значений можно изучить особенности гипертрофических и келоидных рубцов и подобрать корректное лечение на разных сроках формирования рубцовых тканей.

Цель исследования — изучение морфогенетических и патогенетических особенностей гипертрофических и келоидных рубцов головы и шеи.

Материал и методы

Проведено открытое контролируемое проспективное многоцентровое исследование 286 пациентов женского (184, или 64,3%) и мужского (102, или 35,7%) пола с рубцовыми поражениями головы и шеи (соотношение женщин и мужчин 1,8:1).

Из 286 пациентов 176 (61,5%) больных обратились с гипертрофическими и 110 (38,5%) — с келоидными рубцами.

Длительность заболевания составляла от 1 мес до 2 лет. Рубцы имели площадь 1–12 см². Распределение локализации очага у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами в области головы и шеи представлены в **таблице**.

В исследовании рассматривались пациенты с гипертрофическими и келоидными рубцами в области головы и шеи, проходившие обследование и лечение в отделение онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в период с 2015 по 2022 г. Критериями включения в исследование являлись диагностированные гипертрофический и келоидный рубцы, возраст 18–65 лет. Критерии исключения: наличие другой хирургической патологии, возраст моложе 18 и старше 65 лет.

Пациентам проводили общее клинко-лабораторное и инструментальное обследования и оценивали общее состояние. Велась фотосъемка пациентов до и после операции. Диагноз рубцового поражения устанавливали на основании анамнеза заболевания, клинических проявлений (визуальный осмотр и пальпация), биопсии рубца с последующим патоморфологическим и ИГХ-исследованием.

Локализация очагов поражения у пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами

Localization of lesions in patients with hypertrophic and keloid scars

Локализация рубца	Гипертрофический рубец, абс (%)	Келоидный рубец, абс (%)
Ушная раковина (мочка)	17 (5,9)	21 (7,3)
Нос	13 (4,5)	15 (5,2)
Щечно-скуловая область	20 (6,9)	7 (2,4)
Шея	25 (8,7)	13 (4,5)
Параорбитальная область	23 (8,0)	15 (5,2)
Область верхней/нижней губы, угла рта	28 (9,7)	15 (5,2)
Лобная область	20 (6,9)	7 (2,4)
Волосистая часть головы	2 (0,7)	3 (1,0)
Околоушная область	23 (9,4)	11 (3,8)
Подбородочная область	5 (1,7)	3 (1,0)
Всего	176	110

Материал для проведения гистологического и ИГХ-исследования фиксировали в 10% забуференном формалине и обрабатывали по стандартным протоколам [11]. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван Гизону и на эластину по Вейгерту.

Оценка гистологических изменений для выраженности склероза с грубыми коллагеновыми волокнами, гиалиноза, воспалительной реакции, неоваскуляризации (количество капилляров), а также степени отграничения рубцовой ткани осуществлялась в баллах по степени выраженности от 2 до 6 баллов: низкая — 2 балла, умеренная — 4, высокая — 6 баллов. Количество остеокластоподобных и миофибробластических элементов рассчитывалось в процентах на 300 клеток рубцовой ткани и переводилось в баллы. Для остеокластов 0 баллов — отсутствие остеокластов, 2 балла — до 4% среди клеток воспалительного инфильтрата, 4 балла — более 4 но менее 6% и 6 баллов — более 6%. Для миофибробластов — 0 баллов — отсутствие миофибробластов, 2 балла — до 20% среди клеток воспалительного инфильтрата, 4 балла — более 20% но менее 40% и 6 баллов — более 40%.

Для ИГХ-исследования использовали серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм, расположенные на стеклах, покрытых полилизинным слоем (Menzel Glaser Polylysine, Германия). Реакции проводили в соответствии с международными рекомендациями [12].

Неокрашенные срезы обрабатывали с помощью стандартного метода иммуногистохимии с термической демаскировкой антигенов в ретривере (Thermo Scientific, США). В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к коллагену I типа (клон 3G3, Santa Cruz, разведение 1:100), III типа (клон В-4, Santa Cruz, разведение 1:50), IV типа (клон COL-94, Santa Cruz, разведение 1:50), MMP-1 (клон 3В6, Santa Cruz, разведение 1:100), α -SMA1 (клон 1A4, Dako Agilent) и кроличьи поликлональные антитела к TGF β (Santa Cruz, разведение 1:100).

Для выявления первичных антител, связавшихся с соответствующими антигенами, использовали универсальную полимерную систему Histofine Simple Stain MAX PO (MULTI) (Nichirei, Япония), содержащую декстрановый каркас с многократно присоединенными молекулами фермента пероксидазы хрена и вторичными антителами к антимышиным и антикроличьим иммуноглобулинам (Ig), меченными стрептовидин-биотином (N-Histofine DAB-2V, Nichirei, Япония). Ядра клеток докрасивали гематоксили-

ном Майера [13, 14]. Положительный контроль для каждого антитела отбирали в соответствии с рекомендациями производителя антител. Отрицательные контроли проводили без использования специфического антитела.

Результаты ИГХ-реакций для всех изученных маркеров оценивали по степени выраженности от 2 до 6 баллов: низкая — 2, умеренная — 4, высокая — 6. Для оценки коллагенов учитывали относительную занимаемую ими площадь в препаратах: $S \leq 10\%$ — 2 балла; $S \leq 40\%$ — 4 балла; $S \geq 40\%$ — 6 баллов.

При прогнозировании вероятности развития келоидного рубца применяли логистическую регрессию.

Результаты и обсуждение

Клинический анализ материала показал, что число женщин в 1,8 раза превышало число пациентов мужского пола. Пациенты обращались за помощью с жалобами на рубцы в большинстве случаев в течение первого года. Это говорит о высокой мотивации лиц данной группы, так как в исследовании участвуют пациенты с локализацией образования в области лица. Пациентов с гипертрофическими рубцами было больше в 1,6 раза, чем больных с келоидными рубцами. Обращает внимание разное расположение рубцов. Так, локализация гипертрофических рубцов в большинстве случаев приходится на область верхней/нижней губы, угла рта (9,7%) (рис. 1, а) и шеи (8,7%), в то время как основным расположением келоидных рубцов является область ушной раковины (7,3%), реже шеи (рис. 4, а), что соответствует данным литературы [15].

Особенностью микроскопической структуры гипертрофических рубцов является массивное образование соединительной ткани с вихревой и кольцевой укладкой, нередко с формированием узлов, выступающих над поверхностью кожи (см. рис. 1, рис. 2). Рост гипертрофического рубца начинается сразу после заживления и характеризуется образованием «плюс ткани», по площади равной раневой поверхности. Субъективные ощущения отсутствуют. Динамика изменения цвета рубца от розового до белого происходит в те же сроки, что и у нормотрофических рубцов. При гистологическом исследовании гипертрофические рубцы покрыты атрофическим многослойным ороговевающим плоским эпителием, не отграничены от сохранной соединительной ткани и распространяются вокруг сосудов, придатков кожи, очагов жировой ткани. Структура гипертрофического рубца характеризуется наличием

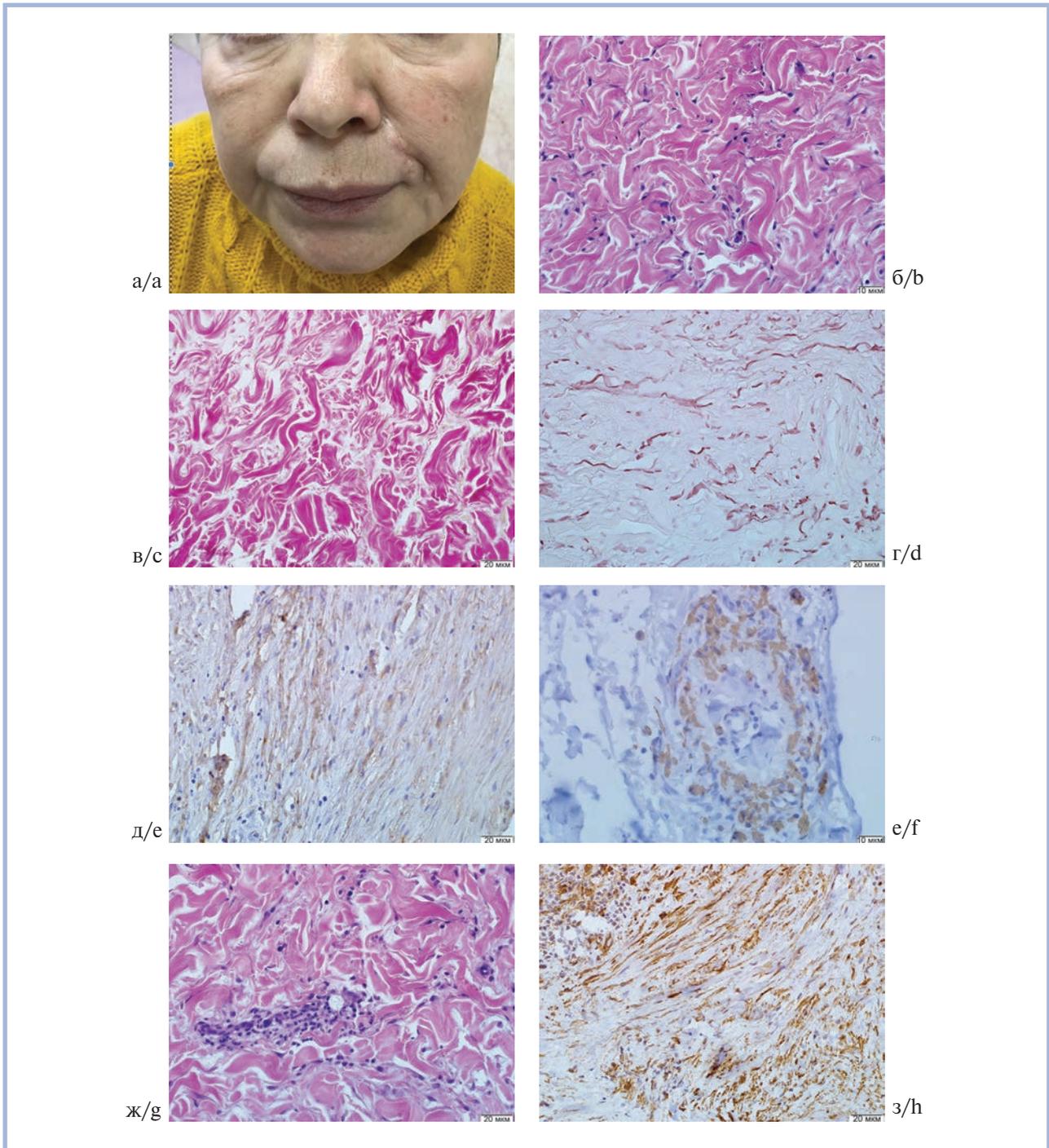


Рис. 1. Гипертрофические рубцы.

а — пациентка с гипертрофическим рубцом в области левой носогубной складки; б — зрелый рубец: хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна; в — зрелый рубец: хаотично расположенные утолщенные коллагеновые волокна, окрашенные в красный цвет; г — зрелый рубец: сохранные эластические волокна на территории рубца; д — зрелый рубец: волокна коллагена I в рубцовой ткани; е — TGF- β в макрофагах, фибробластических элементах и эндотелии сосудов в рубцовой ткани; ж — незрелый рубец с воспалительной периваскулярной инфильтрацией и сосудами капиллярного типа; з — незрелый рубец: α -SMA1-положительные миофибробласты среди клеток инфильтрата.
б, ж — окраска гематоксилином и эозином; в — окраска по Ван Гизону; г — окраска по Вейгерту; д, е, з — иммуногистохимическая реакция.

Fig. 1. Hypertrophic scars.

а — a patient with a hypertrophic scar in the left nasolabial fold; б — mature scar, randomly arranged thickened collagen fibers; в — mature scar, randomly arranged thickened collagen fibers, stained red. д — mature scar: intact elastic fibers in the scar area; е — mature scar: collagen I fibers in scar tissue; ф — TGF- β in macrophages, fibroblasts and vascular endothelium in scar tissue; г — immature scar with inflammatory perivascular infiltration and capillary-type vessels; h — immature scar: α -SMA1-positive myofibroblasts among the cells of the infiltrate.
b, g — H&E, c — Van Gieson stain, d — Weigert stain; e, f, h — immunohistochemical reaction.

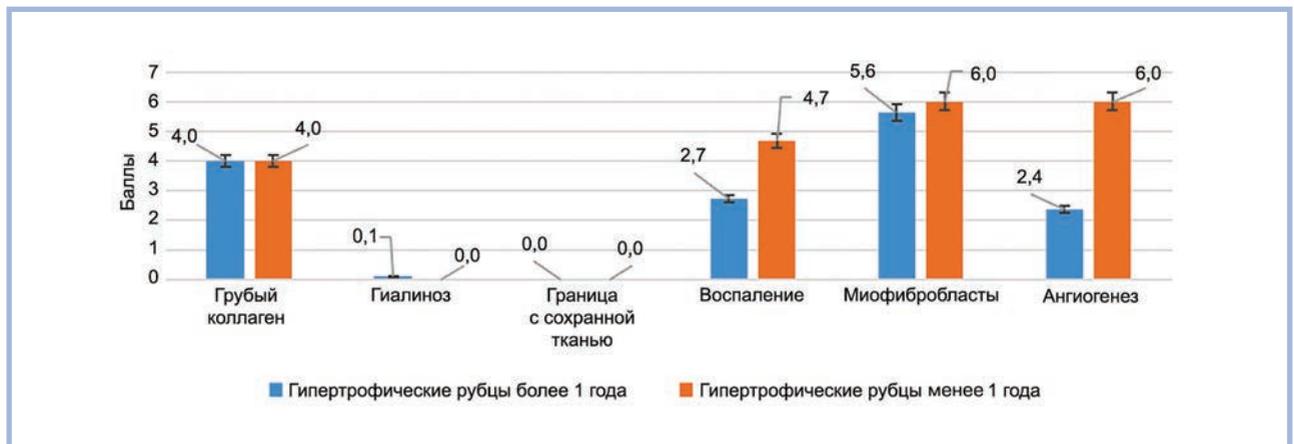


Рис. 2. Морфологическая характеристика гипертрофических рубцов.

Fig. 2. Morphological characteristics of hypertrophic scars.

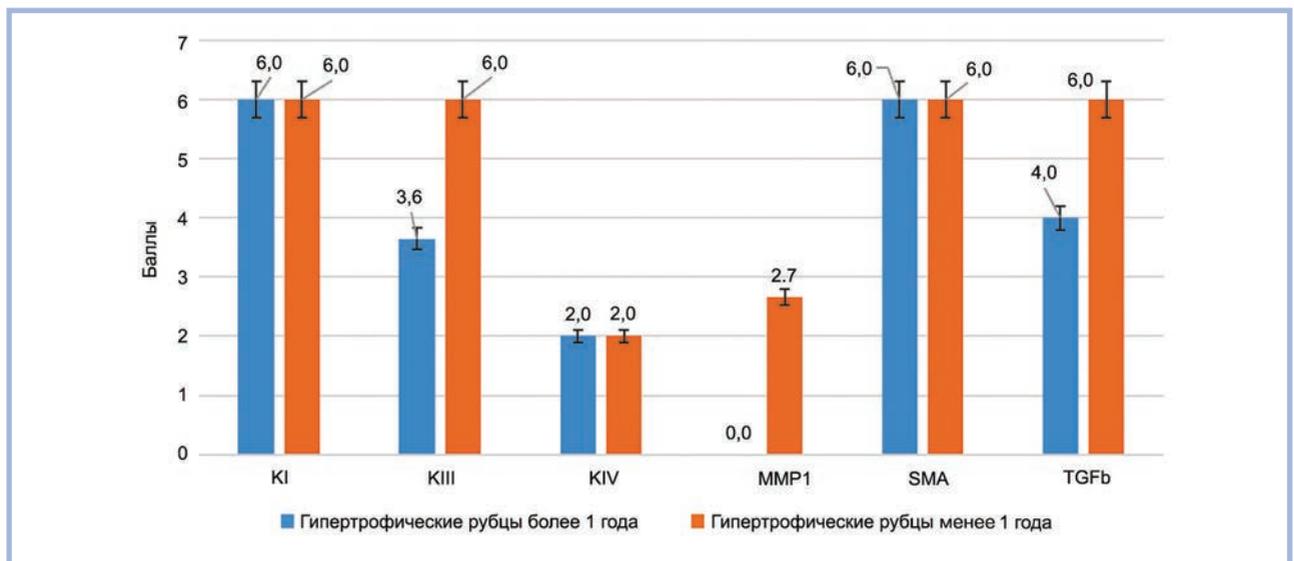


Рис. 3. Иммуногистохимические показатели гипертрофических рубцов.

Fig. 3. Immunohistochemical parameters of hypertrophic scars.

утолщенных, хаотично расположенных коллагеновых волокон, окрашивающихся пикрофуксином по Ван Гизону в красный цвет, сохранением эластики (см. рис. 1, б–г). Встречаются также очаговые воспалительные лимфомакрофагальные инфильтраты, пучки миофибробластов и сосуды капиллярного типа. При исследовании среди пациентов с гипертрофическими рубцами зрелые рубцы были у 108 (61,4%) пациентов, незрелые — у 68 (38,6%). Незрелые гипертрофические рубцы, существовавшие меньше года, отличались более выраженной воспалительной реакцией, большим количеством миофибробластов и сосудов капиллярного типа (см. рис. 1, ж, з).

При ИГХ-исследовании особенности гипертрофических рубцов зависели от степени зрелости (см. рис. 1, з). В зрелых гипертрофических рубцах преобладал коллаген I типа (см. рис. 1, д). Экспрессия MMP1 не определялась.

В гипертрофических рубцах, существовавших менее года, коллагены I и III типа присутствовали в равных соотно-

шениях, а соотношение коллагенов I и IV типов составило 6:2. Эластика выявлялась так же, как и в зрелых гипертрофических рубцах. Отмечена умеренная продукция MMP1. При ИГХ-исследовании зрелых гипертрофических рубцов более 40% клеток инфильтрата составляли α-SMA1-положительные миофибробласты, также отмечался высокий уровень экспрессии TGF-β эндотелием сосудов, макрофагами и миофибробластами (см. рис. 1, е, рис. 2, 3).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в гипертрофических рубцах активное участие принимает TGF-β, стимулирующий процессы склероза. Незрелые гипертрофические рубцы отличаются от зрелых более выраженным накоплением коллагена III типа и активностью макрофагов. При этом миофибробластические элементы обнаруживаются практически в одинаковом количестве как в незрелых, так и зрелых гипертрофических рубцах, что может свидетельствовать о персистенции процессов репарации в зрелых гипертрофических рубцах.

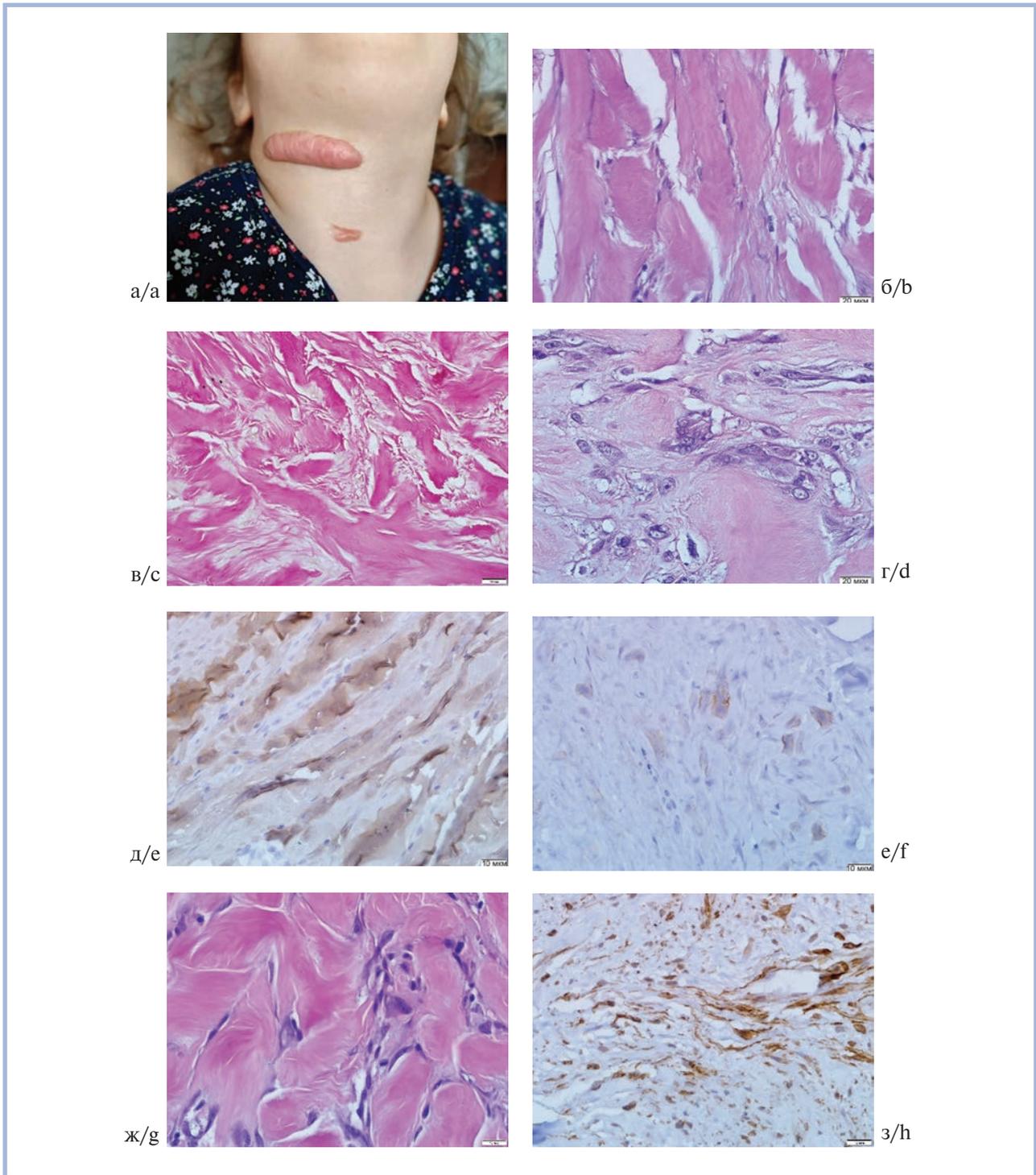


Рис. 4. Келоидные рубцы.

а — пациентка с келоидным рубцом в области шеи; б — зрелый рубец: хаотично расположенные грубые, гиалинизированные коллагеновые волокна; в — зрелый рубец: хаотично расположенные грубые, гиалинизированные коллагеновые волокна, окрашенные в красный цвет; г — зрелый рубец: гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки на территории рубца; д — зрелый рубец: грубые волокна, содержащие коллаген I; е — зрелый рубец: MMP1 в макрофагах и остеокластоподобных клетках в рубцовой ткани; ж — незрелый рубец с воспалительной инфильтрацией; з — незрелый рубец: α-SMA1-положительные миофибробласты среди клеток инфильтрата. б, г, ж — окраска гематоксилином и эозином, в — окраска по Ван Гизону, д, е, з — иммуногистохимическая реакция.

Fig. 4. Keloid scars.

а — a patient with a keloid scar in the neck; б — mature scar: arranged coarse, hyalinized collagen fibers; в — mature scar: randomly arranged coarse, hyalinized collagen fibers, stained red; д — mature scar: giant multinucleated osteoclast-like cells in the scar area; е — mature scar: coarse fibers containing collagen I; ф — mature scar: MMP1 in macrophages and osteoclast-like cells in scar tissue; г — mature scar: thick fibers containing collagen I; з — immature scar with inflammatory infiltration; h — immature scar: α-SMA1-positive myofibroblasts among the cells of the infiltrate. б, d, g — H&E, c — Van Gieson stain, e, f, h — immunohistochemical reaction.

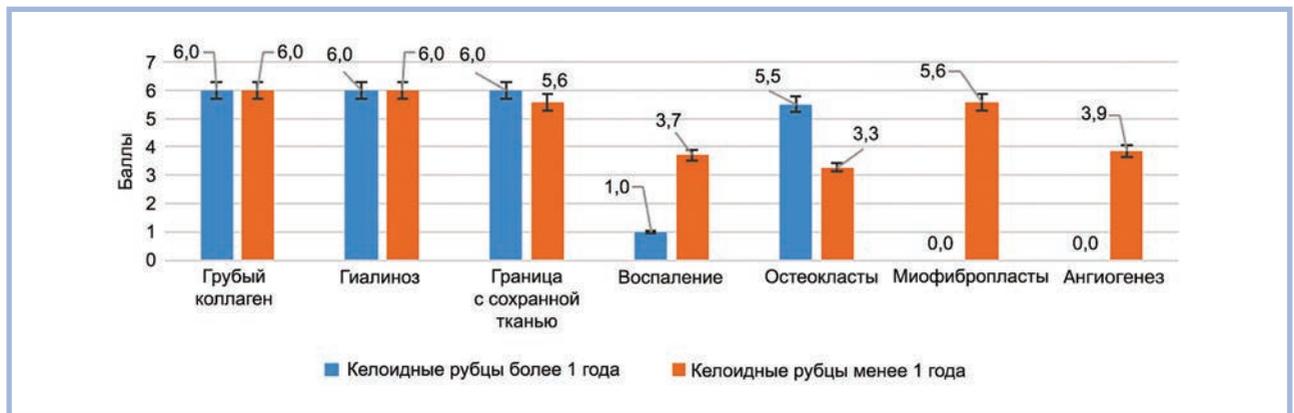


Рис. 5. Морфологическая характеристика келоидных рубцов.

Fig. 5. Morphological characteristics of keloid scars.

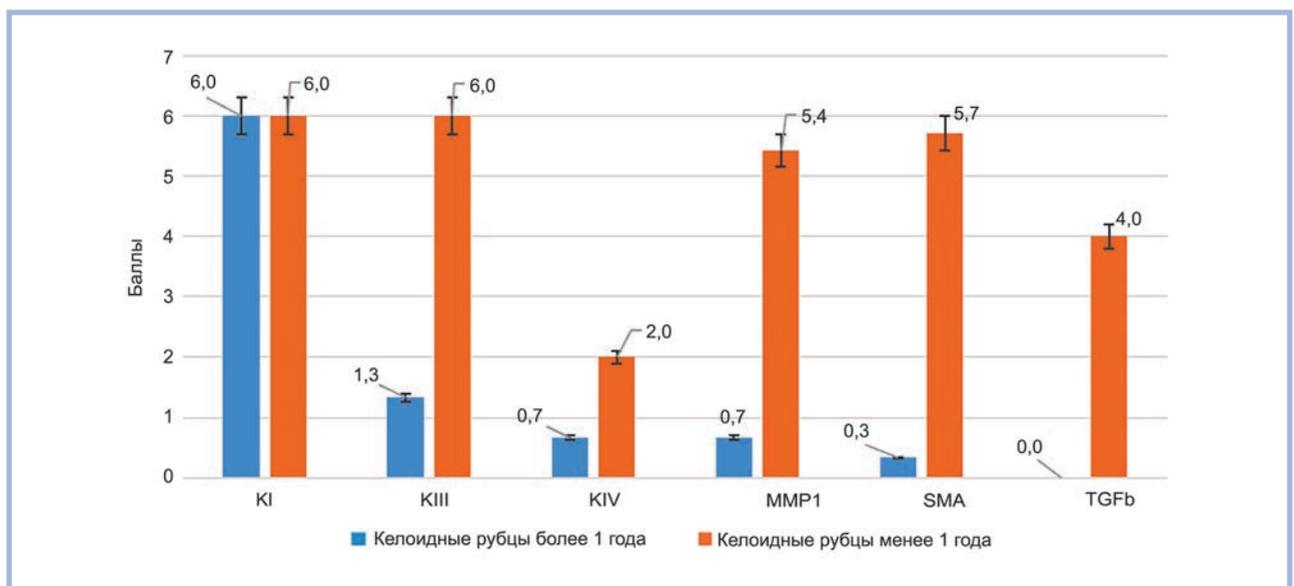


Рис. 6. Иммуногистохимические показатели келоидных рубцов.

Fig. 6. Immunohistochemical parameters of keloid scars.

На основании анализа данных морфологического исследования в нашем материале среди пациентов с **келоидными рубцами** зрелые были у 59 (53,6%) пациентов, незрелые — у 51 (46,4%). Поэтому сравнение зрелых и незрелых келоидных рубцов позволило установить ряд морфологических особенностей в зависимости от степени их зрелости (рис. 4, 5). При гистологическом исследовании келоидный рубец, как правило, четко ограничен от сохранной ткани. Структура келоидного рубца отличается наличием грубых, хаотично расположенных коллагеновых волокон и толстых, лентовидных и колбообразных гиалиновых структур, окрашивающихся пикрофуксином по Ван Гизону в красный цвет (см. рис. 4, б, в). Многослойный плоский эпителий эпидермиса в зоне рубца атрофирован, а в ряде случаев имеет акантоотические тяжи вглубь подлежащей рубцовой ткани. Среди масс коллагеновых отложений нередко обнаруживаются многоядерные гигантские клетки типа остеокластов (см. рис. 4, г).

В зрелых келоидных рубцах практически не встречаются воспалительные изменения, миофибробласты и сосуды капиллярного типа. Напротив, в незрелых келоидных рубцах выявляются более выраженные воспалительные инфильтраты, пучки миофибробластов, неоваскуляризация с формированием сосудов капиллярного типа (см. рис. 4, б), менее выражена реакция остеокластоподобных гигантских многоядерных клеток. В ряде случаев зона отграничения нечеткая. Описанные различия отражают стадийность репаративных процессов в келоидных рубцах, что соответствует данным литературы [16].

При ИГХ-исследовании в келоидных рубцах обнаружено накопление коллагенов. При сравнении относительных площадей, занимаемых коллагенами, в зрелых рубцах преобладал коллаген I типа над коллагеном III и IV типов (см. рис. 6), отсутствовала эластика. Соотношение коллагена I к коллагену III составляло 6:1,3 и коллагена I к коллагену IV равнялось 6:0,7. Кроме того, выявлены единичные

α -SMA1-положительные миофибробласты, низкий уровень MMP1, не определялась экспрессия TGF- β .

В незрелых келоидных рубцах коллагены I и III типа присутствовали в соотношении 1,9 за счет относительного увеличения коллагена III типа, а соотношение коллагена I к коллагену IV составило 3,0. Эластика отсутствовала. Более 40% клеток инфильтрата составляли α -SMA1-положительные миофибробласты. Отмечалась высокая продукция MMP1 макрофагами, миофибробластами и остеокластами. Кроме того, выявлялось низкое содержание TGF- β в макрофагах, эндотелии сосудов и миофибробластах.

Сравнительный клинко-морфологический анализ келоидных и гипертрофических рубцов, по нашим данным и данным литературы [17, 18], позволяет выдвинуть гипотезу об их патогенетических особенностях, а также охарактеризовать различия между зрелыми (сформированными) и незрелыми (несформированными) рубцами одного вида, что отражает особенности процессов неполной репарации при их образовании (рис. 7) [18]. Патогенез келоидных рубцов связан с активацией фибробластических элементов и миофибробластов в ходе репарации раны, с продукцией ими экстрацеллюлярного матрикса с явлениями гиалиноза, со значительным преобладанием коллагена I типа над III типом. В результате формируется труднодеградируемая рубцовая ткань, о чем свидетельствует развитие реакции с остеокластоподобными клетками, продуцирующими матриксную металлопротеиназу I типа, которая оказывается неэффективной в келоидных рубцах. При анализе источников литературы [19] данные, касающиеся остеокластоподобных элементов, описываются лишь в единичных работах при расположении рубцов на теле, локализация в области головы и шеи не встречалась.

В патогенезе гипертрофических рубцов, вероятно, имеет значение TGF- β -сигнальный путь, о чем свидетельствует высокая продукция TGF- β макрофагами и миофибробластами, что не наблюдали в келоидных рубцах. Неэффективность продукции MMP1 макрофагами заканчивается формированием гипертрофического рубца. При этом образуется рубцовая ткань с накоплением коллагенов и гораздо меньшим преобладанием коллагена I типа над III по сравнению с келоидными рубцами.

В гипертрофических рубцах в отличие от келоидных соотношение коллагена I и III типа меньше, он распространяется в прилежащие ткани, не разрушая сосуды, придатки кожи и сохраняя эластину. В репаративном процессе большую роль играет TGF- β . В незрелых гипертрофических рубцах отмечаются более выраженная воспалительная реакция, большое количество миофибробластов и макрофагов, продуцирующих незначительный уровень MMP1 и активирующих неоангиогенез. Следует подчеркнуть особую роль трансформирующего фактора роста (TGF- β), что совпадает с данными литературы [11]. Этот фактор играет важную роль в формировании кожных рубцов и является многофункциональным медиатором, который регулирует пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и миграцию различных клеток, таких как макрофаги, активированные T- и B-клетки, незрелые гемопоэтические клетки, нейтрофилы и дендритные клетки. Надсемейство трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) — важный медиатор восстановления тканей. Каждая изоформа TGF- β может оказывать различное влияние на заживление ран, которое зависит от контекста. В частности, TGF- β 1 может способствовать фиброзу ран у взрослых, в то время как TGF- β 3 —

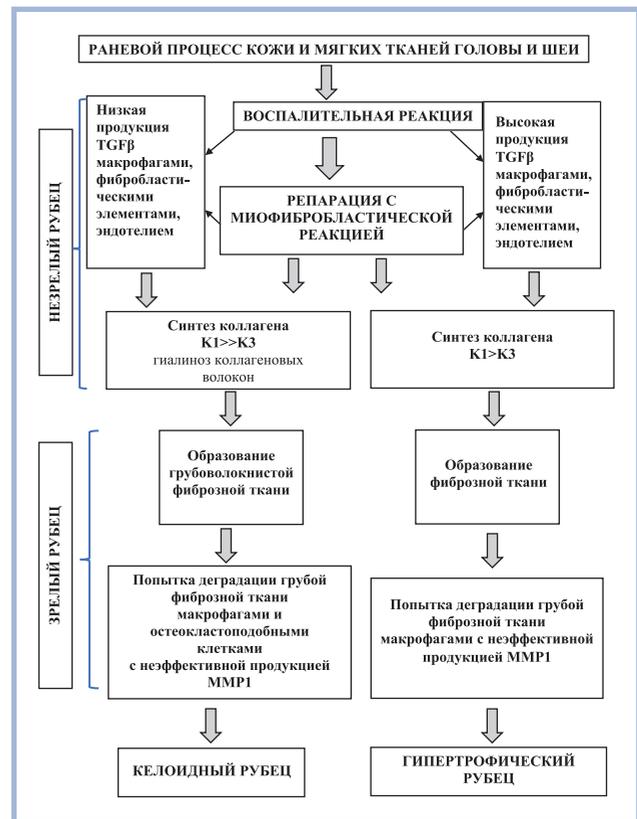


Рис. 7. Сравнительный патогенез келоидных и гипертрофических рубцов головы и шеи.

Fig. 7. Comparative pathogenesis of keloid and hypertrophic scars of the head and neck.

уменьшению образования рубцов и предотвратить рубцевание в келоидных рубцах [10, 17].

Закключение

Результаты комплексного морфологического и ИГХ-исследований особенностей рубцовой ткани позволяют точно верифицировать тип рубца, его стадию развития и степень зрелости. Установлено, что в незрелых гипертрофических и келоидных рубцах имеются стереотипные процессы, отражающие активность процессов репарации в виде неоангиогенеза, миофибробластических фокусов, воспалительных инфильтратов, относительного большого накопления коллагена III типа.

Кроме того, выраженность воспалительной реакции и ангиогенеза, а также особенности накопления коллагена, эластики, матриксной металлопротеиназы, TGF- β и наличие или отсутствие остеокластоподобных клеток в рубцовой ткани могут быть положены в основу дифференциальной диагностики и разработки новых методов патогенетической терапии. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование рубцовой ткани позволяет увидеть целостную картину патологии и подобрать соответствующее лечение, что имеет большое практическое значение.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.А. Коган, И.В. Решетов, В.В. Андреева

Сбор и обработка материала — Е.А. Коган, В.В. Андреева, Н.В. Жарков

Статистическая обработка — Н.В. Жарков
Написание текста — Е.А. Коган

Редактирование — В.В. Андреева, Т.А. Демур

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Озерская О.С. *Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция*. СПб.: ОАО «Искусство России»; 2007. Ozerskaya OS. *Skin scars and their dermatocosmetological correction*. SPb.: ОАО «Art of Russia»; 2007. (In Russ.).
2. Dorfmueller M. Psychological management and after-care of severely burned patients. *Unfallchirurg*. 1995;98(4):213-217. (In German).
3. Филиппова О.В., Афоничев К.А., Красногорский И.Н., Вашетко Р.В. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2017;5(3):25-35. Filippova OV, Afonichev KA, Krasnogorskii IN, Vashetko RV. Clinical and morphological features of the vascular bed of hypertrophic scar tissue at different times of its formation. *Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of childhood*. 2017;5(3):25-35. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/PTORS5325-36>
4. Ковалева Л.Н. Клинико-морфологические параллели у пациентов с рубцовой патологией кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2016;(1-4):108-117. Kovalyeva LN. Clinical and morphological parallels in patients with cicatricial skin pathology. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexual Pathology*. 2016;(1-4):108-117. (In Russ.).
5. Мишина Е.С., Затолокина М.А., Сергеева С.Ю. Изучение факторов динамического структурирования коллагеновых волокон в эксперименте. *Морфология*. 2019;155(2):199. Mishina ES, Zatolokina MA, Sergeeva SYu. Study of factors of dynamic structuring of collagen fibers in the experiment. *Morphology*. 2019;155(2):199. (In Russ.).
6. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. *Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия)*. М.: Известия; 2009. Omel'yanenko NP, Slutskii LI. *Connective tissue (histophysiology and biochemistry)*. M.: Izvestiya; 2009. (In Russ.).
7. Фетисов С.О., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Сerezhenko Н.П., Атыкшин Д.А. Моделирование как метод оценки специфических морфофункциональных паттернов при регенерации. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(4):49-55. Fetisov SO, Alekseeva NT, Nikityuk DB, Serezhenko NP, Atyakshin DA. Modeling as a method of assessing specific morphofunctional patterns in regeneration. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(4):49-55. (In Russ.).
8. Rüniger TM, Quintanilla-Dieck MJ, Bhawan J. Role of cathepsin K in the turnover of the dermal extracellular matrix during scar formation. *J Invest Dermatol*. 2007;127(2):293-297.
<https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700535>
9. Fourman MS, McKenna P, Phillips BT, Crawford L, Romanelli F, Lin F, McClain SA, Khan SU, Dagum AB, Singer AJ, et al. ICG angiography predicts burn scarring within 48 h of injury in a porcine vertical progression burn model. *Burns*. 2015;41(5):1043-1048.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.11.001>
10. Liu W, Wang DR, Cao YL. TGF-beta: a fibrotic factor in wound scarring and a potential target for anti-scarring gene therapy. *Curr Gene Ther*. 2004;4(1):123-136.
<https://doi.org/10.2174/1566523044578004>
11. Мавликеев М.О., Архипова С.С., Чернова О.Н., Титова А.А., Певнев Г.О., Шафигуллина А.К., Киясов А.П. *Краткий курс гистологической техники*. Казань: Казанский федеральный университет; 2020. Mavlikeev MO, Arkhipova SS, Chernova ON, Titova AA, Pevnev GO, Shafigullina AK, Kiyasov AP. *Short course of histological technique*. Kazan': Kazanskii federal'nyi universitet; 2020. (In Russ.).
12. Шишкина В.В., Атыкшин Д.А. Тучные клетки и фибриллогенез коллагена в условиях невесомости. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2019;8(3):79-88. Shishkina VV, Atyakshin DA. Mast cells and fibrillogenesis of collagen in conditions of weightlessness. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019;8(3):79-88. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18499/2225-7357-2019-8-3-79-88>
13. Kumar V, Abbas AK, Aster J, eds. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 10th ed. Elsevier; 2020.
14. Kumar GL, Rudbeck L, eds. *Pathology. Education guide. Immunohistochemical staining methods*. 5th ed. Dako North America; 2009.
15. Hinz B. Myofibroblasts. *Exp Eye Res*. 2016;142:56-70.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.07.009>
16. Limandjaja GC, Belien JM, Scheper RJ, Niessen FB, Gibbs S. Hypertrophic and keloid scars fail to progress from the CD34-/alpha-smooth muscle actin (alpha-SMA)+ immature scar phenotype and show gradient differences in alpha-SMA and p16 expression. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):974-986.
<https://doi.org/10.1111/bjd.18219>
17. Hu HH, Chen DQ, Wang YN, Feng YL, Cao G, Vaziri ND, Zhao YY. New insights into TGF-beta/Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact*. 2018;292:76-83.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
18. Sheridan RL. Burn care: results of technical and organizational progress. *JAMA*. 2003;290(6):719-722.
<https://doi.org/10.1001/jama.290.6.719>
19. Taal L, Faber AW. Posttraumatic stress and maladjustment among adult burn survivors 1 to 2 years post burn. Part II: the interview data. *Burns*. 1998;24(5):399-405.
[https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(98\)00053-9](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(98)00053-9)

Поступила 08.09.2022

Received 08.09.2022

Принята в печать 22.09.2022

Accepted 22.09.2022

Эргономические параметры рабочего места врача-патологоанатома как важные факторы профилактики профессиональных заболеваний опорно-двигательного аппарата

© П.Г. МАЛЬКОВ^{1, 2}, И.А. МИХАЙЛОВ^{3, 1}

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

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

³ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Более 80% патологоанатомов страдают различными проявлениями нарушений опорно-двигательного аппарата. Повседневная работа врачей-патологоанатомов включает несколько часов работы с микроскопом и компьютером. Микроскопы часто не оптимизированы по эргономике и не позволяют врачу занимать правильное сидячее положение, чаще всего работа с микроскопом требует наклона вперед.

Цель исследования. Изучить эргономические свойства рабочего места врача-патологоанатома и разработать конкретные практические рекомендации по длительной работе с микроскопом.

Материал и методы. В исследование были включены микроскопы с регулируемым и нерегулируемым углом наклона тубуса и регулируемые по высоте кресла. Мы выделили следующие эргономические параметры: рост патологоанатома, угол наклона спинки стула, угол наклона тубуса микроскопа, угол наклона шеи, высота стула. В исследование включен 21 участник. Статистическую обработку и анализ проводили с использованием однофакторного и многофакторного корреляционного анализа.

Результаты. Выявлена сильная положительная линейная корреляция ($r=0,80$; $p<0,05$) между ростом испытуемого и углом наклона тубуса микроскопа. Установлена сильная положительная линейная корреляция ($r=0,91$; $p<0,05$) между ростом испытуемого и углом наклона шеи при работе с микроскопами с нерегулируемым углом наклона тубуса 31° . Для микроскопов с нерегулируемым углом наклона тубуса 45° обнаружена сильная полиномиальная корреляция второй степени ($r=0,85$; $p<0,05$). Выявлена умеренная отрицательная линейная корреляция между ростом патологоанатома и углом наклона шеи при работе с микроскопами как с регулируемым, так и с нерегулируемым углом наклона тубуса.

Заключение. В данном исследовании впервые была оценена точная корреляционная зависимость между основными эргономическими параметрами рабочего места патологоанатома. Это исследование показало, что только микроскопы с регулируемым углом наклона тубуса позволяют добиться оптимального положения тела.

Ключевые слова: эргономика, врач-патологоанатом, профессиональные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, микроскоп.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Михайлов И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Автор, ответственный за переписку: Михайлов И.А. — e-mail: mikhailov@rosmedex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мальков П.Г., Михайлов И.А. Эргономические параметры рабочего места врача-патологоанатома как важные факторы профилактики профессиональных заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Архив патологии*. 2022;84(6):32–39. <https://doi.org/10.17116/patol20228406132>

Ergonomic parameters of the pathologist's workplace as important factors in the prevention of occupational musculoskeletal diseases

© P.G. MALKOV^{1, 2}, I.A. MIKHAILOV^{3, 1}

¹Lomonosov Moscow State University, Medical Research and Educational Center, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Center for Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. More than 80% of pathologists suffer from various manifestations of disorders of the musculoskeletal system. The daily duties of pathologists include several hours of work at a microscope and a computer. Microscopes are often not optimized for ergonomics and do not allow the doctor to take the correct sitting position, most often working with a microscope requires leaning forward.

Objective. To study the ergonomic properties of the workplace of a pathologist and develop specific practical recommendations for long-term work at a microscope.

Material and methods. The study included microscopes with an adjustable and non-adjustable angle of inclination of the tube and height-adjustable chairs. We identify following ergonomic parameters: pathologist height; angle of inclination of the back of the chair; angle of inclination of the microscope tube; angle of inclination of the neck; chair height. The study included 21 participants. Statistical processing and analysis were made using single-factor and multifactorial correlation analysis.

Results. A strong positive linear correlation was identified ($r=0.80$; $p<0.05$) between the height of test person and angle of inclination of the microscope tube. A strong positive linear correlation was established ($r=0.91$; $p<0.05$) between the test person height and the angle of inclination of the neck for microscopes with non-adjustable 31°-angle of inclination of the tube. For microscopes with non-adjustable 45°-angle of inclination of the tube a strong polynomial correlation of the second degree ($r=0.85$; $p<0.05$) was found. A moderate negative linear correlation was found between the height of the pathologist and his tilt angle neck with both adjustable and non-adjustable tube angle of the microscope.

Conclusion. In this study for the first-time exact correlation dependencies between key ergonomic parameters of pathologist's workplace were evaluated. This study showed that only microscopes with an adjustable angle of inclination of the tube allow to achieve an optimal body position.

Keywords: ergonomics, pathologist, occupational diseases, diseases of the musculoskeletal system, microscope.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

Mikhailov I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Corresponding author: Mikhailov I.A. — e-mail: mikhailov@rosmedex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Malkov PG, Mikhailov IA. Ergonomic parameters of pathologist's workplaces as important factors for the prevention of occupational musculoskeletal diseases. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):32–39. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/patol20228406132>

Повседневная работа врачей-патологоанатомов включает несколько часов работы с микроскопом и компьютером. Микроскопы часто не оптимизированы по эргономике и не позволяют врачу занимать правильное сидячее положение, чаще всего работа с микроскопом требует наклона вперед [1, 2]. Решением проблемы правильного расположения тела человека при работе с микроскопом специалисты занимаются очень давно. Впервые о ней заговорил в 1841 г. в книге *A Treatise on Optics* известный британский физик, специалист по оптике сэр Дэвид Брюстэр (David Brewster) — лучшим положением тела признается горизонтальное положение лежа на спине, что, по мнению автора, обеспечивает стабильное положение головы и равномерное увлажнение роговицы; худшим положением для работы считается вертикальное, при котором исследователь смотрит в микроскоп сверху вниз [3]. Однако в настоящее время традиционным и общепринятым является работа с микроскопом в вертикальном положении сидя и взгляд сверху вниз под углом, что вызывает постоянное напряжение мышц головы и шеи и приводит к пересыханию некоторых участков роговицы.

Сейчас публикации по данной тематике очень редки. По результатам, опубликованным индийскими авторами, при продолжительной работе с микроскопом постепенно развиваются различные мышечно-скелетные нарушения, такие как синдром хронической боли в шее, плечах, поясничном отделе позвоночника, а также в суставах рук и ног, что связано с повторяющимися движениями, длительным нахождением в одинаковой позе. Упомянутые нарушения встречались у 36 (67,9%) из 53 опрошенных врачей-патологоанатомов. По мнению авторов, одним из ведущих факторов прогрессирования указанных симптомов является тот факт, что врачи-патологоанатомы не обращаются за медицинской помощью [4].

Проблема болезней костно-мышечной системы актуальна и для лаборантов патолого-анатомических отделений. S.K. Thompson и соавт. [2] показали, что 54,7% из 500 опро-

шенных лаборантов страдают рецидивирующей головной болью, 56,9% — болью в поясничном отделе позвоночника, 35,1% — в локтевых суставах, 56,8% — в запястных суставах. По мнению авторов, подобные показатели объясняются длительной монотонной работой в сидячем положении и высокой нагрузкой на локтевые и запястные суставы в процессе подготовки препаратов.

При опросе 244 врачей-патологов установлено, что более 80% респондентов страдают от различных проявлений заболевания костно-мышечной системы: головная боль, боль в шее, скованность, боль в спине и неприятные ощущения в верхних конечностях. Менее трети врачей-патологов ответили положительно на вопрос о применении различных мер оптимизации эргономики своего рабочего места [5]. Показано, что базовые меры по эргономической оптимизации (стулья, фиксирующие правильное положение тела и микроскопы, позволяющие работать без наклона к ним) могут существенно снизить вероятность развития заболеваний костно-мышечной системы.

Похожая частота встречаемости болезней костно-мышечной системы характерна и для врачей-стоматологов, чья работа также связана с длительным сидячим или стоячим вертикальным положением тела [6].

До сих пор отсутствуют четкие практические рекомендации по оптимизации эргономики рабочего места врача-патологоанатома. Можно выделить несколько основных средств оптимизации:

— эргономичные тубусы с регулируемым углом наклона, подстройкой межзрачкового расстояния и диоптрийной подстройкой окуляров (аналогом являются специальные насадки с регулируемым тубусом);

— эргономичные стулья с возможностью регулировки угла наклона спинки в широком диапазоне, угла наклона сиденья, высоты ножки;

— механические подставки под микроскопы, позволяющие регулировать угол наклона и расположение микроскопа по высоте.

Все эти средства оптимизации направлены на достижение единственно правильного и безопасного для костно-мышечной системы положения тела врача — прямая спина и шея (на одной линии со спиной). Наше исследование сосредоточено на изучении эргономических свойств этих средств с целью установления их реальной способности поддерживать правильное положение тела врача в ходе работы и разработки конкретных практических рекомендаций по длительной работе с микроскопом.

Материал и методы

В исследование были включены микроскопы, имеющиеся в наличии в патолого-анатомическом отделении МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова: Leica DM2500 (тубус с регулируемым углом наклона); Leica DM4000B и Leica DM500 (тубусы с фиксированным углом наклона); лабораторные стулья Werksitz Klimastar 9220 E; лабораторный стол (высота 75 см).

В исследуемой системе были выделены три группы параметров — независимые, изменяемые и параметры, вычисляемые при корреляционном анализе (рис. 1).

Независимые параметры: l = высота стола, см; H = рост испытуемого в привычной обуви, см; α = угол наклона спинки стула, градусы; γ = угол наклона тубуса для микроскопов с неизменяемым углом наклона тубуса (DM4000B и DM500), градусы.

Изменяемые параметры: γ = угол наклона тубуса для микроскопов с изменяемым углом наклона тубуса (DM2500), градусы; φ = угол наклона шеи относительно оси спины, градусы; h = высота ножки стула, см.

Параметры, вычисляемые при корреляционном анализе:

$$\begin{aligned} k_1 &= \text{const} = 1,74; \\ k_2 &= \text{const} = 260,11; \\ k_3 &= \text{const} = 1,09; \\ k_4 &= \text{const} = 152,77; \\ a &= \text{const} = 0,0889; \\ b &= \text{const} = 31,016; \\ c &= \text{const} = 2728,6. \end{aligned}$$

В исследовании принял участие 21 испытуемый с диапазоном роста от 156 до 190 см (средний рост 174 см). Рост испытуемых измеряли в обуви, так как работа с микроскопом также происходит в обуви. Для исследования был выбран минимальный угол наклона спинки, который могут обеспечить стулья Werksitz Klimastar 9220 E, 77° относительно горизонтальной поверхности, поскольку такой угол позволяет обеспечить как прямое положение спины, так и наиболее близкое положение глаз врача относительно тубуса микроскопа. Таким образом, для достижения оптимального положения тела испытуемому были доступны регулировка угла наклона тубуса (только микроскоп DM2500) и высоты ножки стула.

Установлено, что микроскоп DM2500 (тубус с регулируемым углом наклона) давал возможность всем испытуемым достичь оптимального положения тела при работе с микроскопом (прямая спина и шея), в то время как при работе с микроскопами DM4000B и DM500 у всех испытуемых сохранялся тот или иной наклон шеи вперед (угол наклона шеи). В связи с этим в качестве ключевого показателя, характеризующего микроскопы с тубусами, регулируемым углом наклона был выбран угол наклона тубуса, а для микроскопов с отсутствием такой возможности — минимальный угол наклона шеи, необходимый для субъективно комфортной работы с микроскопом. Для измерения всех обозначенных углов использовали профессиональный транспортир.

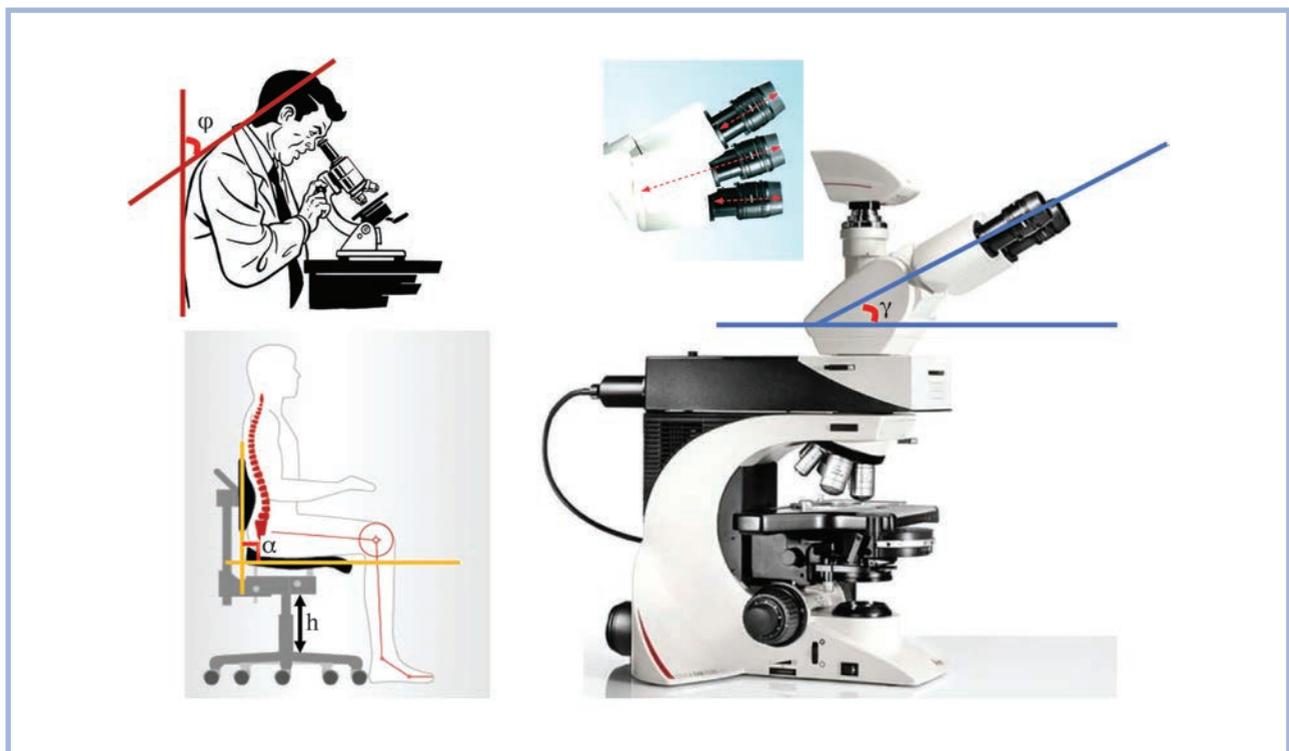


Рис. 1. Схематичное изображение параметров эргономической системы, включенных в исследование.

Fig. 1. Schematic representation of the ergonomic system parameters included in the study.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи методов описательной статистики и однофакторного корреляционного анализа (линейная, полиномиальная, логарифмическая, экспоненциальная, степенная корреляция) программными средствами MS Excel и Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов проводили в разрезе по двум изменяемым параметрам (угол наклона тубуса/шеи и высота ножки стула) и по трем микроскопам — Leica DM2500, DM4000B и DM500.

Выбор угла наклона тубуса в зависимости от роста врача для микроскопов с изменяемым углом наклона тубуса

Была установлена сильная положительная линейная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,80$; $p<0,05$) между ростом испытуемого (в см) и углом наклона тубуса (в градусах), которая описывается уравнением (рис. 2):

$$\gamma = k_1 H - k_2, \quad (1)$$

где $k_1 = 1,74$; $k_2 = 260,11$; γ — угол наклона тубуса микроскопа; H — рост врача-патологоанатома в привычной обуви.

Значение 5 и 95% доверительных интервалов составило $\pm 9,49^\circ$. Полученное уравнение может быть использовано врачами-патологоанатомами для расчета оптимального диапазона угла наклона тубуса при работе с микроскопом Leica DM2500 и другими микроскопами с возможностью регулирования угла наклона тубуса.

Например, средний угол наклона тубуса для врача-патологоанатома ростом 175 см в соответствии с уравнением (1) составит:

$$1,74 \cdot 175 - 260,11 \approx 44,39^\circ.$$

С учетом доверительного интервала оптимальный диапазон составляет от $34,90^\circ$ до $53,88^\circ$. Именно при таких значениях угла наклона тубуса врач ростом 175 см достигнет оптимального положения тела без наклона шеи.

Исходя из полученного корреляционного уравнения, следует вывод: чем больше рост врача-патологоанатома, тем больший угол наклона тубуса необходим для достижения оптимального положения спины и шеи (таблица). Стоит отметить, что при работе с микроскопом с изменяемым

углом наклона тубуса все испытуемые смогли достичь оптимального положения тела.

Таким образом, для длительной работы следует выбирать микроскоп с изменяемым углом наклона тубуса, такой как Leica DM2500 и аналоги. Данное средство эргономической оптимизации позволяет врачу в течение длительного времени сохранять правильное положение спины и шеи, что снижает вероятность развития профессиональных заболеваний костно-мышечной системы.

Зависимость угла наклона шеи от роста врача в системе с неизменяемыми параметрами (высота ножки стула и высота стола) для микроскопов с неизменяемым углом наклона тубуса 31°

Была установлена сильная положительная линейная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,91$; $p<0,05$) между ростом испытуемого (в см) и углом наклона шеи (в градусах), которая описывается уравнением (рис. 3):

$$j = k_3 H - k_4, \quad (2)$$

где $k_3 = 1,09$; $k_4 = 152,77$; j — угол наклона шеи относительно спины; H — рост врача-патологоанатома в привычной обуви.

Значения 5 и 95% доверительных интервалов составили $\pm 5,26^\circ$. Полученное уравнение может быть использовано врачами-патологоанатомами для расчета минимального угла наклона шеи при работе с микроскопом Leica DM4000B и другими микроскопами с неизменяемым углом наклона тубуса (для DM4000B составляет 31°).

Например, минимальный угол наклона шеи для врача ростом 175 см в соответствии с уравнением (2) составит:

$$1,09 \cdot 175 - 152,77 \approx 37,97^\circ.$$

Учитывая доверительный интервал, оптимальный диапазон составляет от $32,72^\circ$ до $43,24^\circ$. Именно в таком диапазоне находится минимальный угол наклона шеи, при котором врач ростом 175 см будет работать с микроскопом с фиксированным углом наклона тубуса 31° .

Полученное уравнение позволяет определить, при каком росте врача-патологоанатома будет отсутствовать наклон шеи и, следовательно, будет достигнуто оптимальное положение тела при работе с микроскопом с неизменяемым углом наклона тубуса, для этого необходимо решить линейное уравнение:

$$1,09 \cdot H - 152,77 = 0.$$

Расчетные величины углов наклона тубуса микроскопа в зависимости от роста врача-патологоанатома

Estimated values of tilt angles of the microscope tube depending on the height of the pathologist

Рост врача в привычной обуви, см	Угол (в градусах) наклона тубуса расчетный		
	минимальный	оптимальный	максимальный
160	8,80	18,29	27,78
165	17,50	26,99	36,48
170	26,20	35,69	45,18
175	34,90	44,39	53,88
180	43,60	53,09	62,58
185	52,30	61,79	71,28
190	61,00	70,49	79,98
195	69,70	79,19	88,68
200	78,40	87,89	97,38

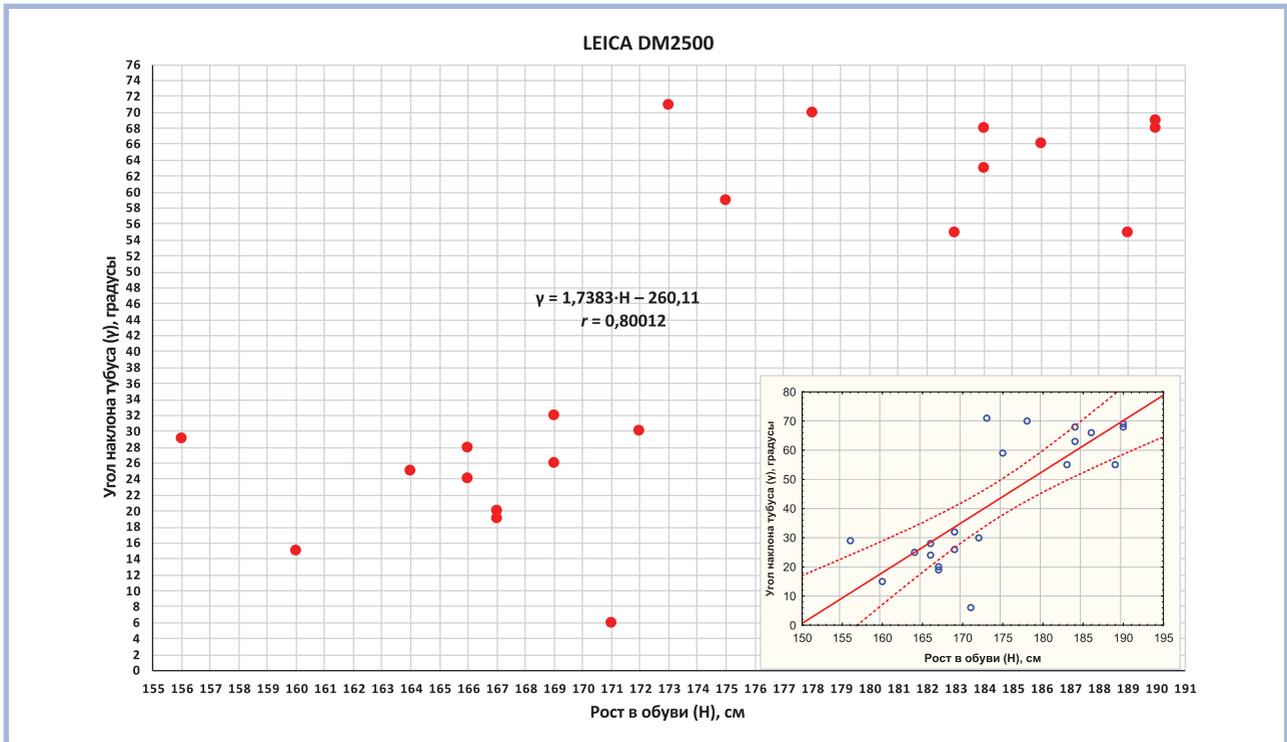


Рис. 2. Корреляционное линейное уравнение, описывающее зависимость угла наклона тубуса микроскопа (в градусах) от роста врача-патологоанатома в привычной обуви (в см).

Fig. 2. Correlation linear equation describing the dependence of the tilt angle of the microscope tube (in degrees) on the height of the pathologist in habitual shoes (in cm).

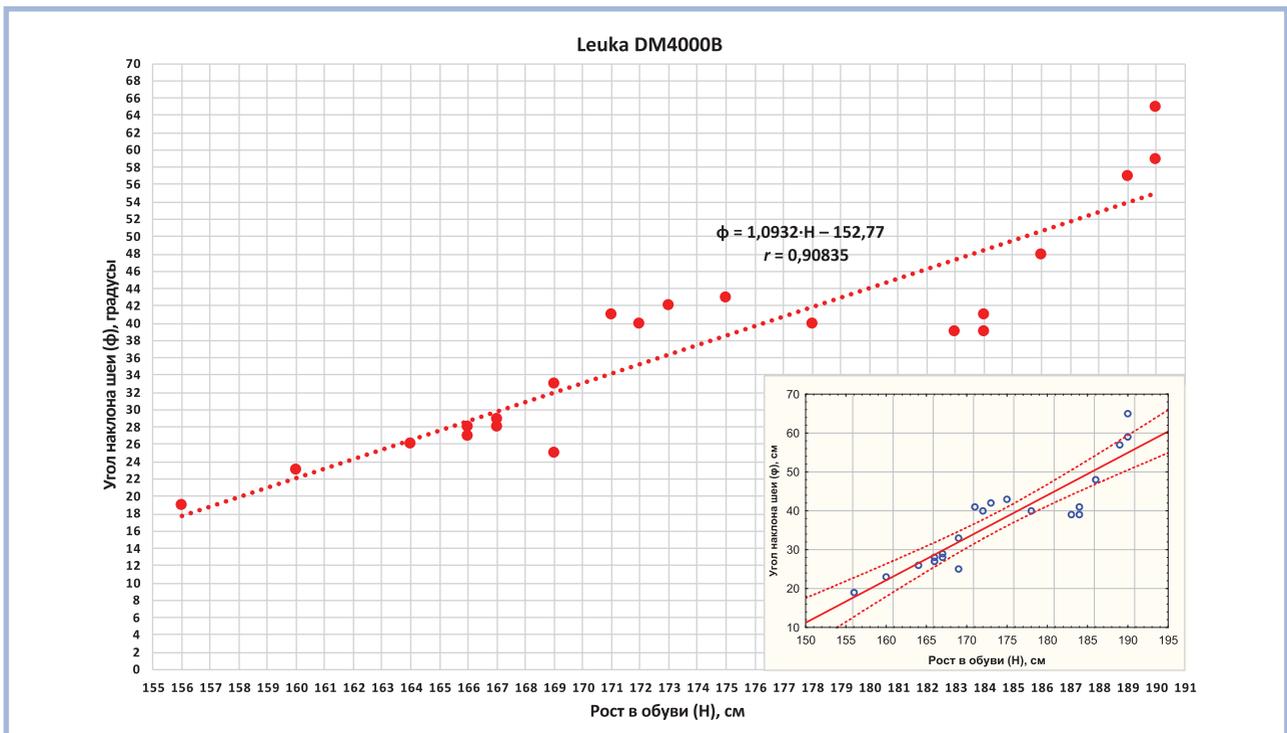


Рис. 3. Корреляционное линейное уравнение, описывающее зависимость угла наклона шеи врача-патологоанатома (в градусах) от роста в привычной обуви (в см) при работе с микроскопом с неизменяемым углом наклона тубуса.

Fig. 3. Correlation linear equation describing the dependence of the angle of inclination of the pathologist's neck (in degrees) on the height in habitual shoes (in cm) when working at a microscope with a constant tube angle.

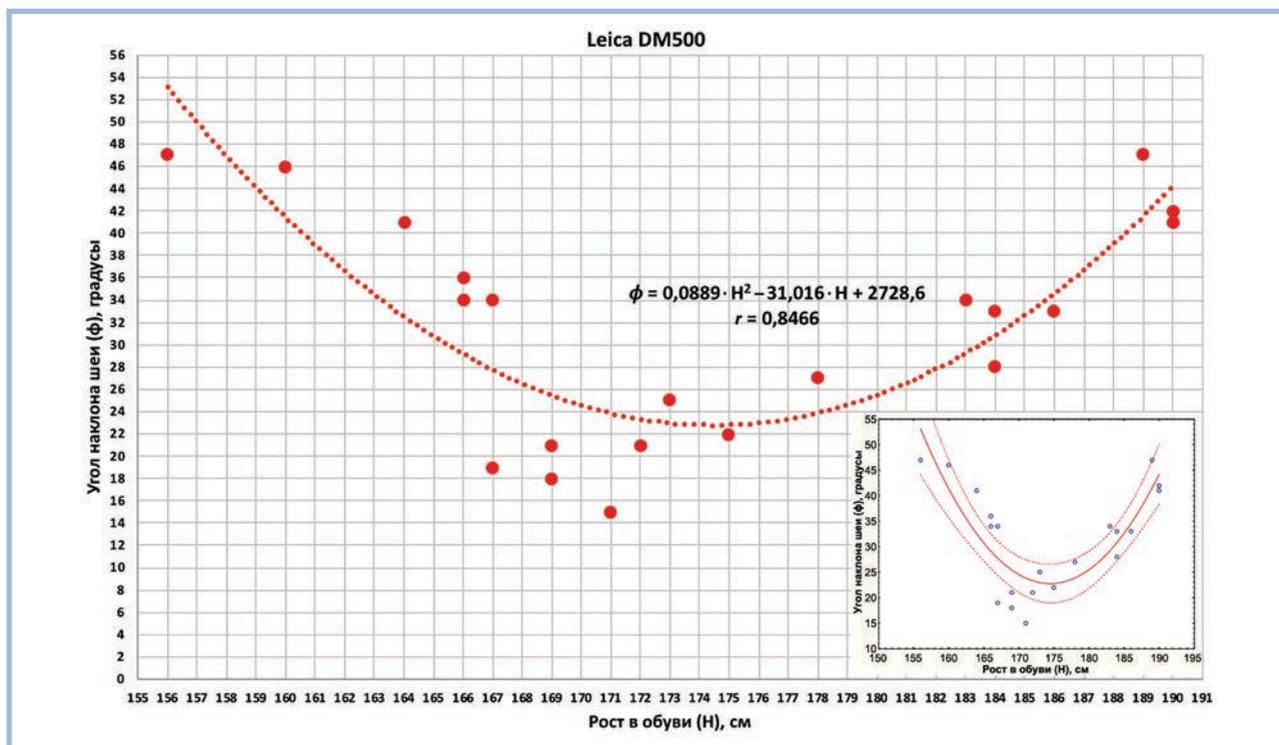


Рис. 4. Корреляционное полиномиальное уравнение, описывающее зависимость угла наклона шеи врача-патологоанатома (в градусах) от роста в привычной обуви (в см) при работе с микроскопом с неизменяемым углом наклона тубуса (угол наклона тубуса 45°).

Fig. 4. Correlation polynomial equation describing the dependence of the angle of inclination of the neck of the pathologist (in degrees) on the height in habitual shoes (in cm) when working at a microscope with a constant tube inclination angle of 45° .

Результатом решения данного уравнения является $H=140,16$ (см), следовательно, избежать неправильного положения тела при работе с микроскопом с неизменяемым углом наклона тубуса может только врач-патологоанатом с ростом $140,16$ см.

Исходя из полученного корреляционного уравнения следует вывод: чем больше рост врача-патологоанатома, тем больший угол наклона шеи необходим для работы с микроскопом с фиксированным углом наклона тубуса 31° и тем в большем напряжении находятся мышцы шеи и глубокие мышцы спины. В определенных пределах изменения угла наклона шеи можно добиться при помощи изменения высоты стула.

Микроскопы с неизменяемым углом наклона тубуса не должны использоваться для долговременной рутинной работы, они пригодны для выполнения исследовательских работ, при которых время непрерывной работы с микроскопом существенно меньше.

Зависимость угла наклона шеи от роста врача для микроскопов с неизменяемым углом наклона тубуса 45°

Была установлена сильная полиномиальная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,85$; $p<0,05$) между ростом испытуемого (в см) и углом наклона шеи (в градусах), которая описывается полиномиальным уравнением второй степени (рис. 4):

$$j = a \cdot H^2 - b \cdot H + c, \quad (3)$$

где $a=0,0889$; $b=31,016$; $c=2728,6$; j — угол наклона шеи относительно спины; H — рост врача-патологоанатома в привычной обуви.

Значения 5 и 95% доверительных интервалов составили $\pm 4,44^\circ$. Полученное уравнение может быть использовано врачами-патологоанатомами для расчета минимального угла наклона шеи при работе за микроскопом Leica DM500 и другими микроскопами с неизменяемым углом наклона тубуса (для DM500 составляет 45°).

Например, минимальный угол наклона шеи для врача ростом 175 см в соответствии с уравнением (3) составит:

$$0,0889 \cdot 175^2 - 31,016 \cdot 175 + 2728,6 \approx 23,40^\circ.$$

С учетом доверительного интервала оптимальный диапазон составляет от $18,96^\circ$ до $27,84^\circ$. Именно в таком диапазоне находится минимальный угол наклона шеи, при котором врач ростом 175 см будет работать с микроскопом с фиксированным углом наклона тубуса 45° .

Полученное уравнение (3) позволяет определить, при каком росте врача-патологоанатома будет отсутствовать наклон шеи и, следовательно, достигаться оптимальное положение тела при работе с микроскопом с неизменяемым углом наклона тубуса, для этого необходимо решить линейное уравнение:

$$0,0889 \cdot H^2 - 31,016 \cdot H + 2728,6 = 0.$$

Полученное квадратное уравнение не имеет решения в действительных числах, так как здесь отрицательный дискриминант $D = -8,3$. Следовательно, избежать неправиль-

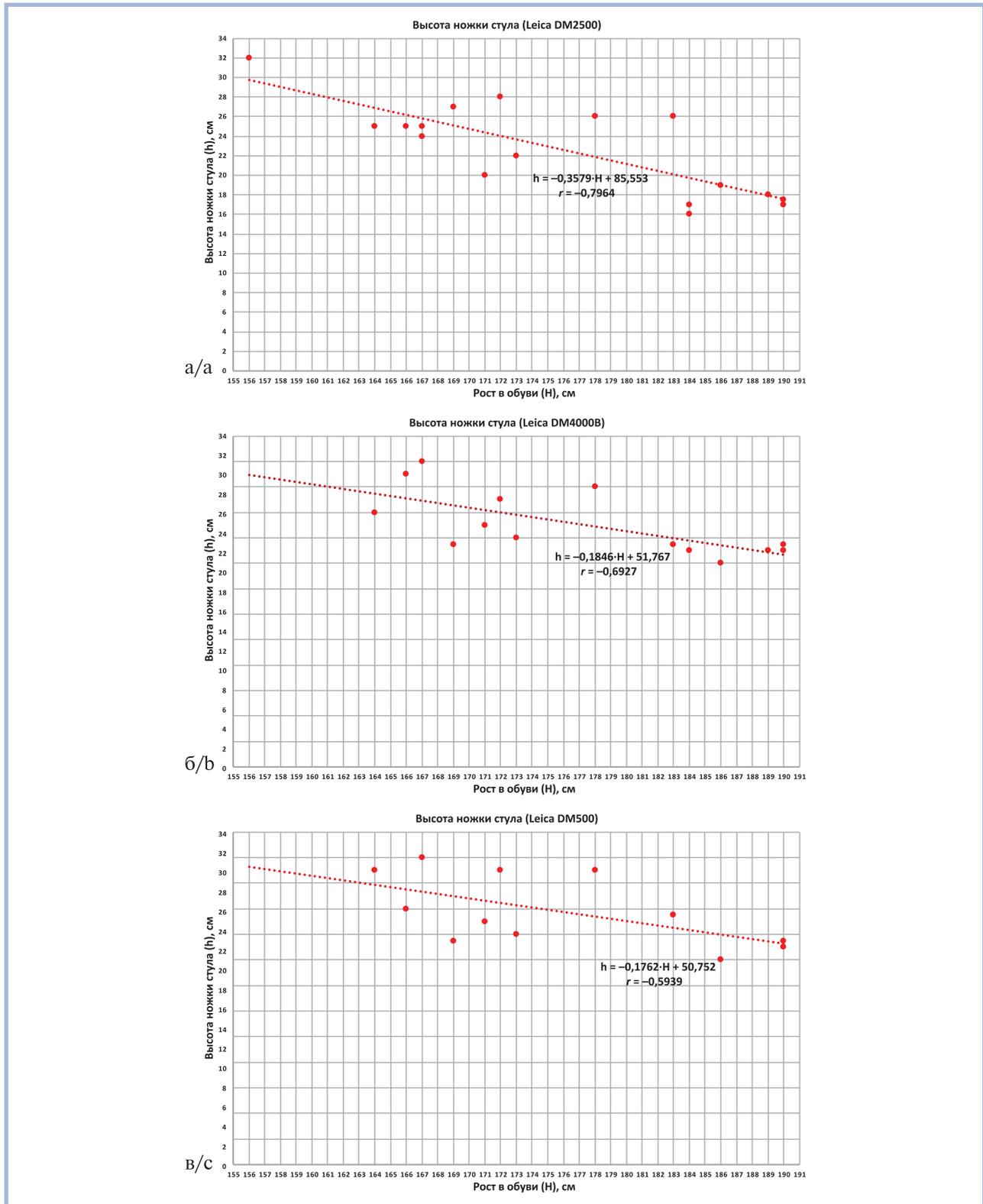


Рис. 5. Корреляционные линейные уравнения, описывающие зависимость угла высоты ножки стула (в см) от роста врача-патологоанатома в привычной обуви (в см).

а — микроскоп с изменяемым углом наклона тубуса; б — микроскоп с неизменяемым углом наклона тубуса (31°); в — микроскоп с неизменяемым углом наклона тубуса (45°).

Fig. 5. Correlation linear equations describing the dependence of the height angle of the chair leg (in cm) on the height of the pathologist in habitual shoes (in cm).

а — a microscope with an adjustable angle of inclination of the tube; б — a microscope with a constant angle of inclination of the tube (31°); в — a microscope with a constant angle of inclination of the tube (45°).

ного положения тела при работе с микроскопом с неизменяемым углом наклона тубуса (45°) невозможно при любом росте врача-патологоанатома. В определенных пределах изменения угла наклона шеи можно добиться при помощи изменения высоты стула.

Микроскопы с неизменяемым углом наклона тубуса не должны использоваться для долговременной рутинной работы, они пригодны для выполнения отдельных исследовательских работ либо в учебных целях, при которых время непрерывной работы с микроскопом существенно меньше.

Выбор высоты стула в зависимости от роста врача при неизменяемой высоте стола

Была установлена умеренная отрицательная линейная корреляционная связь между ростом испытуемого (в см) и углом наклона шеи (в градусах) для микроскопа как с изменяемым углом наклона тубуса, так и с неизменяемым; коэффициенты корреляции:

— микроскоп с изменяемым углом наклона тубуса: $r = -0,79$; $p < 0,05$ (рис. 5, а);

— микроскоп с неизменяемым углом наклона тубуса (31°): $r = -0,69$; $p < 0,05$ (рис. 5, б);

— микроскоп с неизменяемым углом наклона тубуса (45°): $r = -0,59$; $p > 0,05$ (рис. 5, в).

Установлено, что вне зависимости от возможности изменения угла наклона тубуса у микроскопа реализуется следующая закономерность: чем больше рост врача-патологоанатома, тем на меньшую высоту он поднимает стул. Однако во всех трех случаях корреляционная связь характеризуется как умеренная, что указывает на меньшую силу связи между двумя этими параметрами. Важно, что наибольший коэффициент корреляции (практически близкий к 0,80) наблюдался при использовании микроскопа с изменяемым углом наклона тубуса, что свидетельствует о больших возможностях адаптации рабочего места под индивидуальные особенности врача-патологоанатома при использовании микроскопов с регулируемым углом наклона тубуса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kofler M, Kreczy A, Gschwendtner A. «Occupational backache» — surface electromyography demonstrates the advantage of an ergonomic versus a standard microscope workstation. *Eur J Appl Physiol.* 2002;86(6):492-497. <https://doi.org/10.1007/s00421-002-0576-6>
2. Thompson SK, Mason E, Dukes S. Ergonomics and cytotechnologists: reported musculoskeletal discomfort. *Diagn Cytopathol.* 2003;29(6):364-367. <https://doi.org/10.1002/dc.10377>
3. Brewster D, Bache AD. *A Treatise on Optics.* Philadelphia: Lea & Blanchard; 1841.
4. Gupta AA, Mhaske SA, Ahmad MA, Yuwanati MB, Prabhu S, Pardhe N. Ergonomic Microscope: Need of the Hour. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(5):62-65. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11742.5952>
5. George E. Occupational hazard for pathologists: microscope use and musculoskeletal disorders. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(4):543-548. <https://doi.org/10.1309/AJCPUXDS5KJKRFVW>
6. Gupta A, Bhat M, Mohammed T, Bansal N, Gupta G. Ergonomics in dentistry. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2014;7(1):30-34. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1229>

Заключение

Болезни костно-мышечной системы врачей-патологоанатомов соответствуют главному критерию профессиональных заболеваний: наличию прямой причинно-следственной связи между условиями труда и возникновением заболевания. Основным этиологическим фактором в этом случае является длительная работа в сидячем положении с микроскопами без какой-либо эргономической оптимизации и использование лабораторных стульев, которые не обеспечивают правильное положение спины врача-патологоанатома, что приводит к длительному тоническому напряжению мышц этой области. Производители микроскопов и лабораторных стульев уже предлагают ряд решений и механизмов, которые позволяют улучшить эргономику рабочего места врача-патологоанатома.

В данном исследовании показано, что только микроскопы с регулируемым углом наклона тубуса позволяют врачу-патологоанатому достигать оптимального положения тела при длительной работе за микроскопом, что является непосредственной профилактикой болезней костно-мышечной системы. Впервые установлена точная корреляционная зависимость (уравнение), позволяющая рассчитывать необходимые эргономические параметры при организации рабочего места врача-патологоанатома.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием оборудования, приобретенного по Программе развития ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова до 2020 года.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.А. Михайлов, П.Г. Мальков

Сбор и обработка материала — И.А. Михайлов

Статистическая обработка данных — И.А. Михайлов

Написание текста — И.А. Михайлов, П.Г. Мальков

Редактирование — П.Г. Мальков

Поступила 01.09.2022

Received 01.09.2022

Принята в печать 22.09.2022

Accepted 22.09.2022

Опухолевая прогрессия диффузной срединной глиомы с альтерацией H3 K27 от пилоцитарной астроцитомы до глиобластомы

© Ю.М. ЗАБРОДСКАЯ, В.С. СИДОРИН, М.С. НИКОЛАЕНКО, К.А. САМОЧЕРНЫХ

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

РЕЗЮМЕ

В последних пересмотрах Классификации ВОЗ опухолей ЦНС, осуществленных в 2016 и 2021 гг., традиционная гистогенетическая классификация глиом перестраивается по новому молекулярно-генетическому основанию, в соответствии с которым диффузная срединная (срединно-линейная) глиома с альтерацией гистона H3 K27 выделена как особый педиатрический онкосиндром. Обоснованием послужили ассоциация указанной особенности срединных глиом у детей с худшим прогнозом и предполагаемые перспективные возможности таргетной терапии. Вместе с тем в научной литературе продолжается дискуссия по альтернативным результатам различных исследований. Приводятся тематический обзор литературы и собственное наблюдение H3 K27M-положительной глиомы в области правого таламуса у ребенка 6 лет, первично имевшей вид пилоцитарной астроцитомы, которая трижды (в течение 1,5 года) рецидивировала и подверглась опухолевой прогрессии с анапластической трансформацией в диффузную глиому вида глиобластомы. Авторы склоняются к мнению, что, хотя определение молекулярно-генетического статуса H3 K27 и несет важную информацию относительно вероятного прогноза, вместе с этим нет основания для сомнения в том, что гистологическая верификация должна по-прежнему оставаться в основе онкологического диагноза.

Ключевые слова: педиатрическая онкопатология, классификация опухолей ЦНС, мутация H3 K27, опухолевая прогрессия, пилоцитарная астроцитома, глиобластома.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Забродская Ю.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>
Сидорин В.С. — <https://orcid.org/0000-0001-5116-1291>
Николаенко М.С. — <https://orcid.org/0000-0003-0758-067X>
Самочерных К.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0350-0249>
Автор, ответственный за переписку: Сидорин В.С. — e-mail: sidovaser@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Забродская Ю.М., Сидорин В.С., Николаенко М.С., Самочерных К.А. Опухолевая прогрессия диффузной срединной глиомы с альтерацией H3 K27 от пилоцитарной астроцитомы до глиобластомы. *Архив патологии*. 2022;84(6):40–46.
<https://doi.org/10.17116/patol20228406140>

Tumor progression of diffuse median glioma with H3 K27 alteration from pilocytic astrocytoma to glioblastoma

© YU.M. ZABRODSKAYA, V.S. SIDORIN, M.S. NIKOLAENKO, K.A. SAMOCHERNIKH

Polenov Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In the latest revisions of the WHO Classification of CNS Tumors, carried out in 2016 and 2021, the traditional histogenetic classification of gliomas is rebuilt on a new molecular genetic basis, according to which diffuse midline glioma with alteration of histone H3 K27 is distinguished as a specific pediatric oncosyndrome. The rationale was the association of this feature of midline gliomas in children with a worse prognosis and the prospective possibilities of targeted therapy. A thematic review of the literature and our own observation of H3 K27M-positive glioma in the area of the right thalamus in a 6-year-old child, which initially had the appearance of pilocytic astrocytoma, recurred three times (within 1.5 years) and underwent tumor progression with anaplastic transformation into diffuse glioma of the glioblastoma type, are presented. The authors are inclined to believe that although the determination of the molecular genetic status of H3 K27 provides important information regarding the probable prognosis, at the same time there is no reason to doubt that histological verification should continue to be the basis of oncological diagnosis.

Keywords: pediatric oncopathology, classification of CNS tumors, H3K27 mutation, tumor progression, pilocytic astrocytoma, glioblastoma.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zabrodskaia Yu.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>
Sidorin V.S. — <https://orcid.org/0000-0001-5116-1291>
Nikolaenko M.S. — <https://orcid.org/0000-0003-0758-067X>
Samochernikh K.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0350-0249>
Corresponding author: Sidorin V.S. — e-mail: sidovaser@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Zabrodskaya YuM, Sidorin VS, Nikolaenko MS, Samochnikh KA. Tumor progression of diffuse median glioma with H3 K27 alteration from pilocytic astrocytoma to glioblastoma. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):40–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406140>

Срединные глиомы, располагающиеся по срединной линии (вовлекающие ствол, в первую очередь средний мозг, зрительные бугры, мост), встречаются не часто и, например, по данным большой статистики СВTRUS [1], составляют лишь 1,5% из числа первичных и 3,8% среди злокачественных опухолей ЦНС. Однако эти опухоли проявляют явную обратную связь с возрастом пациента. Так, у детей и подростков (0–19 лет) они диагностируются уже в 10,9% случаев из числа первичных опухолей [1], поэтому решение этой проблемы более актуально именно в педиатрической нейроонкологии. Общей особенностью срединно-линейных опухолей является малоопределенный и часто худший прогноз, не всегда соотносимый с гистологическими особенностями и опухолевой анаплазией. Уже только само местоположение этих опухолей, разрастающихся глубоко, среди жизненно важных центров и проводящих путей мозга предполагает высоковероятные катастрофические последствия и существенно ограничивает возможности радикального хирургического пособия [2–5]. Диффузно-инфильтративный рост опухоли приводит к дисторсии и деформации анатомических структур. Широкое разрастание диффузной понтинной глиомы в 25% случаев захватывает также таламус (зрительные бугры) и достигает шейного отдела спинного мозга [3, 6]. При этом лептоменингеальную диссеминацию срединных глиом обнаруживают примерно в 40% аутопсийных исследований [7].

С развитием молекулярно-генетических технологий, применяемых в медико-биологических исследованиях, в последние десятилетия стали накапливаться данные о существенном негативном влиянии на исход болезни соматических мутаций в генах *HIST1H3B/C* (гистон H3.1) или *H3F3A* (гистон H3.3), которые приводят к экспрессии в клетках опухоли мутантного гистона H3 K27M, с заменой лизина в 27-й позиции на метионин [7–11]. Хотя популяционная частота этих мутаций не поддавалась точному определению, было показано, что они характерны для значительной части (до 80%) диффузных срединных глиом, особенно у детей [6, 7]. Подчеркивалось, что такие мутации вне связи с классическими проявлениями гистологической атипии могут служить независимым предиктором плохого исхода (со средней выживаемостью около 8–10 мес) и предоставляют новые возможности для разработки эффективных средств таргетной терапии. Это послужило основанием для включения таких опухолей в Классификацию ВОЗ 4-го пересмотра (2016 г.), выстраиваемую по молекулярно-генетическому принципу, как нового высокозлокачественного синдрома под названием «диффузная глиома средней линии с мутацией H3 K27M (diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant)» — учетный код 9385/3, градация IV [12]. Подчеркивалось, что гистоструктура опухоли и степень ее анаплазии не имеют решающего значения, и митотический индекс может варьировать весьма широко — от 0 до 25%.

Вместе с этим известно, что H3 K27M-мутантные диффузные глиомы встречаются и у детей, и у взрослых [10, 11, 13–15]. Мутации H3 K27M находили как в диффуз-

ных глиомах, так и в других опухолях, таких как эпендимомы [16, 17], пилоцитарные астроцитомы и глионейрональные опухоли [18]. Опухоли с такими мутациями были найдены не только в стволе, но и, пусть редко, во всех других частях ЦНС [19], включая также спинной мозг [20], и даже в таких неожиданных местах как, скажем, зрительный нерв [21]. По мнению ряда исследователей [10, 22, 23], худший прогноз распространяется на все H3 K27M-мутантные опухоли, включая также солитарные глиомы и другие опухоли, причем не обязательно только связанные со стволом, как у детей, так и у взрослых. Однако большинство авторов [15, 18, 19, 24–27] уверенно подтверждали такую особенность только для диффузных стволовых глиом у детей, подчеркивая также, что негативное прогностическое значение альтерации H3K27 в срединных диффузных глиомах у взрослых, а также глиомах неканонической локализации и опухолях иного гистогенеза менее определено или отсутствует. С учетом этих обстоятельств в очередном, 5-м пересмотре (2021 г.) Классификации ВОЗ эти опухоли рассматривают узко как специфически детскую патологию под названием «диффузная глиома средней линии с альтерацией H3 K27» (diffuse midline glioma, H3 K27-altered), они включены в раздел «диффузные глиомы педиатрического типа высокой степени злокачественности» (pediatric-type diffuse high-grade gliomas) [28]. В уточненном названии учтено также, что H3 K27M-подобный эффект альтерации гистона может быть связан не только напрямую с мутациями соответствующих генов, но и опосредоваться аллостерической активацией репрессивного каталитического комплекса PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2). Это прослежено, например, при активации PRC2, ассоциированной с гиперэкспрессией протеина EZHIP, ингибитора гистон-лизиновой N-метилтрансферазы EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2), которая служит каталитическим компонентом гистона H3K27 [17].

Нельзя не отметить дискуссионные замечания о том, что с пересмотром классификации по молекулярно-генетическому основанию не были продемонстрированы ожидаемые успехи в разработке новых стратегий, включая таргетную химиотерапию, для лечения срединных глиом [29]. Указывалось прямо, что, хотя молекулярный анализ опухолей и добавляет важную информацию, он не может заменить гистологическую оценку, и мутация K27M не должна использоваться в качестве первостепенного критерия для предикции неблагоприятного прогноза с вынесением в диагнозе градации IV по ВОЗ [18]. В специальном исследовании С. Dorfer и соавт. [5] из 22 таламических диффузных глиом у детей в 14 нашли мутацию H3 K27M и не подтвердили ее влияние на исход: не было найдено статистически значимых различий между пациентами с мутантным и натуральным (диким) типом H3 K27. Только резекция (более 50%) и малая степень гистологической анаплазии (с градацией 2 против 3–4) оказались статистически значимыми предикторами выживаемости. Авторы настаивают на сохранении приоритета максимально возможной резекции в стандарте современного мультидисциплинарного

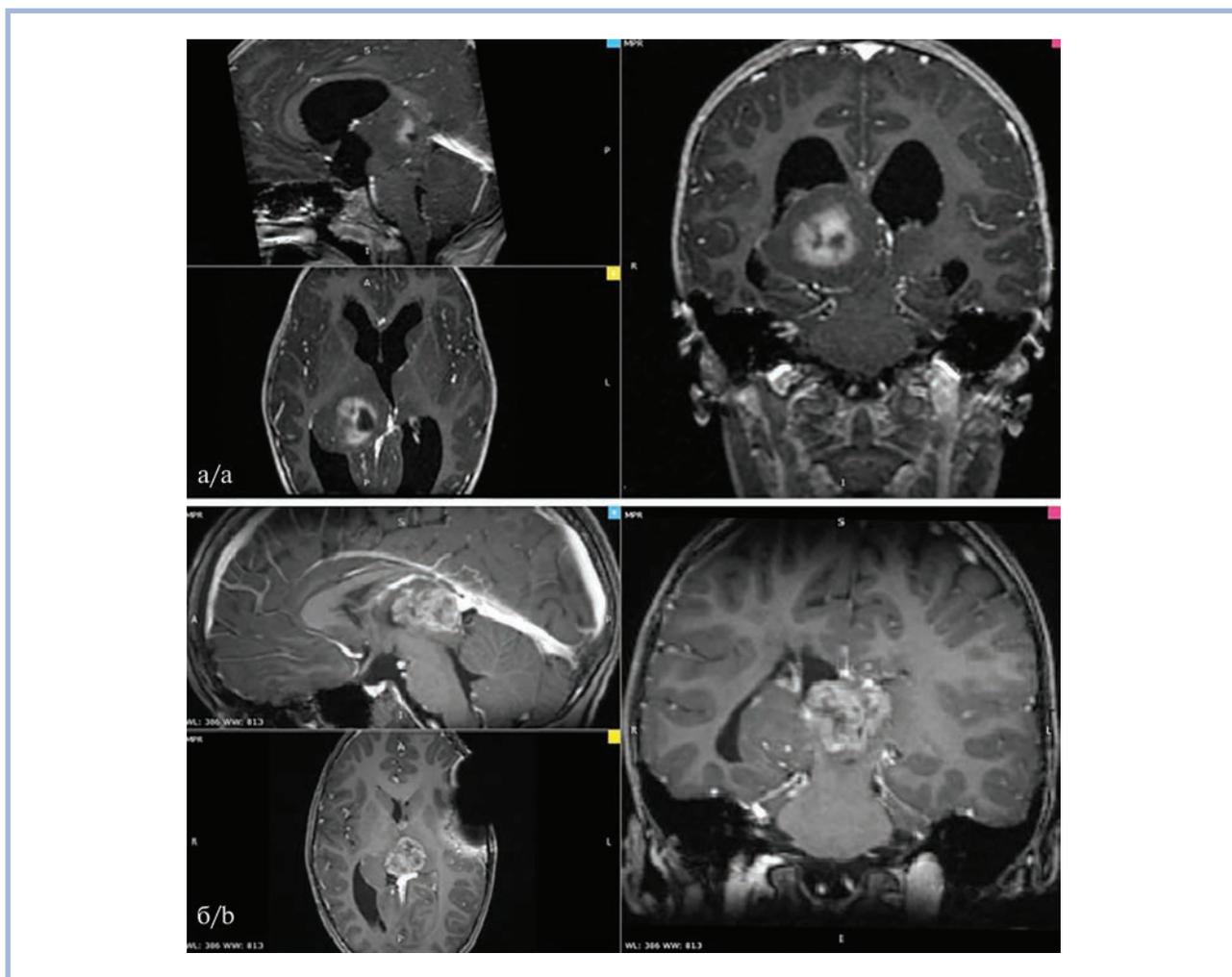


Рис. 1. МРТ головного мозга (1,5 Тл).

а — солитарная опухоль правого таламуса: пилоцитарная астроцитома, компримирующая соседние структуры, тривентрикулярная гидроцефалия; б — продолженный рост опухоли правого таламуса: диффузная глиома с очагами некроза, вовлекающая соседние структуры. Пояснения в тексте.

Fig. 1. MRI of the brain (1.5 Tl).

a — solitary tumor of the right thalamus: pilocytic astrocytoma, compressing adjacent structures, triventricular hydrocephalus; б — continued growth of the tumor of the right thalamus: diffuse glioma with foci of necrosis, involving adjacent structures. Explanations in the text.

лечения таких глиом независимо от мутационного статуса Н3 К27 и обращают внимание на необходимость дальнейшего накопления фактического материала. В этом контексте представляет интерес наше редкое наблюдение.

У мальчика 6 лет, перенесшего в анамнезе в течение полугода 3 операции по поводу рецидивирующей пилоцитарной астроцитомы (код МКБ-О 9421/1, градация ВОЗ 1) правого таламуса и находившегося под наблюдением у специалистов по месту жительства, через полтора года после последней операции возобновились признаки продолженного роста опухоли. Вновь стали отмечаться эпизоды головной боли, головокружения, тошноты, замечено сходящееся косоглазие, появились жалобы на двоение в глазах, снижение остроты зрения, слабость в ногах, шаткость походки. При контрольном обследовании на МРТ по сравнению с предыдущими картинками, на которых прослеживались черты солитарной опухоли правого таламуса (рис. 1, а), в таламической области визуализировано относительно крупное (размер около 52×29×33 мм) объемное кистозно-солидное

образование, распространяющееся преимущественно вправо, в пинеальную область и субтенториально к мозжечку. Опухоль деформировала ножки мозга, компримировала боковые и III желудочки, водопровод, хотя перитуморальный отек оставался умеренным (рис. 1, б). Пациент в очередной, 4-й раз, был госпитализирован в НМИЦ, где выполнено повторное микрохирургическое удаление опухоли под нейрофизиологическим контролем. При гистологической верификации неожиданно диагностирована диффузная срединно-линейная глиома с альтерацией Н3 К27 (код МКБ-О 9385/3, градация ВОЗ 4). При пересмотре архивных материалов исходная гистологическая картина соответствовала первоначальному диагнозу пилоцитарной астроцитомы (рис. 2, а), но уже в первичном операционном материале была установлена дополнительно ядерная экспрессия мутантного Н3 К27М (рис. 2, б). В последующих рецидивах опухоли прослеживалось нарастание ядерного полиморфизма (рис. 2, в, г). Однако митотическая активность не проявлялась, и в целом гистологический диагноз пилоцитарной атро-

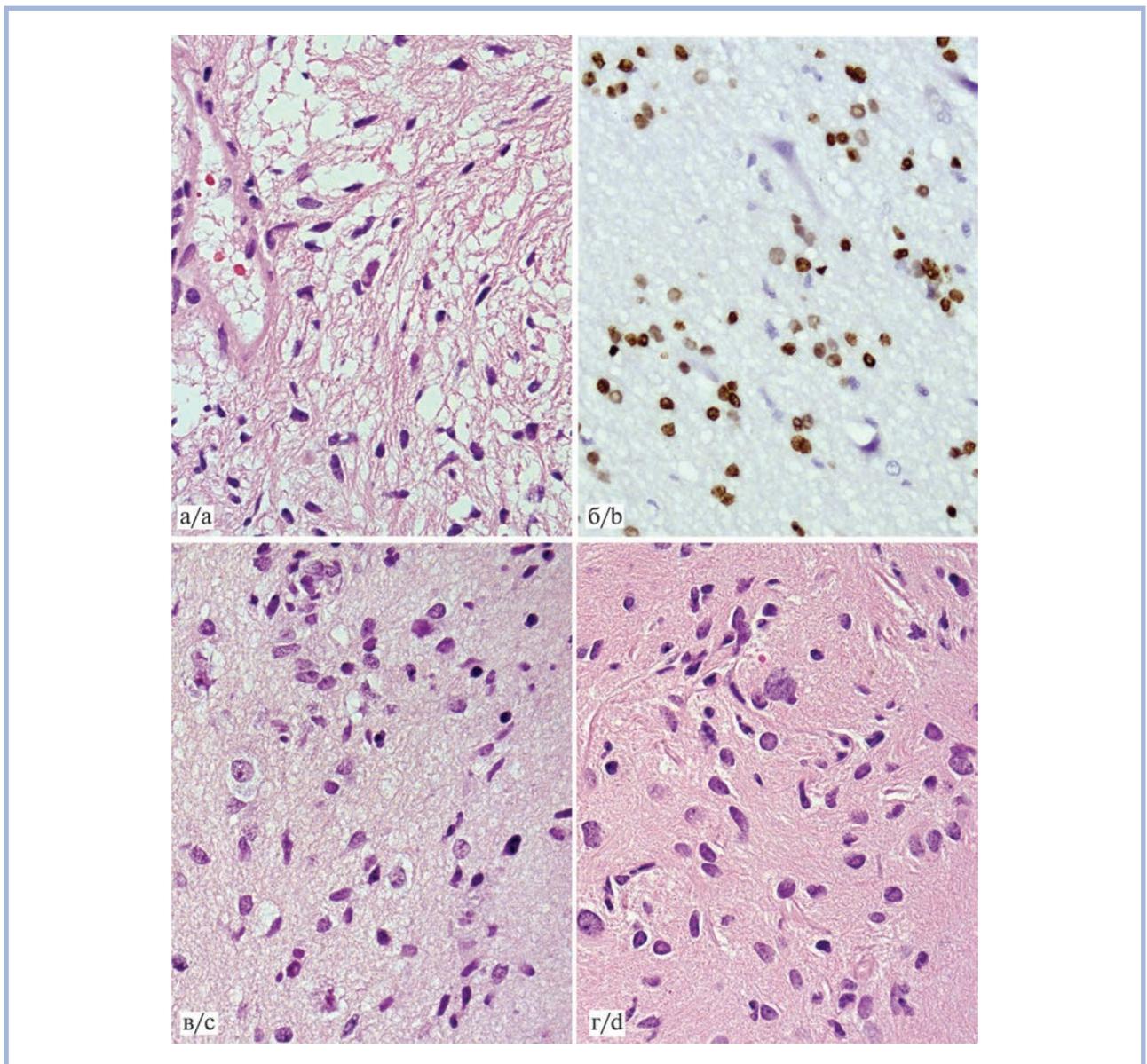


Рис. 2. Опухоль таламуса с альтерацией Н3 К27.

а — пилоцитарная астроцитомы; б — позитивное иммуногистохимическое окрашивание Н3 К27М; в — продолженный рост (1-й рецидив); г — продолженный рост (2-й рецидив) с заметным нарастанием ядерного полиморфизма. Пояснения в тексте.
а, в, г — окраска гематоксилином и эозином; б — иммуногистохимическая реакция; $\times 400$.

Fig. 2. Thalamus tumor with H3 K27M alteration.

а — pilocytic astrocytoma; б — positive immunohistochemical staining of H3 K27M; в — continued growth (first relapse); д — continued growth (second relapse) with a noticeable increase of nuclear polymorphism. Explanations in the text.
а, с, д — H&E, б — immunohistochemical staining; $\times 400$.

цитомы не подвергался сомнению. В текущем (последнем) операционном материале явилась картина свершившейся анапластической опухолевой прогрессии с проявлением особенностей, свойственных глиобластоме, таких как палисадный некроз (рис. 3, а) и высокая митотическая активность с множеством патологических фигур митоза (рис. 3, б). Также обнаружилась экспрессия CD99, специфического маркера анапластических клеток глиобластомы и примитивных нейроэктодермальных опухолей (рис. 3, в), и, наконец, также отчетливая экспрессия H3 K27M, служащая экзистенциальным признаком в определении онкосиндрома

(рис. 3, г). После стабилизации состояния больной был направлен в специализированное учреждение для проведения комбинированной лучевой и химиотерапии.

По результату приведенного описания можно прийти к следующим суждениям. Во-первых, наше единичное наблюдение само по себе недостаточно для решающих обобщений, но может служить поддержкой мнения тех, кто склоняется к широкому толкованию альтерации H3 K27M как вероятного предиктора плохого исхода не только для диффузных, но и всех других глиом, включая пилоцитарную астроцитому. Во-вторых, наш случай демон-

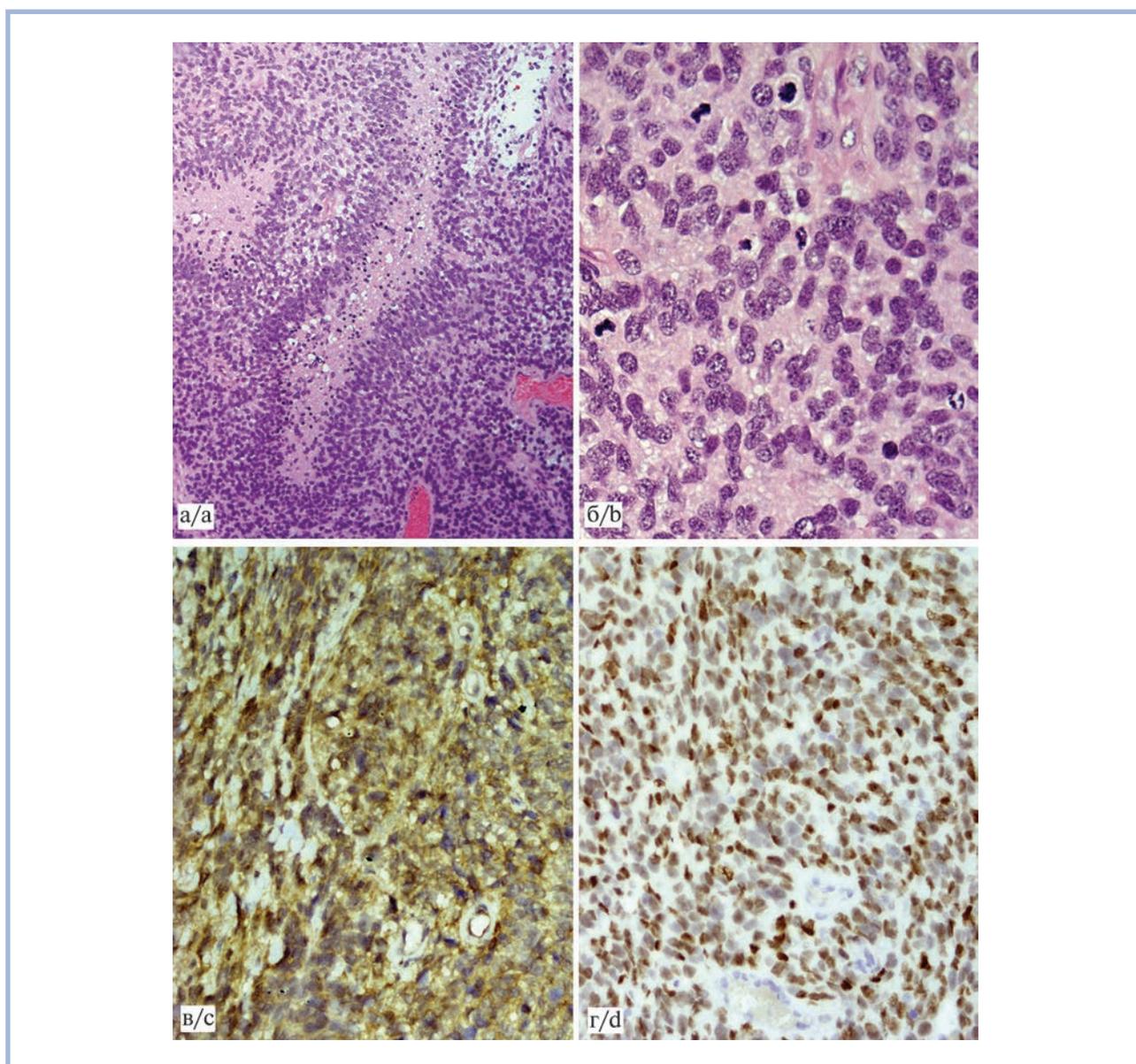


Рис. 3. Опухоль таламуса с альтерацией H3 K27 (продолженный рост, 3-й рецидив).

Анапластическая диффузная глиома демонстрирует: а — гистологические особенности глиобластомы, включая палисадный некроз, $\times 100$; б — высокую митотическую активность с патологическими митозами; $\times 400$; в — позитивное окрашивание CD99, $\times 200$; г — позитивное окрашивание H3 K27M, $\times 200$.

а, б — окраска гематоксилином и эозином; в, г — иммуногистохимическая реакция.

Fig. 3. Thalamus tumor with H3 K27 alteration (continued growth, third relapse).

Anaplastic diffuse glioma demonstrates: a — histological features of glioblastoma, including palisade necrosis, $\times 100$; b — high mitotic activity with pathological mitoses, $\times 400$; c — positive immunohistochemical staining of CD99, $\times 200$; d — positive immunohistochemical staining of H3 K27 M, $\times 200$.

a, b — H&E, c, d — immunohistochemical staining.

стрирует опухолевую прогрессию с анапластической трансформацией относительно доброкачественной солитарной опухоли вида пилоцитарной астроцитомы в высокозлокачественную диффузную глиому с гистологическими особенностями, типичными для анапластической астроцитомы и глиобластомы.

Последний тезис соотносится с первым и находит соответствующую поддержку описаниям подобных случаев в научных источниках [18, 26, 30]. Однако он требует специального обсуждения, поскольку в нем содержится явное

указание на гистогенетическое единство всех астроцитарных опухолей, что вступает в противоречие с продвигаемой ВОЗ их молекулярно-генетической классификацией [12, 28]. Эта классификация предполагает, в частности, принципиальное разделение солитарных и диффузных глиом, которые проявляют групповые различия в предпочтительном спектре соматических мутаций. Здесь все же нельзя не заметить, что эти мутации имеют явно случайную природу, проявляясь в том или ином проценте опухолей одного вида. Наверное, они отражают каким-то образом

опухолевую природу и, в принципе, могут служить терапевтической мишенью, однако вряд ли имеют прямое отношение к этиотропности для этих опухолей, представляя, скорее, вариативные, чем экзистенциальные их особенности. В фундаментальном исследовании группы генетиков [31] показано большое число опухолеспецифических транскриптов, мРНК, общих для широкого спектра опухолей, причем часть из этих транскриптов представляет собой не только реплики с «немых» участков ДНК, но и, по мнению авторов, новые гены, отвечающие требованиям эволюционной новизны и консервативности. Это показывает наличие эпигенетических механизмов онкогенеза, которые могут приобретать значение триггера в его инициальной фазе, взламывая конституционную инерцию генетического аппарата клетки. Если так, то разнообразие

молекулярно-генетических особенностей может оказываться лишь отражением того, что происходит на субстанциональном уровне организации процесса, остающегося скрытым за горизонтом событий. Что поделаешь, но в нашем мире всякая закономерность пробивает себе дорогу сквозь тьму случайностей и даже будучи распознанной как научная истина, она всегда остается относительной. Бесспорно одно: требуется терпеливое накопление научных данных, а опыт на практике определит им должное значение. Вместе с этим, нет основания сомневаться в том, что гистологическая верификация должна по-прежнему оставаться в основе онкологического диагноза.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(12 suppl 2):iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- Улитин А.Ю., Мацко Д.Е., Олюшин В.Е. *Нейроэпителиальные опухоли головного мозга*. СПб.: Синтез Бук; 2014. Ulitin AY, Matsko DE, Olyushin VE. *Neuroepithelial brain tumors*. SPb.: Sintez Buk; 2014. (In Russ.)
- Buczkwicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, Pajovic S, Letourneau L, Dzamba M, Morrison A, Lewis P, Bouffet E, Bartels U, et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet.* 2014;46(5):451-456. <https://doi.org/10.1038/ng.2936>
- Меришавян А.А., Папуша Л.И., Валиахметова Э.Ф., Друй А.Е., Ясько Л.А., Бриллиантова В.В., Артемов А.В., Карачунский А.И. Случай пилоидной астроцитомы ствола головного мозга. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):120-124. Merishavyan AA, Papusha LI, Valiakmetova EF, Drui AE, Yas'ko LA, Brilliantova VV, Artemov AV, Karachunskii AI. A case report of pilocytic astrocytoma of the brainstem. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):120-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4-120-124>
- Dorfer C, Czech T, Gojo J, Hosmann A, Peyrl A, Azizi AA, Kasprian G, Dieckmann K, Filbin MG, Haberler C, et al. Infiltrative gliomas of the thalamus in children: the role of surgery in the era of H3 K27M mutant midline gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(7):2025-2035. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04589-y>
- Caretti V, Bugiani M, Freret M, Schellen P, Jansen M, van Vuurden D, Kaspers G, Fisher PG, Hulleman E, Wesseling P, et al. Subventricular spread of diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):605-607. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1307-x>
- Buczkwicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):573-581. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1319-6>
- Khuong-Quang DA, Buczkwicz P, Rakopoulos P, Liu XY, Fontebasso AM, Bouffet E, Bartels U, Albrecht S, Schwartzentruber J, Letourneau L, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):439-447. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0998-0>
- Castel D, Philippe C, Calmon R, Le Dret L, Truffaux N, Boddaert N, Pagès M, Taylor KR, Saulnier P, Lacroix L, et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol.* 2015;130(6):815-827. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1478-0>
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Mulcahy Levy JM. H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clin Neuropathol.* 2018;37(2018)(2):53-63. <https://doi.org/10.5414/NP301085>
- Lu VM, Alvi MA, McDonald KL, Daniels DJ. Impact of the H3K27M mutation on survival in pediatric high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;23(3):308-316. <https://doi.org/10.3171/2018.9.PEDS18419>
- Hawkins C, Ellison DW, Sturm D. Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO classification of tumours of the central nervous system*. 4th ed., revised. Vol. 1. Lyon: IARC; 2016;57-59.
- Ситовская Д.А., Соколова Т.В., Курносоев И.А., Забродская Ю.М. Диффузная срединная глиома с мутацией H3K27M: обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкопатология*. 2021;4(1-2):49-57. Sitovskaya DA, Sokolova TV, Kurnosov IA, Zabrodskaya YuM. Diffuse midline glioma with H3 K27M mutation: literature review and own observations. *Onkopatologiya = Oncopathology*. 2021;4(1-2):49-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2021-4-1-2-49-57>
- Alzoubi H, Maraqa B, Hasasna N, Giangaspero F, Antonelli M, Gianni F, Arcella A, Al-Hussaini M. Diffuse midline glioma H3 K27M-mutant in adults: a report of six cases and literature review. *Clin Neuropathol.* 2021;40(2):108-117. <https://doi.org/10.5414/NP301331>
- Grimaldi S, Harlay V, Appay R, Bequet C, Petrirena G, Campello C, Barrié M, Autran D, Boissonneau S, Graillon T, et al. Adult H3K27M mutated thalamic glioma patients display a better prognosis than unmutated patients. *J Neurooncol.* 2022;156(3):615-623. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03943-7>
- Gessi M, Capper D, Sahm F, Huang K, von Deimling A, Tippel S, Fleischhack G, Scherbaum D, Alfer J, Juhnke BO, et al. Evidence of H3 K27M mutations in posterior fossa ependymomas. *Acta Neuropathol.* 2016;132(4):635-637. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1608-3>
- Jain SU, Rashoff AQ, Krabbenhoft SD, Hoelper D, Do TJ, Gibson TJ, Lundgren SM, Bondra ER, Deshmukh S, Harutyunyan AS, et al. H3 K27M and EZHIP impede H3K27-methylation spreading

- by inhibiting allosterically stimulated PRC2. *Mol Cell*. 2020;80(4):726-735.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.09.028>
18. Orillac C, Thomas C, Dastagirzada Y, Hidalgo ET, Golfinos JG, Zagzag D, Wisoff JH, Karajannis MA, Snuderl M. Pilocytic astrocytoma and glioneuronal tumor with histone H3 K27M mutation. *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4(1):84. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0361-0>
 19. López G, Oberheim Bush NA, Berger MS, Perry A, Solomon DA. Diffuse non-midline glioma with H3F3A K27M mutation: a prognostic and treatment dilemma. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):38. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0440-x>
 20. Gu Q, Huang Y, Zhang H, Jiang B. Case report: five adult cases of H3K27-altered diffuse midline glioma in the spinal cord. *Front Oncol*. 2021;11:701113. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.701113>
 21. Рыжова М.В., Галстян С.А., Старовойтов Д.В., Снигирева Г.П., Зубова И.В., Голанов А.В., Пронин И.Н., Павлова Г.В., Мерцалова М.П., Белов А.И., Калинин П.Л., Серова Н.К. Внутрикостное метастазирование K27-мутантной глиомы. *Архив патологии*. 2021;83(3):40-44. Ryzhova MV, Galstyan SA, Starovoitov DV, Snigireva GP, Zubova IV, Golanov AV, Pronin IN, Pavlova GV, Mertsalova MP, Belov AI, Kalinin PL, Serova NK. Intraosseous metastasis of K27-mutant glioma. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(3):40-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218303140>
 22. Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, Wiese M, Colditz N, Warmuth-Metz M, Bison B, Claviez A, van Vuurden DG, von Bueren AO, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol*. 2018;20(1):123-131. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox149>
 23. La Rocca G, Sabatino G, Altieri R, Signorelli F, Ricciardi L, Gessi M, Della Pepa GM. Significance of H3K27M mutation in «non-midline» high-grade gliomas of cerebral hemispheres. *World Neurosurg*. 2019;131:174-176. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.024>
 24. Solomon DA, Wood MD, Tihan T, Bollen AW, Gupta N, Phillips JJ, Perry A. Diffuse midline gliomas with histone H3-K27M mutation: a series of 47 cases assessing the spectrum of morphologic variation and associated genetic alterations. *Brain Pathol*. 2016;26(5):569-580. <https://doi.org/10.1111/bpa.12336>
 25. Schreck KC, Ranjan S, Skorupan N, Bettgowda C, Eberhart CG, Ames HM, Holdhoff M. Incidence and clinicopathologic features of H3 K27M mutations in adults with radiographically-determined midline gliomas. *J Neurooncol*. 2019;143(1):87-93. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03134-x>
 26. Зайцева М.А., Ясько Л.А., Папуша Л.И., Друй А.Е. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(4):109-117. Zaitseva MA, Yas'ko LA, Papusha LI, Drui AE. Molecular genetic features of pediatric gliomas. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(4):109-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117>
 27. Михалевская Т.М., Капуза Д.Р., Конопля Н.Е., Быданов О.И., Алейникова О.В. Прогностическое значение суррогатного молекулярного профиля диффузных астроцитом у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(4):69-77. Mikhalevskaya TM, Kapuza DR, Konoplya NE, Bydanov OI, Aleinikova OV. Long-term outcome and surrogate molecular signatures of pediatric patients with diffuse astrocytomas. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021;20(4):69-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-4-69-77>
 28. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
 29. El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, von Bueren AO. High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget*. 2017;8(38):64564-64578. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18478>
 30. Папуша Л.И., Валиахметова Э.Ф., Друй А.Е., Ясько Л.А., Воронин К.А., Зайцева М.А., Сальникова Е.А., Райкина Е.В., Новичкова Г.А., Карачунский А.И. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене BRAF у детей: особенности клинического течения и возможности терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):58-65. Papusha LI, Valiakhmetova EF, Drui AE, Yas'ko LA, Voronin KA, Zaitseva MA, Sal'nikova EA, Raikina EV, Novichkova GA, Karachunskii AI. Low-grade gliomas with the V600E mutation in the BRAF gene in children: clinical features and treatment options. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):58-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65>
 31. Самусик Н.А., Галачьянц Ю.П., Козлов А.П. Анализ эволюционной новизны последовательностей, экспрессирующихся в опухолях. *Экологическая генетика*. 2009;7(2):26-37. Samusik NA, Galach'yants YuP, Kozlov AP. Evolutionary analysis of sequences expressed in tumors. *Ecologic Genetics*. 2009;7(2):26-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/ecogen7226-37>

Поступила 07.06.2022

Received 07.06.2022

Принята в печать 21.09.2022

Accepted 21.09.2022

Значение анализа метилирования ДНК в исследовании и лечении пациентов с менингиомами области краниовертебрального перехода

© В.Н. ШИМАНСКИЙ, М.В. РЫЖОВА, Р.А. СУЛТАНОВ, С.В. ТАНЯШИН, С.А. ГАЛСТЯН, Е.Н. ТЕЛЫШЕВА, В.В. КАРНАУХОВ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В работе представлен опыт применения статуса метилирования ДНК у пациентов с менингиомами области краниовертебрального перехода в условиях нейрохирургической клиники. Описан клинический случай комбинированного лечения пациентки с менингиомой области краниовертебрального перехода и выбор тактики, основанный на результате метилиционного анализа ДНК менингиомы.

Ключевые слова: менингиома, краниовертебральный переход, метилирование ДНК, опухоли основания черепа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шиманский В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3816-847X>

Рыжова М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Султанов Р.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1363-7564>

Таняшин С.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8351-5074>

Галстян С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>

Тельшева Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-8667>

Карнаухов В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2581-8648>

Автор, ответственный за переписку: Султанов Р.А. — e-mail: rsultanov@nsi.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шиманский В.Н., Рыжова М.В., Султанов Р.А., Таняшин С.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н., Карнаухов В.В. Значение анализа метилирования ДНК в исследовании и лечении пациентов с менингиомами области краниовертебрального перехода. *Архив патологии*. 2022;84(6):47–51. <https://doi.org/10.17116/patol20228406147>

The DNA methylation profiling in the study and treatment of patients with meningiomas of the craniovertebral junction

© V.N. SHIMANSKY, M.V. RYZHOVA, R.A. SULTANOV, S.V. TANYASHIN, S.A. GALSTYAN, E.N. TELYSHEVA, V.V. KARNAUKHOV

Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper presents the experience of using DNA methylation status in patients with meningiomas of the craniovertebral junction area in a neurosurgical clinic. A clinical case of combined treatment of a patient with meningioma of the craniovertebral junction and the choice of tactics based on the result of DNA methylation analysis of meningioma are described.

Keywords: meningioma, craniovertebral junction, DNA methylation, skull base tumors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shimansky V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3816-847X>

Ryzhova M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Sultanov R.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1363-7564>

Tanyashin S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8351-5074>

Galstyan S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>

Telysheva E.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0370-8667>

Karnaukhov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2581-8648>

Corresponding author: Sultanov R.A. — e-mail: RSultanov@nsi.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Shimansky VN, Ryzhova MV, Sultanov RA, Tanyashin SV, Galstyan SA, Telysheva EN, Karnaukhov VV. The DNA methylation profiling in the study and treatment of patients with meningiomas of the craniovertebral junction. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):47–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406147>

Менингиомы — доброкачественные, медленно растущие опухоли, образующиеся из клеток паутинной оболочки головного и спинного мозга. Существует два способа лечения этих новообразований: хирургическое удаление и облучение. Развитие нейровизуализации дало возможность контроля за прогрессией опухоли, поэтому динамическое наблюдение за менингиомами играет важную роль в тактике лечения особенно при отсутствии симптомов. В настоящее время вопрос выбора метода лечения менингиомой остается актуальным. Особое место в выборе стратегии лечения занимает менингиомы области краниовертебрального перехода (МОКВП). МОКВП составляют 1,5—3,2% среди всех внутричерепных менингиом и 6—8% среди менингиом задней черепной ямки. Средний возраст пациентов с выявленными МОКВП равен 50,1 года, женщины болеют чаще мужчин в соотношении от 2:1 до 3,6:1 [1, 2]. Эти новообразования расположены рядом с продолговатым и спинным мозгом, позвоночной артерией и каудальной группой черепных нервов (IX—XII), чем и обусловлена сложность их лечения. Хирургическое лечение этих опухолей нередко не устраняет, а наоборот, приводит к стойкому неврологическому дефициту. Лучевое лечение связано с риском отека вещества головного или спинного мозга в результате ранних или отсроченных лучевых реакций, а также развитием гидроцефалии и псевдопрогрессии опухоли.

Применение и внедрение в практику новых методов исследования позволяют определить верную стратегию лечения и спрогнозировать течение заболевания. Одним из современных направлений молекулярного исследования, которое также определяет выбор тактики, является изучение структуры метилирования ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Процесс построен на механизме эпигенетической регуляции и способности клетки сохранять шаблоны генетических модификаций, в результате которого метильная группа (CH₃) добавляется к цитозинным основаниям ДНК [3]. Согласно последним данным литературы [4, 5], при исследовании опухолей ЦНС возможно создание индивидуальных паспортов генотипического набора каждой опухоли, что, в свою очередь, поможет прогнозировать выживаемость и снизить процент летальности пациентов.

Первые сообщения об изучении метилирования ДНК при интракраниальных опухолях относятся к 1977 г., когда К. Zülch и соавт. [6] провели обзор литературы по известным на тот момент способам диагностики и лечения опухолей головного мозга.

В работе F. Sahm и соавт. [5] было изучено 497 менингиом и 309 образцов других опухолей ЦНС. Созданы профили метилирования ДНК по всему геному из всех 497 образцов менингиом. Профилирование метилирования ДНК выделяет 6 различных клинически значимых классов метилирования, связанных с мутационными, цитогенетическими и генными паттернами экспрессии. Авторы предполагают, что классификация по индивидуальным и комбинированным классам метилирования позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском развития рецидива или продолженным ростом при менингиомах Grade I и с низким риском рецидива при менингиомах Grade II.

F. Nassiri и соавт. [7] в ходе ретроспективного мультицентрового изучения 486 пациентов с интракраниальными менингиомами пришли к выводу, что сочетание метилиционного класса ДНК с клиническими факторами приводит к надежной индивидуальной оценке риска рецидива

или продолженного роста опухоли. По мнению авторов, полученные материалы исследования представляют важную прогностическую информацию, которая может быть использована при определении тактики лечения в послеоперационном периоде.

В ходе исследования L. Shen и соавт. показано, что результаты метилиционного анализа ДНК менингиом подтверждают участие большого количества генов в процессах канцерогенеза. В то же время роль каждого конкретного гена, например *TIMP3* (тканевой ингибитор металлопротеиназы 3) и *THBS1* (тромбоспондин 1), остается спорной и нуждается в дополнительных исследованиях, но в любом случае новая система классификации, основанной на метилировании ДНК, позволяет точнее идентифицировать и систематизировать менингиомы [8].

Важную прогностическую информацию несет в себе изучение промотора гена *MGMT* (фермент O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза). Так, метилирование промотора гена *MGMT* регулирует транскрипцию и является предиктором ответа на ДНК-алкилирующий агент темозоломид у пациентов с глиобластомами. Однако данные о метилиционном статусе гена *MGMT* при менингиомах ограничены. В работе I. Panagoropoulos и соавт. была проведена оценка метилирования ДНК промотора гена *MGMT* у 61 пациента с интракраниальными менингиомами, в результате только 2 (3%) опухоли имели частоту метилирования, превышающую пороговое значение [9].

Клиническое наблюдение

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» за 2021 г. было проведено 2 анализа метилирования ДНК менингиом области краниовертебрального перехода.

Пациентка Н., 70 лет, поступила в клинику для планового хирургического лечения с жалобами на пульсирующую головную боль, боль в шейном отделе позвоночника, шаткость походки, онемение левой половины лица, затруднение при глотании. Пациентка также страдает гипертонической болезнью III степени, сахарным диабетом 2-го типа. В неврологическом статусе определялись общемозговые симптомы, головная боль и боль в шее, атаксия, бульбарный синдром и чувствительные нарушения. По данным МРТ головного мозга, выявлена опухоль области краниовертебрального перехода с компрессией ствола головного мозга и вовлечением в стromу опухоли левой позвоночной артерии (рис. 1).

В плановом порядке выполнено оперативное вмешательство — удаление опухоли под нейрофизиологическим мониторингом, пластика твердой мозговой оболочки аутоапоневрозом. В связи с топографическим расположением опухоли и ее широким матриксом, вовлечением в стromу обеих позвоночных артерий, а также возрастом пациентки и наличием сопутствующих заболеваний принято решение ограничиться частичным удалением опухоли. Не был удален фрагмент опухоли вдоль вертебральной артерии в связи с интимным ее сращением с поверхностью менингиомы.

Пациентка вертикализована на первые сутки после операции, в неврологическом статусе отмечается положительная симптоматика в виде регресса болевого синдрома, выписана из стационара на 6-е сутки.

Морфологическое заключение: менинготелиоматозная менингиома, WHO Grade I. Поскольку у 70-летней пациентки произведено частичное удаление менингиомы краниовертебрального перехода, встал вопрос о проведении лучевой терапии. Однако, учитывая отягощенный сомати-

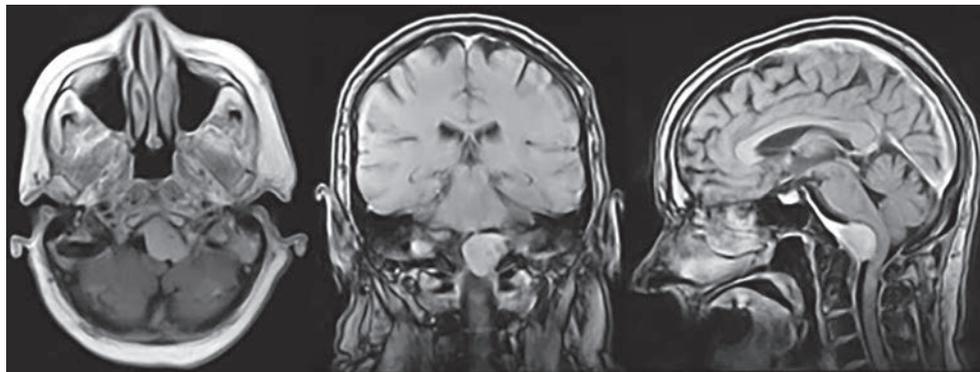


Рис. 1. МРТ головного мозга в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях.

Отмечаются выраженная компрессия ствола головного мозга (3-я степень), вовлечение в строму опухоли левой позвоночной артерии.

Fig. 1. MRI of the brain in axial, frontal, sagittal projections.

There is marked compression of the brain stem (grade 3), involvement in the stroma of the tumor of the left vertebral artery.

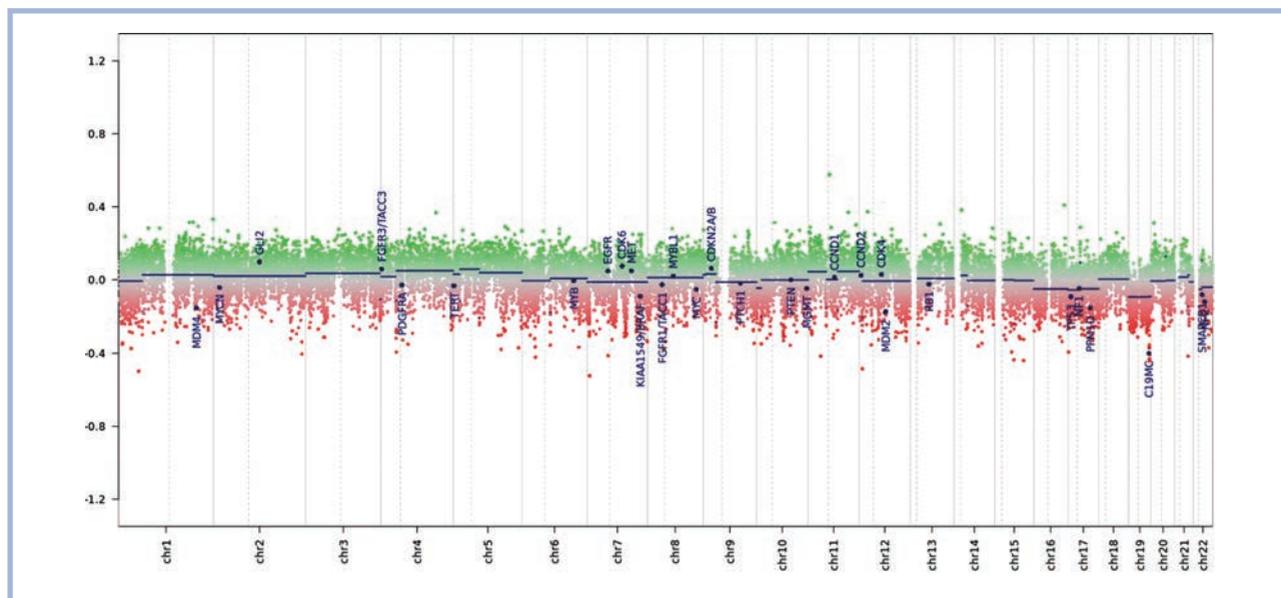


Рис. 2. Сбалансированный профиль метилирования ДНК удаленной части менингиомы области краниовертебрального перехода.

Количественных изменений генов и локусов не выявлено.

Fig. 2. Balanced DNA methylation profile of the removed part of the meningioma of the craniovertebral junction region.

No quantitative changes in genes and loci were detected.

ческий статус и возраст, было решено дополнительно оценить метиляционный класс метилирования ДНК опухоли. На основании полученного профиля метилирования опухоль классифицирована как менингиома. Метилование промотора MGMT не выявлено (рис. 2, 3).

Согласно данным и профилю метилирования ДНК менингиомы, а также промотора MGMT, можно предположить абсолютно доброкачественный характер патологического процесса. Учитывая остаточный объем опухоли, неврологический и соматический статус пациентки, данные морфологического и генетического исследования, принято решение о проведении адьювантного лечения — отсрочен-

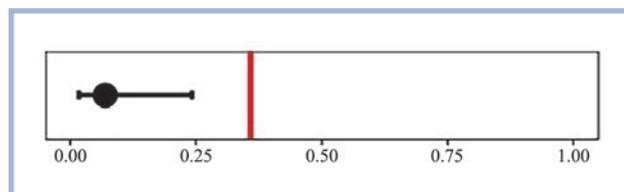


Рис. 3. Метилование промотора MGMT не выявлено.

Уровень отсечки красной линии равен 0,3582.

Fig. 3. Methylation of the MGMT promoter was not detected.

Red line cutoff level = 0.3582

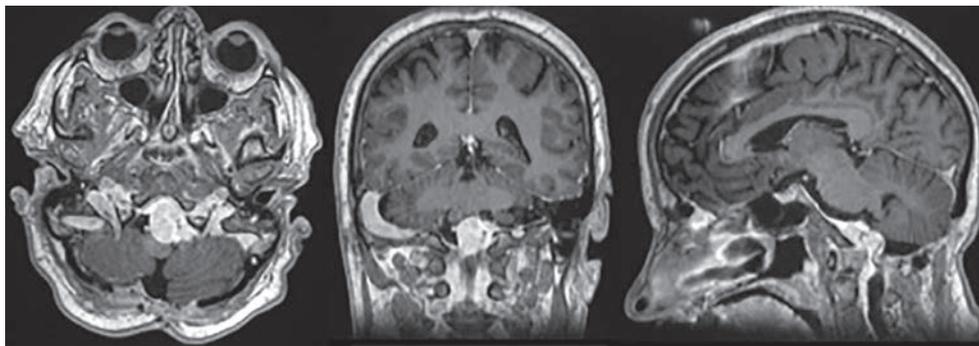


Рис. 4. МРТ головного мозга через 8 мес после хирургического лечения.

Fig. 4. MRI of the brain 8 months after surgical treatment.

ной стереотаксической лучевой терапии для послеоперационного полного восстановления пациентки с отягощенным соматическим статусом.

Через 8 мес после проведенного хирургического лечения данных, подтверждающих прогрессию опухоли, при контрольной МРТ не выявлено. Пациентке был проведен курс стереотаксической конформной радиотерапии в режиме гипофракционирования на МОКВП (объем 7,915 см³), подведено 5 фракций в РОД 5,5 Гр до средней СОД 27,58 Гр. Характер лучевой терапии (общая лучевая нагрузка, тип лучевого лечения) также определялся с учетом результатов метилирования ДНК опухоли. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно, без усугубления неврологической симптоматики.

В ходе катанестического исследования через 13 мес после хирургического лечения и через 5 мес после окончания лучевого лечения выяснено, что состояние пациентки удовлетворительное, прогрессии неврологических симптомов нет, индекс Карновского 90 баллов, признаков прогрессии опухоли нет.

Обсуждение

Основная цель исследования — описание опыта применения результатов анализа при лечении пациентки с достаточно редкой патологией — МОКВП. Исходя только из гистологического типа опухоли, далеко не всегда можно корректно спрогнозировать течение заболевания. Известно, что менингиомы имеют разные варианты биологического поведения, которые не всегда зависят от гистологической структуры: некоторые опухоли характеризуются медленным ростом, в то время как другие склонны к малигнизации и частому рецидивированию. Благодаря изучению профилей метилирования ДНК в современной нейрохи-

рургии появляется возможность получить дополнительные сведения о вероятной прогрессии менингиомы особенно при наличии оставшейся части опухоли после нейрохирургического вмешательства. Несмотря на то что в мировой литературе вопрос оценки метилирования ДНК при менингиомах различных гистологических типов и локализаций освещен достаточно широко, работы по исследованию МОКВП практически не встречаются. Тем не менее изучение профилей метилирования ДНК менингиом основания черепа и, в частности, МОКВП, несомненно, является крайне актуальной проблемой, так как во многих случаях эти новообразования радикально не операбельны. Это может быть обусловлено как тесной связью с жизненно важными нейроваскулярными структурами, такими как ствол головного мозга, спинной мозг и магистральные кровеносные сосуды, так и со значительной плотностью опухоли, вследствие чего радикальное удаление менингиомы указанной локализации становится невозможным.

Заключение

Лечение менингиом основания черепа остается необычайно актуальной проблемой. Среди предложенных в современной литературе алгоритмов лечения роль метилирования ДНК до конца не определена. Метилиционный анализ ДНК при МОКВП в будущем может позволить определить оптимальную тактику лечения этих опухолей, спрогнозировать течение заболевания и вероятность развития рецидива, что, в свою очередь, улучшит показатели выживаемости и качества жизни пациентов с этой тяжелой патологией.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arnautovic KI, Al-Mefty O, Husain M. Ventral foramen magnum meningiomas. *J Neurosurg.* 2000;92(1 suppl):71-80. <https://doi.org/10.3171/spi.2000.92.1.0071>
2. Magill ST, Shahin MN, Lucas CHG, Yen AJ, Lee DS, Raleigh DR, Aghi MK, Theodosopoulos PV, McDermott MW. Surgical outcomes, complications, and management strategies for foramen magnum meningiomas. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2019; 80(1):1-9. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1654702>
3. Adalsteinsson BT, Ferguson-Smith AC. Epigenetic control of the genome—lessons from genomic imprinting. *Genes (Basel).* 2014; 5(3):635-655. <https://doi.org/10.3390/genes5030635>

4. Рыжова М.В., Галстян С.А., Телышева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. *Архив патологии*. 2022;84(3):65-75. Ryzhova MV, Galstyan SA, Telysheva EN. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(3):65-75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228403165>
5. Sahn F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss DE, Capper D, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):682-694. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30155-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30155-9)
6. Zülch KJ, Mennel HD. New aspects of brain tumor research. *J Neurol*. 1977;214(4):241-250. <https://doi.org/10.1007/BF00316569>
7. Nassiri F, Mamatjan Y, Suppiah S, Badhiwala JH, Mansouri S, Karimi S, Saarela O, Poisson L, Gepfner-Tuma I, Schittenhelm J, et al. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol*. 2019;21(7):901-910. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz061>
8. Shen L, Lin D, Cheng L, Tu S, Wu H, Xu W, Pan Y, Wang X, Zhang J, Shao A. Is DNA methylation a ray of sunshine in predicting meningioma prognosis? *Front Oncol*. 2020;10:13-23. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01323>
9. Panagopoulos I, Gorunova L, Leske H, Niehusmann P, Johannesen LE, Staurseth J, Øino N, Meling TR, Heim S, Micci F, et al. Pyrosequencing analysis of MGMT promoter methylation in meningioma. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15(5):379-385. <https://doi.org/10.21873/cgp.20096>

Поступила 20.07.2022

Received 20.07.2022

Принята в печать 21.09.2022

Accepted 21.09.2022

Метастатическое поражение костного мозга при первичной ангиосаркоме селезенки

© В.А. ХОРЖЕВСКИЙ^{1, 2}, Д.А. ЕРМАЧЕНКО¹, С.В. ГАППОВЕВ^{1, 2}, Л.Г. ЛЕВКОВИЧ¹

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлено редкое наблюдение метастатического поражения костного мозга при ангиосаркоме селезенки. Наблюдение вызывает особый интерес в связи с тем, что вторичное поражение костного мозга при ангиосаркоме в подавляющем числе случаев обусловлено первичным ростом опухоли в селезенке. Клинически такие случаи могут напоминать течение заболеваний крови с гематологическими нарушениями и спленомегалией. Пациенты попадают в поле зрения гематолога, окончательный диагноз часто становится неожиданностью для лечащего врача. Обнаружение в трепанобиоптате при морфологическом исследовании роста ангиосаркомы может стать редкой находкой для врача-патологоанатома. В этой связи сообщение представляет интерес для врачей-патологоанатомов и врачей клинических специальностей.

Ключевые слова: ангиосаркома, костный мозг, селезенка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Ермаченко Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6092-9370>

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

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

Автор, ответственный за переписку: Хоржевский В.А. — e-mail: vladpatholog@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хоржевский В.А., Ермаченко Д.А., Гаппоев С.В., Левкович Л.Г. Метастатическое поражение костного мозга при первичной ангиосаркоме селезенки. *Архив патологии*. 2022;84(6):52–55. <https://doi.org/10.17116/patol20228406152>

Metastatic lesion of the bone marrow caused by primary angiosarcoma of the spleen

© V.A. KHORZHEVSKII^{1, 2}, D.A. ERMACHENKO¹, S.V. GAPPPOEV^{1, 2}, L.G. LEVKOVICH¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk State Regional Bureau of Pathology, Krasnoyarsk, Russia

ABSTRACT

The article presents a rare case of bone marrow metastasis of the spleen angiosarcoma. The observation is of particular interest due to the fact that secondary bone marrow damage in angiosarcoma in the vast majority of cases is due by primary tumor growth in the spleen. Clinically, such cases may resemble the course of blood diseases with hematological disorders and splenomegaly. Patients come into the field of view of a hematologist, and the final diagnosis is unexpected to the attending physician. Detection of angiosarcoma growth in a bone marrow trephine biopsy during morphological examination can be a rare finding for a pathologist. In this regard, the presented case is of interest not only for pathologists, but also for doctors of clinical specialties.

Keywords: angiosarcoma, bone marrow, spleen.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

Ermachenko D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6092-9370>

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

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

Corresponding author: Khorzhevskii V.A. — e-mail: vladpatholog@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Khorzhevskii VA, Ermachenko DA, Gappoev SV, Levkovich LG. Metastatic lesion of the bone marrow caused by primary angiosarcoma of the spleen. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):52–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406152>

Поражение костного мозга при ангиосаркоме — крайне редкая находка при исследовании трепанобиоптатов костного мозга. В подавляющем большинстве опубликованных случаев [2—10] метастазы ангиосаркомы в костном мозге были обусловлены первичным опухолевым очагом в селезенке. Ангиосаркома селезенки — очень редко встречающееся новообразование. С момента ее первого описания Теодором Лангхансом в 1879 г. [11] в мировой литературе упомянуто менее 100 подобных опухолей [1, 12]. Большая часть таких сообщений представляет собой наблюдения из практики, описывающие единичные случаи. Установление диагноза первичной ангиосаркомы селезенки после обнаружения метастатических очагов в костном мозге во всех случаях было неожиданным для лечащего врача и морфолога. Это связано с тем, что клинические проявления заболевания сопровождались лабораторными показателями, позволяющими подозревать миелопролиферативное новообразование или лимфому.

Клинический случай

Пациентка Л., 63 года, считала себя больной с ноября 2020 г., когда впервые появились боли в эпигастрии. В феврале 2021 г. было проведено ультразвуковое исследование

брюшной полости и обнаружена спленомегалия (размер селезенки 22,4×12,3 см) с признаками структурных изменений паренхимы селезенки. Проведена МСКТ органов брюшной полости с контрастированием, по данным которой также выявлена выраженная спленомегалия (размер селезенки 25×13,4×7,2 см), паренхима селезенки неоднородной структуры с многочисленными гиподенсивными узлами, асцит. В анализе крови диагностирована гиперхромная макроцитарная анемия, тромбоцитопения. На основании полученных результатов заподозрены лимфома, саркоидоз селезенки. Для определения дальнейшей тактики лечения пациентка была направлена к гематологу для выполнения трепанобиопсии костного мозга. При микроскопическом исследовании трепанобиоптата костного мозга из подвздошной кости обнаружен очаг пролиферации капилляров, выстланных эндотелием с признаками атипии — увеличенными гиперхромными ядрами, местами полиморфными. Этот очаг занимал значительную часть препарата. В остальном объеме костного мозга наблюдались неспецифические реактивные изменения с незначительным омоложением гранулоцитарного ростка. При иммуногистохимическом исследовании атипичным эндотелием неправильно построенных кровеносных сосудов экспрессированы CD31, FLI-1 (рис. 1). Рассеянными

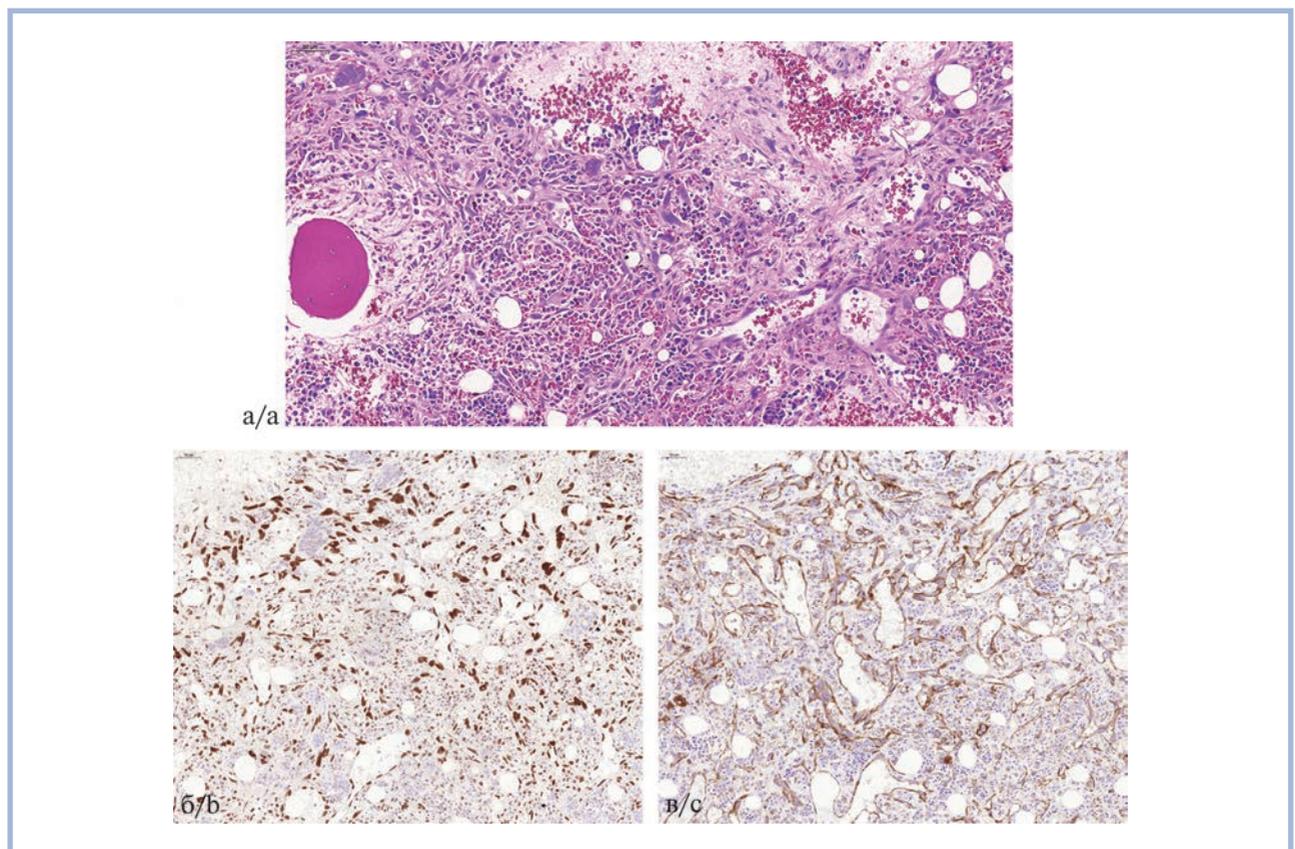


Рис. 1. Трепанобиоптат костного мозга подвздошной кости.

а — очаг опухолевой ткани, образованной анастомозирующими сосудистыми каналами с атипичным эндотелием; б — ядерная экспрессия FLI-1 опухолевыми эндотелиоцитами; в — экспрессия опухолевыми клетками CD31.

а — окраска азур-2-эозином по А.А. Максимова в модификации Ю.А. Криволапова; б, в — иммуногистохимическая реакция; ×200.

Fig. 1. Trephine biopsy of the bone marrow.

а — the focus of tumor tissue formed by anastomosing vascular channels with atypical endothelium; б — nuclear expression FLI-1 by tumor endothelial cells; в — expression of CD31 by tumor cells.

а — azur-2-eosin staining according to A.A. Maksimov, modified by Yu.A. Krivolapov; б, в — immunohistochemical reaction; ×200.

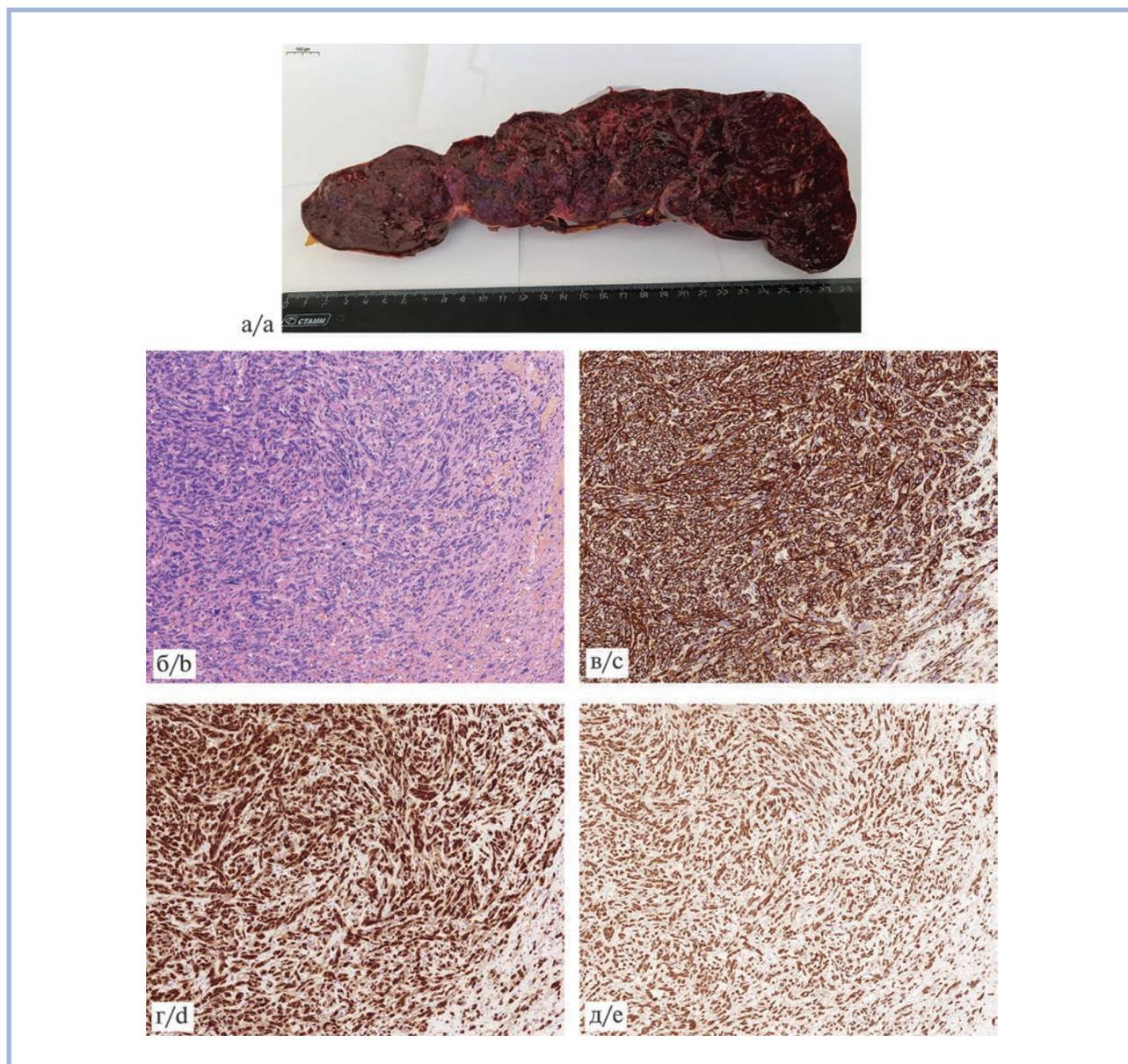


Рис. 2. Ангиосаркома селезенки.

а — селезенка увеличена в размерах, на разрезе имеет узловатое строение с очаговыми кровоизлияниями, пестрого вида; б — ткань образована плотным пролифератом опухолевых кровеносных сосудов с резко атипичными эндотелиоцитами веретеновидной формы; в — опухолевые клетки экспрессируют CD31; г — ядерная экспрессия клетками опухоли FLI-1; д — экспрессия опухолевыми клетками ERG. б — окраска гематоксилином и эозином; в—д — иммуногистохимическая реакция; б—д — $\times 200$.

Fig. 2. Angiosarcoma of the spleen.

а — the spleen is enlarged in size, on the section it has a nodular structure with focal hemorrhages, a variegated appearance; б — the tumor tissue is formed by a dense proliferation of tumor channels with significantly atypical spindle-shaped endotheliocytes; в — expression of CD31 by the tumor cells; д — nuclear expression of FLI-1 by the tumor cells; е — expression of ERG by tumor cells. б — H&E; c-e — immunohistochemical reaction; б—е — $\times 200$.

В-лимфоцитами экспрессирован CD20, Т-лимфоцитами — CD3, мегакариоцитами — CD61.

На основании гистологического исследования с учетом результатов иммуногистохимических реакций постановлен диагноз: «поражения костного мозга ангиосаркомой». Принимая во внимание редкость первичного поражения костного мозга ангиосаркомой и наличие у пациентки спленомегалии, рекомендовано исключить первичный опухолевый процесс в селезенке. В мае 2021 г. пациентке произведена

спленэктомия. При макроскопическом исследовании: селезенка увеличена в размерах ($29 \times 16 \times 9$ см). На разрезе полнокровна, рисунок пестрый, с чередованием бордовых и серо-красных участков (рис. 2, а). При микроскопическом исследовании архитектура строения селезенки totally стёрта за счет диффузного роста опухолевой ткани, образованной сосудистыми каналами (рис. 2, б). Сосудистые структуры выстланы крайне атипичными эндотелиоцитами, встречались зоны диффузного роста опухолевых клеток с эпителиоидной

морфологией и выраженными проявлениями цитологической атипии вплоть до анаплазии. Опухолевые клетки содержат большое количество патологических митозов. В опухолевой ткани встречаются очаги некроза и кровоизлияния. Лимфоидная ткань сохранилась в виде небольших скоплений лимфоцитов предшествовавших фолликулов. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют ERG, CD31, FLI-1 (рис. 2, в—д), Ki-67 (не менее 80% клеток) и не экспрессируют CD61, HHV8, PCK.

На основании выполненных исследований костного мозга и ткани селезенки пациентке был поставлен окончательный диагноз первичной ангиосаркомы селезенки с метастазами в костном мозге. К настоящему моменту пациентка находится на амбулаторном этапе лечения.

Обсуждение

Ангиосаркома селезенки — редкое злокачественное новообразование сосудистого генеза. Большинство случаев описано у пациентов среднего возраста (55—65 лет) [12, 13]. Прогноз для пациентов с ангиосаркомой селезенки крайне неблагоприятный, смерть наступает в течение года после установления диагноза в 55% случаев. Долговременная выживаемость описана только у пациентов, не имеющих метастазов [13]. Этиология опухоли не установлена. Высказывается возможная аналогия канцерогенеза с печеночной ангиосаркомой, возникающей при воздействии мышьяка, поливинилхлорида, диоксида тория или химиотерапии [14].

Клинические проявления ангиосаркомы разнообразны: более чем в 50% случаев наблюдаются боль в эпигастральной области слева, снижение массы тела, различные формы анемии, тромбоцитопении или панцитопении в результате вытеснения кроветворной ткани из костного мозга метастатическими очагами [13]. Описанные клинико-лабораторные изменения зачастую становятся основанием предполагать у таких пациентов заболевания крови с развитием спленомегалии. Наиболее распространенная локализация метастатических очагов — это печень, легкие, лимфатические узлы и кости. Намного реже вовлекаются головной мозг, мягкие ткани, надпочечники и костный мозг [12]. Подавляющее большинство сообщений о метастатическом поражении костного мозга при ангиосаркоме связано с первичным очагом в селезенке.

В отечественной литературе отсутствует описание случаев метастатического поражения костного мозга при ангиосаркоме селезенки. В связи с этим продемонстрированное наблюдение представляет интерес для врачей-патологоанатомов, исследующих трепанобиоптаты костного мозга, часто специализирующихся на патологии системы крови и редко сталкивающихся с обсуждаемой патологией. Описание может быть полезно врачам-клиницистам для формирования направлений онкологического поиска при обнаружении роста ангиосаркомы в костном мозге.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dubova EA, Lishchuk SV, Pavlov KA, Katunina OR, Borbat AM, Miromanova EA. Primary angiosarcoma of the spleen. *Архив патологии*. 2019;81(6):78-81. Dubova EA, Lishchuk SV, Pavlov KA, Katunina OR, Borbat AM, Miromanova EA. Pervichnaya angiosarkoma selezenki. *Архив патологии*. 2019;81(6):78-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20198106178>
- Wang C, Rabah R, Blackstein M, Riddell RH. Bone marrow metastasis of angiosarcoma. *Pathol Res Pract*. 2004;200(7-8):551-555. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2004.05.003>
- Noack F, Balleisen L, Valent P, Horny HP. Angiosarcoma of bone marrow with unusual expression of chymase: diagnosis in a trephine biopsy specimen. *J Clin Pathol*. 2007;60(10):1183. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.045427>
- Anoun S, Marouane S, Quessar A, Benchekroun S. Primary splenic angiosarcoma revealed by bone marrow metastasis. *Turk J Haematol*. 2014;31(4):408-410. <https://doi.org/10.4274/tjh.2013.0049>
- Sharma S, Sachdeva MUS, Rastogi P, Prabhakar N. Bone marrow metastasis in a suspected case of angiosarcoma unravelled by immunohistochemistry. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022;38(2):432-433. <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01501-1>
- Xie W, Lin P, Konoplev S. An unexpected diagnosis: angiosarcoma with bone marrow involvement mimicking a myeloproliferative neoplasm. *Br J Haematol*. 2019;184(4):495. <https://doi.org/10.1111/bjh.15589>
- Pathan M, Ben-Ezra J, Riley R. A rare case of bone marrow metastasis of a splenic angiosarcoma. *Internet J Endovasc Med*. 2008;1(2).
- Vaiphei K, Singh V, Varma S. Splenic angiosarcoma presenting with jaundice, ascites and bone marrow fibrosis. *Sarcoma*. 2003;7(3-4):183-184.
- Datta J, Toro TZ, Keedy VL, Merchant NB. Synchronous bone marrow metastasis from primary splenic angiosarcoma. *Am Surg*. 2010;76(9):160-162.
- Takahashi H, Hara T, Suzuki H, Hashimoto R, Minami M. FDG-PET/CT demonstrates splenic angiosarcoma bone marrow metastasis. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1):20-23. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002717>
- Langhans T. Pulsierende cavernöse Geschwulst der Milz mit metastatischen Knoten in der Leber. Tödlicher Verlauf binnen 5 Monaten. *Archiv f pathol Anat*. 1879;75:273-291. <https://doi.org/10.1007/BF02134657>
- Kutok JL, Fletcher CD. Splenic vascular tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2003;20(2):128-139. [https://doi.org/10.1016/s0740-2570\(03\)00011-x](https://doi.org/10.1016/s0740-2570(03)00011-x)
- Falk S, Krishnan J, Meis JM. Primary angiosarcoma of the spleen. A clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(10):959-970. <https://doi.org/10.1097/0000478-199310000-00001>
- Winde G, Sprakel B, Bosse A, Reers B, Wendt M. Rupture of the spleen caused by primary angiosarcoma. Case report. *Eur J Surg*. 1991;157(3):215-217.

Поступила 25.07.2022

Received 25.07.2022

Принята в печать 21.09.2022

Accepted 21.09.2022

Первичная хориокарцинома печени у мужчины 36 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы

© М.В. МНИХОВИЧ¹, Ц.Р. ОВАКИМЯН², А.В. РОМАНОВ¹, Т.В. БЕЗУГЛОВА¹, С.В. СНЕГУР³,
Ю.Г. ПАВЛОВА³, А.Ю. КОКОРЕВА²

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

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

³ГБУ РО «Областная клиническая больница», Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлено клиническое наблюдение первичной хориокарциномы печени у мужчины 36 лет. Пациент поступил в стационар с признаками стремительно развивающейся полиорганной недостаточности, в связи с чем диагноз был верифицирован при патолого-анатомическом вскрытии по данным гистологического и иммуногистохимического исследований. Критерии диагностики и методы лечения этого заболевания недостаточно разработаны в связи с его редкостью. На сегодняшний день в международной литературе описано 11 клинических наблюдений первичной хориокарциномы печени у мужчин. В статье представлен обзор литературы, а также описаны все опубликованные клинические наблюдения заболевания.

Ключевые слова: хориокарцинома, печень, экстрагенитальная хориокарцинома, трофобластическая опухоль.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мнихович М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

Овакимян Ц.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-2230-6188>

Романов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>

Безуглова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>

Снегур С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>

Павлова Ю.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>

Кокорева А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7295-9099>

Автор, ответственный за переписку: Романов А.В. — e-mail: dr.altruisstt@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мнихович М.В., Овакимян Ц.Р., Романов А.В., Безуглова Т.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Кокорева А.Ю. Первичная хориокарцинома печени у мужчины 36 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Архив патологии*. 2022;84(6):56–60. <https://doi.org/10.17116/patol20228406156>

Primary choriocarcinoma of the liver in a 36-year-old male patient. A case report and literature review

© M.V. MNIKHOVICH¹, T.R. OVAKIMIAN², A.V. ROMANOV¹, T.V. BEZUGLOVA¹, S.V. SNEGUR³, YU.G. PAVLOVA³,
A.Yu. KOKOREVA²

¹AvtSyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russia

ABSTRACT

The article presents a case of primary liver choriocarcinoma in a 36-year-old man. The patient was admitted to the hospital with signs of rapidly developing multiple organ failure, in connection with which the diagnosis was verified at autopsy according to histological and immunohistochemical studies. Diagnostic criteria and treatment options for this disease are insufficiently developed due to its rarity. To date, 11 clinical cases of primary choriocarcinoma of the liver in males have been described in the international literature. The article presents a review of the literature, as well as describes all published clinical observations of the disease.

Keywords: choriocarcinoma, liver, extragenital choriocarcinoma, trophoblastic tumor.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Mnikhovich M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

Ovakimian T.R. — <https://orcid.org/0000-0002-2230-6188>

Romanov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>

Bezuglova T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>

Snegur S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-0109>

Pavlova Yu.G. — <https://orcid.org/0000-0003-1977-3620>

Kokoreva A. Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7295-9099>

Corresponding author: Romanov A.V. — e-mail: dr.altruistt@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Mnikhovich MV, Ovakimian TR, Romanov AV, Bezuglova TV, Snegur SV, Pavlova YuG, Kokoreva AYU. Primary choriocarcinoma of the liver in a 36-year-old male patient. A case report and literature review. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):56–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406156>

Хориокарцинома — злокачественная герминогенная опухоль, состоящая из клеток трофобласта. Наиболее часто данная опухоль возникает у женщин и ассоциирована с беременностью, во время как среди мужчин хориокарцинома составляет менее 5% всех герминогенных опухолей [1]. У мужчин хориокарцинома развивается преимущественно в гонадах, но также может встречаться и в других органах. На сегодняшний день в литературе описано 11 случаев первичной хориокарциномы печени у мужчин. В данной статье представлен клинический случай первичной хориокарциномы печени у пациента 36 лет, подтвержденный данными гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований.

Пациент, 36 лет, поступил в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина Москвы с жалобами на тошноту, рвоту, черный стул. За 3 нед до настоящей госпитализации находился на лечении в хирургическом отделении по поводу желудочно-кишечного кровотечения. По данным эзофагогастродуоденоскопии выявлены множественные эрозивные изменения слизистой оболочки желудка, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были обнаружены билобарные, предположительно метастатические, очаги в печени. На фоне консервативного лечения состояние улучшилось, в связи с чем пациент был выписан под наблюдение онколога по месту жительства. В течение недели после выписки пациента беспокоила нарастающая слабость, в связи с учащением рвоты и появлением черного стула вызвал бригаду скорой медицинской помощи. В крайне тяжелом состоянии госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилась инфузионная, гемостатическая, антибактериальная терапия. В течение первых суток развилась острая полиорганная недостаточность, пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. У пациента зарегистрирована остановка сердечной деятельности, проведены реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована биологическая смерть.

По данным патолого-анатомического вскрытия в печени обнаружены множественные узлы красно-розового цвета диаметром 2,0–7,5 см, губчатой консистенции с множественными кровоизлияниями, окруженные тонкой псевдокапсулой (рис. 1). В паренхиме легких определяются множественные плотные субплевральные красновато-серые очаги диаметром 1,0–2,5 см с экхимозами. В брыжейке тонкой кишки — красновато-бурый узел без четких границ размером 17×15×8 см, на разрезе розоватого, серо-желтого и грязно-красного цвета с полостями распада (рис. 2).

При микроскопическом исследовании опухоли печени обнаружены множественные зоны кровоизлияний и некроза, а также гигантские многоядерные клетки с гиперхромными ядрами — клетки синцитиотрофобласта, между которыми расположены клетки цитотрофобласта округлой

формы со светлой цитоплазмой (рис. 3). Предварительное заключение гистологического исследования — первичная хориокарцинома печени.

Проведено ИГХ-исследование ткани опухоли печени с антителами к бета-субъединице хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ), к глипикану — положительная экспрессия (рис. 4, 5). По результатам ИГХ-исследования ткани опухоли брыжейки тонкой кишки выявлены экспрессия β-ХГЧ, отсутствие экспрессии CD56, CD99, S-100, NSE, CD57, SMA, MelanA, слабopоложительная фокальная экспрессия CD34, а также экспрессия виментина и десмина преимущественно по периферии опухоли. В ткани яичек



Рис. 1. Множественные опухолевые узлы в печени.

Fig. 1. Multiple tumor nodules in the liver.



Рис. 2. Опухолевый узел в брыжейке тонкой кишки.

Fig. 2. The tumor nodule in the intestinal mesentery.

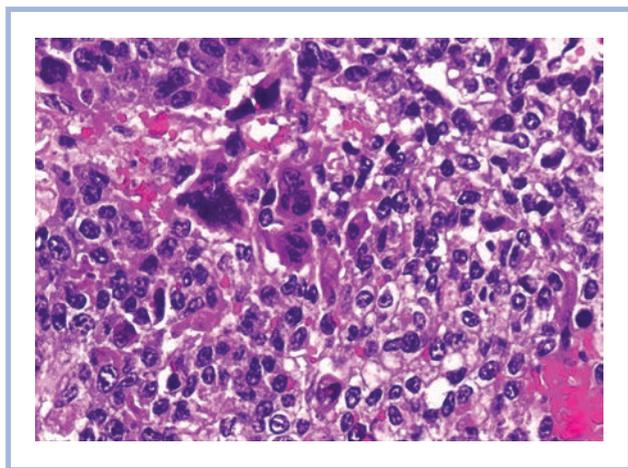


Рис. 3. Микроскопическая картина хориокарциномы печени.

Бифазная опухоль состоит из атипичных клеток цитотрофобласта и гигантских атипичных клеток синцитиотрофобласта. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 3. Histological features of liver choriocarcinoma.

Biphasic tumor consists of atypical cytotrophoblast cells and giant atypical syncytiotrophoblast cells. H&E, $\times 400$.

патологических изменений на макроскопическом и микроскопическом уровне не обнаружено.

На основании данных патолого-анатомического вскрытия, гистологического исследования органов, а также ИГХ-исследования образцов опухоли и метастазов поставлен патолого-анатомический диагноз: «первичная хориокарцинома печени с метастазами в брыжейке тонкой кишки и в легких. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Тромбоз сегментарных ветвей легочной артерии слева. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение средней степени тяжести. Дистрофия внутренних органов. Отек легких. Отек головного мозга».

Экстрагенитальная хориокарцинома встречается крайне редко и в большинстве случаев представляет собой метастаз первичной опухоли, локализованной в гонадах. Впервые экстрагенитальная хориокарцинома была описана С. Davidson в 1905 г. [2]. Существует три теории патогенеза экстрагенитальной хориокарциномы: 1) развитие опухоли из первичных половых клеток, аномально мигрировавших в процессе эмбриогенеза; 2) теория *burned out tumor*, согласно которой экстрагенитальная опухоль представляет собой метастаз спонтанно регрессировавшей опухоли яичка; 3) дифференцировка в хориокарциному клеток не-трофобластической опухоли. Наиболее часто первичная экстрагенитальная хориокарцинома развивается в так называемых срединных структурах, таких как средостение, забрюшинное пространство и головной мозг, и очень редко встречается в паренхиматозных органах. На сегодняшний день в литературе описано 11 случаев первичной хориокарциномы печени у мужчин. В **таблице** представлена краткая информация по всем опубликованным случаям, включая вышеописанное клиническое наблюдение.

Экстрагенитальная хориокарцинома характеризуется высокой агрессивностью и склонностью к раннему, преимущественно гематогенному метастазированию. Средняя выживаемость пациентов составляет 186, 13 и 4 мес в возрастных группах 0–19, 20–49 и старше

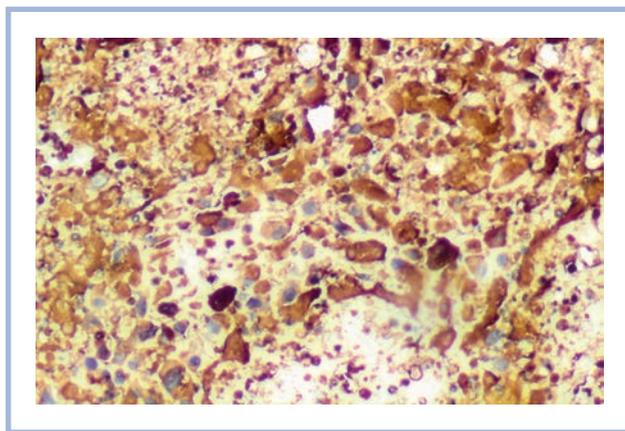


Рис. 4. Экспрессия β -ХГЧ в атипичных клетках цитотрофобласта и синцитиотрофобласта.

Иммуногистохимическая реакция, $\times 400$.

Fig. 4. Expression of β -hCG in atypical cytotrophoblast and syncytiotrophoblast cells.

Immunohistochemical reaction, $\times 400$.

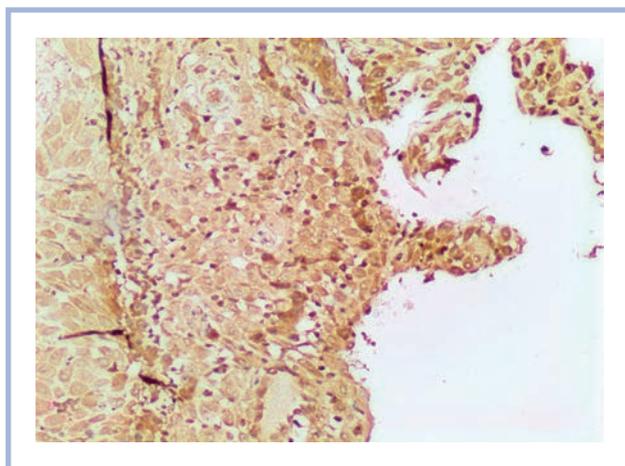


Рис. 5. Экспрессия глипикана в хориокарциноме печени.

Иммуногистохимическая реакция, $\times 200$.

Fig. 5. Positive for glypican cells of hepatic choriocarcinoma.

Immunohistochemical reaction, $\times 200$.

50 лет соответственно [10]. Средняя выживаемость при первичной хориокарциноме печени у мужчин составляет 5 мес.

Гистологически хориокарцинома печени представлена двумя популяциями клеток: мелкими округлыми одноядерными (цитотрофобласт), а также гигантскими многоядерными (синцитиотрофобласт). Характерным признаком является наличие обширных зон кровоизлияний и некроза. При ИГХ-исследовании клетки хориокарциномы печени экспрессируют β -ХГЧ (преимущественно клетки синцитиотрофобласта), цитокератин и не экспрессируют альфа-фетопротеин, что можно использовать при дифференциальной диагностике хориокарциномы печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Клинические проявления хориокарциномы печени неспецифичны. Наиболее часто описываются такие симптомы, как длительная лихорадка, анорексия, увеличение живота, боль в правом подреберье. В некоторых случаях

Наблюдения первичной хориокарциномы печени у мужчин

Observations of primary choriocarcinoma of the liver in males

№	Авторы	Год	Возраст пациента, лет	Локализация опухоли	Диагностика	ИГХ-исследование	Уровень β -ХГЧ в сыворотке крови	Лечение	Выживаемость
1.	J. Fernández Alonso, C. Saez, P. Perez и соавт. [3]	1992	62	Печень, легкие, почки, средостение, лимфатические узлы, головной мозг	Аутопсия	β -hCG (+), AFP (–)	41 500 МЕ/мл	Химиотерапия	12 мес
2.	M. Arai, K. Oka, T. Nihei и соавт. [4]	2001	65	Печень	»	β -hCG (+), AFP (–), CEA (–)	820 нг/мл	»	1,5 мес
3.	H. Shi, D. Cao, L. Wei и соавт. [5]	2010	39	»	Биопсия	CK(+), β -hCG (+), HPL (+), Ki-67 75%, CEA (–), AFP (–), Hep Par 1 (–), CD117 (–), CD30 (–), OCT-4 (–), PLAP (–)	Среднее значение 5 300 МЕ/мл	Резекция + химиотерапия	6 мес
4.	Авторы те же		45	Печень, легкие, головной мозг	Аутопсия			Химиотерапия	2 мес
5.	Там же		48	Печень, надпочечники	»			»	3 мес
6.	»		36	Печень, легкие	»			»	5 мес
7.	»		40	Печень	Биопсия			Резекция + химиотерапия	8 мес
8.	G.D. Bakhshi, A.D. Borisa, A.H. Bhandarwar и соавт. [6]	2012	40	»	»	β -hCG (+), CK (–), EMA (–), CD30 (–), AFP (–), CD31 (–), CD34 (–)	Повышен	Резекция	10 дней
9.	R. Sekine, M. Nyodo, M. Kojima и соавт. [7]	2012	49	Печень, лимфатические узлы, надпочечник, брюшина, почка, селезенка	Аутопсия	β -hCG (+)	53 000 МЕ/мл	Не проводилось	2 мес
10.	Y. Ahn, J.H. Kim, C.S. Park и соавт. [8]	2015	54	Печень	Биопсия	β -hCG (+), CK19 (+), CK7 (+), MOC-31 (+), hepatocyte (–), glypican 3 (+), CD31 (+), AFP (–)	54 075 МЕ/мл	Резекция + химиотерапия	18 мес
11.	A. Kohler, T. Welsch, A.K. Sturm и соавт. [9]	2016	64	Печень, лимфатические узлы, легкие	»	β -hCG (+), inhibin (+), EMA (+), Pan-CK (+)	Более 5 000 МЕ/мл (после операции)	То же	5 мес
12.	Собственное наблюдение	2022	36	Печень, легкие, брыжейка тонкой кишки	Аутопсия	β -hCG (+), glypican (+)	Не измерялся	Не проводилось	1 мес

Примечание. β -hCG — бета-субъединица хорионического гонадотропина человека, AFP — альфа-фетопротеин, CEA — раковый эмбриональный антиген, CK — кератин, HPL — плацентарный лактоген человека, PLAP — плацентарная щелочная фосфатаза, EMA — эпителиальный мембранный антиген.

заболевание манифестирует спонтанным внутрибрюшным кровотечением из опухоли [6, 9] или симптомами отдаленного метастазирования [5]. В приведенном клиническом наблюдении пациент поступил в стационар в крайне тяжелом состоянии вследствие раковой интоксикации, развившейся на фоне IV стадии опухолевого процесса.

Единые критерии диагностики первичной экстрагенитальной хориокарциномы печени не разработаны в связи с редкостью заболевания, однако, по данным разных авторов, диагноз истинной экстрагенитальной хо-

риокарциномы правомочен при высоком уровне β -ХГЧ в сыворотке крови (повышен в 96,4% случаев у мужчин с хориокарциномой [11]), при гистологической и ИГХ-верификации опухоли и обязательном исключении первичной опухоли в яичках. Важно отметить, что герминогенные опухоли яичка на момент образования метастазов могут уменьшаться в размерах, а также поддаваться спонтанной регрессии, поэтому обнаружение рубца в ткани яичка исключает диагноз истинной экстрагенитальной хориокарциномы [12].

Дифференциальную диагностику хориокарциномы печени важно проводить с гепатоцеллюлярной карциномой, холангиокарциномой и метастазами опухоли внепеченочной локализации. Решающую роль при дифференциальном диагнозе играет ИГХ-исследование с определением экспрессии β -ХГЧ, плацентарного лактогена, PLAP, Her Par1 и других маркеров, однако ни один из этих маркеров не является полностью специфичным, например, некоторые карциномы могут продуцировать β -ХГЧ, поэтому данные иммуногистохимии необходимо оценивать в совокупности с морфологической картиной [5].

На сегодняшний день не существует единой стратегии лечения первичной хориокарциномы печени. В описанных клинических наблюдениях использовались различные режимы химиотерапии, хирургическое лечение или их сочетание.

В нашем клиническом наблюдении окончательный диагноз был установлен посмертно в связи со стремительно развившейся полиорганной недостаточностью, из-за чего дообследование и лечение пациента в адекватном объеме стали невозможными. Основными критериями постанов-

ки диагноза первичной хориокарциномы печени являлись данные гистологического и ИГХ-исследований при аутопсии. Уровень β -ХГЧ и других онкомаркеров в сыворотке крови не измерялся. В приведенном случае дифференциальная диагностика проводилась с ангиосаркомой печени, которая по результатам ИГХ-исследования была исключена. Отсутствие патологических изменений в ткани гонад также позволяло исключить метастатическое поражение печени.

Первичная хориокарцинома печени — очень редко встречающаяся среди мужчин злокачественная опухоль. Своевременная диагностика этого заболевания крайне важна в связи с высокой агрессивностью и склонностью опухоли к раннему метастазированию, поэтому всем мужчинам среднего возраста с подозрением на новообразование печени наряду с другими опухолевыми маркерами необходимо исследовать уровень β -ХГЧ в сыворотке крови, что косвенно может подтвердить диагноз.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schmoll HJ. Extragenital germ cell tumors. *Ann Oncol.* 2002; 13(suppl 4):265-272. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf669>
- Davidson C. Chorionepithelion und Magenkrebs, eine Seltene Verschmelzung zweierbösartiger Geschwulste. *Carite Ann.* 1905;29: 426-437.
- Fernández Alonso J, Saez C, Perez P, Montaña A, Japon MA. Primary pure choriocarcinoma of the liver. *Pathol Res Pract.* 1992; 188(3):375-377; discussion 378-379. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)81224-0](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)81224-0)
- Arai M, Oka K, Nihei T, Hirota K, Kawano H, Kawasaki T, Hako-zaki H. Primary hepatic choriocarcinoma — a case report. *Hepato-gastroenterology.* 2001;48(38):424-426.
- Shi H, Cao D, Wei L, Sun L, Guo A. Primary choriocarcinoma of the liver: a clinicopathological study of five cases in males. *Virchows Arch.* 2010;456(1):65-70. <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0864-1>
- Bakhshi GD, Borisa AD, Bhanadarwar AH, Tayade MB, Yadav RB, Jadhav YR. Primary hepatic choriocarcinoma: a rare cause of spontaneous haemoperitoneum in an adult. *Clin Pract.* 2012;2(3):e73. <https://doi.org/10.4081/cp.2012.e73>
- Sekine R, Hyodo M, Kojima M, Meguro Y, Suzuki A, Yokoyama T, Lefor AT, Hirota N. Primary hepatic choriocarcinoma in a 49-year-old man: report of a case. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9485-9489. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9485>
- Ahn Y, Kim JH, Park CS, Kim TE, Hwang S, Lee SG. Multidisciplinary approach for treatment of primary hepatic choriocarcinoma in adult male patient. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018;22(2):164. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2018.22.2.164>
- Kohler A, Welsch T, Sturm AK, Baretton GB, Reissfelder C, Weitz J, Riediger C. Primary choriocarcinoma of the liver: a rare, but important differential diagnosis of liver lesions. *J Surg Case Rep.* 2018;2018(4):rjy068. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjy068>
- Qiu J, Jia S, Li G. Incidence and prognosis factors of extragenital choriocarcinoma in males: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4565-4573. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S175948>
- Yokoi K, Tanaka N, Furukawa K, Ishikawa N, Seya T, Horiba K, Kanazawa Y, Yamada T, Ohaki Y, Tajiri T. Male choriocarcinoma with metastasis to the jejunum: a case report and review of the literature. *J Nippon Med Sch.* 2008;75(2):116-121. <https://doi.org/10.1272/jnms.75.116>
- Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(7): 858-865. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000209831.24230.56>

Поступила 06.07.2022

Received 06.07.2022

Принята в печать 21.09.2022

Accepted 21.09.2022

Болезнь Лафору с летальным исходом

© Н.В. КРАХМАЛЬ^{1,2}, Д.В. ВАСИЛЬЧЕНКО^{1,2}, С.В. ВТОРУШИН^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия;

²НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Болезнь Лафору представляет собой редкую наследственную патологию нервной системы (группа прогрессирующих миоклонических эпилепсий), особым морфологическим признаком которой является наличие в тканях головного мозга, сердечной мышцы, печени, эпителии протоков потовых желез специфических аномальных структур — полиглюкозано-вых телец (тельца Лафору). В статье рассмотрены клинические данные течения болезни Лафору у 18-летней пациентки с летальным исходом и результаты патолого-анатомического исследования. Диагноз заболевания подтвержден данными генетического анализа — наличием гомозиготной мутации во 2-м экзоне гена *EPM2A* — лафорина (chr6:146007412G>A, rs137852915). При анализе источников литературы мы не нашли описания наблюдений болезни Лафору с летальным исходом с представлением данных макроскопического исследования при аутопсии, а также результатов патогистологической оценки измененных тканей внутренних органов с наличием специфических для указанной патологии морфологических проявлений (тельца Лафору в веществе головного мозга, сердце, эпителии потовых желез).

Ключевые слова: болезнь Лафору, мутация гена *EPM2A* (лафорина), полиглюкозано-вые тельца, морфология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Крахмаль Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

Васильченко Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9780-0770>

Вторушин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

Автор, ответственный за переписку: Крахмаль Н.В. — e-mail: krakhmal@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Крахмаль Н.В., Васильченко Д.В., Вторушин С.В. Болезнь Лафору с летальным исходом. *Архив патологии*. 2022;84(6):61–66. <https://doi.org/10.17116/patol20228406161>

Lafora disease with a fatal outcome

© N.V. KRAKHMAL^{1,2}, D.V. VASILCHENKO^{1,2}, S.V. VTORUSHIN^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Lafora disease is a rare hereditary genetic pathology of the nervous system (a group of progressive myoclonic epilepsies). The distinctive morphological feature of this disease is the presence of specific abnormal structures — polyglucosane bodies («Lafora bodies») in the brain tissue, myocardium, liver, and epithelium of the sweat gland ducts. The article discusses the clinical data of the course of Lafora's disease in an 18-year-old patient with a fatal outcome and the results of a post-mortem examination. The diagnosis of Lafora disease was confirmed by genetic analysis data — the presence of a homozygous mutation in the 2nd exon of the *EPM2A* gene — laforin (chr6:146007412G>A, rs137852915). When analyzing literature, we did not find a description of Lafora's disease cases with a fatal outcome with the presentation of macroscopic examination data at autopsy, as well as the results of a pathohistological examination of altered organ tissues with the morphological manifestations specific for this pathology (Lafora bodies in the the brain, heart, sweat gland epithelium).

Keywords: Lafora disease, mutation of the *EPM2A* gene (laforin), polyglucosan bodies, morphology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Krakhmal N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

Vasilchenko D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9780-0770>

Vtorushin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

Corresponding author: Krakhmal N.V. — e-mail: krakhmal@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Krakhmal NV, Vasilchenko DV, Vtorushin SV. Lafora disease with a fatal outcome. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):61–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406161>

Болезнь Лафоры (миоклонус-эпилепсия Лафоры) представляет собой редкое генетическое заболевание (аутосомно-рецессивный тип наследования) с преобладанием в клинике неврологических симптомов. Особым диагностическим морфологическим признаком болезни Лафоры являются полигликозанные тельца, которые можно обнаружить в тканях головного мозга, сердечной мышцы, печени [1–3]. В литературе впервые как признак этой патологии эти явления описал испанский невролог и патоморфолог Гонсало Лафора (1911) при микроскопическом исследовании препаратов ткани головного мозга, полученных в результате вскрытий [1]. В последующем полигликозанные тельца получили название «тельца Лафоры» (Lafora bodies).

Полигликозанные тельца морфологически представляют собой структуры, имеющие преимущественно сферическую форму (диаметр от 2–10 до 50 мкм) и обладающие выраженной базофилией, которые можно обнаружить в клетках различных тканей как в рамках патологии, так и в условиях физиологической нормы. В случае патологических процессов полигликозанные тельца являются отличительной особенностью болезней накопления гликогена и дегенеративных заболеваний нервной системы, в том числе в ткани головного мозга данные структуры определяются при сосудистой деменции и сенильной деменции альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера). В условиях нормы наличие таких телец в веществе головного мозга является проявлением процессов физиологического старения [2, 4]. Полигликозанные тельца при нейродегенеративных заболеваниях в литературе также описаны как «крахмалоподобные тела» или «амилоидные включения» (starch-like bodies, corpora amylacea) [5]. По данным литературы [6, 7], и те и другие являются амилоидом, сходны по строению (аналогичны по форме и размерам), характеризуются идентичными особенностями окрашивания при микроскопии. Молекулярную основу данных структур составляют aberrantные полимерные соединения глюкозы — полигликозаны, значимо меньшая доля (4%) приходится на белок, изредка в составе отмечается повышенный уровень фосфатов [5, 8]. Aberrantные полигликозаны представляют собой аномально сформированные молекулы гликогена, отличающиеся наибольшей длиной цепи. Такие молекулы становятся нерастворимыми, что и определяет причину их накопления в тканях [9, 10]. Aberrantность структуры полигликозанов проявляется и в отношении их разнообразия в тканях.

Наблюдение болезни Лафоры

Пациентка К., 18 лет. По данным анамнеза известно, что родилась в срок 38–39 нед, с массой тела 3500 г, длиной 50 см. Беременность протекала без осложнений. Находилась на грудном вскармливании до 1 года, была привита по национальному календарю, вакцинацию переносила хорошо. Раннее психомоторное и речевое развитие соответствовали возрасту, наследственность и анамнез по неврологической патологии не отягощены.

Пациентка заболела в 2016 г. (в возрасте 12 лет), когда во время прогулки на улице впервые случился приступ судорог, отмечались потеря сознания и появление перед глазами цветных кругов. В экстренном порядке ребенок был госпитализирован, при электроэнцефалографии (ЭЭГ) зафиксирована региональная эпилептиформная активность в затылочных отведениях, по данным магнитно-резонанс-

ной томографии патологии головного мозга не обнаружено. На основании указанных результатов был поставлен диагноз: «идиопатическая затылочная фотосенситивная эпилепсия, тонико-клонические приступы с аурой», назначена терапия вальпроатами. На протяжении 2016 г. у пациентки сохранялись зрительные приступы, весной 2017 г. возобновились генерализованные тонико-клонические судороги с частотой до двух эпизодов в месяц, сопровождающиеся потерей сознания, появился тремор рук. В связи с описанными клиническими изменениями пациентке была увеличена доза вальпроатов, в схему лечения добавлен леветирацетам, однако приступы сохранялись.

В 2018 г. весной пациентка в возрасте 14 лет впервые поступила в клинику детских болезней Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ, Томск) с жалобами на генерализованные приступы тонико-клонических судорог с одновременной потерей сознания до 5 мин, появление распространенных мышечных подергиваний (миоклонии), нарушение походки и координации, снижение памяти, со стороны органов зрения отмечалось мелькание «цветных шариков» перед глазами. В связи с перечисленными жалобами, со слов родителей, в школе появились трудности в обучении. При обследовании в анализах крови (общий, биохимический) и мочи патологии не обнаружено. Исследование крови на наличие инфекционных заболеваний не выявило положительных результатов. При проведении ЭЭГ в мае 2018 г. регистрируются диффузно «пик-, полипик-волна», эпилептиформность и фотосенситивность. В клинике с учетом симптомов, течения процесса и прогрессирования заболевания предположительно поставлен диагноз: «болезнь Лафоры (БЛ)». В июне 2018 г. была выполнена биопсия кожного лоскута с проведением патоморфологического исследования на базе патолого-анатомического отделения клиник СибГМУ. Анализ микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и дополнительно реагентами набора красителей для PAS-реакции («ЭргоПродакшн», Россия), позволил выявить в цитоплазме клеток эпителия потовых желез множественные, интенсивно PAS-позитивные неправильной округлой формы включения (тельца Лафоры). Этот результат патоморфологического исследования стал основанием для постановки пациентке диагноза болезни Лафоры, позднее диагноз был подтвержден данными секвенирования ДНК по панели наследственных эпилепсий. По результатам генетического анализа выявлена гомозиготная мутация во 2-м экзоне гена *EPM2A* — лафорина (chr6:146007412G>A, rs137852915). Возможность применения биопсии кожи при диагностике болезни Лафоры и необходимость подтверждения диагноза с помощью ДНК-секвенирования были опубликованы ранее при описании данного клинического случая в журнале «Бюллетень сибирской медицины» [11]. После постановки диагноза пациентке была проведена коррекция лечения (2019 г.), однако на протяжении последующего времени отмечалось неуклонное прогрессирование болезни.

Пациентка вновь поступила в клинику СибГМУ в терапевтическое отделение из Томской противотуберкулезной больницы 12.11.21. Состояние при поступлении оценивалось как тяжелое, пациентка находилась на ИВЛ (кома, трахеостома). Из выписок в истории болезни известно, что заболела остро 20.08.21, появились признаки острого респираторного заболевания (кашель, насморк, изредка повышение температуры до 39 °С), в течение последующего месяца, со слов родителей, состояние было стабиль-

ное, удовлетворительное, лихорадка отсутствовала. Однако 06.10.21 вновь было отмечено повышение температуры до 39 °С, пациентка стала более заторможенной, участились приступы судорог, на кожных покровах появилась сыпь. Пациентка госпитализирована в ОГАУЗ «Детская больница №1». Диагноз «двусторонняя нижнедолевая интерстициальная пневмония средней степени тяжести» был выставлен по данным компьютерной томографии (признаки двусторонней пневмонии), при этом получен отрицательный результат ПЦР-теста на РНК вируса SARS-CoV-2. В стационаре пациентка получала соответствующую терапию, в том числе антибактериальную, однако состояние ухудшалось, отмечались отрицательная динамика, нарастание общемозговой симптоматики с угнетением сознания, в клинике прогрессировали явления дыхательной недостаточности. В состоянии комы пациентка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении в клинику объективно состояние крайне тяжелое, пониженного питания, телосложение астеническое (масса тела 45 кг, рост 170 см). При осмотре обращало внимание частое подергивание мышц лица, сознание отсутствовало, пациентка находилась на ИВЛ через трахеостому. В течение всего периода пребывания (4 койко/дня) состояние пациентки было тяжелое с отрицательной динамикой. По данным рентгенографии (от 12.11.21) в ткани легких определялись изменения, соответствующие пневмонии слева в нижней доле с признаками распада (S_{VIII} , S_{IX} , S_X), в наддиафрагмальных отделах правого легкого дисковидный коллапс, инфильтрация легочной ткани, гиперпневматизация легочной ткани. 16.11.21 отмечено резкое ухудшение состояния с повышением температуры до 40 °С на фоне проведения физического и медикаментозного охлаждения, АД 70/40 мм рт.ст., SpO_2 75%, частота сердечных сокращений до 170 в минуту, в легких дыхание аппаратное по всем легочным полям. На фоне описанных изменений зафиксирована остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия оказались неэффективными, была констатирована биологическая смерть. Тело умершей было направлено на вскрытие в патолого-анатомическое отделение клиник СибГМУ.

При макроскопическом исследовании на аутопсии обнаружены морфологические изменения в головном мозге, легких и сердечной мышце. При исследовании мозговые оболочки имели типичное строение. В ткани мозжечка, стволовой части и больших полушарий мозга на разрезах отмечались признаки выраженного отека ткани. В сером веществе базальных ядер правого полушария головного мозга определялись мелкие кистозные полостные структуры овальной формы с гладкими ровными стенками размером максимально до 5×2×3 мм. На остальном протяжении вещество головного мозга макроскопически структурное, границы белого и серого вещества сохранены. При вскрытии и исследовании органов грудной клетки отмечалось, что плевра не изменена, легкие слегка увеличены, передние отделы легких однородные, воздушные, нежно-розового цвета. В нижних долях обоих легких ткань значительно уплотнена, с явлениями выраженного отека, имела неоднородный насыщенный темно-красный цвет с наличием нечетко отграниченных мелких округлых фокусов грязно-красного и коричневатого-серого цвета рыхлой консистенции до 5 мм в диаметре, с поверхности срезов стекла жидкая кровь и мутная розовато-серого цвета слегка пенная жидкость. На аутопсии в стерильных условиях для бактериологического исследования был взят фрагмент

ткани нижней доли правого легкого. Далее макроскопически отмечено, что листки перикарда не изменены, сердце конусовидной формы, эластичной консистенции, в полостях сердца жидкая кровь и желто-красного цвета эластичные сгустки крови, эндокард гладкий, блестящий. На разрезах толщина миокарда левого желудочка на уровне верхней трети составила 1,4 см, правого — 0,2 см. В миокарде межжелудочковой перегородки на 4 см ниже уровня фиброзного кольца определялся участок (размер 1×2×1 см) с нечеткими границами, в пределах которого мышечная ткань более светлая, желтовато-серого цвета, слегка западала на срезе. Миокард на остальном протяжении структурный, волокнистый, красновато-коричневого цвета, неравномерного кровенаполнения. Макроскопически на вскрытии в других органах и тканях патологических изменений, имеющих значение в танатогенезе, не обнаружено. Для микроскопического исследования были взяты фрагменты головного мозга, легких и сердца из описанных выше участков с наличием патологических изменений, а также дополнительно — фрагмент кожи аксиллярной области.

При микроскопическом исследовании в препаратах ткани головного мозга обнаружены выраженный отек, неравномерное кровенаполнение сосудов с наличием вокруг единичных артериол одиночных лимфоидных клеток и гранул гемосидерина, мелкие очаги диапедезных кровоизлияний, участки значительного разрежения вещества мозга и многочисленные микрокисты. На фоне описанных изменений на большем протяжении были выявлены располагающиеся дискретно либо в виде скоплений базофильно окрашенные структуры (включения) округлой формы различного размера. Эти структуры имели отчетливые границы, интенсивность окраски варьировала, также данные структуры имели оптически различную плотность. На большем протяжении включения представляли собой глобулы шаровидной формы с оксифильным ободком, в части полей зрения в структурах определялись признаки фрагментации, а также аналогичные структуры в виде глобул с отходящими от них в различных направлениях «лучами». В единичных полях зрения такие структуры были выявлены в цитоплазме нейронов. Описанные включения в веществе головного мозга по морфологии соответствовали тельцам Лафоры (Lafora bodies) (рис. 1). В препаратах стенки сердца эпикард на всем протяжении имел типичное строение, стенки внутриорганных сосудов были структурные, отмечались явления неравномерного кровенаполнения. В строме миокарда определялся умеренно выраженный отек, кардиомиоциты на всем протяжении имели отчетливые контуры, ядра в клетках были сохранены. На этом фоне практически на всем протяжении в цитоплазме кардиомиоцитов обнаружены тельца Лафоры. В препаратах миокарда, взятых из макроскопически определяемого в межжелудочковой перегородке нечетко отграниченного участка желтовато-серого цвета (размер 1×2×1 см), описанные включения в миоцитах выявлялись тотально, характеризовались наибольшими размерами и более выраженной интенсивностью окраски (базофильные), в некоторых полях зрения такие включения имели оптически более плотную структуру (рис. 2). Во фрагментах легочной ткани, взятых с маркировкой из верхних долей, структура была относительно сохранена. В препаратах, взятых с маркировкой из макроскопически измененных участков нижних долей обоих легких, типичное гистологическое строение ткани на всем протяжении было нарушено, на фоне выраженного отека и полнокровия определялся обильный фибринозно-гнойный экссудат

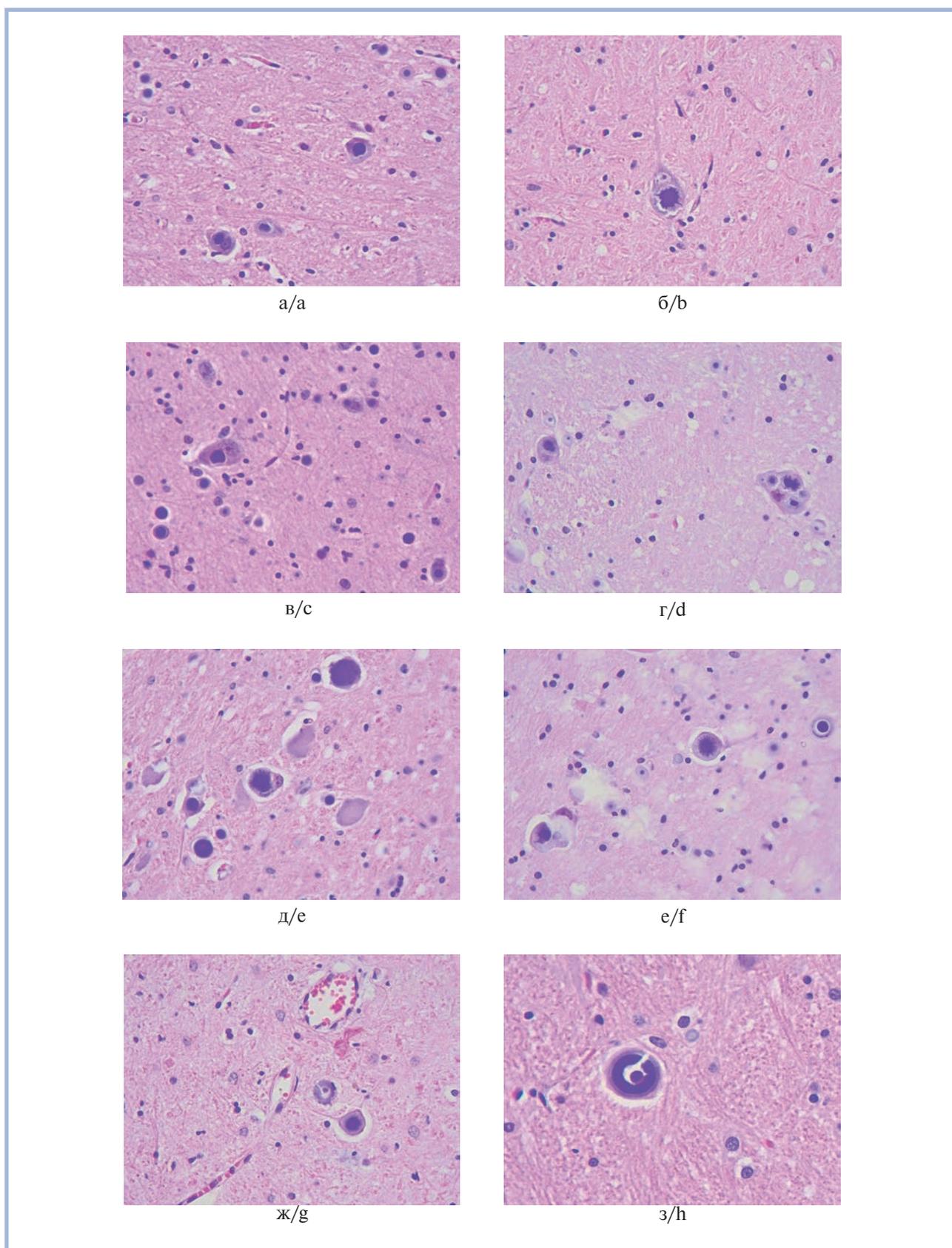


Рис. 1. Тельца Лафоры в цитоплазме нейронов и в веществе больших полушарий головного мозга.

Окраска гематоксилином и эозином. а—ж — $\times 10$; з — $\times 40$.

Fig. 1. Lafora bodies in the cytoplasm of neurons and in the brain tissue.

H&E. а—g — $\times 10$; h — $\times 40$.

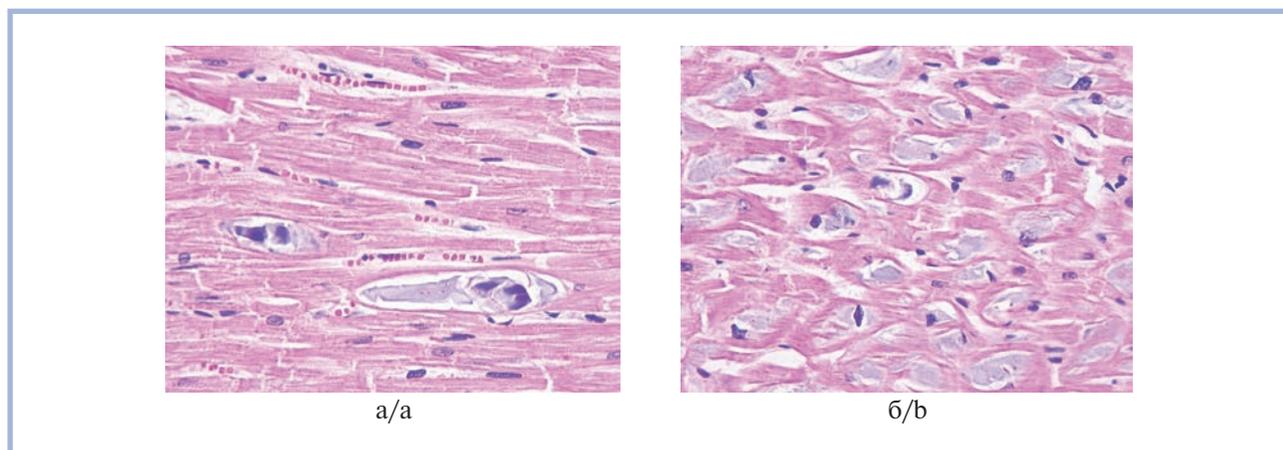


Рис. 2. Тельца Лафоры в цитоплазме кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 10$.

Fig. 2. Lafora bodies in the cytoplasm of cardiomyocytes. H&E; $\times 10$.

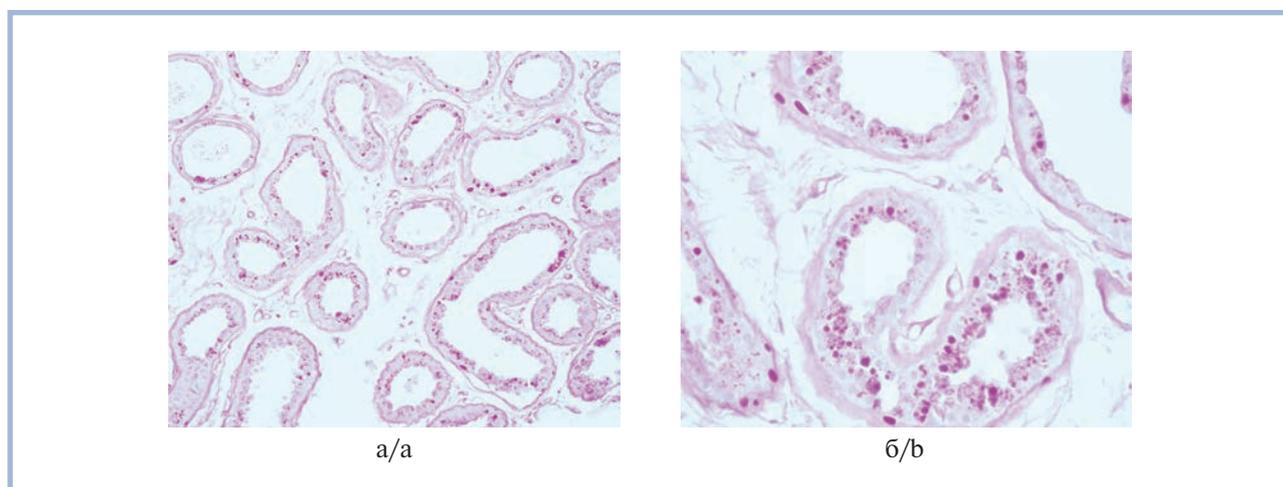


Рис. 3. Тельца Лафоры в эпителии протоков потовых желез. PAS-реакция. а — $\times 10$; б — $\times 40$.

Fig. 3. Lafora bodies in the epithelium of the ducts of sweat glands. PAS-reaction. a — $\times 10$; b — $\times 40$.

с деструкцией межальвеолярных перегородок и формированием фокусов абсцедирования. Описанные таким образом изменения в ткани легких соответствовали по морфологии двусторонней нижнедолевой фибринозно-гнойной пневмонии с абсцедированием. Во фрагментах тканей других внутренних органов значимых патоморфологических изменений не обнаружено. Результат бактериологического исследования фрагмента ткани нижней доли правого легкого показал наличие обильного роста *Klebsiella pneumoniae*, что подтвердило бактериальную этиологию воспалительного процесса в легочной ткани на момент летального исхода.

При микроскопическом исследовании препаратов кожи аксиллярной области при проведении PAS-реакции в эпителии протоков потовых желез были также выявлены насыщенного розового цвета тельца Лафоры (рис. 3).

Таким образом, на основании проведенного патолого-анатомического исследования тела умершей пациент-

ки и анализа истории болезни (клинические данные и результаты лабораторно-инструментальных методов) сформулирован комбинированный диагноз по типу основной и фоновой патологии.

Основное заболевание. Внебольничная двусторонняя нижнедолевая полисегментарная фибринозно-гнойная пневмония с абсцедированием, бактериальной этиологии (результат бактериологического исследования от 22.11.21 — обильный рост *Klebsiella pneumoniae*), тяжелое течение.

Фоновое заболевание. Болезнь Лафоры: гомозиготная мутация во 2-м экзоне гена *EPM2A* — лафорина (chr6:146007412G>A, rs137852915); тельца Лафоры в веществе головного мозга, в том числе в цитоплазме нейронов; очаги разрежения вещества мозга с наличием «зернистых шаров»; микрокисты; неравномерно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек; тельца Лафоры в цитоплазме кардиомиоцитов; тельца Лафоры в эпите-

лии протоков потовых желез кожи аксиллярной области. Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия. Эпилептический миоклонус, экстрапирамидные нарушения, атаксия. Когнитивные нарушения. Умеренный смешанный тетрапарез, прогрессирующее течение. Дизартрия, нарушение глотания, тремор (клинические данные).

Осложнения. Острая дыхательная недостаточность. Трахеостомия 14.10.21. Сепсис. Полиорганная недостаточность.

Сопутствующие заболевания. Фолликулярная киста левого яичника.

Заключение

Болезнь Лафоры является фатальной формой из группы прогрессирующих миоклонических эпилепсий, частота встречаемости которых, согласно данным литературы [12], составляет около 1% от всех форм эпилепсии. Данная патоло-

гия в клинической практике диагностируется редко, возраст начала болезни приходится на период от 6 до 20 лет с наибольшей частотой дебюта в 13–14 лет. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, сопровождается развитием мозжечковых нарушений и экстрапирамидных двигательных расстройств, фокальными и генерализованными эпилептическими приступами с наступлением деменции [13, 14]. Важность представленного клинического наблюдения с позиции врача-патологоанатома заключается в том, что при анализе отечественной и зарубежной литературы мы не нашли описаний болезни Лафоры с летальным исходом, в которых были бы представлены макроскопические данные аутопсии и результаты гистологического исследования измененных тканей внутренних органов с наличием специфических патоморфологических проявлений.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Verhalen B, Arnold S, Minassian BA. Lafora disease: a review of molecular mechanisms and pathology. *Neuropediatrics*. 2018; 49(6):357-362. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675238>
- Brewer MK, Putaux JL, Rondon A, Uittenbogaard A, Sullivan MA, Gentry MS. Polyglucosan body structure in Lafora disease. *Carbohydr Polym*. 2020;240:116260. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116260>
- Mitra S, Gumusgoz E, Minassian BA. Lafora disease: current biology and therapeutic approaches. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(4):315-325. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.06.006>
- 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>
- Rohn TT. Corpora amylacea in neurodegenerative diseases: cause or effect? *Int J Neurol Neurother*. 2015;2(3):031. <https://doi.org/10.23937/2378-3001/2/1031>
- Sakai M, Austin J, Witmer F, Trueb L. Studies of corpora amylacea. I. Isolation and preliminary characterization by chemical and histochemical techniques. *Arch Neurol*. 1969;21(5):526-544. <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480170098011>
- Cavanagh JB. Corpora-amylacea and the family of polyglucosan diseases. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;29(2-3):265-295. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00003-x](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00003-x)
- Sullivan MA, Nitschke S, Skwara EP, Wang P, Zhao X, Pan XS, Chown EE, Wang T, Perri AM, Lee JPY, et al. Skeletal muscle glycogen chain length correlates with insolubility in mouse models of polyglucosan-associated neurodegenerative diseases. *Cell Rep*. 2019;27(5):1334-1344.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.017>
- Sullivan MA, Nitschke S, Steup M, Minassian BA, Nitschke F. Pathogenesis of Lafora disease: transition of soluble glycogen to insoluble polyglucosan. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1743. <https://doi.org/10.3390/ijms18081743>
- Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol*. 2018;238(3):131-141. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0120>
- Краева Л.С., Вторушин С.В., Кузьмина А.В., Козырицкая Д.В. Возможность применения биопсии кожи в диагностике болезни Лафора: клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(4):239-243. Краева LS, Vtorushin SV, Kuz'mina AV, Kozyrtskaya DV. The possibility of using skin biopsy in the diagnosis of Lafora disease: a clinical case. *Bulleten' sibirskoi meditsiny*. 2019;18(4):239-243. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-239-243>
- Genton P, Striano P, Minassian BA. The history of progressive myoclonus epilepsies. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):3-10. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0834>
- García-Gimeno MA, Knecht E, Sanz P. Lafora disease: a ubiquitination-related pathology. *Cells*. 2018;7(8):87. <https://doi.org/10.3390/cells7080087>
- Гамирова Р.Г., Шаймарданова Р.М. Болезнь Лафоры — трудный пациент в работе невролога. *Российский вестник перинатологии и неонатологии*. 2018;63(5):177-183. Gamirova RG, Shaimardanova RM. Lafora's disease — a difficult patient in the work of a neurologist. *Russian vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(5):177-182. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-177-182>

Поступила 07.07.2022

Received 07.07.2022

Принята в печать 21.09.2022

Accepted 21.09.2022

Методические подходы к аннотированию и разметке гистологических изображений в целях автоматического распознавания слоев стенки желудка и глубины инвазии рака желудка

© И.А. МИХАЙЛОВ, А.В. ХВОСТИКОВ, А.С. КРЫЛОВ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработка оригинальных методических подходов к аннотированию и разметке гистологических изображений применительно к задаче автоматической сегментации слоев стенки желудка.

Материал и методы. В исследовании использовали три коллекции изображений: NCT-CRC-HE-100K, CRC-VAL-HE-7K и часть коллекции PATH-DT-MSU. Используемая часть оригинальной коллекции PATH-DT-MSU содержит 20 гистологических изображений, полученных с использованием высокопроизводительного цифрового сканирующего микроскопа. Каждое изображение представляет собой фрагмент стенки желудка, вырезанный из операционного материала по поводу рака желудка и окрашенный гематоксилином и эозином. Изображения получены с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems Inc., Германия), аннотации сделаны с использованием Aperio ImageScope 12.3.3 (Leica Microsystems Inc., Германия).

Результаты. Предложена система разметки, включающая 5 классов (типов тканей): участки аденокарциномы желудка (TUM), неизменные участки собственной пластинки слизистой оболочки (LP), неизменные участки мышечной пластинки слизистой оболочки (MM), класс подлежащих тканей (AT), включающий участки подслизистой основы, собственный мышечный слой желудка и субсерозные отделы, фон изображения (BG). К преимуществу данной методики разметки относится обеспечение высокой эффективности распознавания мышечной пластинки — естественной «линии», разделяющей собственную пластинку слизистой оболочки и все другие подлежащие слои стенки желудка. Недостатки методики: небольшое количество классов, что приводит к недостаточной детализации автоматической сегментации.

Заключение. В ходе исследования разработана оригинальная методика разметки и аннотирования изображений, включающая 5 классов (типов тканей). Данная методика эффективна на начальных этапах обучения математических алгоритмов классификации и сегментации гистологических изображений. Дальнейшие этапы разработки реального диагностического алгоритма в целях автоматического определения глубины инвазии рака желудка требуют корректировки и развития представленной методики разметки и аннотации.

Ключевые слова: WSI-изображения, аннотирование (разметка) изображений, нейронные сети, цифровая патология, рак желудка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Михайлов И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Хвостиков А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4217-7141>

Крылов А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9910-4501>

Автор, ответственный за переписку: Михайлов И.А. — e-mail: imihailov@mc.msu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Михайлов И.А., Хвостиков А.В., Крылов А.С. Методические подходы к аннотированию и разметке гистологических изображений в целях автоматического распознавания слоев стенки желудка и глубины инвазии рака желудка. *Архив патологии*. 2022;84(6):67–73. <https://doi.org/10.17116/patol20228406167>

Methodical approaches to annotation and labeling of histological images in order to automatically detect the layers of the stomach wall and the depth of invasion of gastric cancer

© I.A. MIKHAILOV, A.V. KHVOSTIKOV, A.S. KRYLOV

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. Development of original methodological approaches to annotation and labeling of histological images in relation to the problem of automatic segmentation of the layers of the stomach wall.

Material and methods. Three image collections were used in the study: NCT-CRC-HE-100K, CRC-VAL-HE-7K, and part of the PATH-DT-MSU collection. The used part of the original PATH-DT-MSU collection contains 20 histological images obtained using a high performance digital scanning microscope.

Each image is a fragment of the stomach wall, cut from the surgical material of gastric cancer and stained with hematoxylin and eosin. Images were obtained using a scanning microscope Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems Inc., Germany), annotations were made using Aperio ImageScope 12.3.3 (Leica Microsystems Inc., Germany).

Results. A labeling system is proposed that includes 5 classes (tissue types): areas of gastric adenocarcinoma (TUM), unchanged areas of the lamina propria (LP), unchanged areas of the muscular lamina of the mucosa (MM), a class of underlying tissues (AT), including areas of the submucosa, own muscular layer of the stomach and subserous sections, image background (BG). The advantage of this marking technique is to ensure high efficiency of recognition of the muscularis lamina (MM) — a natural «line» separating the lamina propria of the mucous membrane and all other underlying layers of the stomach wall. The disadvantages of the technique include a small number of classes, which leads to insufficient detailing of automatic segmentation.

Conclusion. In the course of the study, an original technique for labeling and annotating images was developed, including 5 classes (types of tissues). This technique is effective at the initial stages of teaching mathematical algorithms for the classification and segmentation of histological images. Further stages in the development of a real diagnostic algorithm to automatically determine the depth of invasion of gastric cancer require the correction and development of the presented method of marking and annotation.

Keywords: whole-slide images, image annotation, neural networks, digital pathology, gastric cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Mikhailov I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8020-369X>

Khvostikov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4217-7141>

Krylov A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9910-4501>

Corresponding author: Mikhailov I.A. — e-mail: imihailov@mc.msu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikhailov IA, Khvostikov AV, Krylov AS. Methodical approaches to annotation and labeling of histological images in order to automatically detect the layers of the stomach wall and the depth of invasion of gastric cancer. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406167>

В настоящее время одной из самых быстро развивающихся междисциплинарных областей науки на стыке медицины и прикладной математики является цифровая патология (англ. digital pathology), которая изучает алгоритмы автоматического анализа гистологических изображений в целях разработки систем поддержки принятия врачебных решений при морфологической диагностике различных заболеваний. Основным объектом изучения — гистологические изображения, полученные с использованием высокопроизводительных цифровых сканирующих микроскопов (WSI-изображения, whole slide images) и коллекции WSI-изображений. Основным методом, используемый в цифровой патологии, — математические алгоритмы, основанные на методах машинного обучения. Машинное обучение (англ. machine learning) представляет собой подмножество методов искусственного интеллекта.

Методы машинного обучения позволяют строить математические модели, параметры которых находятся за счет оптимизационных методов при анализе размеченных данных (в конкретном случае изображений). Этот процесс называется «обучение модели», а данные, на основе которых подбираются параметры модели, — «обучающие». После обучения модели на обучающих данных ее можно использовать на новых неразмеченных данных и тем самым автоматизировать их анализ.

Считается, что одна из наиболее значимых проблем, возникающих при автоматическом анализе гистологических изображений с использованием методов машинного обучения, заключается в том, что исследователям доступно лишь небольшое количество тренировочных данных. Большое количество доступных изображений является непременной составляющей для достижения высокой эффективности при использовании методов машинного обучения с привлечением «учителя». Кроме того, ситуация осложняется еще и высокой гетерогенностью гистологических структур, что увеличивает необходимый объем тренировочных данных [1].

Получение большого объема обучающих данных для анализа гистологических изображений также осложняется необходимостью привлечения трудовых ресурсов вра-

чей-патологоанатомов, часто очень значительных. Точная разметка границ мелких гистологических структур требует от врача высокой квалификации и много рабочего времени.

В качестве одного из решений данной проблемы предлагается использование общедоступных, размеченных, аннотированных и готовых к анализу наборов изображений для машинного обучения [1]. Каждый раздел патологии представлен характерными гистологическими структурами органов и тканей. Для каждого раздела патологии существует одна — максимум две открытых размеченных и аннотированных коллекции изображений.

Например, коллекция Warwick-QU содержит WSI-изображения 165 окрашенных гематоксилином и эозином препаратов толстой кишки нормального строения и при некоторых патологических процессах коллекция изображений предоставляется вместе с аннотациями, сделанными опытными патологами. Количество данных в этом наборе признается исследователями недостаточным для решения задач анализа изображений на основе технологий машинного обучения [1, 2].

С позиций развития цифровых технологий в патологии существует острая необходимость создания новых размеченных и аннотированных коллекций гистологических изображений [2], включающих материалы по широкому спектру патологии. Создание новых коллекций позволит увеличить эффективность анализа изображений на основе технологий машинного обучения, даст возможность валидировать результаты и апробировать их в качестве вспомогательного инструмента в диагностической практике.

Для разработки больших моделей нейронных сетей «с нуля» требуется огромное количество тренировочных данных для достижения хороших результатов. В случае наличия только небольшого количества тренировочных изображений существует два варианта адаптирования нейронной сети: обучение более мелких моделей нейронных сетей «с нуля» или использование предварительно обученных моделей глубоких нейронных сетей в качестве отправной точки. В настоящее время из-за отсутствия класса моделей, специально предназначенных для анализа гистопатологических изображений, часто используются модели, адаптирован-

ные с помощью обычных изображений, таких как ImageNet [3]. В последнее время растет число доступных крупномасштабных наборов WSI-изображений [4, 5]. Несмотря на то что эти наборы данных могут быть использованы для разработки предварительно обученных математических моделей, они характеризуются целым рядом недостатков.

Например, большинство доступных в настоящее время цифровых гистологических изображений аннотируется только названием болезни (аннотация на уровне случая). Однако во многих случаях характерные микроскопические признаки патологического процесса, в том числе фрагменты опухолевой ткани, занимают относительно небольшую часть WSI-изображения, а большая его часть приходится на обычные гистологические структуры. Кроме того, относительное расположение области опухолевой ткани в WSI-изображении также значительно варьирует от случая к случаю. Очень высокая степень вариабельности гистологических изображений сильно отличает процесс их распознавания от процесса анализа общего типа или даже некоторых типов медицинских изображений, таких как изображения, полученные с использованием рентгеновских методов, где область интереса (от англ. Region of Interest, ROI) обычно присутствует в определенных диапазонах положения и размера, и всю ROI легко выровнять. Поэтому при аннотации гистологических изображений значительно усложняется процесс разметки. Во многих случаях необходимо обвести ROI (например, область опухолевой ткани) замкнутым контуром на WSI-изображении в форме многоугольника либо использовать линию, нарисованную вручную. Эти особенности аннотации требуют привлечения к разметке высококвалифицированных врачей-патологоанатомов.

Один из способов увеличить количество обучающих данных — сократить рабочее время врача-патологоанатома, которое необходимо для ручного выделения ROI во WSI-изображении. Простые в использовании инструменты с графическим интерфейсом могут помочь врачу-патологоанатому эффективно маркировать большее количество образцов за более короткие периоды времени [6, 7]. Например, Cytomine [6] позволяет экспертам не только выделять ROI эллипсами, прямоугольниками, многоугольниками или нарисованными от руки линиями, но и применяет алгоритмы поиска изображений на основе контента для ускорения аннотирования. Еще одна интересная идея по сокращению рабочего времени — автоматическая локализация ROI непосредственно во время диагностической работы врача путем фиксации его действий и тех областей, на которые врач обращает внимание. Этот подход отслеживает движение глаз патологоанатома [8], положение курсора мыши [9] и изменение окна просмотра [10]. Однако точно локализовать области интереса на основе этих данных отслеживания достаточно сложно, так как врач-патологоанатом не всегда тратит время на изучение области интереса, а информация о границах, полученная с помощью этих подходов, значительно менее точная.

Другим подходом, применяемым для автоматического и полуавтоматического анализа гистологических изображений, является активное обучение [4, 11–13], которое представляет собой подход, используемый в обучении с «учителем», при применении которого производится автоматический выбор наиболее релевантного немаркированного образца (т.е. тот, который, как ожидается, улучшит эффективность модели классификации при правильной маркировке и добавлении в набор обучающих данных) и предоставление его врачу для последующей маркировки [14, 15].

В ходе данного исследования были разработаны собственные методические подходы к аннотированию и разметке гистологических изображений применительно к задаче автоматической сегментации слоев стенки желудка и глубины инвазии рака желудка.

Материал и методы

В данном исследовании были использованы три разных коллекции изображений, разработанных с целью сегментации WSI-изображений и автоматического распознавания слоев стенок органов пищеварительного тракта. Две коллекции находились в открытом доступе, а третья была собрана авторами этого исследования.

Первый набор данных NCT-CRC-HE-100K [16] состоит из 100 000 неперекрывающихся фрагментов гистологических WSI-изображений колоректального рака человека и нормальной неизмененной ткани толстой кишки, окрашенных гематоксилином и эозином. Каждый фрагмент WSI-изображения характеризуется 20-кратным увеличением и имеет разрешение 224×224 пк и соответствует одной из 9 меток классов в зависимости от типа ткани или фона:

- жировая ткань (ADI);
- фон изображения (BACK);
- некротический детрит (DEB);
- лимфоидная ткань и лимфоциты (LYM);
- слизь (MUC);
- гладкомышечные клетки (MUS);
- нормальная слизистая оболочка толстой кишки (NORM);
- строма опухоли (STR);
- ткань опухоли (TUM).

Эти фрагменты (патчи) были извлечены из 86 WSI-изображений, окрашенных гематоксилином и эозином, при обследовании 86 пациентов с колоректальным раком [16].

Второй набор данных CRC-VAL-HE-7K [16] состоит из 7180 фрагментов изображений 50 пациентов с колоректальным раком (без совпадения с пациентами в NCT-CRC-HE-100K). Авторы набора данных рекомендуют использовать его в качестве проверочного набора для моделей, обученных на более крупной коллекции NCT-CRC-HE-100K. Как и в наборе NCT-CRC-HE-100K, изображения из CRC-VAL-HE-7K характеризуются 20-кратным увеличением, имеют размер 224×224 пк и соответствуют тем же 9 классам, описанным выше.

Третий набор данных PATH-DT-MSU был собран в отделе клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова. Так, PATH-DT-MSU является оригинальной коллекцией обычных и гистологических WSI-изображений с полной разметкой и аннотацией. На данный момент в коллекции насчитывается более 100 изображений. Коллекция постоянно пополняется и находится в открытом доступе¹. В этом исследовании использовано подмножество набора данных PATH-DT-MSU, включающее 20 гистологических WSI-изображений опухолей желудка, окрашенных гематоксилином и эозином. Каждое изображение представляет собой фрагмент стенки желудка, вырезанный из операционного материала, и включает участки аденокарциномы, прилежащие участки визуальной неизмененной собственной пластинки желудка и подлежащие слои стенки желудка (мы-

¹<https://imaging.cs.msu.ru/en/research/histology/path-dt-msu>

щечную пластинку слизистой оболочки, подслизистую основу, собственный мышечный слой, субсерозные отделы). Каждое изображение проаннотировано, в частности, с помощью многоугольников выделены области, соответствующие различным типам ткани. Изображения сканировали с 20- и 40-кратным увеличением, они имеют разрешение до 111552×90473 пк. Изображения получены с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems Inc., Германия), аннотации сделаны с помощью Aperio ImageScope 12.3.3 (Leica Microsystems Inc., Германия).

Фрагменты изображений, используемые для тестирования автоматических методов обработки (далее — патчи) из набора данных NCT-CRC-HE-100K, доступны в двух версиях: с нормализацией цвета, предложенной М. Масенко и соавт. [16], и без нее, патчи изображений из CRC-VAL-HE-7K доступны только в версии с нормализацией цвета. Нормализация по цвету позволяет использовать набор CRC-VAL HE-7K для проверки модели, обученной на NCT-CRC-HE-100K, без каких-либо модификаций.

Аннотации WSI-изображений из коллекции PATH-DT-MSU, сделанные с помощью программного обеспечения Aperio ImageScope, преобразованы (проведено упрощение структуры, удалены лишние метаданные), переведены в формат json и доступны к скачиванию вместе с самими WSI-изображениями PATH-DT-MSU.

Чтобы обучить модель классификации патчей и сделать собранный набор данных PATH-DT-MSU совместимым с NCT-CRC-HE-100K и CRC-VAL-HE-7K, патчи извлекали из изображений в соответствии с созданными полигональными аннотациями. Для обучающего набора использовали скользящее окно размером 320×320 пк, которое перемещается по каждому WSI-изображению с шагом 160 пк. В каждой позиции определяется, пересекает ли окно какой-либо из многоугольников аннотаций и, если пересечение происходит, вычисляется площадь пересечения. Если площадь пересечения больше 0,75 от площади окна, патч, соответствующий текущему положению окна, извлекается и добавляется в обучающую выборку.

Важно, что патчи относятся именно к процессу обучения и не представлены в коллекции изображений PATH-DT-MSU.

Для тестового подмножества процесс извлечения патчей такой же, как и для обучающего подмножества, за исключением того, что размер окна составляет 224×224 пк, а шаг — 112 пк. Различный размер окон выбран для того, чтобы к обучающему набору извлеченных патчей можно было применить методы аугментации с вращением на произвольный угол. Шаг смещения движущегося окна в обоих случаях равен половине размера окна.

Описанная процедура извлечения патчей с текущими аннотациями изображений из набора PATH-DT-MSU позволила извлечь 70871 патч из обучающего подмножества и 14462 патча из тестового подмножества.

Также необходимо отметить, что все три набора данных, использованных в нашей работе, являются несбалансированными (количество патчей в каждом из классов, соответствующих различным типам ткани, сильно различается). В целях устранения дисбаланса, крайне негативно влияющего на качество обучаемой нейросетевой модели классификации, был использован дополнительный математический метод, который позволил добиться того, что количество патчей каждого класса, подаваемых в нейросетевую модель во время обучения, стало одинаковым.

В нашем исследовании в качестве классификатора патчей WSI-изображений использовалась модель на основе сверточной нейронной сети (от англ. Convolutional Neural Network, CNN). Поскольку количество данных в полученных наборах ограничено и мало для решения задач классификации изображений общего типа, был выбран особый тип математического алгоритма DenseNet [17], который характеризуется высокой эффективностью в случае относительно небольшого объема обучающих выборок. DenseNet — это дальнейшее развитие алгоритмов типа ResNet [18] с дополнительными прямыми соединениями между любыми двумя слоями в пределах одного и того же плотного блока (Dense Block). DenseNet состоит из нескольких плотных блоков, каждый из которых соответствует фиксированному пространственному размеру карты признаков. Визуализация оригинальной архитектуры DenseNet, используемой для решения задачи классификации на наборе данных ImageNet, показана на **рис. 1**.

Для использования DenseNet в рамках решаемой задачи классификации фрагментов ткани гистологических изображений архитектура сети была модифицирована. Изменены количество плотных блоков, а также классифицирующая часть сети. Кроме того, для наиболее эффективного использования всех имеющихся наборов данных, включая NCT-CRC-HE-100K и CRC-VAL-HE-7K, была предложена и реализована трехэтапная схема обучения модели [20].

Результаты и обсуждение

Разработка оригинальной методики разметки и аннотации гистологических изображений

Схема разметки и классы тканей, предложенные авторами коллекции изображений NCT-CRC-HE-100K и CRC-VAL-HE-7K [16], характеризуются рядом недостатков, особенно применительно к распознаванию слоев стенки желудка и опухолей желудка. Во-первых, часть выделенных классов встречается не во всех фрагментах стенки желудка, вырезаемых в ходе рутинного диагностического процесса. Так, например, не на всех фрагментах встречаются достаточно крупные области скопления лимфоцитов (класс LYM), не всегда встречается некротический детрит (DEB). Во-вторых, выделение такого класса, как строма опухоли (STR), значительно затрудняет разметку изображения, поскольку области стромы диффузно расположены между опухолевыми клетками, а их отдельная разметка может приводить к появлению большого количества ошибок. Также крупные фрагменты стромы опухоли могут быть очень сходны с отдельными фрагментами подслизистой основы. В-третьих, в данной системе классов и методике разметки отсутствуют классы, в которые можно было бы объединить различные артефакты препарата: разрывы, трещины и др.

Исходя из проанализированного опыта формирования системы классов и методики разметки, была предложена следующая собственная оригинальная методика разметки и аннотирования изображений применительно к распознаванию слоев стенки желудка и опухолей желудка. Такая система разметки включает 5 классов (типов тканей):

- участки аденокарциномы желудка (TUM);
- неизменные участки собственной пластинки слизистой оболочки (LP);
- неизменные участки мышечной пластинки слизистой оболочки (MM);
- класс подлежащих тканей: участки подслизистой основы, собственный мышечный слой желудка и субсерозные отделы (AT);

Layers	Output Size	DenseNet-121($k = 32$)	DenseNet-169($k = 32$)	DenseNet-201($k = 32$)	DenseNet-161($k = 48$)
Convolution	112×112	7×7 conv, stride 2			
Pooling	56×56	3×3 max pool, stride 2			
Dense Block (1)	56×56	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 6$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 6$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 6$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 6$
Transition Layer (1)	56×56	1×1 conv			
	28×28	2×2 average pool, stride 2			
Dense Block (2)	28×28	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 12$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 12$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 12$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 12$
Transition Layer (2)	28×28	1×1 conv			
	14×14	2×2 average pool, stride 2			
Dense Block (3)	14×14	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 24$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 32$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 48$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 36$
Transition Layer (3)	14×14	1×1 conv			
	7×7	2×2 average pool, stride 2			
Dense Block (4)	7×7	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 16$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 32$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 32$	$\begin{bmatrix} 1 \times 1 \text{ conv} \\ 3 \times 3 \text{ conv} \end{bmatrix} \times 24$
Classification Layer	1×1	7×7 global average pool			
		1000D fully-connected, softmax			

Рис. 1. Исходная архитектура сверточной нейронной сети DenseNet [по 19].

Fig. 1. The initial architecture of the convolutional neural network DenseNet [by 19].

— фон изображения (BG).

Эти 5 предложенных классов были выделены, исходя из следующей логики. В процессе обучения сначала необходимо отделить опухолевую ткань от всех остальных видов нормальных тканей в стенке желудка — так был сформирован класс TUM.

Также необходимо обеспечить распознавание непосредственно прилежащих к опухоли участков тканей, в первую очередь, неизмененных областей собственной пластинки слизистой оболочки (класс LP). Следует начинать обучение алгоритма именно с этого класса, так как опухолевые структуры рака желудка, особенно тубулярные и ацинарные, по своим очертаниям и форме могут быть сходны с железами собственной пластинки слизистой оболочки желудка, а следовательно, эти два класса могут распознаваться алгоритмом неэффективно. Поэтому необходимо обеспечить дифференцированное распознавание этих двух классов.

Неизмененные участки мышечной пластинки слизистой оболочки (MM) были выделены в отдельный класс, исходя из того, что мышечную пластинку можно считать условной линией, которая достаточно четко разделяет собственную пластинку слизистой оболочки и все остальные слои стенки. При этом мышечная пластинка по цветовым характеристикам и структуре достаточно выражено отличается от классов TUM и LP, что позволяет использовать ее в качестве ориентира как в процессе разметки изображений, так и обучения, а в перспективе будет позволять автоматически определять пенетрацию опухоли мышечной пластинки при автоматическом анализе глубины инвазии.

Класс подлежащих тканей (AT) был выделен в целях упрощения процесса обучения математического алгоритма на ранних этапах. Более того, в подслизистой основе наиболее часто наблюдаются различные артефакты (разрывы и трещины), в связи с чем в процессе анализа данный класс может частично перекрываться с классом фона изображения (BG). Также субсерозные участки по структуре крайне схожи с подслизистой основой, поскольку оба слоя представляют собой, по сути, фрагменты фиброзно-жировой ткани. Собственный мышечный слой желудка был включен в данный класс для того, чтобы в процессе обучения математический алгоритм не распознавал одинаково мышечную пластинку и собственный мышечный слой, которые имеют одинако-

вую структуру и цветовые характеристики. Объединение собственного мышечного слоя стенки желудка вместе с подслизистой основой и субсерозными отделами позволило с большей точностью проводить детекцию мышечной пластинки.

Класс фона изображения (BG) необходимо выделять в любом случае, так как математическому алгоритму необходима информация о том, какие зоны по цвету и текстуре соответствуют фону, чтобы исключить перекрытия между фоном и значимыми элементами гистологического изображения.

Результаты распознавания слоев стенки желудка и зоны опухолевой ткани (апробация оригинальной методики разметки и аннотации гистологических изображений)

Аннотации изображений, выполненные по 5 представленным выше классам, представляют собой набор многоугольников, все пиксели внутри которых принадлежат к одному классу (тип ткани или фон). Описанные аннотации WSI-изображений из PATH-DT-MSU созданы в программном обеспечении Aperio ImageScope и сохранены в виде XML-файлов. Пример WSI-изображения из коллекции PATH-DT-MSU с его аннотацией показан на рис. 2.

Также стоит отметить, что площадь аннотированных областей в наборе данных PATH-DT-MSU относительно мала по сравнению с таковой всего WSI-изображения. Основная причина этого — необходимость выбора только участков с истинной «чистой» текстурой, наиболее характерной для каждого из соответствующих 5 классов. Также объективной причиной этого факта является сложность и трудоемкость процесса аннотирования WSI-изображений.

Все WSI-изображения из коллекции PATH-DT-MSU были разделены на обучающий и тестовый наборы. Обучающий и тестовый наборы содержат по 10 аннотированных изображений каждый.

Мы впервые применили алгоритм непосредственно к WSI-изображению с 40-кратным увеличением, при этом время обработки одного такого изображения на этапе тестирования составляло в среднем 2 мин.

Результаты апробации оригинальной методики разметки в процессе реального обучения используемой нейросетевой

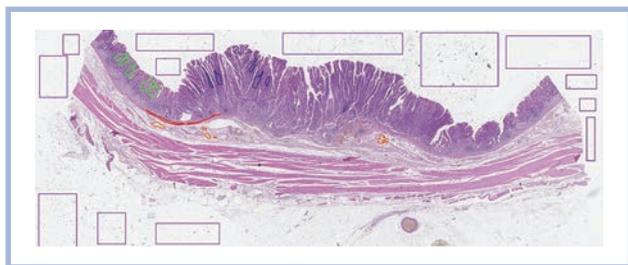


Рис. 2. Пример WSI-изображения фрагмента стенки желудка из коллекции PATH-DT-MSU с его аннотацией.

Область класса: TUM — контуры синего цвета; LP — зеленого цвета; MM — красного цвета; AT — оранжевого цвета; BG — фиолетового цвета.

Fig. 2. An example of a WSI image of a fragment of the stomach wall from the PATH-DT-MSU collection with its annotation.

Class area: TUM — blue outlines; LP — green; MM — red; AT — orange; BG — purple.

модели представлены в **таблице**, из которой видно, что основные перекрытия наблюдаются между классами TUM и LP, т.е. между областями опухолевой ткани и неизменной собственной пластинки слизистой оболочки. При этом благодаря объединению собственного мышечного слоя с подслизистой основой и субсерозными отделами в класс AT алгоритм показал хорошие результаты при распознавании мышечной пластинки (MM). Также из-за наличия разрывов и трещин в подслизистой основе произошло перекрытие между классом подлежащих тканей AT и фоном изображения BG.

Результаты обучения алгоритма — матрица ошибок

Algorithm learning results — error matrix

Предсказано/ аннотировано	AT	BG	LP	MM	TUM
AT	1481	0	1	9	0
BG	41	11210	1	0	0
LP	2	0	492	0	96
MM	9	0	1	200	1
TUM	0	0	109	19	790

Визуализация результатов автоматического анализа изображения на предмет распознавания 5 слоев ткани представлена на **рис. 3**.

Преимущества и недостатки оригинальной методики разметки и аннотации гистологических изображений

К преимуществу представленной оригинальной методики разметки и аннотации изображений относится обеспечение высокой эффективности распознавания мышечной пластинки (MM). Таким образом, обеспечено распознавание естественной «линии», разделяющей собственную пластинку слизистой оболочки и все другие подлежащие слои стенки желудка. Мышечная пластинка в перспективе может рассматриваться в качестве основного ориентира при разработке реального диагностического алгоритма в целях автоматического определения глубины инвазии рака желудка.

В целом определение глубины инвазии (Т) опухолей пищеварительного тракта (опухоли желудка и толстой кишки) может рассматриваться в качестве одной из важнейших задач хирургической патологии, поскольку глубина инва-

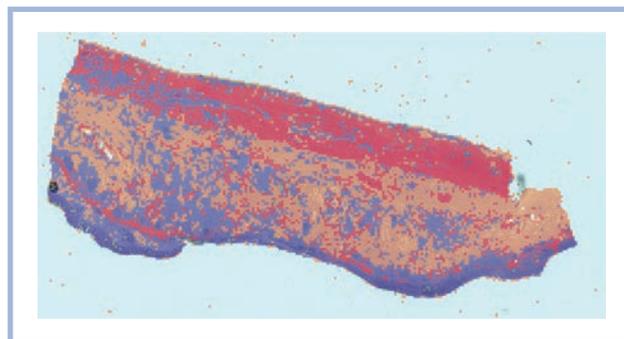


Рис. 3. Пример результата автоматического распознавания слоев стенки желудка 5 классов. Сегментация представлена в виде полупрозрачной цветной маски.

Область класса: TUM — выделены фиолетовым цветом; LP — зеленым цветом; MM — красным цветом; AT — оранжевым цветом; BG — голубым цветом.

Fig. 3. An example of the result of automatic recognition of layers of the stomach wall of 5 classes. Segmentation is presented as a translucent color mask.

Class area: TUMs — are highlighted in purple; LP — green; MM — red; AT — orange; BG — in blue.

зии признается достоверным высокосignificant негативным прогностическим фактором. Если определение глубины инвазии опухолей пищеварительного тракта на поздних стадиях является для врача-патологоанатома относительно простой задачей, то определение очагов микроинвазии аденокарциномы в полипах с дисплазией низкой и высокой степени является достаточно сложной задачей, для решения которой можно использовать алгоритмы поддержки принятия решений, основанные на глубоком обучении. Ключевой задачей таких алгоритмов представляется распознавание слоев стенки желудка и толстой кишки на WSI-изображениях, а именно: собственной пластинки слизистой оболочки, мышечной оболочки слизистой оболочки, подслизистой основы, собственного мышечного слоя, субсерозных отделов, серозной оболочки и прилегающих к ней участков жировой ткани. Второй этап заключается в адаптации алгоритмов глубокого обучения для сегментации нормальных слизистых желез, трубчатых и папиллярных структур с дисплазией низкой и высокой степени, зубчатых просветов с дисплазией низкой и высокой степени и очагов инвазивной аденокарциномы.

К недостаткам представленной оригинальной методики разметки и аннотации изображений относится небольшое количество классов, что приводит к недостаточной детализации классов. В частности, класс AT, объединяющий три слоя стенки желудка (участки подслизистой основы, собственный мышечный слой желудка и субсерозные отделы), впоследствии при дальнейшем развитии математического алгоритма должен быть разделен на отдельные классы, однако это можно сделать только после того, как алгоритм с высокой степенью эффективности будет обучен распознавать мышечную пластинку.

Заключение

В ходе исследования разработана оригинальная методика разметки и аннотирования изображений применительно к распознаванию слоев стенки желудка и опухолей желудка, включающая 5 классов (типов тканей). Такая методи-

ка эффективна на начальных этапах обучения математических алгоритмов и позволяет обеспечить точную детекцию мышечной пластинки, а также эффективную дифференцировку зон опухолевой ткани от прилежащих зон неизменной собственной пластинки слизистой оболочки. Дальнейшие этапы разработки реального диагностического алгоритма в целях автоматического определения глубины инвазии рака желудка требуют корректировки и развития представленной методики разметки и аннотации.

Работа выполнена за счет средств гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) №19-

57-80014 (БРИКС_т) и с использованием оборудования, приобретенного по программе развития МГУ им. М.В. Ломоносова.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.А. Михайлов, А.В. Хвостиков, А.С. Крылов

Сбор и обработка материала — А.В. Хвостиков, И.А. Михайлов

Математическая обработка данных — А.В. Хвостиков

Написание текста — И.А. Михайлов

Редактирование — А.С. Крылов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Komura D, Ishikawa S. Machine learning methods for histopathological image analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:34-42. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.01.001>
2. Kainz P, Pfeiffer M, Urschler M. Segmentation and classification of colon glands with deep convolutional neural networks and total variation regularization. *PeerJ*. 2017;5:e3874. <https://doi.org/10.7717/peerj.3874>
3. Russakovsky O, Deng J, Su H, Krause J, Satheesh S, Ma S, Huang Z, Karpathy A, Khosla A, Bernstein M, et al. ImageNet large scale visual recognition challenge. *Int J Comput Vis*. 2015;115:211-252. <https://doi.org/10.1007/s11263-015-0816-y>
4. Doyle S, Monaco J, Feldman M, Tomaszewski J, Madabhushi A. An active learning based classification strategy for the minority class problem: application to histopathology annotation. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:424. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-424>
5. Haixiang G, Li Y, Shang J, Mingyun G, Yuanyue H, Gong B. Learning from class-imbalanced data: review of methods and applications. *Expert Syst Appl*. 2016;73:220-39. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2016.12.035>
6. Marée R, Rollus L, Stévens B, Hoyoux R, Louppe G, Vandaele R, Begon JM, Kainz P, Geurts P, Wehenkel L. Collaborative analysis of multi-gigapixel imaging data using Cytomine. *Bioinformatics*. 2016;32(9):1395-401. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw013>
7. Nalisnik M, Amgad M, Lee S, Halani SH, Velazquez Vega JE, Brat DJ, Gutman DA, Cooper LAD. Interactive phenotyping of large-scale histology imaging data with HistomicsML. *Sci Rep*. 2017;7(1):14588. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15092-3>
8. Brunye TT, Carney PA, Allison KH, Shapiro LG, Weaver DL, Elmore JG. Eye movements as an index of pathologist visual expertise: a pilot study. *PLoS One*. 2014;9(8):e103447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103447>
9. Raghunath V, Braxton MO, Gagnon SA, Brunyé TT, Allison KH, Reisch LM, Weaver DL, Elmore JG, Shapiro LG. Mouse cursor movement and eye tracking data as an indicator of pathologists' attention when viewing digital whole slide images. *J Pathol Inform*. 2012;3(1):43. <https://doi.org/10.4103/2153-3539.104905>
10. Mercan E, Aksoy S, Shapiro LG, Weaver DL, Brunyé TT, Elmore JG. Localization of diagnostically relevant regions of interest in whole slide images: a comparative study. *J Digit Imaging*. 2016;29(4):496-506. <https://doi.org/10.1007/s10278-016-9873-1>
11. Padmanabhan RK, Somasundar VH, Griffith SD, Zhu J, Samoyedny D, Tan KS, Hu J, Liao X, Carin L, Yoon SS, et al. An active learning approach for rapid characterization of endothelial cells in human tumors. *PLoS One*. 2014;9(3):e90495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090495>
12. Zhu Y, Zhang S, Liu W, Metaxas DN. Scalable histopathological image analysis via active learning. In: Golland P, Hata N, Barillot C, Hornegger J, Howe R, eds. *Medical image computing and computer-assisted intervention — MICCAI 2014. Lecture Notes in Computer Science*. Springer, Cham; 2014;8675:369-376. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10443-0_47
13. Xu Y, Zhu JY, Chang EI, Lai M, Tu Z. Weakly supervised histopathology cancer image segmentation and classification. *Med Image Anal*. 2014;18(3):591-604. <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.01.010>
14. Tong S, Koller D. Support vector machine active learning with applications to text classification. *J Mach Learn Res*. 2001;2:45-66. <https://doi.org/10.1162/153244302760185243>
15. Lewis DD. A sequential algorithm for training text classifiers: corrigendum and additional data. *Acm Sigir Forum*. 1995;29(2):13-19. <https://doi.org/10.1145/219587.219592>
16. Macenko M, Niethammer M, Marron JS, Borland D, Woosley JT, Guan X, Schmitt C, Thomas NE. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. 2009;1107-1110. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2009.5193250>
17. Huang G, Liu Z, Van Der Maaten, Weinberger K.Q. Densely connected convolutional networks. *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. 2017;2261-2269. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2017.243>
18. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. 2016;770-778. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.90>
19. Huang G, Liu Z, Weinberger K.Q. Densely connected convolutional networks. *arXiv*. 2016;2:12. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1608.06993>
20. Khvostikov AV, Krylov AS, Mikhailov IA, Malkov PG. Visualization of whole slide histological images with automatic tissue type recognition. *Pattern Recognit Image Anal*. 2022;32:483-488. <https://doi.org/10.1134/S1054661822030208>

Поступила 15.09.2022

Received 15.09.2022

Принята в печать 22.09.2022

Accepted 22.09.2022

Посмертная оценка отека головного мозга

© А.И. ШЕГОЛЕВ¹, У.Н. ТУМАНОВА¹, О.В. САВВА^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ данных литературы о методах посмертной оценки отека головного мозга. На основании механизмов развития различают два основных вида отека головного мозга: цитотоксический (внутриклеточный) и вазогенный (внеклеточный). Для посмертного определения отека головного мозга применяется ряд методов как прямой (непосредственной), так и опосредованной, инвазивной и неинвазивной оценки. В основе прямых методов оценки отека головного мозга лежит определение количества воды в его ткани. Опосредованные методы включают морфологические и лучевые исследования. Традиционно наиболее доказательными критериями диагностики отека головного мозга считаются определяемые при аутопсии макроскопические и микроскопические изменения. Указаны методы определения содержания в ткани мозга воды путем сравнения массы влажного и сухого головного мозга, а также оценки удельной плотности ткани мозга.

Ключевые слова: головной мозг, отек, набухание, аутопсия, посмертная диагностика, морфология, виртопсия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шеголев А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2111-1530>

Туманова У.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0924-6555>

Савва О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0926-5609>

Автор, ответственный за переписку: Шеголев А.И. — e-mail: ashegolev@oparina4.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шеголев А.И., Туманова У.Н., Савва О.В. Посмертная оценка отека головного мозга. *Архив патологии*. 2022;84(6):74–80.
<https://doi.org/10.17116/patol20228406174>

Postmortem assessment of cerebral edema

© A.I. SHCHEGOLEV¹, U.N. TUMANOVA¹, O.V. SAVVA^{1,2}

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia;

²Bureau of Forensic Medicine named after D.I. Mastbaum, Ryazan, Russia

ABSTRACT

An analysis of literature data on the methods of post-mortem assessment of cerebral edema is presented. Based on the mechanisms of development, two main types of cerebral edema are distinguished: cytotoxic (intracellular) and vasogenic (extracellular). To determine cerebral edema, a number of methods are used, both direct and indirect, invasive and non-invasive assessment. Direct methods for assessing cerebral edema are based on determining the amount of water in its tissue. Indirect methods include morphological and radiation studies. Traditionally, the most evidence-based criteria for the diagnosis of cerebral edema are macroscopic and microscopic changes determined at autopsy. Methods are also indicated for determining the content of water in brain tissue by comparing the mass of wet and dry brain, as well as estimating the specific density of brain tissue.

Keywords: brain, edema, swelling, autopsy, postmortem diagnosis, morphology, virtopsy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shchegolev A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2111-1530>

Tumanova U.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0924-6555>

Savva O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0926-5609>

Corresponding author: Shchegolev A.I. — e-mail: ashegolev@oparina4.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Shchegolev AI, Tumanova UN, Savva OV. Postmortem assessment of cerebral edema. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(6):74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406174>

Отек головного мозга — патологическое состояние, характеризующееся накоплением жидкости в его паренхиме. Наиболее частыми причинами его развития являются расстройства мозгового кровообращения, опухоли централь-

ной нервной системы, черепно-мозговые травмы, различные гипоксические состояния [1, 2]. Развитие выраженного отека ткани мозга у больных с ишемическим инфарктом и внутримозговым кровоизлиянием повышает показатели

летальных исходов до 80% [3]. По данным В. Tucker и соавт. [4], показатели летальности пациентов с черепно-мозговой травмой и установленным отеком головного мозга более чем в 10 раз выше, чем у всей исследуемой популяции, у больных с легкой формой черепно-мозговой травмы уровень смертности повышен в 4,9 раза. У пациентов с острой печеночной недостаточностью отек головного мозга встречается в 20—30% наблюдений, увеличивая смертность до 55% [5].

В связи с этим актуальной проблемой является своевременная диагностика отека головного мозга.

Приступая к анализу посмертных методов выявления и определения выраженности отека головного мозга, следует указать, что на основании механизмов его развития различают два основных вида отека головного мозга: цитотоксический (внутриклеточный) и вазогенный (внеклеточный) [6]. При вазогенном отеке, который в основном возникает в белом веществе, богатая белком плазменная жидкость из кровеносных сосудов накапливается в интерстициальной жидкости вокруг клеток по мере увеличения проницаемости капилляров, тогда как при цитотоксическом отеке, который возникает как в белом, так и в сером веществе, нарушенные натрий-калиевые насосы провоцируют приток ионов и воды в клетки и, следовательно, вызывают увеличение объема внутриклеточной жидкости и объема клеток [7, 8]. В случаях, если внутричерепное давление становится выше перфузионного давления, то кровоснабжение головного мозга закономерно снижается. В большинстве клинических ситуаций отмечается сочетание различных видов отека в зависимости от времени течения заболевания. Например, ранняя ишемия головного мозга связана с внутриклеточным (цитотоксическим) отеком, но как только повреждается эндотелий капилляров, происходит нарушение гематоэнцефалического барьера и развитие вазогенного отека [9].

Соответственно, внутриклеточное накопление жидкости и связывание ее коллоидами цитоплазмы определяются как набухание, внеклеточное накопление жидкости — отек головного мозга. Нередко данные процессы развиваются и определяют вместе, поэтому используются термины «отек» и «набухание», «отек-набухание» [10, 11], или эти термины трактуются как синонимы [12].

Для определения отека головного мозга применяется ряд методов как прямой (непосредственной), так и опосредованной, инвазивной и неинвазивной оценки. В основе прямых методов оценки отека головного мозга лежит определение содержания (количества) воды в его ткани. Опосредованные методы включают морфологические и лучевые исследования.

В патолого-анатомической практике первичная диагностика отека головного мозга основана на макроскопической картине головного мозга при аутопсии. Традиционными макроскопическими признаками отека головного мозга считаются уплощенные извилины, узкие с малой глубиной борозды, наличие отпечатков (вдавливаний ткани) в области парагиппокамповой извилины, базальной поверхности миндалин мозжечка, ствола мозга, признаки выбухания кортикальных отделов мозга вдоль верхнего края продольного синуса твердой мозговой оболочки [10—12]. На разрезе головного мозга при отеке определяются мягкая консистенция и повышенная обводненность, блестящая влажная поверхность с растеканием «кровяных точек», бледный оттенок серого вещества и повышенное количество цереброспинальной жидкости в просвете желудочков.

При преимущественном набухании наружная поверхность мозга суховатая, сама ткань мозга плотнее на ощупь, желудочки с суженным просветом, плоскость ножа прилипает к поверхности разреза [13].

По данным М. Вауер и соавт. [14], наиболее частым макроскопическим признаком в случае отека мозга были уплощенные извилины с частотой 93,3%, за которыми следовали выступающие миндалины мозжечка (73,3%) и выпячивания в лобных долях (53,3%). Различия в частоте выявления макроскопических признаков могут быть связаны с последовательностью их развития по мере нарастания внутримозговой гипертензии: сначала диффузная сглаженность извилин и борозд полушарий головного мозга, выбухание миндалин полушарий мозжечка, при нарастании гипертензии появляются странгуляционная борозда на поверхности вышеуказанных выбухающих участков мозга, а также борозды на поверхности бульбарного отдела продолговатого мозга и выбухание прямых извилин лобных долей [15].

В свою очередь, по мнению J.M. Lundesgaard Eisdahl [16], на основании трех традиционных макроскопических признаков (уплощение извилин поверхности мозга, сужение просвета желудочков, полоса вдавления на основании мозга) целесообразно выделять степень отека по шкале от 0 до 3, где 0 означает отсутствие отека мозга, а 3 — тяжелый отек мозга.

Необходимо добавить, что фиксация головного мозга в формалине приводит к изменению структуры мозга, включая поверхность мозга, в результате чего борозды и извилины становятся более заметными. В результате обезвоживания ткани формалином белое вещество мозга сморщивается, а серое остается гладким. На фоне уплотненной ткани более отечные области представляются дряблыми с размытыми контурами анатомических структур особенно на границе коры и белого вещества. При этом поверхность разреза с преобладанием набухания не приобретает сморщенного вида, а, наоборот, является гладкой блестящей (как бы полированной), прилипающей к плоскости ножа [15].

Вышеприведенные изменения считаются общепринятым стандартом макроскопической аутопсийной диагностики отека головного мозга. К сожалению, визуальная оценка вышеуказанных изменений носит, как правило, субъективный характер и зависит от опыта работы прозектора. В наибольшей степени это относится к диагностике легкой и умеренной степени отека мозга [17].

В связи с этим заслуживает внимания исследование R. Hausmann и соавт. [18] по количественной оценке макроскопических изменений головного мозга 42 (26 мужчин и 16 женщин) умерших в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности ($n=24$) или насильственных причин ($n=18$). В головном мозге, промытом водой после предварительной 7-дневной фиксации в формалине, при помощи прецизионного скользящего штангенциркуля измеряли глубину вдавления ткани на базальных поверхностях темных долей при коронарном разрезе медиальной части гиппокамповой извилины. В результате исследования глубина вдавления варьировала от 0,248 до 2,658 мм на базальной поверхности темных долей и до 3,294 мм в мозжечке. В большинстве случаев разница между левым и правым полушарием составляла менее 0,5 мм. При этом отсутствовала корреляция между глубиной вдавления и степенью увеличения массы головного мозга, что явилось основанием для заключения авторов о ненадежности значения глубины вдавления в качестве критерия отека головного

го мозга [18]. Аналогичные выводы высказывали и раньше [19], поскольку глубина вдавления не коррелировала и с клинически оцененными показателями внутричерепного давления. По мнению W. Röthig [20], наличие небольшой полосы вдавления на базальных поверхностях мозжечка может наблюдаться в случае ускоренного развития отека ткани головного мозга и лишь при глубине вдавления на 10 мм и более свидетельствует о патологическом увеличении объема головного мозга.

Другим классическим признаком развития отека считается увеличение массы головного мозга, которая должна быть измерена сразу после его извлечения из полости черепа. Расчет нормативных значений массы головного мозга (M , г) с учетом роста пациента (P , см), рекомендуется проводить по формулам, предложенным W. Röthig и W. Schaarschmidt [21]: $M = 554,5 + 5,03 \cdot P$ для мужчин и $M = 464,2 + 4,95 \cdot P$ для женщин, стандартное отклонение (SD) составляет 115,3 г для мужчин и 107,5 г для женщин. По заявлению авторов [21], если масса головного мозга превышает среднее нормативное значение более чем на величину одного стандартного отклонения, то речь идет о наличии отека.

Несомненно, масса мозга зависит не только от роста человека, но и от большого ряда других состояний. Как мы уже указывали, в исследовании [18] отсутствовала корреляция между степенью увеличения массы головного мозга и макроскопически определяемой полосой вдавления на базальной поверхности мозжечка. Поэтому наиболее оптимальным морфологическим критерием отека головного мозга, по мнению R. Hausmann и соавт. [18], является увеличение массы головного мозга относительно рассчитанного нормативного значения по формулам, предложенным W. Röthig и W. Schaarschmidt [21].

Несомненно, наиболее объективный метод оценки отека головного мозга — определение массы содержащейся в нем воды путем сравнения массы так называемого влажного и сухого головного мозга. Для этого образец ткани нативного головного мозга помещают в сушильную печь при определенной температуре до тех пор, пока масса не будет изменяться. Соответственно, разница в массе нативного (влажного) и высушенного (сухого) образца составляет массу содержащейся в нем воды, на основании данных показателей рассчитывают относительное содержание воды и плотность ткани головного мозга. Средние значения плотности ткани отечного головного мозга составляют порядка 1,050 г/л, при этом белое вещество отечного головного мозга содержало на 7% больше воды по сравнению с неотечным мозгом [17].

Справедливости ради, следует отметить, что одни авторы указывают на высокую информативность метода взвешивания «влажный—сухой» [22, 23], в то время как другие не выявили разницы между наблюдениями отечного и неотечного головного мозга [16]. Кроме того, выраженность отека зависела от области взятия образца ткани [17]. По данным M. Bauer и соавт. [14], значимая ($p=0,031$) разница в содержании воды в наблюдениях с отеком мозга и без него была установлена только в образцах коры головного мозга. Для образцов, взятых из других областей головного мозга, отличия были незначимы.

При этом считается [23, 24], что лучшее место взятия образцов для определения содержания воды методом взвешивания «мокрый—сухой» — это белое вещество, а не кора головного мозга. Соответственно, данный метод относительно прост в исполнении и не зависит

от субъективного мнения исследователя, однако не позволяет определить тип отека головного мозга.

Другой способ определения удельной плотности головного мозга основан на погружении фрагментов ткани в емкости с растворами йодистого метила в бензоле (или керосина в бромбензоле) различной плотности, например, 1,006; 1,015; 1,024; 1,038; 1,047; 1,055; 1,061; 1,085; 1,102; 1,111; 1,126; 1,133; 1,145 [17]. Плотность ткани головного мозга будет соответствовать плотности раствора, в который образец ткани погружается, а не тонет и не плавает на поверхности. Данный метод рекомендуется использовать для измерения небольших изменений содержания воды в нескольких различных, в том числе небольших по размеру, фрагментах ткани головного мозга. Так, по данным [25], использование этой методики позволяло определить изменения содержания воды на 1–2% в ткани мозга крыс при моделировании хронического гепатита С.

Говоря о значении показателей массы головного мозга для диагностики его отека, следует указать на способ, разработанный N. Radojevic и соавт. [26], в основе которого лежит определение при аутопсии максимального продольного (ПрР) и поперечного (ПоР) размера (в см) полости черепа и массы мозга (M_m) в граммах. Размеры полости черепа могут быть определены как прозектором на аутопсии при вскрытии полости черепа, так и при посмертном КТ-исследовании. Оценку состояния головного мозга проводят при помощи формулы: $\varepsilon = 5,79 \cdot \text{ПрР} \cdot \text{ПоР} / M_m$. Значения ε меньше 0,9484 указывают на наличие отека головного мозга, а меньше 0,9484 говорят об его отсутствии.

J.M. Lundesgaard Eidahl и соавт. [16] модифицировали вышеуказанную методику оценки отека головного мозга путем расчета отношения массы мозга к длине окружности внутренней поверхности полости черепа, установленной при посмертной КТ. На основании анализа 16 наблюдений с отеком головного мозга и 38 без него авторы рассчитали уравнение регрессии для определения длины окружности полости черепа в наблюдениях отека мозга: $y = 65,35 \cdot 2\pi \sqrt{((\text{ПрР})^2 + (\text{ПоР})^2) / 2} - 1460$, и продемонстрировали более высокие значимые различия показателей отношения массы мозга к длине окружности внутренней поверхности полости черепа в случаях с отеком по сравнению с наблюдениями без него: 33,6 (31,3–38,5) и 29,6 (26,3–33,8) г/см соответственно ($p < 0,001$).

Более эффективным методом оценки оказалось определение так называемого показателя нормализованной массы мозга [27], позволившего установить значимую разницу между наблюдениями с отеком и без него. Нормализованная масса головного мозга — это отношение массы мозга, измеренной при аутопсии, к его объему, установленному при посмертной КТ.

Указывая на высокую эффективность приведенных в статье комбинированных методов определения отека головного мозга, следует учитывать, что увеличение массы головного мозга и, соответственно, соотношения массы мозга к внутренней окружности полости черепа может быть связано с другими причинами, например, с агональным застойным полнокровием или наличием опухоли головного мозга. При этом ложноположительные результаты могут быть обусловлены уменьшением массы мозга вследствие атрофии после травмы или развития более поздней стадии выраженного отека с гибелью клеток. Кроме того, более низкие значения соотношения массы мозга и внутренней окружности полости наблюдались у больных со смертельным отеком мозга, которые более 5 дней

находились на аппаратах искусственной вентиляции легких и искусственного кровообращения [16].

Тем не менее необходимо указать на роль посмертных лучевых (КТ и МРТ) исследований, которые все шире используются в качестве предварительного этапа патолого-анатомического и судебно-медицинского вскрытия, позволяя в электронном виде сохранять томограммы и проводить в последующем неоднократный их анализ, в том числе с количественной оценкой [28, 29]. По мнению ряда исследователей [30], современные аппаратура и режимы проведения МРТ, включая диффузионно-взвешенный вариант, позволяют визуализировать изменение содержания воды в головном мозге на 1%.

Внедрение посмертных лучевых исследований закономерно сопровождалось определением их эффективности для выявления патологических процессов и заболеваний, включая и отек головного мозга. Так, в Израиле, стране с большим количеством отказов от вскрытия по религиозным соображениям, была показана высокая эффективность посмертной КТ для выявления отека головного мозга: среди 68 наблюдений отек мозга был диагностирован при вскрытии только в 4 случаях, в то время как при посмертной КТ в 37 и обоими методами в 27 случаях [31].

Для посмертной визуализации отека головного мозга используются практически все методы лучевой диагностики: КТ, включая количественное определение плотности в единицах Хаунсфилда (ед. Н) различных областей мозга, МРТ, включая диффузионно-взвешенную [12, 32].

В качестве критериев отека головного мозга используются следующие критерии [12, 33, 34]:

— оценка выраженности борозд головного мозга по 3-балльной шкале: выражены (1 балл), сглажены (2), отсутствуют (3);

— размеры боковых желудочков: максимальная ширина (в мм) левого и правого боковых желудочков в аксиальной проекции, а также расчет коэффициента Эванса путем деления поперечного диаметра передних рогов боковых желудочков к внутреннему диаметру черепа;

— состояние полости височного (нижнего) рога боковых желудочков в аксиальной проекции по 3-балльной шкале Likert: не определяется (1 балл), определяется (2), широкое (3);

— состояние внешнего ликворного пространства в аксиальной проекции чуть выше боковых желудочков по 3-балльной шкале: узкое (1 балл), обычных размеров (2), расширенное (3);

— визуальная оценка градиента плотности (интенсивности сигнала) серого и белого вещества по 5-балльной шкале: отсутствует (1 балл), слабый (2), умеренный (3), хороший (4), четкий (5);

— определение плотности (интенсивности сигнала) ткани серого и белого вещества (СВ и БВ соответственно): СВ в лобной доле, БВ в центральной части полушария на 5 мм выше боковых желудочков с последующим расчетом соотношения (СВ/БВ) и разницы (СВ—БВ) плотности ткани серого и белого вещества;

— определение размеров миндалин мозжечка (так называемой грыжи мозжечка): длина линии (в мм) от наиболее базально-расположенной границы миндаины мозжечка до так называемой линии Макрея (McRae) в сагиттальной проекции;

— сравнение плотности (интенсивности сигнала) ликвора с серым и белым веществом или воды с серым и белым веществом головного мозга.

Так, по данным S. Panzer и соавт. [35], специфичность посмертной КТ-диагностики отека головного мозга составила 67%, чувствительность — 82%, положительная прогностическая значимость — 94%. В результате посмертной КТ признаки отека головного мозга были визуализированы в 77,8% наблюдений от всех случаев, где он был диагностирован при аутопсии. В случае очагового развития отека, например, при опухолях головного мозга, такие участки характеризуются пониженной КТ-плотностью [36]. Наиболее значимые критерии диффузного отека головного мозга — наличие двустороннего выпячивания миндалин мозжечка и отсутствие видимой полости в височных рогах боковых желудочков [33]. Уменьшение градиента КТ-визуализации (ухудшение дифференцировки) серого и белого вещества отмечалось в 98,4% наблюдений, при этом сглаженность борозд головного мозга была незначительной в 45,3% и умеренной в 13,3% случаев [34].

Во всех наблюдениях отека головного мозга на МР-томограммах в T1-ВИ отмечались более высокие показатели интенсивности сигнала в области базальных ядер (чечевицеобразного и хвостатого ядра) и таламуса, однако в гиппокампе, парацентральных извилинах и стволе мозга такие изменения отсутствовали [37]. На основании собственного опыта проведения посмертных лучевых исследований считаем целесообразным использовать МРТ в T1- и T2-режимах, позволяющую более эффективно визуализировать отек головного мозга, а также количественно оценить интенсивность МРТ- сигнала и рассчитать показатели гидратации ткани в различных его анатомических областях [38, 39].

Констатируя достаточно высокую чувствительность лучевых методов исследования для визуализации признаков отека головного мозга, необходимо отметить все-таки относительно низкую их специфичность в отношении причины развития и вида отека. Именно поэтому в большинстве проведенных посмертных лучевых исследований критерием наличия отека головного мозга являлись результаты патолого-анатомического исследования: макроскопического (вышеприведенного) и/или микроскопического.

Действительно, исторически сложилось, что окончательное заключение о наличии и виде патологического процесса при аутопсии делается при микроскопическом исследовании гистологических препаратов. Данный тезис применим и в отношении отека головного мозга, для диагностики которого необходимо изучение образцов ткани из различных областей мозга.

Общепринятыми микроскопическими критериями при окраске препаратов гематоксилином и эозином считаются расширение периваскулярных (пространств Гиса—Оберштейнера) и перивеллюлярных пространств, бледность (снижение интенсивности окрашивания) и набухание миелина, «отечное набухание олигодендроглии» (увеличение количества олигодендроцитов с утратой отростков и наличием множественных вакуолей), разрежение субпальных пространств и в целом губчатый вид ткани [11, 40].

Однако ряд исследователей указывают, что визуальная оценка гистологических препаратов в корне субъективна, качество гистологических препаратов, включая интенсивность окрашивания, трудно стандартизировать, даже несмотря на автоматическое окрашивание [14]. Так, при изучении двумя специалистами наличия и степени выраженности основных гистологических признаков отека в образцах из 6 областей (коры, белого вещества под корой, внутренней капсулы, таламуса, мозжечка и мезенцефалона)

головного мозга не было выявлено существенных различий между наблюдениями с отеком головного мозга, диагностированным при макроскопическом исследовании, и без него [14].

Отсутствие значимых корреляций между расширением периваскулярных пространств (микроскопический признак) и значениями массы головного мозга и глубины борозды вдавления на базальной поверхности (макроскопический признак) установлено R. Hausmann и соавт. [18]. Примечательно, что результаты данного исследования были основаны на морфометрическом анализе выраженности периваскулярных пространств, рассчитанной как отношение диаметра сосуда к радиусу периваскулярного пространства. При этом выраженность периваскулярных пространств варьировала от 0,106 до 0,404, отличалась в различных областях головного мозга, максимальные ее значения зарегистрированы на препаратах головного мозга с массой на 5% меньше стандартизованного минимального значения [18]. К аналогичному результату пришли A.J. Yates и соавт. [23], поскольку они не наблюдали корреляции между содержанием воды и гистологической оценкой отека головного мозга. Тем не менее, по мнению большинства исследователей [14, 16], гистологическое исследование позволяет определить выраженный отек, а также его тип и основную патологию, вызвавшую его развитие.

Важным моментом при посмертной оценке отека головного мозга, заслуживающим проведения отдельного специального анализа, является проблема дифференциальной диагностики прижизненно развившегося отека и проявлений посмертных (трупных) изменений.

Так, по мнению ряда исследователей [41, 42], отсутствие значимых различий КТ-плотности серого и белого вещества головного мозга с исчезновением физиологического градиента, считающихся одним из признаков прижизненного отека мозга, могут быть обусловлены посмертным аутолизом и обводнением его структур. Подтверждением такого заключения являются результаты иммуногистохимического исследования содержания воды и ионов в ткани головного мозга в первые часы после наступления смерти [43]. Характерным МРТ-признаком посмертных изменений головного мозга также является снижение контрастности его структур и градиента между серым и белым веществом на T1-ВИ и T2-ВИ. При этом соотношение интенсивности сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ к «шуму» при посмертном МРТ-исследовании различных областей головного мозга имеет более низкие значения по сравнению с аналогичными прижизненными показателями [44].

Более того, вид и выраженность лучевых характеристик неспецифических посмертных изменений зависят от анализируемого органа и длительности посмертного периода [45]. Ранее при посмертной МРТ тел умерших новорожденных было установлено, что выраженное уплощение борозд и извилин головного мозга визуализируется через

24–36 ч после наступления смерти. В специальном исследовании, основанном на сравнительном анализе данных повторной МРТ головного мозга новорожденной девочки, выявлено уменьшение выраженности борозд и извилин вплоть до их полного нивелирования, снижение четкости границ внутримозговых структур и исчезновение градиента сигнала между серым и белым веществом, а также уменьшение индекса боковых желудочков при увеличении посмертного периода [46].

В этой связи врач-рентгенолог, проводящий анализ посмертных томограмм, в обязательном порядке должен обладать специальными знаниями о видах, особенностях развития и лучевой семиотике неспецифических посмертных изменений [47, 48]. К сожалению, строгое использование правил клинического рентгенологического анализа при посмертных лучевых исследованиях чревато получением как ложноотрицательных, так и ложноположительных выводов о наличии патологических процессов и заболеваний. Окончательное заключение о первоначальной и непосредственной причине смерти следует формулировать путем сопоставления и совместного с патологоанатомом и рентгенологом анализа данных посмертных лучевых исследований и результатов патолого-анатомического вскрытия.

Заключение

Таким образом, отек головного мозга относится к частым и грозным осложнениям как внутримозговых поражений, так и заболеваний других органов. Посмертная диагностика отека мозга необходима как для выяснения патогенеза заболевания, так и определения непосредственной причины смерти. В основе посмертной диагностики отека головного мозга лежат методы прямой и опосредованной оценки. Проведение прямого метода определения содержания воды в ткани мозга требует наличия сушильного шкафа. Традиционными критериями диагностики при патолого-анатомическом вскрытии служат макроскопические и микроскопические изменения, визуализация которых носит субъективный характер и зависит от опыта исследователя. В основе прямых методов оценки отека головного мозга лежит определение содержания (количества) воды в его ткани. Опосредованные методы включают морфологические и лучевые исследования. Традиционно наиболее доказательными критериями диагностики отека головного мозга считаются определяемые при аутопсии макроскопические и микроскопические изменения. Указаны также методы определения содержания в ткани мозга воды путем сравнения массы влажного и сухого головного мозга, а также оценки удельной плотности ткани мозга.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adeva MM, Souto G, Donapetry C, Portals M, Rodriguez A, Lamas D. Brain edema in diseases of different etiology. *Neurochem Int.* 2012;61(2):166-174. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.05.007>
2. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology.* 2019;145(Pt B):230-246. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.004>
3. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Miniño AM, Kung HC. Deaths: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep.* 2011;60(3):1-116.

4. Tucker B, Aston J, Dines M, Caraman E, Yacyshyn M, McCarthy M, Olson JE. Early brain edema is a predictor of in-hospital mortality in traumatic brain injury. *J Emerg Med*. 2017;53(1):18-29. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.02.010>
5. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, Rela M, Heaton N, O'Grady JG, Wendon J, Williams R. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013;59(1):74-80. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.010>
6. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 2). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(4):52-60. Zadornov AA, Golomidov AV, Grigor'ev EV. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 2). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2017;14(4):52-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-4-52-60>
7. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E1. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.2>
8. Dalby T, Wohl E, Dinsmore M, Unger Z, Chowdhury T, Venkatraghavan L. Pathophysiology of cerebral edema — a comprehensive review. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*. 2021;8:163-72. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721165>
9. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. *Acta Neuropathol*. 2009;118(2):197-217. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0541-0>
10. Калитеевский П.Ф. *Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов*. М.: Медицина; 1987. Kaliteevskii PF. *Macroscopic differential diagnosis of pathological processes*. М.: Meditsina; 1987. (In Russ.).
11. Хоминский Б.С. Нарушения водного обмена. В кн.: Хоминский Б.С., ред. *Многотомное руководство по патологической анатомии. Патологическая анатомия нервной системы*. Том II. М.: Медгиз; 1962;94-108. Khominskii BS. Violations of water exchange. In: Khominskii B.S., ed. *A multi-volume guide to pathological anatomy. Pathological anatomy of the nervous system*. Vol. 2. М.: Medgiz; 1962;94-108. (In Russ.).
12. Weis S, Sonnberger M, Dunzinger A, Voglmayr E, Aichholzer M, Kleiser R, Strasser P. *Imaging brain diseases: a neuroradiology, nuclear medicine, neurosurgery, neuropathology and molecular biology-based approach*. Springer; 2019.
13. Whitwell HL. Brain swelling and oedema, raised intracranial pressure and the nonperfused brain. In: Whitwell HL, ed. *Forensic neuropathology*. London: Arnold; 2005;107-112.
14. Bauer M, Deigendesch N, Wittig H, Scheurer E, Lenz C. Tissue sample analysis for post mortem determination of brain edema. *Forensic Sci Int*. 2021;323:110808. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110808>
15. Науменко В.Г., Грехов В.В. *Методика секционного исследования при черепно-мозговой травме*. М.: Медицина; 1967. Naumenko VG, Grekhov VV. *Methods of sectional examination in traumatic brain injury*. М.: Meditsina; 1967. (In Russ.).
16. Lundesgaard Eidahl JM, Opdal SH, Rognum TO, Stray-Pedersen A. Postmortem evaluation of brain edema: an attempt with measurements of water content and brain-weight-to-inner-skull-circumference ratio. *J Forensic Leg Med*. 2019;64:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.03.003>
17. Madro R, Chagowski W. An attempt at objectivity of post mortem diagnostic of brain oedema. *Forensic Sci Int*. 1987;35(2-3):125-129. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(87\)90047-8](https://doi.org/10.1016/0379-0738(87)90047-8)
18. Hausmann R, Vogel C, Seidl S, Betz P. Value of morphological parameters for grading of brain swelling. *Int J Legal Med*. 2006;120(4):219-225. <https://doi.org/10.1007/s00414-005-0021-6>
19. Fisher CM. Brain herniation: a revision of classical concepts. *Can J Neurol Sci*. 1995;22(2):83-91. <https://doi.org/10.1017/s0317167100040142>
20. Röthig W. Der sogenannte Druckkonus des Kleinhirns. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*. 1976;122(6):882-907.
21. Röthig W, Schaarschmidt W. Lineare Zusammenhänge zwischen Körperlänge und Hirnmasse. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*. 1977;123(2):208-213.
22. Manz HJ. The pathology of cerebral edema. *Hum Pathol*. 1974;5(3):291-313. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(74\)80113-9](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(74)80113-9)
23. Yates AJ, Thelmo W, Pappius HM. Postmortem changes in the chemistry and histology of normal and edematous brains. *Am J Pathol*. 1975;79(3):555-564.
24. Reulen HJ. Vasogenic brain oedema. New aspects in its formation, resolution and therapy. *Br J Anaesth*. 1976;48(8):741-752. <https://doi.org/10.1093/bja/48.8.741>
25. Bosoi CR, Yang X, Huynh J, Parent-Robitaille C, Jiang W, Tremblay M, Rose CF. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(7):1228-1235. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.006>
26. Radojevic N, Radnic B, Vucinic J, Cukic D, Lazovic R, Asanin B, Savic S. Mathematical model in post-mortem estimation of brain edema using morphometric parameters. *J Forensic Leg Med*. 2017;45:21-28. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2016.11.006>
27. Bauer M, Gerlach K, Scheurer E, Lenz C. Analysis of different post mortem assessment methods for cerebral edema. *Forensic Sci Int*. 2020;308:110164. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110164>
28. Arnold I, Schwendener N, Lombardo P, Jackowski C, Zech WD. 3Tesla post-mortem MRI quantification of anatomical brain structures. *Forensic Sci Int*. 2021;327:110984. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110984>
29. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Роль и место танаториодических исследований при патологоанатомическом вскрытии плодов и новорожденных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022;173(6):668-686. Tumanova UN, Shchegolev AI. The role and place of thanatoradiological studies in pathoanatomic autopsy of fetuses and newborns. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2022;173(6):668-686. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-6-668-686>
30. Bémeur C, Cudalbu C, Dam G, Thrane AS, Cooper AJ, Rose CF. Brain edema: a valid endpoint for measuring hepatic encephalopathy? *Metab Brain Dis*. 2016;31(6):1249-1258. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9843-9>
31. Graziani G, Tal S, Adelman A, Kugel C, Bdoolah-Abram T, Krispin A. Usefulness of unenhanced post mortem computed tomography — findings in postmortem non-contrast computed tomography of the head, neck and spine compared to traditional medicolegal autopsy. *J Forensic Leg Med*. 2018;55:105-111. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.02.022>
32. Туманова У.Н., Серова Н.С., Щеголев А.И. Применение посмертной МРТ для диагностики поражений головного мозга у плодов и новорожденных. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2017;7(3):8-22. Tumanova UN, Serova NS, Shchegolev AI. Use of the postmortem MRI for the cerebral lesions diagnosis in the fetuses and newborns. *Russian Electronic Journal of Radiology (REJR)*. 2017;7(3):8-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-3-8-22>
33. Berger N, Ampanozi G, Schweitzer W, Ross SG, Gascho D, Ruder TD, Thali MJ, Flach PM. Racking the brain: detection of cerebral edema on postmortem computed tomography compared with forensic autopsy. *Eur J Radiol*. 2015;84(4):643-651. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.12.014>

34. Nishiyama Y, Kanayama H, Mori H, Tada K, Yamamoto Y, Katsube T, Takeshita H, Kawakami K, Kitagaki H. Whole brain analysis of postmortem density changes of grey and white matter on computed tomography by statistical parametric mapping. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2317-2325. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4633-7>
35. Panzer S, Covaliov L, Augat P, Peschel O. Traumatic brain injury: comparison between autopsy and ante-mortem CT. *J Forensic Leg Med.* 2017;52:62-69. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.08.007>
36. Ito U, Tomita H, Yamazaki S, Takada Y, Inaba Y. Brain swelling and brain oedema in acute head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;79(2-4):120-124. <https://doi.org/10.1007/BF01407455>
37. Kobayashi T, Shiotani S, Kaga K, Saito H, Saotome K, Miyamoto K, Kohno M, Kikuchi K, Hayakawa H, Homma K. Characteristic signal intensity changes on postmortem magnetic resonance imaging of the brain. *Jpn J Radiol.* 2010;28(1):8-14. <https://doi.org/10.1007/s11604-009-0373-9>
38. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Возможности и ограничения виртуальной аутопсии в неонатологии. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики.* 2017;7(1):20-33. Tumanova UN, Shchegolev AI. Possibilities and limitations of virtual autopsy in neonatology. *Russian Electronic Journal of Radiology (REJR).* 2017;7(1):20-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-1-20-33>
39. Tumanova UN, Lyapin VM, Bychenko VG, Shchegolev AI, Sukhikh GT. Possibilities of postmortem magnetic resonance imaging for evaluation of anasarca in newborns. *Bull Exp Biol Med.* 2019;166(5):671-675. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04415-1>
40. Garcia H, Cervós-Navarro J. Brain biopsy. In: Garcia JH, Escalona-Zapata J, Sandbank U, Cervós-Navarro J, eds. *Diagnostic neuropathology.* Vol. 2. Springer-Verlag London Ltd; 1990;47-122. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-06585-3>
41. Shiota G, Gono W, Ishida M, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ikemura M, Fukayama M, Ohtomo K. Brain swelling and loss of gray and white matter differentiation in human post-mortem cases by computed tomography. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143848>
42. Takahashi N, Satou C, Higuchi T, Shiotani M, Maeda H, Hirose Y. Quantitative analysis of brain edema and swelling on early post-mortem computed tomography: comparison with antemortem computed tomography. *Jpn J Radiol.* 2010;28(5):349-354. <https://doi.org/10.1007/s11604-010-0430-4>
43. Oehmichen M, Gencic M, Grüninger H. Prae- und postmortale intracerebrale Plasmadiffusion: Lichtmikroskopische Untersuchungen am Hirnoedem. *Beitr Gerichtl Med.* 1979;37:271-275.
44. Lequin MH, Huisman TA. Postmortem MR imaging in the fetal and neonatal period. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2012;20(1):129-143. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2011.08.008>
45. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Лучевая визуализация неспецифических посмертных изменений сердечно-сосудистой системы. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2016;59(5):59-63. Tumanova UN, Shchegolev AI. Radio-visualization of non-specific postmortem changes in the cardiovascular system. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2016;59(5):59-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed2016595559-63>
46. Туманова У.Н., Савва О.В., Быченко В.Г., Намлылар И.Х., Серова Н.С., Щеголев А.И. Посмертная лучевая характеристика динамики развития неспецифических посмертных изменений тела новорожденного. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики.* 2022;12(2):35-54. Tumanova UN, Savva OV, Bychenko VG, Namlylar IKh, Serova NS, Shchegolev AI. Postmortem radiological characteristics of the development of nonspecific postmortem changes in the body of a newborn. *Russian Electronic Journal of Radiology (REJR).* 2022;12(2):35-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-2-35-54>
47. Christe A, Flach P, Ross S, Spendlove D, Bolliger S, Vock P, Thali MJ. Clinical radiology and postmortem imaging (Virtopsy) are not the same: specific and unspecific postmortem signs. *Leg Med (Tokyo).* 2010;12(5):215-22. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2010.05.005>
48. Туманова У.Н., Щеголев А.И., Ковалев А.В. Техническое и методическое обеспечение проведения посмертных лучевых исследований в патологоанатомических отделениях и бюро судебно-медицинской экспертизы. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2021;64(2):51-57. Tumanova UN, Shchegolev AI, Kovalev AV. Technical and methodological support for postmortem radiation examinations in pathology departments and the bureau of forensic medical examination. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2021;64(2):51-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed20216402151>

Поступила 04.08.2022

Received 04.08.2022

Принята в печать 22.09.2022

Accepted 22.09.2022

Георгий Владимирович Шор — видный ученый и талантливый патологоанатом (к 150-летию со дня рождения)

© Г.А. ФРАНК, М.Ш. КНОПОВ

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Франк Г.А., Кнопов М.Ш. Георгий Владимирович Шор — видный ученый и талантливый патологоанатом (к 150-летию со дня рождения). *Архив патологии*. 2022;84(6):81–82. <https://doi.org/10.17116/patol20228406181>

Georgiy Vladimirovich Shor — an outstanding scientist and talented pathologist (on the occasion of the 150th anniversary of his birth)

© G.A. FRANK, M.Sh. KNOPOV

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

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

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

TO CITE THIS ARTICLE:

Frank GA, Knopov MSh. Georgiy Vladimirovich Shor — an outstanding scientist and talented pathologist (on the occasion of the 150th anniversary of his birth). *Archive of Pathology = Arkhir patologii*. 2022;84(6):81–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228406181>

Среди видных ученых-медиков нашей страны достойное место по праву принадлежит выдающемуся отечественному патологоанатому, доктору медицины (1903), профессору (1913), заслуженному деятелю науки РСФСР (1933) Георгию Владимировичу Шору.

Г.В. Шор родился 23 апреля 1872 г. в Санкт-Петербурге в семье старшего цензора, впоследствии до конца жизни почт-директора Санкт-Петербургского почтамта Владимира Федоровича Шора. В 1895 г. Георгий Владимирович с отличием окончил Военно-медицинскую академию. Свой трудовой путь он начал в качестве младшего врача 8-го драгунского Смоленского полка (1895–1896). В 1896–1904 гг. был судовым врачом крейсера «Россия». С 1904 г. после увольнения из армии работал прозектором Обуховской и Петропавловской больниц. С 1908 г. Г.В. Шор — приват-доцент кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии, а с 1913 по 1914 г. — профессор кафедры патологической анатомии Психоневрологического института (впоследствии Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт). В 1914–1917 гг. он прозектор Семеновского военного госпиталя.

С 1917 г. и до конца жизни (1948 г.), включая период блокады Ленинграда во время Великой Отече-

ственной войны, Г.В. Шор заведовал кафедрой патологической анатомии 1-го Ленинградского медицинского института. Одновременно в 1920–1921 гг. являлся директором этого института, а в 1918–1934 гг. руководил патолого-анатомической лабораторией Рентгенологического, радиологического и ракового института (впоследствии Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический институт Минздрава СССР), с 1925 по 1931 г. преподавал на кафедре судебной медицины Ленинградского государственного института усовершенствования врачей.

Перу Г.В. Шора принадлежит более 70 научных работ, посвященных главным образом проблемам морфологии опухолей и танатологии. Заслуживают особого упоминания такие труды, как «Первичный рак бронхов, легких и плевры в патолого-анатомическом отношении» (1903), «О смерти человека (введение в танатологию)» (1925), «Экспериментальный рак (итоги и перспективы)» (1935) и др.

В его докторской диссертации «Первичный рак бронхов, легких и плевры в патолого-анатомическом отношении» были впервые в отечественной медицинской литературе освещены вопросы патологической анатомии этих заболеваний.

Большую известность ему принесла книга «О смерти человека (введение в танатологию)», в которой описано нередко наблюдаемое несоответствие между выраженностью морфологических изменений и клиническими проявлениями болезни, поставлен вопрос о терминальных состояниях и возможной обратимости процесса умирания.

В 1926 г. им была опубликована статья «Техника обработки и сохранения музейных препаратов в герметически закрытых застекленных камерах», что способствовало сохранению органов и тканей в качестве экспонатов музея для дальнейшего использования в учебном процессе. На основе этого метода в советский период был создан большой патолого-анатомический музей при кафедре патологической анатомии 1-го Ленинградского медицинского института. Г.В. Шор описал также методику сохранения органов в естественном виде без жидкости.

Георгий Владимирович являлся одним из авторов «Правил судебно-медицинского исследования трупа», принятых в 1928 г.

В поле зрения Г.В. Шора постоянно находились вопросы судебной медицины, особенно патология скоропостижной смерти. Он явился автором большого раздела по этой теме в «Основах судебной медицины», вышедших под редакцией Н.В. Попова в 1938 г.

Результаты исследований в области экспериментальной онкологии были обобщены им в монографии «Экспериментальный рак (итоги и перспективы)», опубликованной в 1935 г.

Следует особо подчеркнуть, что до настоящего времени сохранил свое практическое значение предложенный Г.В. Шором метод вскрытия, заключающийся в полной эвисцерации (извлечении) внутренних органов трупа и комплексном их исследовании без нарушения анатомических взаимоотношений. В прозекторско-секционной практике этот метод Г.В. Шора позволял лучше проследить направление внутри тела раневых каналов, пути распространения инфекции и метастазирования опухолей.

Георгий Владимирович предложил смесь, состоящую из хлорида натрия (100 г), 96% этилового спирта (150 мл), глицерина (1000 мл) и кипяченой воды (1000 мл), получившую название «Жидкость Шора», которая применя-



Георгий Владимирович Шор.

Georgiy Vladimirovich Shor.

лась для длительного хранения анатомических препаратов. Он разработал способ консервации анатомических препаратов, заключающийся в предварительном выдерживании их в Жидкости Шора (3—4 нед) с последующим хранением в сухом виде в герметически закрытых сосудах.

Г.В. Шор был активным пропагандистом клинико-анатомического направления в отечественной медицине; он считал необходимым изучение морфологических изменений болезней в тесной связи с их клиническими и функционально-физиологическими проявлениями.

Надо отметить, что Г.В. Шор был одним из инициаторов создания, совместно с Н.Н. Петровым и Л.В. Соболевым, первого в России Петербургского научного общества патологов (1909).

Георгий Владимирович был награжден орденом Трудового Красного Знамени (1945).

Г.В. Шор умер 18 июля 1948 г. и похоронен в Петербурге на Серафимовском кладбище.

Договор (публичная оферта)

г. Москва

14 декабря 2020 г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство «Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.

1.2. В соответствии с п. 3 ст. 438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.

1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.

2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п. 2.1.1. Договора;

2.1.3. Доведение Статьи и отдельные ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).

2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п. 2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.

2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп. 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.

2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п. 2.1. Договора.

2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п. 2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п. 2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п. 2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

— немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;

— возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Список журналов:

1. Архив патологии
2. Вестник оториноларингологии
3. Вестник офтальмологии
4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
5. Доказательная гастроэнтерология
6. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
7. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
8. Клиническая дерматология и венерология
9. Лабораторная служба
10. Медицинские технологии. Оценка и выбор
11. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология
12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
13. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)
14. Пластическая хирургия и эстетическая медицина
15. Проблемы репродукции
16. Профилактическая медицина
17. Российский вестник акушера-гинеколога
18. Российский журнал боли
19. Судебно-медицинская экспертиза
20. Флебология

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 И ПОЛУЧИТЕ ДОСТУП
К БОГАТОЙ ВИДЕОБИБЛИОТЕКЕ КАНАЛА!

1MED TV

Реклама



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

☎ 8 800 100 17 86 ✉ INFO@1MED.TV



Aperio GT450 DX

На **30** патентов
УМНЕЕ



- ❗ Приоритизация случаев для сканирования
- ✔ Автоматическое сканирование в режиме «поставил корзину и ушел»
- 🗑️ Безостановочная загрузка корзин
- 📦 Вместимость до 450 стекол
- 🔍 Специальный объектив 40x от Leica



Время сканирования:
32 сек на 40x



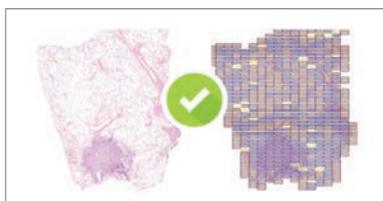
81 препарат
в час на 40x



120 000 препаратов
в год при работе
Aperio GT450 DX
по 5 часов в день



Открытый дизайн Aperio GT450 для безостановочной загрузки кассет со стеклами. Работа без управляющей рабочей станции. Максимальная продуктивность



Патоморфолог точно получит качественные изображения препаратов. Автоматический контроль качества получаемых изображений.



Полная статистика работы сканера с информацией о ваших препаратах

реклама



000 «БиоЛайн»
197022, Россия, Санкт-Петербург
ул. Проф. Попова, д. 23, лит. Е
факс: +7 (812) 320 49 40
www.bioline.ru

127055, Москва, Бутырский вал,
68/70, стр. 1, 3 этаж, офис 34
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

Региональные представители:
Екатеринбург, тел.: +7 (922) 034 22 11
Ростов-на-Дону, тел.: +7 (928) 192 90 40
Самара, тел.: +7 (927) 688 28 49
Казань, тел.: +7 (937) 006 64 48
Хабаровск, тел.: +7 (924) 203 10 58
Уфа, тел.: +7 (937) 855 78 52

