

КЛИНИЧЕСКАЯ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

При поддержке Российского общества патологоанатомов

Том 14 | № 1 | 2025

ISSN 2226-5988

eISSN 2686-6749

«Клиническая
и экспериментальная
морфология»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Периодичность: 6 раз в год

Основан в 2011 году

Журнал индексируется в:

Scopus;

RSCI;

РИНЦ;

представлен в информационной
базе данных eLIBRARY.ru

Включен в перечень ВАК

Учредитель

ФГБНУ «РНЦХ

им. акад. Б.В. Петровского»

119435, Москва,

Абрикосовский пер., д. 2

Адрес редакции

117418, Москва,

ул. Цюрупы, д. 3

Заведующая редакцией

Куликова К.А.

Научный редактор

Васюкова О.А.

Телефоны +7 (499) 120-13-34

+7 (499) 128-87-01

e-mail: cem.journal@mail.ru

www.cem-journal.ru

Тираж 500 экземпляров

Издательство

«Группа МДВ»

www.mdv-group.ru

Подписные индексы:

70045 по каталогу
агентства «Урал-Пресс»

70045 по каталогу «Пресса
России» через агентство АРЗИ

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-83521
от 24 июня 2022 года.

© НИИ морфологии человека
им. акад. А.П. Авцына
ФГБНУ РНЦХ
им. акад. Б.В. Петровского

Главный редактор

Михалева Л.М., член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, профессор,
Москва, Россия

Почетный редактор

Кактурский Л.В., член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, профессор,
Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Зайратьянц О.В., доктор мед. наук, профессор, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Процина А.Е., доктор биол. наук, доцент, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Александрова М.А., доктор биол. наук,
Москва, Россия

Андреева Е.Р., доктор биол. наук, доцент,
Москва, Россия

Арешидзе Д.А., кандидат биол. наук,
Москва, Россия

Банин В.В., член-корр. РАН, доктор
мед. наук, профессор, Москва, Россия

Барина И.В., доктор мед. наук,
Москва, Россия

Буравков С.В., доктор мед. наук,
Москва, Россия

Ельчанинов А.В., доктор мед. наук,
доцент, Москва, Россия

Ковригина А.М., доктор биол. наук,
профессор, Москва, Россия

Кондашевская М.В., доктор биол. наук,
доцент, Москва, Россия

Кушлинский Н.Е., академик РАН, доктор
мед. наук, профессор, Москва, Россия

Макарова О.В., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Мхитаров В.А., кандидат биол. наук,
Москва, Россия

Низяева Н.В., доктор мед. наук, Москва,
Россия

Никитюк Д.Б., академик РАН,
доктор мед. наук, профессор,
Москва, Россия

Николенко В.Н., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Пауков В.С., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Постнов А.Ю., доктор мед. наук,
Москва, Россия

Рыжова М.В., доктор мед. наук,
Москва, Россия

Савельев С.В., доктор биол. наук,
профессор, Москва, Россия

Черняев А.Л., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Яглова Н.В., доктор мед. наук,
Москва, Россия

Редакционный совет

Авагимян А.А., кандидат мед. наук,
Ереван, Армения

Бухвалов И.Б., доктор биол. наук,
профессор, Гамбург, Германия

Волощук И.Н., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Воронин К.Э., доктор мед. наук, доцент,
Чарльстон, США

Гарновская М.Н., кандидат биол. наук,
доцент, Чарльстон, США

Ермолаева С.А., доктор мед. наук,
Москва, Россия

Ерофеева Л.М., доктор биол. наук,
профессор, Москва, Россия

Знойко И.Ю., кандидат биол. наук,
Чарльстон, США

Кононов А.В., доктор мед. наук,
профессор, Омск, Россия

Кориунов А.Г., доктор мед. наук,
профессор, Гейдельберг,
Германия

Кочуков М.Ю., кандидат мед. наук,
Хьюстон, США

Кравцов В.Г., кандидат мед. наук,
Тель-Авив, Израиль

Милованов А.П., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Мишнев О.Д., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Пархоменко Ю.Г., доктор мед. наук,
профессор, Москва, Россия

Фатхудинов Т.Х., доктор мед. наук,
доцент, Москва, Россия

Яглов В.В., доктор мед. наук, профессор,
Москва, Россия

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами редакции.
Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала
«Клиническая и экспериментальная морфология» допускаются только с письменного разрешения издателя.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MORPHOLOGY

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

With the support of the Russian Society of Pathology

Volume 14 | No 1 | 2025

ISSN 2226-5988

eISSN 2686-6749

“Clinical
and experimental
morphology”

SCIENTIFIC AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

Frequency: 6 issues per year

Founded in 2011

The journal is indexed in
Scopus;
Russian Science Citation Index
(RSCI);
online platform of the Russian
Science Citation Index database
eLIBRARY.ru

The Journal is included
in the current List of Scientific
Journals of the Higher Attestation
Commission of Russia
(Vysshaya Attestatsionnaya
Komissiya, VAK)

Journal founder

FSBSI “Petrovsky National
Research Centre of Surgery”
Abrikosovskiy lane, 2,
Moscow, 119435, Russia

Editorial office address

Tsyurupy st., 3,
Moscow, 117418, Russia

Managing editor Kulikova K.A.
Science editor Vasyukova O.A.

Tel. +7 (499) 120-13-34

+7 (499) 128-87-01

e-mail: cem.journal@mail.ru

www.cem-journal.ru

Edition of 500 copies

Publisher
“Gruppa MDV”
www.mdv-group.ru

Subscription index:

70045 according
to the “Ural-Press” agency catalog

70045 according to the “Pressa
Rosii” catalog via ARZI agency

The mass media registration
certificate III № ФC77-83521
dated June 24, 2022

© Avtsyn Research Institute
of Human Morphology of FSBSI
“Petrovsky National Research
Centre of Surgery”

Editor-in-Chief

Mikhaleva, Lyudmila M., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Dr. Sci. Med., Professor, Moscow, Russia

Honorary Editor-in-Chief

Kakturskiy, Lev V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Dr. Sci. Med., Professor, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Zairatyants, Oleg V., Dr. Sci. Med., Professor, Moscow, Russia

Executive Secretary

Proshchina, Alexandra E., Dr. Sci. Biol., Associate Professor, Moscow, Russia

Editorial Board

Aleksandrova, Maria A., Dr. Sci. Biol.,
Moscow, Russia

Andreeva, Elena R., Dr. Sci. Biol., Associate
Professor, Moscow, Russia

Areshidze, David A., Cand. Sci. Biol.,
Moscow, Russia

Banin, Victor V., Corresponding
Member of the Russian Academy
of Sciences, Dr. Sci. Med., Professor, Moscow,
Russia

Barinova, Irina V., Dr. Sci. Med., Moscow,
Russia

Buravkov, Sergey V., Dr. Sci. Med.,
Moscow, Russia

Chernyaev, Andrey L., Dr. Sci. Med.,
Professor, Moscow, Russia

Elchaninov, Andrey V., Dr. Sci. Med.,
Associate Professor, Moscow, Russia

Kondashevskaya, Marina V., Dr. Sci. Biol.,
Associate Professor, Moscow, Russia

Kovrigina, Alla M., Dr. Sci. Biol., Professor,
Moscow, Russia

Kushlinsky, Nikolai E., Academician of the
Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. Med.,
Professor, Moscow, Russia

Makarova, Olga V., Dr. Sci. Med., Professor,
Moscow, Russia

Mkhitarov, Vladimir A., Cand. Sci. Biol.,
Moscow, Russia

Nikityuk, Dmitriy B., Academician of the
Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. Med.,
Professor, Moscow, Russia

Nikolenko, Vladimir N., Dr. Sci. Med.,
Professor, Moscow, Russia

Nizyaeva, Natalia V., Dr. Sci. Med., Moscow,
Russia

Paukov, Vyacheslav S., Dr. Sci. Med.,
Professor, Moscow, Russia

Postnov, Anton Yu., Dr. Sci. Med., Moscow,
Russia

Ryzhova, Marina V., Dr. Sci. Med.,
Moscow, Russia

Savelyev, Sergey V., Dr. Sci. Biol., Professor,
Moscow, Russia

Yaglova, Natalia V., Dr. Sci. Med.,
Moscow, Russia

Advisory Board

Avagimyan, Ashot A., Cand. Sci. Med.,
Yerevan, Armenia

Buchwalow, Igor B., Dr. Sci. Biol., Professor,
Hamburg, Germany

Ermolaeva, Svetlana A., Dr. Sci. Med.,
Moscow, Russia

Erofeeva, Lyudmila M., Dr. Sci. Biol.,
Professor, Moscow, Russia

Fatkhudinov, Timur Kh., Dr. Sci. Med.,
Associate Professor, Moscow,
Russia

Garnovskaya, Maria N., Cand. Sci. Biol.,
Associate Professor, Charleston, USA

Kochukov, Mikhail Yu., Dr. Sci. Med.,
Houston, USA

Kononov, Alexey V., Dr. Sci. Med., Professor,
Omsk, Russia

Korshunov, Andrey G., Cand. Sci. Med.,
Professor, Heidelberg, Germany

Kravtsov, Vladimir G., Cand. Sci. Med.,
Tel Aviv, Israel

Milovanov, Andrey P., Dr. Sci. Med., Professor,
Moscow, Russia

Mishnev, Oleko D., Dr. Sci. Med., Professor,
Moscow, Russia

Parkhomenko, Yuri G., Dr. Sci. Med.,
Professor, Moscow, Russia

Voloshchuk, Irina N., Dr. Sci. Med., Professor,
Moscow, Russia

Voronin, Konstantin E., Dr. Sci. Med.,
Associate Professor, Charleston, USA

Yaglov, Valentin V., Dr. Sci. Med., Professor,
Moscow, Russia

Znoyko, Iya Yu., Cand. Sci. Biol.,
Charleston, USA

Only articles prepared in accordance with the requirements of the editorial board are accepted for publication.
The authors point of view may not coincide with that of the editorial board.

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in print or electronic form from the journal “Clinical and experimental morphology” are allowed only with the written permission of the publisher.

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
REVIEWS**

- | | | |
|--|----|--|
| <p><i>К.Ю. Мидибер, А.С. Конторщиков, К.О. Тихонова, А.Е. Бирюков, Л.М. Михалева</i>
Бактериальная и вирусная микробиота как этиологический фактор развития злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта</p> | 5 | <p><i>K.Yu. Midiber, A.S. Kontorshchikov, K.O. Tikhonova, A.E. Birukov, L.M. Mikhaleva</i>
Bacterial and viral microbiota as an etiological factor in the development of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract</p> |
| <p><i>М.В. Парахина, А.Д. Есаулов, А.А. Русика</i>
Патоморфология, клинические проявления, методы лечения и профилактики при новой коронавирусной инфекции</p> | 13 | <p><i>M.V. Parakhina, A.D. Esaulov, A.A. Rusika</i>
Pathomorphology, clinical manifestations, prevention, and treatment strategies for novel coronavirus infection</p> |

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ORIGINAL RESEARCH**

- | | | |
|---|----|--|
| <p><i>Л.И. Бернарделли, Ф.А. Индейкин, Л.Г. Матюшева, А.М. Емелин, М.И. Скалинская, А.С. Некрасова, Р.В. Деев</i>
Характеристика инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника</p> | 20 | <p><i>L.I. Bernardelli, F.A. Indeickin, L.G. Matyusheva, A.M. Emelin, M.I. Skalinskaya, A.S. Nekrasova, R.V. Deev</i>
Characterization of the infiltrate in the lamina propria in inflammatory bowel diseases</p> |
| <p><i>А.В. Виноградов, С.В. Сазонов</i>
Оценка мутационного статуса лейкоэмических клеток взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием методом высокопроизводительного секвенирования</p> | 31 | <p><i>A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov</i>
Assessment of the mutational status of leukemia cells in adult patients with acute myeloblastic leukemia with maturation using high-throughput sequencing</p> |
| <p><i>Н.С. Золотухина, С.М. Мирошниченко, А.И. Субботовская, М.И. Воевода</i>
Массовый некроз нейтрофилов в мазке периферической крови человека как неблагоприятный прогностический фактор исхода вирусных инфекций на примере SARS-CoV-2</p> | 37 | <p><i>N.S. Zolotukhina, S.M. Miroshnichenko, A.I. Subbotovskaya, M.I. Voevoda</i>
Extensive necrosis of neutrophils in a peripheral blood smear of a human as a negative prognostic factor for the outcome of viral infections (SARS-CoV-2 case study)</p> |

*Р.А. Насыров, А.А. Агафонникова,
А.С. Перемышленко*
Иммуноморфологическая характеристика
склероатрофического лишена в раннем и позднем
периоде

46 *R.A. Nasyrov, A.A. Agafonnikova,
A.S. Peremyshlenko*
Immunomorphological features of lichen sclerosis
in initial and late stages

*Т.В. Климуть, А.В. Заерко, С.В. Емельянчик,
С.М. Зиматкин*
АТФ-синтаза в нейронах поясной коры мозга крыс
при подпеченочном холестазае

54 *T.V. Klimuts, A.V. Zaerko, S.V. Emelyanchik,
S.M. Zimatkin*
ATP synthase in rat cingulate cortex neurons with
subhepatic cholestasis

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ CASE STUDIES

*Е.О. Зенцова, А.Л. Черняев, А.Е. Бирюков,
О.А. Васюкова, А.С. Контрорщиков, Л.М. Михалева*
Метастатическое поражение мягких мозговых
оболочек и серого вещества головного мозга
при меланоме кожи полового члена

62 *E.O. Zentsova, A.L. Cherniaev, A.E. Birukov,
O.A. Vasyukova, A.S. Kontorshchikov, L.M. Mikhaleva*
Metastatic lesion of the soft meninges and gray matter
of the brain in penile mucosal melanoma

ДИСКУССИИ DISCUSSION

*А.П. Милованов, Л.М. Михалева, Т.В. Фокина,
Н.Б. Тихонова, А.А. Ахметшина*
Единый патогенез несостоятельных рубцов
после первого кесарева сечения и тяжелых
осложнений при последующих беременностях

68 *A.P. Milovanov, L.M. Mikhaleva, T.V. Fokina,
N.B. Tikhonova, A.A. Akhmetshina*
Unified pathogenesis of unstable scars after
the first cesarean section and severe complications
in subsequent pregnancies

ХРОНИКА EVENTS

IV научно-практическая конференция
Межрегионального танаториологического
общества «Танаториология для практики
и науки»

77 IV Scientific and Practical Conference
of the Interregional Thanatoradiological Society
“Thanatoradiology for practice and science”

Бактериальная и вирусная микробиота как этиологический фактор развития злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта

К.Ю. Мидибер^{1,2}, А.С. Конторщиков¹, К.О. Тихонова², А.Е. Бирюков¹, Л.М. Михалева^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

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

Резюме. Изучение микробиоты в качестве предиктора злокачественных новообразований пищеварительного тракта – динамично развивающееся направление в медицине. В литературе появляется все больше публикаций, посвященных определению бактериальной флоры опухолей, однако существует предположение, что именно наличие вирусных и бактериальных агентов играет немаловажную роль в развитии злокачественных новообразований того или иного органа пищеварительной системы ввиду изменения генома инфицированных клеток при вирусной инвазии, развитии воспалительной реакции при бактериальных инфекциях. Данный обзор литературы посвящен описанию роли инфекционной флоры в канцерогенезе органов желудочно-кишечного тракта. Описаны перспективные направления исследования микробиоты при злокачественных новообразованиях органов пищеварительной системы и представлены разработки новых подходов к назначению иммунной терапии у пациентов онкологического профиля.

Ключевые слова: микробиота, канцерогенез, злокачественные новообразования, вирусы, бактерии, желудочно-кишечный тракт

Для корреспонденции: Константин Юрьевич Мидибер. E-mail: midiber@yandex.ru

Для цитирования: Мидибер К.Ю., Конторщиков А.С., Тихонова К.О., Бирюков А.Е., Михалева Л.М. Бактериальная и вирусная микробиота как этиологический фактор развития злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):5–12. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.5-12.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ FURG-2024-0027-124021600057-0).

Статья поступила 01.08.2024. Получена после рецензирования 13.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Bacterial and viral microbiota as an etiological factor in the development of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract

K. Yu. Midiber^{1,2}, A.S. Kontorshchikov¹, K.O. Tikhonova², A.E. Birukov¹, L.M. Mikhaleva^{1,3}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

² Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia

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

Abstract. Microbiota as a predictor of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract has been extensively studied in medicine, and an increasing number of research is being devoted to the determination of the bacterial flora of tumors. However, there is an assumption that it is the presence of viral and bacterial agents that play an important role in the development of malignant neoplasms of a particular organ of the digestive system due to changes in the genome of infected cells in viral invasion and the development of an inflammatory reaction in bacterial infections. This literature review describes the role of infectious flora in carcinogenesis in the organs of the gastrointestinal tract, presents promising areas for future research on microbiota in malignant neoplasms of the digestive system, and touches upon the development of new approaches to the administration of immunotherapy to oncological patients.

Keywords: microbiota, carcinogenesis, malignant neoplasms, viruses, bacteria, gastrointestinal tract

Corresponding author: Konstantin Yu. Midiber. E-mail: midiber@yandex.ru

For citation: Midiber K. Yu., Kontorshchikov A. S., Tikhonova K. O., Birukov A. E., Mikhaleva L. M. Bacterial and viral microbiota as an etiological factor in the development of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. *Clin. exp. morphology*. 2025;14(1):5–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.5-12.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery" (No. FURG-2024-0027-124021600057-0).

Received 01.08.2024. **Received in revised form** 13.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

С первых попыток установить связь между бактериальными и вирусными агентами в развитии различных опухолей человека прошло больше 100 лет – тогда французский медик и бактериолог Амадей Боррель впервые высказал идею об их инфекционном происхождении. В конце XIX века немецкий бактериолог Рихард Пфейффер и российский ученый Владимир Валерьянович Подвысоцкий выдвинули паразитарно-инфекционную теорию опухолей. В 1907 году итальянский врач Джузеппе Сифо продемонстрировал данные о передаче папилломы от человека человеку, и уже в 1909 году Илья Ильич Мечников писал: «... раковые заболевания человека обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу, который усердно ищут, но не обнаружили». В следующие десятилетия инфекционная (бактериально-вирусная) теория канцерогенеза подвергалась критике со стороны известных ученых разных стран. В 1946 году в защиту вирусной теории канцерогенеза выступил советский микробиолог и вирусолог Лев Александрович Зильбер, что в дальнейшем позволило по-новому рассмотреть все аспекты данной теории и вызвать интерес научного сообщества к данной проблеме.

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

Согласно исследованию C. de Martel et. al., в общей сложности 2,2 миллиона случаев рака было связано с наличием инфекционной патологии, из них около 60% впервые диагностированных злокачественных новообразований ассоциировано с вирусной инфекцией [2].

Вирусы являются наиболее широко распространенными биологическими объектами в кишечнике человека [3]. Результаты исследования P.G. Cantalupo et. al. свидетельствуют о наличии вирусных агентов в опухолевой ткани [4]. На основании ДНК- и РНК-секвенирования были получены данные об обнаружении различных вирусов: при аденокарциноме пищевода в 6% наблюдениях, плоскоклеточном раке пищевода – в 22,2%, аденокарциноме желудка – в 25,9%, адено-

карциноме толстой кишки – в 18,2%, аденокарциноме прямой кишки – в 20,5%, плоскоклеточном раке анального канала – в 24%. Чаще всего в злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта обнаруживались вирусы Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), цитомегаловирусы (cytomegalovirus, CMV), вирусы герпеса человека типа 6 (human herpesvirus, HHV-6), вирусы папилломы человека типов 6 и 7 (human papillomavirus, HPV E6, E7) [4–9]. Тем не менее значение обнаруженных CMV и HHV-6 при раке желудка, а также всех трех видов герпесвирусов при колоректальном раке не изучено. Все, сказанное выше, свидетельствует о вероятном участии отдельных вирусных агентов в канцерогенезе, однако механизм прямого или косвенного воздействия на органы и ткани до конца не изучен. Кроме того, вирусоносительство у человека продолжает оставаться значительной проблемой, так как является фактором риска возникновения новообразований.

Микробиота и ее вклад в канцерогенез

Микробиота кишечника человека представляет собой экологическую нишу, которая включает бактерии, дрожжи, вирусы и паразитов, в общей сложности образуя около 100 триллионов микроорганизмов [10]. В свою очередь, термин «микробиом» включает в себя генетический материал этого сообщества [11]. Микробиота кишечника является одним из основных компонентов кишечной экосистемы и играет важную роль в поддержании здоровья человека, обеспечивая функционирование кишечного барьера, а также формирование и созревание иммунной системы, регуляцию метаболизма, влияние на всасывание лекарственных веществ [12]. Микробиота оказывает воздействие на экспрессию широкого спектра генов человека. В частности, определенные штаммы бифидобактерий, лактобацилл и кишечной палочки влияют на макрофаги и дендритные клетки, экспрессию генов муцинов и каспаз эпителиальных клеток, Toll-подобные рецепторы, в связи с чем модулируют иммунологическую активность и апоптоз [13].

Следует отметить, что в толстой кишке фекальная (просветная) микробиота существенно отличается от микробиоты в пристеночном (муциновом) слое стенки кишки (юкта- или мукозальная микробиота). Фекальная микробиота гораздо разнообразнее, чем пристеночная, и является транзитной, поэтому

образцы кала – плохое зеркальное отражение пристеночной микробиоты. Следовательно, адгезивные микробы в более глубоком слое слизи, имеющие доступ к эпителиальным клеткам (прямо или косвенно), скорее всего, являются ключевыми игроками канцерогенеза [14]. При этом микроорганизмы в канцерогенезе как напрямую воздействуют на эпителиальную клетку, так и опосредованно влияют на опухолевый процесс, вызывая воспалительный ответ.

R. Mirzae et al. на примере возможных путей развития колоректального рака демонстрируют следующий каскад событий [15].

1. В процессе нарушения состава нормальной микробиоты и работы иммунных клеток, включая интерлейкины (IL), высвобождаются трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF).

2. Провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость межклеточных пространств слизистой оболочки кишки, нарушая работу рецепторов опознавания паттерна (pattern recognition receptors, PRR), которые участвуют в укреплении клеточных соединений для поддержки эпителиального барьера.

3. Факторы роста и цитокины вызывают воспаление, которое отрицательно влияет на дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки, содействуя выживаемости и росту диспластических клеток.

4. Опухолевые и бактериальные клетки сами по себе также могут самостоятельно производить большое количество цитокинов. Так, в случае, если воспаление сохраняется, продолжающееся распространение воспалительных сигналов, затруднение апоптоза и повышенные уровни факторов роста способствуют развитию рака. Несомненно, важно отметить, что при заболеваниях, в прогрессировании которых играет роль микробиота, нарушение целостности эпителиальных слоев приводит к тому, что микроорганизмы и их метаболиты проникают в компартменты, обычно не имеющие тесного контакта с микроорганизмами. Это событие ускоряет прогрессирование опухоли за счет проопухолевых факторов, таких как хемокины и цитокины, действующих как факторы роста и стимулирующие миграцию злокачественных клеток, усиливая ангиогенез [16].

Говоря о микробиоте, важно упомянуть еще об одном термине – «опухолевая микробиота». По мере совершенствования методов исследования выяснилось, что микробиота также присутствует в опухолевых тканях, ранее считавшихся стерильными [17].

Y. Chen et al., изучая микробиоту при раке поджелудочной железы, приводят ряд идей, которые могут пролить свет на механизм появления бактерий в ткани опухоли [18].

1. Раковые клетки уклоняются от распознавания иммунными клетками с помощью различных механизмов, что приводит к недостаточной силе работы иммунных

клеток в опухоли, а глубокие слои новообразования обеспечивают сохранность микроорганизмов, позволяя избежать иммунного клиренса.

2. Гипоксический характер глубоких слоев многих солидных опухолей приводит к низкому содержанию кислорода по сравнению с периферическими отделами новообразования и окружающей здоровой тканью, что обеспечивает среду для выживания анаэробных бактерий.

3. Сильно дезорганизованная неоваскуляризация, медленный кровоток и кровоизлияния внутрь опухоли приводят к попаданию бактерий из системы кровообращения в опухолевую ткань.

4. Бактерии попадают непосредственно через протоки, сообщающиеся с внешней средой. Например, бактерии попадают в поджелудочную железу из двенадцатиперстной кишки.

5. Опухолевая ткань имеет некоторые метаболиты (такие как рибоза, аспарагиновая кислота и другие), оказывающие благоприятное воздействие на бактерии.

Рак пищевода

Микробиота слизистой оболочки пищевода имеет сложный состав, и, согласно данным зарубежных коллег, при отсутствии патологии в пищеводе преобладают бактерии рода *Streptococcus* и *Prevotella* [19, 20]. При исследовании микробиоты у пациентов с аденокарциномой пищевода доминирующими были описаны колонии рода *Streptococcus*, *Bacteroidetes* и *Campylobacter* [20]. M. Narikiyo et al. [21] в своей работе впервые использовали культурально независимый подход для характеристики микробиоты при раке пищевода. Кроме того, зарубежные коллеги предположили ведущую роль в процессе канцерогенеза трех родов бактерий (*Streptococcus*, *Bacteroidetes* и *Campylobacter*), которые обладают провоспалительным потенциалом, на основании их обнаружения методом амплификации полимеразной цепной реакции с видоспецифичными праймерами в биоптатах рака пищевода [21].

Последовательность метаплазия–дисплазия–карцинома была изучена достаточно хорошо, доказана связь развития опухоли с HPV, в то время как данные о распространенности HPV у пациентов с аденокарциномой пищевода, составляющей от 13 до 35%, являются достаточно спорными ввиду редкой встречаемости этой злокачественной опухоли [22]. Так, в систематическом обзоре X. Li et al. HPV-ассоциированная аденокарцинома пищевода составила от 3,2% до 9,1% [8].

Рак желудка

Бактерии и рак желудка

Helicobacter pylori сегодня все еще рассматривается как основной патоген, вызывающий гастрит, пептические язвы, рак желудка (РЖ) и MALT-лимфому [23]. Доказано, что *H. pylori* связана с обоими гистологическими типами РЖ (согласно классификации Lauren). M. Tatemichi et al. в своем исследовании показали, что

низкий титр *H. pylori* IgG чаще ассоциирован с развитием интестинального типа РЖ, в то время как высокий титр *H. pylori* IgG коррелировал с развитием диффузного типа РЖ [24]. В эксперименте, проведенном Y. Yang et al., впервые было продемонстрировано расщепление E-кадгерина штаммами *H. pylori* SS1 и 26695. При этом продемонстрировано, что штамм SS1, эффективно расщепляя E-кадгерин, приводит к процессу обратной экстррузии, что может явиться одним из механизмов развития РЖ диффузного типа [25].

В последние годы накоплен большой массив данных, которые показывают, что кроме *H. pylori* в канцерогенезе участвует и другая желудочная микробиота [26]. К основным типам микробиоты желудка относятся *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [27].

Известно, что состав микробиоты различается в разных гистологических типах РЖ. Так, при перстневидноклеточной карциноме характерно присутствие в микробиоте *Fusobacteria*, *Bacteroidetes* и *Patescibacteria*, в то время как при аденокарциноме чаще выявляются *Proteobacteria* и *Acidobacteria* (по классификации ВОЗ 2019 года) [28], а при диффузном типе РЖ установлено преобладание *Fusobacterium nucleatum* (по классификации Lauren) [29].

Вирусы и рак желудка

Роль EBV в развитии РЖ изучена достаточно хорошо, и уже описаны механизмы инициации канцерогенеза [30]. Одновременно роль других герпес-вирусов в формировании злокачественной опухоли недостаточно понятна, хотя, по данным научной литературы, существует статистически значимая разница в обнаружении CMV и HHV-6 в злокачественной опухоли желудка по сравнению с наличием этих вирусов при других заболеваниях. Зарубежные коллеги в 2022 году провели исследование по выявлению EBV, CMV и HHV-6 у пациентов с раком желудка и гастритом. Полученные результаты свидетельствовали о том, что содержание двух вирусов – EBV и CMV – достоверно выше в собственном опухоли по сравнению с интактной частью желудка, в то время как присутствие EBV достоверно не различалось в участках выраженного гастрита и при отсутствии воспалительных изменений. При анализе содержания CMV выявлено его достоверное увеличение при раке желудка и гастрите по сравнению с интактными участками слизистой оболочки желудка. Существенное различие выявляемости HHV-6 в карциноме желудка и при гастрите по сравнению с таковой в интактных участках желудка не отмечено [31].

Колоректальный рак

Бактерии и колоректальный рак

Гипотеза о влиянии бактерий на развитие рака толстой кишки не нова. Еще в 1969 году V. Aries et al. опубликовали статью, в которой были отражены данные о бактериальной микробиоте как возможном эти-

ологическом факторе развития злокачественных новообразований в толстой кишке [32].

Точный механизм возникновения и прогрессирования колоректального рака полностью не выяснен. Считается, что он является результатом обширного и сложного взаимодействия между генетическими факторами и особенностями окружающей среды. С канцерогенезом толстой кишки связаны несколько факторов, которые влияют на микробиоту кишечника, – это ожирение, рацион с высоким содержанием жиров, курение и частое употребление алкоголя [33].

Изучено канцерогенное действие *Streptococcus gallolyticus* на клетки толстой кишки, в которых отмечено повышение уровня β -катенина, c-Myc и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), являющихся факторами транскрипции, связанными с развитием рака [34].

Энтеротоксин, продуцируемый *Bacteroides fragilis*, действовал как металлопротеаза, расщепляющая E-кадгерин – основной компонент адгезивной оболочки, отвечающий за клеточную адгезию [35]. Этот токсин может запускать воспалительную проопухолевую сигнальную каспазу в эпителиальных клетках толстой кишки, которая вызывает рекрутирование полиморфноядерных незрелых миелоидных клеток, способствующих развитию рака толстой кишки [36].

В опубликованном недавно обзоре G. Pani et al. всесторонне освещено влияние *Fusobacterium nucleatum* на канцерогенез толстой кишки. В заключение своего обзора авторы резюмируют: *F. nucleatum* может способствовать развитию колоректального рака, но вряд ли его инициирует. Больше того, было установлено влияние данного патогена на отдаленное метастазирование [37].

Несмотря на тот факт, что основным местом обитания *H. pylori* является желудок, ученые заинтересовались возможным влиянием жизнедеятельности данной бактерии на развитие опухолевых заболеваний в тонкой и толстой кишке. A. Ralser et al. провели масштабное исследование по изучению влияния *H. pylori*, состоящее из двух этапов. Первый этап заключался в инфицировании мышей Arc⁺/min и Arc⁺/1638N и изучении различных изменений в тонкой и толстой кишке [38]. Авторами были сформулированы следующие выводы.

1. *H. pylori* индуцирует *H. pylori*-специфичный провоспалительный иммунный ответ в тонкой и толстой кишке у инфицированных мышей, который характеризуется потерей Treg-клеток и их дифференцировкой в Foxp3⁺ IL-17A⁺ T-клетки.

2. *H. pylori* индуцирует канцерогенные сигнальные пути и негативно влияет на бокаловидные клетки, продуцирующие слизь в тонкой и толстой кишке у мышей WT и Arc-мутантов.

3. *H. pylori* изменяет микробиоту нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

4. Эрадикация *H. pylori* предотвращает ее воздействие на развитие опухолей в толстой кишке.

Второй этап исследования A. Ralser et al. был посвящен влиянию *H. pylori* на гомеостаз толстой кишки у человека. Отмечено, что патологические изменения, выявленные на мышиных моделях при инфицировании *H. pylori*, также наблюдаются у людей и сопровождаются изменениями в составе микробиоты, которые могут в дальнейшем способствовать канцерогенезу толстой кишки [38].

Виром и колоректальный рак

G. Li et al. провели уникальное исследование по изучению связи между виромом слизистой оболочки кишки и колоректальным раком. Авторы выявили, что при колоректальном раке преобладают эукариотические вирусы, а не бактериофаги. Доминирующим вирусом, выявленным в опухоли при колоректальном раке, является Anelloviridae, а у пациентов с интактной слизистой оболочкой преобладает вирус Podoviridae, относящийся в семейству бактериофагов [39]. Этот факт крайне важен, ведь, по данным A. Varsani et al., вирусами семейства Anelloviridae заражено более 90% населения планеты на всех континентах [40]. Исследователи показали наличие количественной связи Torque teno virus (TTV), принадлежащего к семейству Anelloviridae, с прогрессированием колоректального рака. В ходе исследования зарубежных коллег установлено, что на первых двух стадиях заболевания вирусная нагрузка TTV была максимальной, в то время как при прогрессировании злокачественной опухоли на следующих стадиях заболевания концентрация TTV существенно снижалась [39].

Вирус папилломы человека и рак анального канала

Рак анального канала считается достаточно редкой патологией и составляет около 3% всех новообразований желудочно-кишечного тракта. При этом начиная с 1970 года отмечена тенденция к росту заболеваемости на 2% в год. Это может быть связано как с половым поведением населения, так и с увеличением числа ВИЧ-инфицированных пациентов [41]. D. Machalek et al. выделили три группы риска, в которых встречаемость рака анального канала наиболее высока [42]:

- 1) женщины, у которых ранее был аногенитальный HSIL или рак, связанный с HPV;
- 2) пациенты с иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфицированные, и реципиенты трансплантатов органов;
- 3) мужчины, практикующие секс с мужчинами.

Наличие в анамнезе таких состояний, как анальные трещины и свищи анального прохода, способствует инфицированию вирусом [43]. Этот факт подтверждает роль микротравм в проникновении вируса к эпителиальным клеткам базального слоя кожи с возможным последующим развитием рака.

Большинство случаев рака анального канала связано с HPV онкогенными подтипами высокого риска,

особенно типами 16 и 18 [43, 44], в то время как интраэпителиальные неоплазии низкой степени злокачественности чаще всего ассоциированы с HPV типов 6 и 11 [45].

По данным Центра по контролю и заболеваемости США, до 97% всех случаев плоскоклеточного рака анального канала возникает в результате инфицирования HPV [46]. Исследование K. Yamada et al. показало, что 85% пациентов с плоскоклеточным раком анального канала были инфицированы HPV [47].

Важно отметить, что в патоморфологической практике при диагностике интраэпителиальной неоплазии или плоскоклеточного рака анального канала необходимо проведение иммуногистохимического исследования с антителами к p16, так как имеются данные, что HPV-положительный статус коррелирует с более благоприятным прогнозом [48, 49].

Наряду с этим важным этапом патоморфологического исследования является диагностика PD-L1 статуса опухоли. По данным литературы, у большинства пациентов с неметастатическим плоскоклеточным раком анального канала положительный PD-L1 статус; при этом не выявлена корреляция между HPV и экспрессией иммунного биомаркера PD-L1 [50, 51].

Исследование иммуногистохимических признаков микросателлитной нестабильности должно рассматриваться как обязательный этап диагностики. Несмотря на то, что микросателлитная нестабильность выявляется всего в 5% случаев колоректального рака, данный факт может служить обоснованием назначения таргетной терапии ингибиторами контрольных точек [52].

Заключение

По мере получения новых данных по составу вирусной и бактериальной флоры кишечника выявляется возрастающее значение кишечной микробиоты человека в канцерогенезе. Эти знания оказывают существенное влияние на лечение и профилактику у пациентов, относящихся к группе риска по инфицированию. Основываясь на данных литературы, следует понимать, что, несмотря на отсутствие уточненных тонких механизмов этиопатогенеза опухоли, есть четкое понимание связи между рядом вирусов и бактерий и злокачественными новообразованиями. Это обстоятельство демонстрирует важность междисциплинарного подхода в изучении данной проблемы как среди ученых, так и практикующих клиницистов разных специальностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Li Q. Bacterial infection and microbiota in carcinogenesis and tumor development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1294082. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1294082.

2. *de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(2):e180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
3. *Pan D, Nolan J, Williams KH, Robbins MJ, Weber KA.* Abundance and distribution of microbial cells and viruses in an alluvial aquifer. *Front Microbiol.* 2017;8:1199. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01199.
4. *Cantalupo PG, Katz JP, Pipas JM.* Viral sequences in human cancer. *Virology.* 2018;513:208–16. DOI: 10.1016/j.virol.2017.10.017.
5. *Kunzmann AT, Graham S, McShane CM, Doyle J, Tommasino M, Johnston B et al.* The prevalence of viral agents in esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(7):817–25. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000868.
6. *Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R.* A viral map of gastrointestinal cancers. *Life Sci.* 2018;199:188–200. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.02.025.
7. *Nakhaie M, Charostad J, Kaydani GA, Faghiloo E.* The role of viruses in adenocarcinoma development. *Infect Genet Evol.* 2020;86:104603. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104603.
8. *Li X, Gao C, Yang Y, Zhou F, Li M, Jin Q et al.* Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(3):270–81. DOI: 10.1111/apt.12574.
9. *Rajendra S, Sharma P.* Barrett esophagus and intramucosal esophageal adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(3):409–26. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.01.003.
10. *Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, Fiorani M, Cintoni M, Mele MC et al.* The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023;62–63:101828. DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101828.
11. CA Batt, ML Tortorello (eds.). *Encyclopedia of Food Microbiology.* 2nd ed. In 3 volumes. Academic Press, 2014. 3248 p.
12. *Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G et al.* Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):1077–85. PMID: 25855935.
13. *Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC.* Linking gut microbiota to colorectal cancer. *J Cancer.* 2017;8(17):3378–95. DOI: 10.7150/jca.20497.
14. *Drewes JL, Housseau F, Sears CL.* Sporadic colorectal cancer: microbial contributors to disease prevention, development and therapy. *Br J Cancer.* 2016;115(3):273–80. DOI: 10.1038/bjc.2016.189.
15. *Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, Sohrabi MR, Hosseini-Fard SR, Babolhavaeji K et al.* Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111619. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111619.
16. *Francescone R, Hou V, Grivennikov SI.* Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J.* 2014;20(3):181–9. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000048.
17. *McAllister F, Khan MAW, Helmkink B, Wargo JA.* The tumor microbiome in pancreatic cancer: bacteria and beyond. *Cancer Cell.* 2019;36(6):577–9. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.11.004.
18. *Chen Y, Wu FH, Wu PQ, Xing HY, Ma T.* The role of the tumor microbiome in tumor development and its treatment. *Front Immunol.* 2022;13:935846. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935846.
19. *Costalonga M, Herzberg MC.* The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett.* 2014;162(2 Pt A):22–38. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.017.
20. *Di Pilato V, Freschi G, Ringressi MN, Pallecchi L, Rossolini GM, Bechi P.* The esophageal microbiota in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1381(1):21–33. DOI: 10.1111/nyas.13127.
21. *Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y, Igaki H, Tachimori Y, Kato H et al.* Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus anginosus* in esophageal cancers. *Cancer Sci.* 2004;95(7):569–74. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02488.x.
22. *Rajendra S, Pavey D, McKay O, Merrett N, Gautam SD.* Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma: a concise review. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):36–48. DOI: 10.1111/nyas.14509.
23. *Sonnenberg A.* Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(4):329–42. DOI: 10.1111/apt.12380.
24. *Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S: JPHC Study Group.* Clinical significance of IgG antibody titer against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2009;14(3):231–6. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00681.x.
25. *Yang Y, Du J, Liu F, Wang X, Li X, Li Y.* Role of caspase-3/E-cadherin in *Helicobacter pylori*-induced apoptosis of gastric epithelial cells. *Oncotarget.* 2017;8(35):59204–16. DOI: 10.18632/oncotarget.19471.
26. *Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y.* The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol.* 2023;14:1183331. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1183331.
27. *Nasr R, Shamseddine A, Mukherji D, Nassar F, Temraz S.* The crosstalk between microbiome and immune response in gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6586. DOI: 10.3390/ijms21186586.
28. *Sarhadi V, Mathew B, Kokkola A, Karla T, Tikkanen M, Rautelin H et al.* Gut microbiota of patients with different subtypes of gastric cancer and gastrointestinal stromal tumors. *Gut Pathog.* 2021;13(1):11. DOI: 10.1186/s13099-021-00403-x.
29. *Boehm ET, Thon C, Kupcinskas J, Steponaitiene R, Skieceviciene J, Canbay A et al.* *Fusobacterium nucleatum* is associated with worse prognosis in Lauren's diffuse type gastric cancer patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):16240. DOI: 10.1038/s41598-020-73448-8.
30. *Tavakoli A, Monavari SH, Solaymani Mohammadi F, Kiani SJ, Armat S, Farahmand M.* Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):493. DOI: 10.1186/s12885-020-07013-x.
31. *Sarshari B, Mohebbi SR, Ravanshad M, Shahrokh S, Aghadaei HA, Zali MR.* Detection and quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. *Microbiol Immunol.* 2022;66(8):379–85. DOI: 10.1111/1348-0421.13013.

32. Aries V, Crowther JS, Drasar BS, Hill MJ, Williams RE. Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. *Gut*. 1969;10(5):334–5. DOI: 10.1136/gut.10.5.334.
33. Zhang W, An Y, Qin X, Wu X, Wang X, Hou H et al. Gut microbiota-derived metabolites in colorectal cancer: the bad and the challenges. *Front Oncol*. 2021;11:739648. DOI: 10.3389/fonc.2021.739648.
34. Kumar R, Herold JL, Schady D, Davis J, Kopetz S, Martinez-Moczygemba M et al. *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):e1006440. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006440.
35. Zamani S, Taslimi R, Sarabi A, Jasemi S, Sechi LA, Feizabadi MM. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a possible etiological candidate for bacterially-induced colorectal precancerous and cancerous lesions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:449. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00449.
36. Yu LC. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):79. DOI: 10.1186/s12929-018-0483-8.
37. Pani G. *Fusobacterium* & Co. at the stem of cancer: microbe-cancer stem cell interactions in colorectal carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2583. DOI: 10.3390/cancers15092583.
38. Ralser A, Diel A, Jarosch S, Engelsberger V, Wanisch A, Janssen KP et al. *Helicobacter pylori* promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature. *Gut*. 2023;72(7):1258–70. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328075.
39. Li G, Jin Y, Chen B, Lin A, Wang E, Xu F et al. Exploring the relationship between the gut mucosal virome and colorectal cancer: characteristics and correlations. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3555. DOI: 10.3390/cancers15143555.
40. Varsani A, Kraberger S, Opriessnig T, Maggi F, Celer V, Okamoto H et al. Anelloviridae taxonomy update 2023. *Arch Virol*. 2023;168(11):277. DOI: 10.1007/s00705-023-05903-6.
41. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5(0 5):F24–33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
42. Machalek DA, Grulich AE, Hillman RJ, Jin F, Templeton DJ, Tabrizi SN, et al. The study of the prevention of anal cancer (SPANC): design and methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2013;13:946. DOI: 10.1186/1471-2458-13-946.
43. Holliday EB, Peddireddy A, Morris VK. Prognostic and predictive markers for patients with anal cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2023;21(6):678–84. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7031.
44. Wang CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus/AIDS, human papillomavirus, and anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(1):17–31. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.010.
45. Vyas M, Gonzalez RS. Anal intraepithelial neoplasia: a review of terminology, differential diagnoses, and patient management. *Hum Pathol*. 2023;132:56–64. DOI: 10.1016/j.humpath.2022.07.005.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:258–61. PMID: 22513527.
47. Yamada K, Shiraishi K, Takashima A, Takayanagi D, Saiki Y, Takano S et al. Characteristics of anal canal squamous cell carcinoma as an HPV-associated cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2023;28(8):990–8. DOI: 10.1007/s10147-023-02339-5.
48. Parwaiz I, McCabe TA, Thomas MG, Messenger DE. A systematic review and meta-analysis of prognostic biomarkers in anal squamous cell carcinoma treated with primary chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(12):e1–13. DOI: 10.1016/j.clon.2019.06.013.
49. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA et al. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Int J Cancer*. 2015;136(2):278–88. DOI: 10.1002/ijc.28979.
50. Wessely A, Hept MV, Kammerbauer C, Steeb T, Kirchner T, Flaig MJ et al. Evaluation of PD-L1 expression and HPV genotyping in anal squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2516. DOI: 10.3390/cancers12092516.
51. Iseas S, Golubicki M, Robbio J, Ruiz G, Guerra F, Mariani J et al. A clinical and molecular portrait of non-metastatic anal squamous cell carcinoma. *Transl Oncol*. 2021;14(6):101084. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101084.
52. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733.

Информация об авторах

Константин Юрьевич Мидибер – кандидат медицинских наук, заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Андрей Сергеевич Конторщик – старший научный сотрудник группы патоморфологических и иммуногистохимических исследований референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ксения Олеговна Тихонова – ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук, руководитель референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Author information

Konstantin Yu. Midiber – Cand. Sci. (Med.), Head of the Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

Andrey S. Kontorshchikov – Senior Researcher, Group of Pathomorphological and Immunohistochemical Studies, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”. <https://orcid.org/0000-0002-1032-0353>

Ksenia O. Tikhonova – Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0325-6493>

Andrei E. Birukov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”. <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Professor, Department of Anatomic Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Патоморфология, клинические проявления, методы лечения и профилактики при новой коронавирусной инфекции

М.В. Парахина¹, А.Д. Есаулов¹, А.А. Русика^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького Минздрава России, Донецк, Россия

² Центральная городская клиническая больница № 1 города Донецка, Донецк, Россия

Резюме. Особенность изучения патоморфологических, клинических проявлений, методов лечения и профилактики COVID-19 заключается в ограниченности актуальной информации о структурных изменениях пораженных органов. Цель исследования – выявить на патоморфологическом и клиническом уровне особенности течения COVID-19, упорядочить лечебные и профилактические меры в отношении заболевания. Обзор литературы на основе заранее определенных критериев проводился за период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2023 года в базе данных PubMed.

Микроскопическим проявлением поражения легких при COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение в фазах экссудации и пролиферации. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается повышение маркеров некроза миокарда, повреждение перicyтов, эндотелиоцитов сосудов. Характерны некроз канальцев почек, васкулит сосудов подслизистой основы и гибель эндотелиоцитов органов пищеварения. Клинически пациенты могут иметь бессимптомное носительство, нереспираторные (тахикардия, головная боль, тошнота) и респираторные (одышка, тахипноэ, снижение сатурации) симптомы. Ввиду отсутствия специфического терапевтического вмешательства пациентам показана оксигенотерапия.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, патоморфология, РНК-вирус, диффузное альвеолярное повреждение

Для корреспонденции: Мария Вадимовна Парахина. E-mail: mariaparakhina@gmail.com

Для цитирования: Парахина М.В., Есаулов А.Д., Русика А.А. Патоморфология, клинические проявления, методы лечения и профилактики при новой коронавирусной инфекции. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):13–19. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.13-19.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 24.06.2024. Получена после рецензирования 26.07.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Pathomorphology, clinical manifestations, prevention, and treatment strategies for novel coronavirus infection

M.V. Parakhina¹, A.D. Esaulov¹, A.A. Rusika^{1,2}

¹ M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

² Central Clinical Hospital No. 1, Donetsk, Russia

Abstract. The peculiarity of studying pathomorphological and clinical manifestations, prevention, and treatment strategies for COVID-19 is in the limited up-to-date information about structural changes of the affected organs. The aim was to identify pathomorphological and clinical features of COVID-19 and streamline therapeutic and preventive measures of the disease. We analyzed literature on predetermined criteria from January 1, 2020 to December 31, 2023 in the PubMed database.

Lung disease in COVID-19 manifests in diffuse alveolar damage in exudative and proliferative phases. The damage to the cardiovascular system expresses in increased markers of myocardial necrosis and damage to pericytes and endothelial cells. Moreover, COVID-19 is characterized by acute tubular necrosis, submucosal vasculitis, and endothelial cell necrosis of the digestive organs. Patients may be asymptomatic or show non-respiratory (for example, palpitation, headache, nausea) and respiratory (dyspnea, tachypnea, hypoxemia) symptoms. Due to the lack of specific therapeutic intervention, oxygen therapy is indicated for patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, pathomorphology, RNA virus, diffuse alveolar damage

Corresponding author: Maria V. Parakhina. E-mail: mariaparakhina@gmail.com

For citation: Parakhina M.V., Esaulov A.D., Rusika A.A. Pathomorphology, clinical manifestations, prevention, and treatment strategies for novel coronavirus infection. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):13–19 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.13-19.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 24.06.2024. **Received in revised form** 26.07.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Многие вирусы используют дыхательные пути, чтобы вызвать не только локальные инфекции, но и системные заболевания. Коронавирусы (CoV) не являются исключением. Это группа зоонозных вирусов, изначально обнаруженных у птиц и млекопитающих, вызывающих до 20% заболеваний по типу простудных. Однако иногда они могут стать причиной тяжелых и серьезных болезней у людей. Наиболее распространенными заболеваниями, имевшими место в недавнем прошлом, были тяжелый острый респираторный синдром (SARS, 2003 год) и ближневосточный респираторный синдром (MERS, 2012 год) [1]. Коронавирусная инфекция, появившаяся в конце декабря 2019 года, стала серьезной угрозой для глобального общественного здравоохранения из-за значительной заболеваемости и смертности. Первоначально новый коронавирус был назван новым CoV 2019 года (2019-nCoV), но почти из-за 80% генетической гомологии с SARS-CoV группа по изучению коронавируса Международного комитета переименовала его в SARS-CoV-2 [2]. 12 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала заболевание коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) [3]. По данным консультативного комитета по опасным патогенам Великобритании, SARS-CoV-2 отнесен к вирусам группы 3, и это означает, что он может вызывать тяжелые заболевания человека [4]. В данном обзоре представлены патоморфологические и клинические особенности COVID-19, а также лечебные и профилактические меры.

Эпидемиология

Первый случай передачи SARS-CoV-2 человеку выявили в городе Ухань провинции Хубэй в Китае. Эпидемиологи предполагают, что первоначальная вспышка возникла на рынке морепродуктов, где продавались и другие дикие животные [5]. Последующие геномные и структурные исследования образцов инфицированных людей подтвердили, что инфекционный вирус является новым, седьмым членом CoV. Летучие мыши считались источником инфекции с большим разнообразием CoV [5]. Панголины являются промежуточными хозяевами, что подтвердило генетическое исследование [6]. Причина межвидовой передачи до сих пор точно неизвестна. Эпидемиологи подтвердили, что в начальной вспышке имела место передача от человека человеку воздушно-капельным и аэрозольным путем при тесном контакте. В результате резкого роста числа случаев заболевания 30 января 2020 года ВОЗ объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей

международное значение, а 11 марта 2020 года – пандемией [7].

Общая характеристика коронавирусов

CoV – крупные вирусы (диаметр примерно 80–220 нм), принадлежащие к порядку *Nidovirales*, подотряду *Cornidovirineae*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae* и роду *Betacoronavirus*; последний также включает SARS-CoV и MERS-CoV. Это оболочечные иксоэдрические симметричные частицы с шиповидными выступами на их мембранах, которые придают им форму короны, отсюда и название. У них большой одноцепочечный несегментированный геном РНК [1]. На сегодняшний день детальная ультраструктура этого вируса остается не до конца изученной. Впервые ультраструктуру вируса описали ученые из Индии: вирус имеет круглую форму со средним размером 70–80 нм и мощную структуру поверхности с выступами оболочки [2]. SARS-CoV-2 быстро мутирует, подвергается частым рекомбинациям и легко преодолевает межвидовой барьер, вызывая частые новые межвидовые инфекции [8]. Он передается людьми друг другу как при прямом контакте – капельном и воздушно-капельном, так и при косвенном (загрязнение предметов) от пациентов с симптомами и без симптомов [4, 9, 10].

Патогенез COVID-19

При COVID-19 возникают сложные воспалительные, иммунологические и гемостатические реакции. Кроме того, в основе противоречивой симптоматики и тяжести заболевания могут лежать генетические и приобретенные различия в иммунной системе хозяина. Патологические особенности, такие как инфильтрация инфицированной ткани макрофагами и наличие лимфопении и нейтрофилии при гематологическом исследовании, служат косвенным свидетельством сильной иммунологической супрессии при этой инфекции [11]. Следовательно, понимание патогенеза может лечь в основу стратегии лечения и разработки вакцин.

Важнейшими этапами в жизненном цикле любого вируса являются прикрепление и последующее проникновение в клетку-хозяина. Авторами [12] в 2020 году было доказано, что присоединение SARS-CoV-2 достигается за счет взаимодействия между поверхностным гликопротеином S шипа и ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE-2), мембранной карбоксипептидазой, которая повсеместно распространена в разных тканях человека. Следует отметить, что сродство белка S к ACE-2 считается чрезвычайно высоким (по крайней мере, в 10–20 раз) по сравне-

нию с аналогичным белком SARS-CoV-1 и ACE-2, экспрессия генов ACE-2 зависит от генетических факторов, возраста и пола инфицированных людей. Это объясняет очень низкий уровень летальности у детей по сравнению с пациентами старше 80 лет (0% для лиц младше 8 лет против 21,9% для пациентов старше 80 лет) [12]. Экспрессия ACE-2 также возрастает при наличии сочетанных, фоновых и сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, ранее существовавшие хронические сердечно-легочные заболевания, рак, и использование иммунодепрессантов [12, 13]. Известно, что при сочетанной хронической патологии заболевания протекают в более тяжелой форме. Другими возможными рецепторами являются CD-147 и белок-78, регулируемый глюкозой. Помимо ACE-2 для проникновения вируса необходимы протеаза фурина и сериновая протеаза TMPRSS2 [12, 13].

Заболеваемость и смертность, вызванные этим вирусом, опосредованы функциональной потерей ACE-2 и некоторыми прямыми и косвенными эффектами [10, 14, 15]. Хотя АПФ является гомологом ACE-2, данный фермент оказывает действие (противовоспалительное, антиоксидантное и сосудорасширяющее) за счет продукта расщепления ангиотензина [1–3, 5–7, 11], полученного из ангиотензина II. С другой стороны, АПФ превращает ангиотензин в ангиотензин II, что приводит к провоспалительным, прооксидантным и сосудосуживающим эффектам и контрастирует с действием ACE-2. Кроме того, ACE-2 также играет роль в метаболизме брадикинина и пути синтеза дофамина–серотонина. При интернализации ACE-2 после взаимодействия с вирусом может наблюдаться подавление мембранного белка и, следовательно, нарушение оси ренин–ангиотензин–альдостерон с последующими вредными эффектами. Неудивительно, что основной удар вируса приходится на дистальные отделы дыхательных путей и альвеолярную паренхиму легких, которые имеют самую высокую экспрессию ACE-2, особенно на пневмоцитах 2-го типа и в некоторой степени на альвеолярных макрофагах и дендритных клетках легких. Другими вирусными мишенями являются сосудистый эндотелий, апикальные оболочки носового, ротового, носоглоточного эпителия, кишечный эпителий, сердечные перикациты, клетки проксимальных канальцев почек, кожа, ретикулоэндотелиальная система, гепатоциты и даже центральная нервная система.

Патологическая анатомия легких

При макроскопическом осмотре легкие тяжелые, полнокровные, с пятнистыми или диффузными плотными участками. У большинства пациентов основным гистологическим признаком является диффузное альвеолярное повреждение [3, 8, 9, 16–24], характеризующееся тяжелой капиллярной гиперемией, сопровождающейся формированием гиалиновых мембран вдоль альвеолярных перегородок и выраженной реактивной гиперплазией пневмоцитов 2-го типа с некоторыми

синцитиальными/многоядерными клетками. При иммуногистохимическом исследовании было показано, что эти синцитиальные клетки являются положительными в отношении фактора транскрипции щитовидной железы 1 (TTF1), что подтверждает их принадлежность к пневмоцитам. A.R. Bourgonje et al. [10] описали десквамированные пневмоциты 2-го типа в просвете альвеол, клетки с вирусными цитопатическими изменениями, заключающимися в увеличении клеток и их ядер в размерах, появлении ярких эозинофильных ядрышек. Другие описанные патологии легких включают отек легких и альвеолярные кровоизлияния [25–30]. Кроме того, центральные либо периферические легочные тромбы или тромбозы, наблюдаемые у многих пациентов с COVID-19, могут представлять собой гистологические последствия коагулопатий, возникающих при этой инфекции [3, 10, 12, 31–34]. В результате бактериальной суперинфекции наблюдались очаговые (дольковые и сливные, сегментарные, полисегментарные) бронхопневмонии, что характерно для пневмоний вирусно-бактериального генеза.

Патологическая анатомия сердца

Помимо легких, играющих наиболее важную роль в развитии заболеваемости и смертности при COVID-19, SARS-CoV-2 поражает другие органы и системы.

При этом заболевании повышается уровень биомаркера сердечного повреждения. Существуют разные механизмы, объясняющие это явление. Первым может быть прямое повреждение кардиомиоцитов, приводящее к миокардиту [1, 14]. Этот эффект дополнительно усиливается повреждением перикардиальных и сосудистого эндотелия (с формированием тромбов) с нарушением микроциркуляции и развитием инфаркта. Прогнозируемая частота миокардита у таких пациентов составляет до 7% [9]. Другие механизмы поражения сердца могут быть связаны со стрессом, вызванным гипоксемией, и эффектами цитокинового шторма.

Патологическая анатомия почек

В работах L. Wang et al. [12] и S. Su et al. [9] проанализирована почечная ткань, поврежденная SARS-CoV-2, в 26 аутопсийных образцах пациентов, умерших от COVID-19. Основным гистологическим признаком было острое повреждение канальцев, которое включало расширение их просвета, потерю щеточной каймы, уплощение эпителия канальцев и интерстициальный отек. Повреждение почек, обусловленное COVID-19, также характеризуется некротизированным эпителием канальцев и коллабировавшими клубочками. При электронной микроскопии в эпителиоцитах канальцев и подоцитах определялись скопления вирусных частиц. A. Nabil et al. [13], кроме того, также продемонстрировали морфологические признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания с мелкими фибрино-

выми тромбами в капиллярах клубочков у нескольких пациентов.

Патологическая анатомия желудочно-кишечного тракта

Опубликовано много результатов клинических исследований желудочно-кишечных проявлений COVID-19, согласно которым в фекалиях обнаружены вирусные частицы. Присутствие вируса продемонстрировано также в эндотелиальных клетках. Имеются сообщения о наличии васкулита сосудов подслизистой основы и признаках гибели эндотелиальных клеток [13, 20–22, 24, 26].

Патологическая анатомия печени

Образцы печени показали неспецифические изменения, включая паренхиматозную жировую дистрофию, воспаление портального тракта [12, 26].

Патологическая анатомия других органов

Биопсийное исследование кожи пациентов с COVID-19 показало поверхностный периваскулярный дерматит с легким лимфоцитарным экзоцитозом и тромбами в мелких сосудах дермы [11]. Эти результаты можно отнести к вирусной экзантеме в результате цитокинового шторма.

В плаценте беременных женщин с положительным результатом теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 были выявлены изменения, связанные с мальперфузией сосудов плода, такие как интрамуральное отложение фибрина, очаги ворсинчатого стромально-васкулярного карioreксиса и интрамуральные неокклюзионные тромбы. При этом у всех новорожденных в этом исследовании не обнаружили SARS-CoV-2 при ПЦР с обратной транскрипцией, что указывает на отсутствие вертикальной передачи вируса от матери ребенку. В костном мозге обнаружены реактивный эритропоэз, сдвиг миелопоэза влево, гиперплазия цитотоксических CD8-позитивных Т-клеток и гемофагоцитоз. В лимфатических узлах наблюдались выраженная гиперемия, истощение лимфоцитов, а также увеличение количества реактивных плазмобластов, что указывает на активацию иммунного ответа [6, 26].

Клиническая картина

Для COVID-19 характерен широкий спектр клинических проявлений. Средний инкубационный период заболевания составляет 5,1 дня, в диапазоне от 2 до 14 дней [5, 6]. Проявления обычно варьируют от легкой до умеренной инфекции верхних дыхательных путей в виде лихорадки с сопутствующими утомляемостью, кашлем и болью в горле, в то время как примерно у 15% пациентов отмечаются нереспираторные симптомы, такие как тахикардия, головная боль, водянистый понос, боль в животе, тошнота и рвота, которые предшествуют респираторным симптомам [14, 27–31]. Тяжелое заболевание, наблюдаемое примерно

в 15% случаев, протекает с одним из следующих признаков: одышка, частота дыхания (ЧД) >30 в минуту и сатурация кислорода (SpO₂) <93%, PaO₂/FiO₂ <300 мм рт. ст. и/или легочные инфильтраты, развивающиеся в течение 24–48 часов в более 50% паренхимы. Пациенты с тяжелым течением заболевания часто имеют определенные ранее существовавшие факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронические заболевания сердца, легких, печени или почек, рак и недостаточность клеточного иммунитета) или могут быть курильщиками, страдающими ожирением либо пожилыми людьми [6, 28, 35–37]. Причина смерти у пациентов с COVID-19 в основном связана с острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и/или полиорганной недостаточностью. От появления симптомов до смерти проходит от 6 до 41 дня, в среднем 14 дней.

Постковидный синдром (long-COVID) – это совокупность симптомов, беспокоящих пациента на протяжении трех недель и более после возникновения первых признаков заболевания. Клинически постковидный синдром наиболее часто проявляется одышкой, слабостью, повышенной утомляемостью (до 70% случаев), реже артралгиями, когнитивными нарушениями, головной болью, депрессивными расстройствами, нарушениями сна, нарушениями обоняния и вкуса (до 30% случаев) [38]. Наиболее редкими симптомами являются диспептические расстройства и лихорадка (менее 5%). При этом существует ряд данных, свидетельствующих о полном исчезновении симптомов, ассоциированных с COVID-19 [20].

Лечение

Ни одно конкретное терапевтическое вмешательство не показало однозначного успеха. Терапевтическая тактика постоянно изменяется и развивается. E. Vazdyrev et al. [39] пришли к выводу, что основной стратегией лечения остается поддерживающая терапия до тех пор, пока состояние пациента не улучшится. Не имеющих симптомов или лиц с симптомами легкого респираторного заболевания требуется изолировать и проводить им преимущественно поддерживающее лечение. У пациентов с симптомами поражения нижних дыхательных путей может быть предпринята попытка дополнительной подачи кислорода с помощью лицевой маски, некоторым могут потребоваться эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких. R. Lu et al. [16] считают, что при заболеваниях средней и тяжелой степени в качестве противовоспалительных средств могут использоваться кортикостероидные препараты.

Определенные перспективы могут иметь вакцины.

Профилактика

Профилактические рекомендации должны быть сосредоточены на улучшении правил контроля заболеваний, самоизоляции и изоляции пациентов с уста-

новленным диагнозом COVID-19. ВОЗ призвала неинфицированное население воздержаться от тесного контакта с заболевшими людьми, домашним скотом и дикими животными [40–46]. Больные (и население в целом) должны прикрывать рот при кашле и чихании, чтобы предотвратить передачу инфекции воздушно-капельным путем [47–52]. Требуется регулярное мытье рук дезинфицирующими средствами и водой. По мнению M. Zanon et al. [40], людям с ослабленным иммунитетом рекомендуется сохранять социальную дистанцию.

Заключение

SARS-CoV-2 вызвал больше заражений и смертей по сравнению с SARS или MERS. Пожилые пациенты и пациенты с ослабленным иммунитетом подвергаются высокому риску летального исхода. Современные подходы к лечению направлены на симптоматическую терапию и оксигенотерапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/Reference

1. *Prasad S, Potdar V, Cherian S, Abraham P, Basu A; ICMR-NIV NIC Team.* Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. *Indian J Med Res.* 2020;151(2&3):241–243. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_577_20.
2. *Salerno M, Sessa F, Piscopo A, Montana A, Torrissi M, Patanè F et al.* No autopsies on COVID-19 deaths: a missed opportunity and the lockdown of science. *J Clin Med.* 2020;9(5):1472. DOI: 10.3390/jcm9051472.
3. *Греков И.С., Налетов А.В.* Клинико-эпидемиологические особенности коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей (обзор литературы). Медико-социальные проблемы семьи. 2020;25(3):75–82. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44236854> (получено 11.06.2024).
Греков ИС, Nalyotov AV. Clinical and epidemiological features of coronavirus infection (COVID-19) in children (literature review). *Medical and social problems of family.* 2020;25(3):75–82 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44236854> (accessed 11.06.2024).
4. *Греков И.С., Грушина М.В.* Фибропролиферативные изменения легких в постэпидемическом периоде COVID-19: что нас ждет в будущем? Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021;6(1):47–55. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45659210> (получено 11.06.2024).
Греков ИС, Grushina MV. Fibroproliferative changes of the lungs in the post-epidemic period of COVID-19: what awaits us in the future? *Bulletin of urgent and recovery surgery.* 2021;6(1):47–55 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45659210> (accessed 11.06.2024).
5. *Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
6. *Azkar AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggem MC et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564–81. DOI: 10.1111/all.14364.
7. *Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M.* Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020;73(5):239–42. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
8. *Sawicki SG, Sawicki DL.* Coronavirus transcription: a perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;287:31–55. DOI: 10.1007/3-540-26765-4_2.
9. *Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al.* Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
10. *Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228–48. DOI: 10.1002/path.5471.
11. *Греков И.С., Грушина М.В.* Поражения сердечно-сосудистой системы в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Крымский терапевтический журнал. 2020;4:38–43. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45569674> (получено 11.06.2024).
Греков ИС, Grushina MV. Damage to the cardiovascular system in the setting of a new coronavirus infection (COVID-19). *Crimean Journal of Internal Diseases.* 2020;4:38–43 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45569674> (accessed 11.06.2024).
12. *Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q.* Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):105948. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
13. *Nabil A, Elshemy MM, Uto K, Soliman R, Hassan AA, Shiha G et al.* Coronavirus (SARS-CoV-2) in gastroenterology and its current epidemiological situation: an updated review until January 2021. 2021;20:366–85. DOI: 10.17179/excli2021-3417.
14. *Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X et al.* COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med.* 2020;26(5):483–95. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
15. *Pomara C, Li Volti G, Cappello F.* COVID-19 deaths: are we sure it is pneumonia? Please, autopsy, autopsy, autopsy! *J Clin Med.* 2020;9(5):1259. DOI: 10.3390/jcm9051259.
16. *Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
17. *Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457–60. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
18. *Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S.* COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427.

19. Su S, Shen J, Zhu L, Qiu Y, He JS, Tan JY et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820934626. DOI: 10.1177/1756284820934626.
20. Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Михалева Л.М., Мишнев О.Д. и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(5):571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579. Samsonova MV, Kontorschikov AS, Cherniaev AL, Mikhajlichenko KYu, Mikhaleva LM, Mishnev OD et al. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):571–579 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.
21. Zou JN, Sun L, Wang BR, Zou Y, Xu S, Ding YJ et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS ONE.* 2021;16(3):e0248957. DOI: 10.1371/journal.pone.0248957.
22. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(5):588–597. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597. Zolotnitskaya VP, Titova ON, Kuzubova NA, Amosova OV, Speranskaya AA. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):588–597 (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.
23. Самсонова М.В., Белоцерковская М.М., Черняев А.Л., Талалаев А.Г., Омарова Ж.Р., Лебедин Ю.С. Цитокиновый шторм при COVID-19: аутопсийное наблюдение. Практическая пульмонология. 2021;3:33–39. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12422. Samsonova MV, Belocerkovskaya MM, Chernyaev AL, Talalaev AG, Omarova ZhR, Lebedin YuS. Cytokine storm associated with COVID-19: the autopsy case. *Practical pulmonology.* 2021;3:33–39 (In Russ.). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12422.
24. Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, Rigual-Bobillo JA, Jaureguizar-Oriol A et al. Radiological management and follow-up of post-COVID-19 patients. *Radiologia (Engl Ed).* 2021;63(3):258–69. DOI: 10.1016/j.rx.2021.02.003.
25. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964.
26. Rasha MMA, Ghonimy MBI. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequela in surviving patients. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52(1):101. DOI: 10.1186/s43055-021-00484-3.
27. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / Под ред. О.В. Зайратьянца. Москва: Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, 2020. 140 с. Доступно по адресу: <https://niiioz.ru/upload/medialibrary/2c5/2c5e36822be6633e1cbd2e72058720ae.pdf> (получено 11.06.2024).
- Zairatyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, Chernyaev AL, Mishnev OD, Krupnov NM et al. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas / Ed. by O.V. Zairatyants. Moscow: Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 2020. 140 p. (In Russ.). Available from: <https://niiioz.ru/upload/medialibrary/2c5/2c5e36822be6633e1cbd2e72058720ae.pdf> (accessed 11.06.2024).
28. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2557–60. DOI: 10.3892/etm.2020.8980.
29. Voget R, Breidenbach J, Claff T, Hingst A, Sylvester K, Steinebach C et al. Development of an active-site titrant for SARS-CoV-2 main protease as an indispensable tool for evaluating enzyme kinetics. *Acta Pharm Sin B.* 2024;14(5):2349–57. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.03.001.
30. Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Vet Res.* 2007;38(2):281–97. DOI: 10.1051/vetres:2006055.
31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
32. Zhou P, Fan H, Lan T, Yang XL, Shi WF, Zhang W et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature.* 2018;556(7700):255–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0010-9.
33. Ismail MM, Tang AY, Saif YM. Pathogenicity of turkey coronavirus in turkeys and chickens. *Avian Dis.* 2003;47(3):515–22. DOI: 10.1637/5917.
34. Zubieta-Calleja GR, Zubieta-DeUrioste N, de Jesús Montelongo F, Sanchez MGR, Campoverdi AF, Rocco PRM et al. Morphological and functional findings in COVID-19 lung disease as compared to pneumonia, ARDS, and high-altitude pulmonary edema. *Respir Physiol Neurobiol.* 2023;309:104000. DOI: 10.1016/j.resp.2022.104000.
35. De Cock KM, Zielinski-Gutiérrez E, Lucas SB. Learning from the dead. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1889–91. DOI: 10.1056/NEJMp1909017.
36. Ossei PPS, Taylor J, Agyeman-Duah E, Ayibor W. Outbreak of influenza a viral infection in Ghana: a consideration of autopsy findings and a mini-review of the literature. *Forensic Sci Int Rep.* 2019;1:100032. DOI: 10.1016/j.fsir.2019.100032.
37. Vetter P, Fischer WA II, Schibler M, Jacobs M, Bausch DG, Kaiser L. Ebola virus shedding and transmission: review of current evidence. *J Infect Dis.* 2016;214(suppl 3):S177–84. DOI: 10.1093/infdis/jiw254.
38. Ларина В.Н., Рыжих А.А., Бикбаева Л.И. Пост-ковидный период: современный взгляд и клинические особенности. *Архив внутренней медицины.* 2021;11(3):186–195. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195. Larina VN, Ryzhih AA, Bikbaeva LI. Post-COVID 19 period: modern state and clinical features. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(3):186–195 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-186-195.
39. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung fibrosis after COVID-19: treatment prospects.

- Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(8):807. DOI: 10.3390/ph14080807.
40. Zanon M, Peruch M, Concato M, Moreschi C, Pizzolitto S, Radaelli D et al. Spread of COVID-19 infection in long-term care facilities of Trieste (Italy) during the pre-vaccination era, integrating findings of 41 forensic autopsies with geriatric comorbidity index as a valid option for the assessment of strength of causation. *Vaccines* (Basel). 2022;10(5):774. DOI: 10.3390/vaccines10050774.
 41. Nabil A, Elshemy MM, Uto K, Soliman R, Hassan AA, Shiha G et al. Coronavirus (SARS-CoV-2) in gastroenterology and its current epidemiological situation: an updated review until January 2021. *EXCLI J*. 2021;20:366–385. DOI: 10.17179/excli2021-3417.
 42. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744–8. DOI: 10.1111/jgh.15047.
 43. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N et al. COVID-19 pandemic: pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4579–88. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579.
 44. Kukleva AD, Kogan EA, Blagova OV, Berezovsky YuS. COVID-19-associated pathology of heart. *Virchows Arch*. 2021;479(Suppl):7. DOI: 10.1007/s00428-021-03157-8.
 45. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
 46. Зарубин Е.А., Коган Е.А., Жарков Н.В., Авдалян А.М., Проценко Д.Н. Клинико-морфологический анализ поражения легких с определением клеточной локализации белков вируса SARS-COV-2 в летальных случаях COVID-19. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2023;11(1):54–63. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-54-63.
Zarubin EA, Kogan EA, Zharkov NV, Avdalyan AM, Protsenko DN. Clinical and morphological analysis of lung lesions with determination of cellular localization of SARS-COV-2 virus proteins in lethal cases of COVID-19. *Clinical and Experimental Surgery*. *Petrovsky Journal*. 2023;11(1):54–63 (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-54-63.
 47. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.
 48. Wang S, Han P, Fang X, Xiaowei H, Li C, Zhenzhen Z et al. Manifestations of liver injury in 333 hospitalized patients with Coronavirus disease 2019. *Chinese Journal of Digestion*. 2020;40(3):157–61 (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.isn.0254-1432.2020.03.004.
 49. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–8. DOI: 10.1126/science.abb2762.
 50. Лутвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: Учебник. Москва: Практическая медицина, 2015. 776 с.
Litvitskiy PF. *Clinical pathophysiology: Textbook*. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*, 2015. 776 p. (In Russ.).
 51. Березовская Г.А., Петрищев Н.Н., Волкова Е.В., Карпенко М.А., Халимов Ю.Ш. Поражение сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(4):37–47. DOI: 10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47.
Berezovskaya GA, Petrishchev NN, Volkova EV, Karpenko MA, Khalimov YuSh. Defeat of the cardiovascular system in new coronavirus infection COVID-19. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2022;10(4):37–47 (In Russ.). DOI: 10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47.
 52. Винокуров А.С., Юдин А.Л. Необратимые изменения легких в исходе повреждения при COVID-19 – размышления на тему и примеры лучевых изображений. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(5):370–379. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379.
Vinokurov AS, Yudin AL. Irreversible lung transformation resulting from damage in COVID-19 – discourses and examples of CT image. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(5):370–379 (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379.

Информация об авторах

Мария Вадимовна Парахина – студентка 5-го курса лечебного факультета № 1 Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького.

Артем Дмитриевич Есаулов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького.

Артур Андреевич Русика – ассистент кафедры патологической анатомии Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького, врач-хирург центральной городской клинической больницы № 1 города Донецка.

Author information

Maria V. Parakhina – 5th-Year Student, Medical Faculty No. 1, M. Gorky Donetsk State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0008-5227-451X>

Artem D. Esaulov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pathophysiology Department, M. Gorky Donetsk State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0008-2486-6446>

Artur A. Rusika – Assistant, Anatomic Pathology Department, M. Gorky Donetsk State Medical University; Surgeon, Central Clinical Hospital No. 1.
<https://orcid.org/0009-0001-0468-2542>

Характеристика инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника

Л.И. Бернарделли¹, Ф.А. Индейкин², Л.Г. Матюшева¹, А.М. Емелин³,
М.И. Скалинская¹, А.С. Некрасова¹, Р.В. Деев³

¹ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ООО Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Значимым фактором возникновения воспалительных заболеваний кишечника считают нарушение целостности местного эпителиального барьера. Его субэпителиальной частью являются компоненты собственной пластинки, включающей гранулоциты, макрофаги, лимфоциты, непосредственно участвующие в процессах повреждения, воспаления и регенерации слизистой оболочки кишки. Цель исследования заключалась в определении клеточного состава инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки различных отделов кишечника.

Материалы и методы. Выполнено гистологическое (n=300) и иммуногистохимическое (n=15) исследование биоптатов подвздошной, восходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом, синдромом раздраженного кишечника (группа сравнения). Выявлены позитивно окрашенные в реакциях с антителами к CD163 макрофаги, CD3 лимфоциты, CD20 лимфоциты, CD138 плазмциты, CD117 тучные клетки.

Результаты. При сравнении числа клеток инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки прямой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника в стадии обострения с синдромом раздраженного кишечника отмечено большее число нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов, плазмцитов, тучных клеток при язвенном колите; макрофагов при болезни Крона. При сравнении между нозологиями в стадии обострения выявлено большее число макрофагов при болезни Крона; тучных клеток при язвенном колите. Сравнение стадий течения болезни показало большее число макрофагов при язвенном колите в стадии ремиссии и при болезни Крона в стадии обострения; нейтрофилов, Т-лимфоцитов, тучных клеток при язвенном колите в стадии обострения.

Заключение. Клеточный состав инфильтрата слизистой оболочки кишки при воспалительных заболеваниях кишечника вариабелен, зависит от локализации, нозологии, фазы течения болезни. Могут быть рассмотрены в качестве дополнительных диагностических критериев увеличение числа макрофагов в 2 раза в подвздошной кишке при болезни Крона, тучных клеток в 4 раза в восходящей ободочной кишке, в 16 раз в сигмовидной кишке при язвенном колите.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, инфильтрат

Для корреспонденции: Людмила Ивановна Бернарделли. E-mail: bernardellimila@gmail.com

Для цитирования: Бернарделли Л.И., Индейкин Ф.А., Матюшева Л.Г., Емелин А.М., Скалинская М.И., Некрасова А.С., Деев Р.В. Характеристика инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):20–30. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.1.20-30.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 22.07.2024. Получена после рецензирования 07.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Characterization of the infiltrate in the lamina propria in inflammatory bowel diseases

L.I. Bernardelli¹, F.A. Indeickin², L.G. Matyusheva¹, A.M. Emelin³,
M.I. Skalinskaya¹, A.S. Nekrasova¹, R.V. Deev³

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²LLC National Center for Clinical Morphological Diagnosis, Saint Petersburg, Russia

³Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Violated integrity of the local epithelial barrier is considered to contribute significantly to the occurrence of inflammatory bowel diseases. Its subepithelial part includes the components of the lamina propria consisting of granulocytes, macrophages, and lymphocytes, which are directly involved in damaging, inflaming, and regenerating the intestinal mucosa. The aim of the study was to determine the cellular composition of the infiltrate of the lamina propria of various intestinal parts.

Materials and methods. We performed 300 histological and 15 immunohistochemical examinations of biopsies of the ileum, rectum, and ascending and sigmoid colons of patients with Crohn's disease, ulcerative colitis, and irritable bowel syndrome. The biopsies of patients with inflammatory bowel syndrome were included in the comparison group. We determined CD163+ macrophages, CD3+ lymphocytes, CD20+ lymphocytes, CD138+ plasmocytes, and CD117+ mast cells.

Results. When comparing the number of infiltrate cells in the rectal lamina propria in inflammatory bowel diseases, we detected that an acute stage of irritable bowel syndrome is characterized by a greater number of neutrophils, eosinophils, macrophages, T-lymphocytes, plasmocytes, mast cells in ulcerative colitis; macrophages in Crohn's disease were noted. A comparison between nosologies in the acute stage revealed a greater number of macrophages in Crohn's disease; mast cells in ulcerative colitis. A comparison of the stages of the disease showed a greater number of macrophages in ulcerative colitis in remission and a Crohn's disease in the acute stage; neutrophils, T-lymphocytes, mast cells in ulcerative colitis in the acute stage.

Conclusion. The cellular composition of the infiltrate of the intestinal mucosa varies and depends on the location, nosology, and the phase of the disease. The following diagnostic criteria for inflammatory bowel diseases can be considered as additional ones: a 2-fold increase in the number of macrophages in the ileum in acute Crohn's disease and a 4-fold and 16-fold increase in the number of mast cells in the ascending and sigmoid colons, respectively, in ulcerative colitis.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, infiltrate

Corresponding author: Liudmila I. Bernardelli. E-mail: bernardellimila@gmail.com

For citation: Bernardelli L.I., Indeickin F.A., Matyusheva L.G., Emelin A.M., Skalinskaya V.I., Nekrasova A.S., Deev R.V. Characterization of the infiltrate in the lamina propria in inflammatory bowel diseases. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):20–30 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.20-30.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 22.07.2024. **Received in revised form** 07.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – это многофакторные состояния с генетической предрасположенностью, которые развиваются в ответ на действие инфекционного, аллергического агентов, компонентов микробиоты [1, 2]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) вместе с синдромом раздраженного кишечника (СРК) являются состояниями, которые существенно влияют на качество жизни пациентов. Подтверждены наличие иммунологического нарушения кишечного барьера [2], а также различия механизмов повреждения и заживления слизистой оболочки [3]. ВЗК характеризуются отсутствием однозначно установленных этиологических факторов, сложностью

патоморфогенеза, недостатком морфологических дифференциально-диагностических критериев [2, 3].

Патоморфологический диагноз БК и ЯК верифицируется на основе определения клинических и гистологических (сегментарность поражения, язвы, наличие крипт-абсцессов, гранулемы, лимфоидные узелки, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и т.д.) [2–17]. При этом данных об особенностях распределения воспалительных и иммунокомпетентных клеток в разные фазы течения ВЗК недостаточно, несмотря на то, что они важны для понимания этиопатогенеза, прогнозирования течения и диагностики.

Цель исследования – определить клеточный состав воспалительного инфильтрата собственной соедини-

тельнотканной пластинки слизистой оболочки кишки при ВЗК и синдроме раздраженного кишечника.

Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 9 от 06.10.2021) и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 года, пересмотр 2013 года. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Материалом исследования послужили мультифокальные щипковые биоптаты слизистой оболочки всех отделов кишечника от пациентов с БК, ЯК в стадии обострения и ремиссии, а также пациентов с СРК (группа сравнения) ($n=75$). Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет с клиническим диагнозом «болезнь Крона», «язвенный колит» и «синдром раздраженного кишечника». Критерии исключения из исследования: злокачественный опухолевый процесс в кишечнике, выявленные кишечные инфекции, сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Биоптаты слизистой оболочки подвздошной, восходящей ободочной, сигмовидной, прямой кишки, полученные при колоноскопии, фиксировали в нейтральном формалине, подвергли стандартной гистологической обработке (фиксация, проводка, изготовление парафиновых блоков ($n=300$), депарафинизация, регидратация, изготовление срезов). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На втором этапе исследования ручным методом иммуногистохимически выявили позитивно окрашенные в реакциях с антителами к CD163 (MRQ-26, мышинные моноклональные антитела/IgG, Dako, США), CD3 (MRQ-39, кроличьи моноклональные антитела/IgG1 Dako, США), CD20 (L26, мышинные моноклональные антитела/IgG, Dako, США), CD138/syndecan-1 (B-A38, кроличьи моноклональные антитела/IgG, Dako, США), CD117 (104D2D1, моноклональные мышинные антитела/IgG1 Dako, США) антигены у 15 пациентов с диагнозом «воспалительное заболевание кишечника» и «синдром раздраженного кишечника». Постановку реакций осуществляли согласно рекомендациям фирм-производителей антител. Ядра докрасивали гематоксилином Майера («Абрис+», Россия) [18].

На изготовленных препаратах при $\times 400$ подсчитывали число нейтрофилов, эозинофилов, число клеток с положительной реакцией с антителами к CD163, CD3, CD20, CD138, CD117 по полям зрения (микроскоп Leica DM3000, Leica Microsystems, Германия) с пересчетом на 1 мм^2 собственной пластинки слизистой оболочки кишки, в 12 наиболее репрезентативных участках. При морфометрии элементы лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, в анализ не включали.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием системы IBM SPSS Statistics 26.0,

США; оценивали нормальность распределения, определяли меры центральных тенденций и разброса (медиана, межквартильный интервал). Количественные показатели с распределением, отличающимся от нормального, представлены как Me (Q_1 ; Q_3). Значимость различий между двумя изучаемыми группами для количественных переменных оценивали с помощью непараметрического критерия U Манна–Уитни, между тремя и более – с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллеса. Снижали влияние ошибки первого рода при проведении попарных межгрупповых сравнений с помощью поправки Бонферрони; далее для попарных сравнений использовали критерий U Манна–Уитни. Критерий Спирмена использовали для корреляционного анализа, $p < 0,05$ (*) и $p < 0,01$ (**).

Результаты

В подгруппах ЯК в стадии ремиссии, БК в стадии ремиссии и обострения преобладали мужчины, в группе СРК и ЯК в стадии обострения – женщины. Средний возраст в группе обострения для ЯК составил 45 ± 15 лет для женщин, 41 ± 16 лет для мужчин, для БК – 48 ± 14 лет и 41 ± 16 лет, в группе ремиссии для ЯК – 46 ± 23 года и 47 ± 18 лет, для БК – 53 ± 15 лет и 52 ± 16 лет, в группе сравнения (СРК) – 43 ± 16 лет и 31 ± 6 лет. Статистически значимые различия по полу и возрасту не выявлены, $p > 0,05$.

Диагнозы установлены на основании общепринятых клинических, эндоскопических, рентгенологических и патогистологических критериев [19–21]. По тяжести течения в группе обострения преобладала среднетяжелая форма, умеренная эндоскопическая активность, в группе ремиссии и СРК преобладала норма (отсутствие активности по шкале Riley). При обострении и ремиссии язвенного колита чаще отмечали дистальное поражение (50 и 79%), реже панколит (47 и 21%), терминальный илеит в 3% при ЯК в стадии обострения. При БК отмечали дистальное поражение при обострении и ремиссии (27 и 32%), панколит в 62 и 47% случаев, проксимальное поражение в 12 и 21%.

Подвздошная кишка. При рассмотрении долевого соотношения клеток инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки установлено преобладание CD3+ клеток при СРК (41%), CD20+ клеток при язвенном колите в стадии ремиссии (59%), CD163+ клеток при болезни Крона в стадии обострения (32%). Значительной оказалась доля тучных клеток (CD117), при язвенном колите в стадии обострения и болезни Крона в стадии ремиссии их доля достигала 31%.

При ВЗК, как правило, число CD3+ Т-лимфоцитов, плазмочитов меньше, чем при СРК, а макрофагов (при болезни Крона в стадии обострения) и тучных клеток (при язвенном колите в стадии обострения) больше (табл. 1). В-лимфоциты распределены в виде скоплений при СРК и ВЗК (рис. 1).

Восходящая ободочная кишка. Выявлено преобладание CD3+ Т-лимфоцитов при СРК (36%) и язвенном

Таблица 1 | Table 1

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки подвздошной кишки, число клеток на 1 мм²
 The composition of the infiltrate of the lamina propria of the ileum, the number of cells per 1 mm²

Клетки инфильтрата Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы Neutrophils	0 (0; 0)	2 (0;4)	0 (0;13)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Эозинофилы Eosinophils	24 (8; 68)	40 (22; 114)	38 (28; 113)	16 (12; 60)	60 (12; 70)
CD163	340 (260; 540)	370 (240; 515)	420 (360; 540)	400 (260; 430)	210 (115; 310)
CD3	540 (370; 840)	370 (305; 490)	330 (215; 475)	560 (400; 680)	340 (310; 460)
CD20	100 (80; 400)	100 (40; 870)	160 (60; 1980)	1280 (525; 2220)	90 (70; 100)
CD138	300 (212; 515)	200 (80; 245)	80 (40; 320)	140 (120; 160), p₀=0,004	200 (160; 260)
CD117	300 (250; 325)	500 (425; 575)	275 (200; 350)	350 (275; 400)	400 (325; 550)

p₀ – статистически значимые различия с группой контроля; p₁ – статистически значимые различия между нозологиями;

p₂ – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения, p<0,0125 (0,05/4)

p₀ – statistically significant differences with the control group; p₁ – statistically significant differences between nosologies;

p₂ – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons, p<0.0125 (0.05/4)

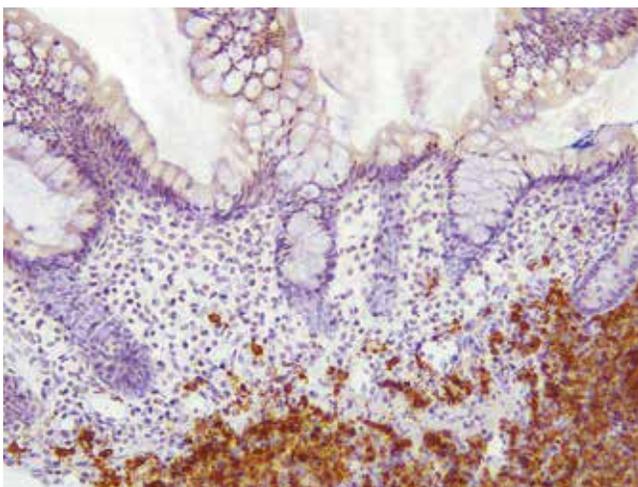


Рис. 1. В-лимфоциты (CD 20+) в собственной пластинке слизистой оболочки подвздошной кишки у пациентов с СПК. ИГХ, CD 20, окраска гематоксилином, ×200

Fig. 1. B-lymphocytes (CD 20+) in the ileal lamina propria in patients with IBS. IHC, CD 20, hematoxylin, ×200

колите в стадии обострения, CD163+ клеток при болезни Крона в стадии обострения и ремиссии (от 34 до 55%) и язвенном колите в стадии ремиссии (34%).

Наблюдалась тенденция к меньшему числу CD3+ Т-лимфоцитов у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона в стадии ремиссии по сравнению с числом клеток при СПК, что было статистически значимо при БК; CD138+ плазмоцитов было меньше у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Характерным признаком ВЗК является эозинофильная инфильтрация. Наибольшее число CD163+ макрофагов и CD117+ тучных клеток наблюдали при язвенном колите в стадиях ремиссии и обострения (табл. 2). Иногда встречались гранулемы при БК в стадии обострения (рис. 2).

Сигмовидная кишка. CD3+ клетки преобладали при СПК (47%), достигали уровня 30% при язвенном колите в стадии обострения, что соотносилось и с долей CD117+ тучных клеток (28%). Выявлено преобладание макрофагов при болезни Крона в стадии обострения (40%) и ремиссии (36%), при язвенном колите в стадии ремиссии CD3+ клетки и CD117+ клетки составили по 30%.

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки восходящей ободочной кишки, число клеток на 1 мм² |
The composition of the infiltrate of the lamina propria of the ascending colon, the number of cells per 1 mm²

Клетки инфильтрата Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы Neutrophils	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Эозинофилы Eosinophils	52 (24; 136)	72 (33; 137)	100 (56; 144)	60 (11; 115)	80 (43; 142)
CD163	440 (400; 580)	370 (280; 500)	440 (310; 585)	760 (570; 850) $p_2=0,0006$	400 (320; 415) $p_2=0,0006$
CD3	560 (400; 715)	140 (80; 200) $p_0=0,0002$	340 (195; 520)	200 (90; 460)	620 (235; 1190)
CD20	20 (0; 120)	50 (5; 120)	30 (0; 200)	40 (20; 130)	40 (40; 280)
CD138	480 (320; 610)	200 (95; 285)	360 (285; 495)	330 (95; 285)	300 (60; 400)
CD117	250 (250; 313)	150 (100; 225)	100 (63; 138) $p_1=0,0025$	200 (150; 275)	400 (275; 400) $p_1=0,0025$

p_0 – статистически значимые различия с группой контроля; p_1 – статистически значимые различия между нозологиями; p_2 – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения, $p < 0,0125$ (0,05/4)
 p_0 – statistically significant differences with the control group; p_1 – statistically significant differences between nosologies; p_2 – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons, $p < 0.0125$ (0.05/4)



Рис. 2. Гранулемы в слизистой оболочке восходящей ободочной кишки пациентов с болезнью Крона в стадии обострения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Granulomas in the mucous membrane of the ascending colon in patients with Crohn's disease in the acute stage. H&E stain, $\times 200$

Уровень нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации был выше во всех группах ВЗК по сравнению с группой СРК; наибольшие показатели отмечены у пациентов с язвенным колитом в стадии обострения (табл. 3). Число CD3+ Т-лимфоцитов было ниже при язвенном колите и болезни Крона в стадии ремиссии по сравнению с числом лимфоцитов при СРК; число CD138+ клеток меньше при язвенном колите в стадии обострения (табл. 3). Макрофагов больше во всех группах ВЗК, особенно при болезни Крона в стадии обострения (табл. 3, рис. 3, 4). CD117+ тучных клеток больше при язвенном колите в стадии обострения по сравнению с числом тучных клеток при болезни Крона в стадии обострения.

Прямая кишка. Выявлено преобладание CD163+ клеток при синдроме раздраженного кишечника (41%), болезни Крона в стадии ремиссии (44%), язвенном колите в стадии обострения (29%); CD3+ клеток при болезни Крона в стадии обострения (45%) и язвенном колите в стадии ремиссии (52%).

Уровень нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации (рис. 5 А, В) выше у пациентов с ВЗК, чем у пациентов из группы сравнения, при обострении – чем у пациентов с ремиссией (табл. 4).

Таблица 3 | Table 3

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки сигмовидной кишки, число клеток на 1 мм² |
The composition of the infiltrate of the lamina propria of the sigmoid colon, the number of cells per 1 mm²

Клетки инфильтрата Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы Neutrophils	0 (0; 0)	0 (0; 10)	0 (0; 73)	0 (0; 8)	106 (46; 240) $p_0 < 0,0001$
Эозинофилы Eosinophils	16 (0; 52)	36 (16; 69)	57 (7; 164)	36 (16; 69)	128 (51; 360)
CD163	400 (288; 500)	400 (300; 550) $p_2 = 0,00418$	600 (510; 700) $p_0 = 0,0025$ $p_2 = 0,00418$	500 (400; 700)	495 (400; 555)
CD3	700 (488; 975) $p_0 = 0,0069$	350 (250; 450) $p_0 = 0,0069$	400 (250; 935)	500 (263; 650) $p_2 = 0,0017$	850 (638; 1350) $p_2 = 0,0017$
CD20	20 (0; 20)	50 (5; 235)	140 (25; 495)	140 (80; 815)	300 (40; 600)
CD138	360 (215; 465)	260 (170; 315)	350 (240; 450)	270 (165; 420)	160 (145; 375)
CD117	225 (138; 363)	100 (75; 100)	50 (12,5; 50) $p_1 = 0,0004$	200 (150; 325)	800 (600; 825) $p_1 = 0,0004$

p_0 – статистически значимые различия с группой контроля; p_1 – статистически значимые различия между нозологиями; p_2 – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения, $p < 0,0125$ (0,05/4)
 p_0 – statistically significant differences with the control group; p_1 – statistically significant differences between nosologies; p_2 – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons, $p < 0.0125$ (0.05/4)

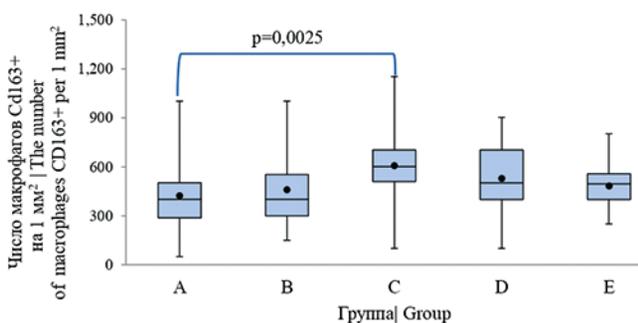


Рис. 3. Распределение макрофагов (CD163+) в собственной пластинке слизистой оболочки сигмовидной кишки. А – синдром раздраженного кишечника, В – болезнь Крона, ремиссия, С – болезнь Крона, обострение, Д – язвенный колит, ремиссия, Е – язвенный колит, обострение, $p < 0,05$

Fig. 3. The distribution of macrophages (CD163+) in the lamina propria of the sigmoid colon. A – irritable bowel syndrome, B – Crohn's disease in remission, C – Crohn's disease in acute stage, D – ulcerative colitis in remission, E – ulcerative colitis in acute stage, $p < 0.05$

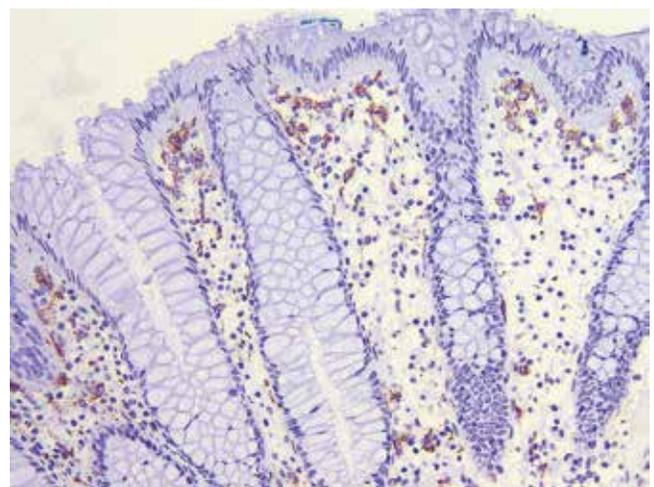


Рис. 4. Макрофаги в собственной пластинке слизистой оболочки сигмовидной кишки пациентов с болезнью Крона в стадии обострения. ИГХ, CD 163, окраска гематоксилином, $\times 200$

Fig. 4. Macrophages in the lamina propria of the sigmoid colon in patients with Crohn's disease in acute stage. IHC, CD 163, hematoxylin, $\times 200$

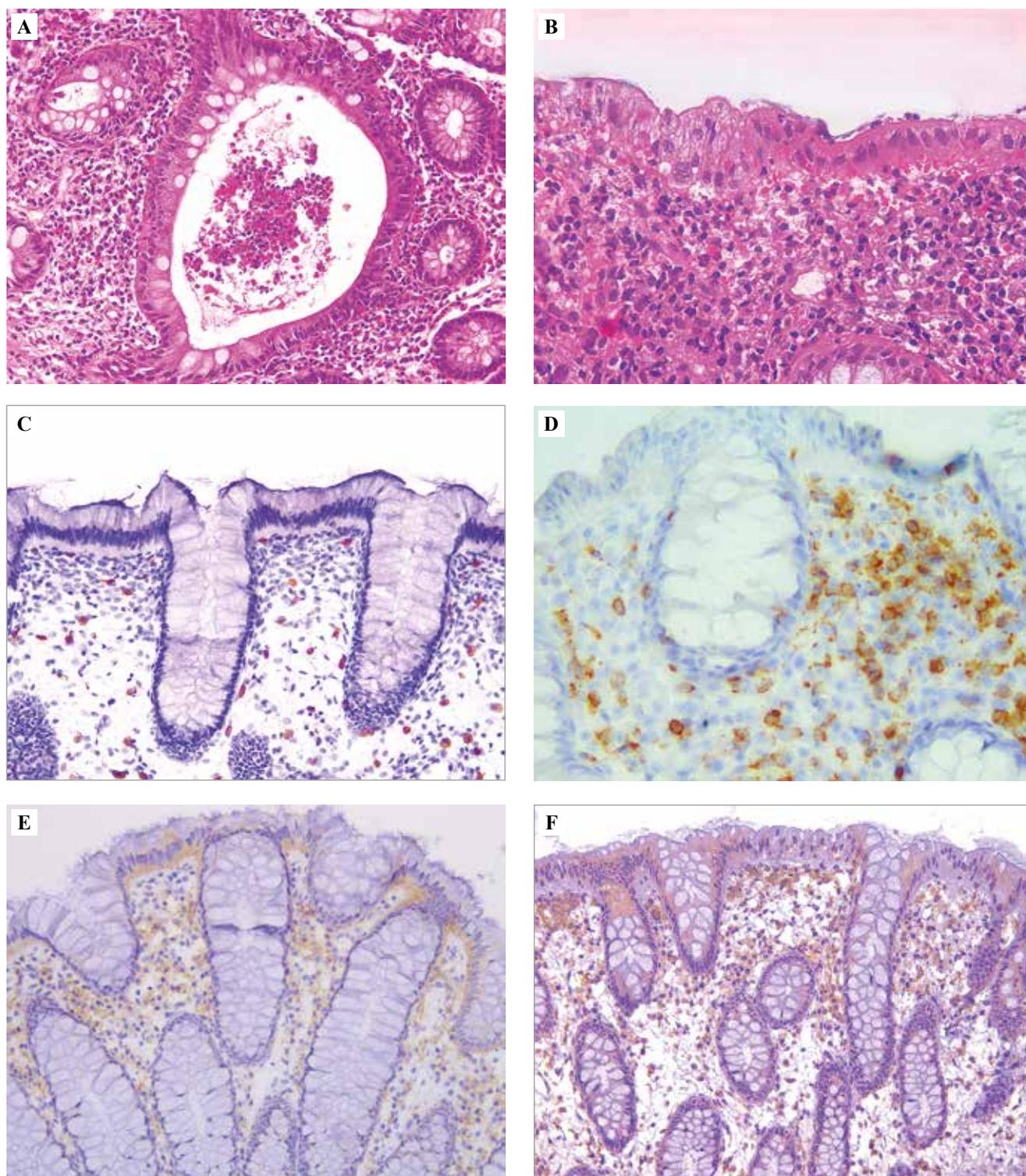


Рис. 5. Клетки инфильтрата собственной пластинки слизистой прямой кишки пациентов с язвенным колитом в стадии обострения.

А – нейтрофилы и эозинофилы с формированием крипт-абсцессов, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

В – нейтрофилы и эозинофилы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. С – тучные клетки, ИГХ, CD117, окраска гематоксилином, $\times 200$.

Д – Т-лимфоциты. ИГХ, CD3, $\times 400$. Е – плазмациты, ИГХ, CD138, окраска гематоксилином, $\times 200$.

Ф – макрофаги, ИГХ, CD163, окраска гематоксилином, $\times 200$

Fig. 5. Cells of the infiltrate of the rectal lamina propria in patients with ulcerative colitis in acute stage.

A – neutrophils and eosinophils with the formation of crypt abscesses, H&E stain, $\times 200$.

B – neutrophils and eosinophils, H&E stain, $\times 400$. C – mast cells, IHC, CD117, hematoxylin, $\times 200$.

D – T-lymphocytes, IHC, CD3, $\times 400$. E – plasma cells, IHC, CD138, hematoxylin, $\times 200$.

F – macrophages, IHC, CD163, hematoxylin, $\times 200$

Таблица 4 | Table 4

Состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки прямой кишки, число клеток на 1 мм² |
The composition of the infiltrate of the rectal lamina propria, the number of cells per 1 mm²

Клетки инфильтрата Cells of the infiltrate	Синдром раздраженного кишечника Irritable bowel syndrome	Болезнь Крона в стадии ремиссии Crohn's disease in remission	Болезнь Крона в стадии обострения Crohn's disease in acute stage	Язвенный колит в стадии ремиссии Ulcerative colitis in remission	Язвенный колит в стадии обострения Ulcerative colitis in acute stage
Нейтрофилы Neutrophils	0 (0; 0)	0 (0; 4)	0 (0; 2) p ₁ <0,0001	0 (0; 1) p ₂ <0,0001	245 (96; 330) p ₀ <0,0001 p ₁ <0,0001 p ₂ <0,0001
Эозинофилы Eosinophils	0 (0; 12)	28 (8; 78)	28 (14; 96)	12 (6; 24)	88 (84; 284) p ₀ <0,0001
CD163	300 (250; 363)	350 (250; 450) p ₁ =0,0075	500 (400; 700) p ₀ =0,0112	575 (450; 900) p ₀ =0,0001, p ₁ =0,0075	750 (650; 1000) p ₀ <0,0001
CD3	200 (150; 300)	200 (150; 300) p ₁ <0,0001 p ₂ <0,0001	680 (420; 1408) p ₀ <0,0001 p ₂ <0,0001	750 (650; 1000) p ₀ <0,0001, p ₁ <0,0001	600 (500; 915) p ₀ =0,0028
CD20	20 (0; 280)	40 (20; 85)	0 (0; 340)	30 (20; 40)	860 (595; 1110)
CD138	200 (160; 250)	180 (160; 200)	380 (300; 480)	80 (60; 100) p ₂ =0,0014	300 (260; 380) p ₂ =0,0014
CD117	150 (100; 200)	300 (200; 400)	225 (200; 288)	50 (50; 125) p ₂ =0,0031	300 (200; 375) p ₂ =0,0031

p₀ – статистически значимые различия с группой контроля; p₁ – статистически значимые различия между нозологиями;

p₂ – статистически значимые различия внутри нозологии, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни, поправка Бонферрони на множественные сравнения, p<0,0125 (0,05/4)

p₀ – statistically significant differences with the control group; p₁ – statistically significant differences between nosologies;

p₂ – statistically significant differences within nosology, Kruskal–Wallis test, Mann–Whitney test, Bonferroni correction for multiple comparisons, p<0.0125 (0.05/4)

В отличие от других локализаций определены статистически значимо более высокие уровни CD3+ Т-лимфоцитов, CD138+ плазмочитов при болезни Крона и язвенном колите в стадии обострения (рис. 5 D, E) (табл. 4).

Макрофагов (рис. 5 F) больше в группах ВЗК по сравнению с группой СРК, а также при язвенном колите в стадии ремиссии по сравнению с болезнью Крона в стадии ремиссии. Наибольших значений их доля достигает при язвенном колите в стадии обострения, что статистически значимо выше по сравнению с болезнью Крона. При язвенном колите в стадии обострения (рис. 5 C) тучных клеток больше, чем при ремиссии (табл. 4). Число В-лимфоцитов (CD20+) не отличалось в группах ВЗК и СРК, достигало 20–160 на 1 мм² или 570–1880 мм² при очаговом скоплении, но статистически значимые различия не были выявлены, что связано с расположением В-лимфоцитов преимущественно в пределах узелков, которые характеризуются неравномерным распределением.

Отмечали положительную корреляционную связь между числом CD20+, CD138+ клетками с CD163+ ма-

крофагами в проксимальных отделах кишечника при БК как в стадии ремиссии (r=0,77; p<0,05), так и в стадии обострения (r=0,88; p<0,05). При ЯК число корреляционных связей оказалось минимальным, а именно между CD3+ и CD20+ (r=–0,9 p<0,05) в сигмовидной кишке, между CD163+ и CD3+ (r=–0,72, p<0,01) в прямой кишке.

Обсуждение

Состав клеточного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки варьируебен, связан с различием этиопатогенеза воспалительных заболеваний кишечника [3]. В нашем исследовании клеточная инфильтрация была больше выражена в дистальных отделах кишечника, что может быть обусловлено бактериальной обсемененностью и воспалением преимущественно сигмовидной и прямой кишки при БК и ЯК [3, 12, 13]. При СРК инфильтрация CD3+ клетками в восходящей ободочной кишке оказалась больше в 4 раза, чем при БК в стадии ремиссии, и меньше в прямой кишке (при ЯК в стадии обострения в 3 раза и ремиссии в 3,75 раза). Лимфоплазмочитарная инфильт-

рация является нормальным компонентом собственной пластинки слизистой оболочки кишки, при СРК она больше, чем в норме [22]; снижение при БК в стадии ремиссии связано, вероятно, с иммуносупрессивной терапией. Установлено, что медиаторы, секретируемые Т-лимфоцитами, обеспечивают коммуникацию иммунных и стромальных клеток, могут приводить как к усилению воспаления, вызывая повреждение слизистой оболочки кишки, так и к его уменьшению, обеспечивая процесс регенерации [3, 6, 7, 10, 11, 14, 19]. В целом, увеличение инфильтрации слизистой оболочки кишки при обострении и ассоциация с ними указывают на их участие в патогенезе ВЗК. Собственная пластинка слизистой оболочки кишечника в норме содержит эозинофилы и единичные нейтрофилы. Полученные нами результаты коррелируют с данными литературы [21]. Нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки дистальных отделов кишечника выше при ЯК в стадии обострения по сравнению СРК, ЯК в стадии ремиссии, БК в стадии обострения и представляет собой первую линию защиты слизистой оболочки кишечника от антигенов [19]. Контролируемое увеличение числа нейтрофилов способствует удалению поврежденных клеток, тканей и привлечению в очаг воспаления макрофагов [3, 6, 7, 10, 11, 14, 19]. При ВЗК в собственной пластинке слизистой оболочки кишки отмечали больше макрофагов, чем при СРК, что может быть связано как с воспалением в стадии обострения, так и с регенерацией в стадии ремиссии. Число макрофагов было больше при БК в стадии обострения в подвздошной, сигмовидной, прямой кишке, а при ЯК (обострение) – в прямой кишке, что соответствует наиболее частой локализации патологического процесса. Не только увеличение числа макрофагов, но и изменение их поляризации (на воспалительные, М1, ранозаживляющие, М2) является характерной чертой ВЗК, а именно БК [19]. Число тучных клеток при ЯК больше, чем при БК в стадии обострения в восходящей ободочной и сигмовидной кишке [3, 6, 7, 10, 11, 14, 19], что является типичной чертой для ЯК в стадии обострения, преимущественно при локализации в толстой кишке.

Несмотря на преобладание пациентов с тотальным поражением кишечника, наиболее выраженные изменения наблюдали в дистальных отделах: в сигмовидной кишке при БК и прямой кишке при ЯК. С учетом этого подсчет клеток инфильтрата в собственной пластинке слизистой обоснован в сигмовидной и прямой кишке, но должен включать не только определение наличия криптитов и крипт-абсцессов, а также других компонентов. Данные литературы по числу клеток инфильтрата, таких как лимфоциты, плазмоциты, тучные клетки, крайне противоречивы. Вероятно, это связано с разными методиками выявления и большим субпопуляционным разнообразием клеток [23].

Число макрофагов при БК статистически значимо коррелирует с числом В-лимфоцитов, плазмоцитов

в подвздошной кишке, что говорит о присутствии гуморального компонента в патогенезе данной нозологии. При ЯК, несмотря на большое количество клеток инфильтрата, число корреляционных связей минимально – это может указывать на избыточное, неконтролируемое воспаление. Минимальное число корреляционных связей при БК в стадии ремиссии можно рассматривать как следствие иммуносупрессивной терапии. Двойственность клеток инфильтрата, которые участвуют как в воспалении, так и в регенерации, имеет большое значение. Также не стоит забывать о частом несоответствии эндоскопической и морфологической ремиссии.

Заключение

Клеточный состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки кишки при воспалительных заболеваниях кишечника вариателен, зависит от локализации, нозологии, фазы течения болезни. Несмотря на эти различия, основными эффекторами воспаления при язвенном колите являются нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, число которых нарастает в дистальном направлении; при болезни Крона – макрофаги в проксимальных отделах кишечника. Тем не менее морфологическое исследование биоптатов сегодня является сложной задачей в связи с отсутствием однозначных критериев и определенных знаний о региональных различиях как в норме, так и при воспалительных заболеваниях кишечника, поэтому на данный момент не включает подсчет клеток инфильтрата, но является перспективным направлением в будущем.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.И. Бернарделли,

А.С. Некрасова.

Сбор и обработка материала – А.С. Некрасова, Л.Г. Матюшева,

А.М. Емелин, Ф.А. Индейкин, Л.И. Бернарделли.

Написание текста – Л.И. Бернарделли.

Редактирование – М.И. Скалинская, Р.В. Деев.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.I. Bernardelli,

A.S. Nekrasova.

Collected the data and performed the analysis – A.S. Nekrasova,

L.G. Matyusheva, A.M. Emelin, F.A. Indeikin, L.I. Bernardelli.

Wrote the paper – L.I. Bernardelli.

Edited the manuscript – M.I. Skalinskaya, R.V. Deev.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература/References

1. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., Веселов А.В., Сказываева Е.В., Расмагина И.А. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник РАМН. 2020;75(1):27–35. DOI: 10.15690/vramn1219. *Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, Veselov AV, Skazyvaeva EV, Rasmagina IA et al.* The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(1):27–35 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1219.

2. *Tkachev AV, Mkrtyan LS, Nikitina KE, Volynskaya EI.* Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. 2012;3(58):17–22. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17719963> (получено 18.07.2024).
Tkachev AV, Mkrtyan LS, Nikitina KE, Volynskaya EI. Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. Practical Medicine. 2012;3(58):17–22 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17719963> (accessed 18.07.2024).
3. *Kurashima Y, Kiyono H.* Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Ann Rev Immunol.* 2017;35:119–47. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424.
4. *Fernández-Tomé S, Ortega Moreno L, Chaparro M, Gisbert JP.* Gut microbiota and dietary factors as modulators of the mucus layer in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10224. DOI: 10.3390/ijms221910224.
5. *Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.* Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):52–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.
Kovaleva AL, Poluektova EA, Shifrin OS. Intestinal barrier, permeability and nonspecific inflammation in functional gastrointestinal disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):52–59 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.
6. *Patankar JV, Becker C.* Cell death in the gut epithelium and implications for chronic inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):543–56. DOI: 10.1038/s41575-020-0326-4.
7. *Шарапов И.Ю., Кварацхелия А.Г., Болгучева М.Б., Коротких К.Н.* Функциональная морфология бокаловидных клеток тонкой кишки при действии различных факторов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021;10(2):73–79. DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79.
Sharapov IYu, Kvaratskheliya AG, Bolgucheva MB, Korotkikh KN. Functional morphology of goblet cells of the small intestine under the influence of various factors. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021;10(2):73–79 (In Russ.). DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79.
8. *Чуркова М.Л., Костюкевич С.В.* Эпителий слизистой оболочки толстой кишки в норме и при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5):128–132. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35606998> (получено 18.07.2024).
Churkova ML, Kostyukevich SV. The epithelium mucosal of colon in normal and in functional and inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;153(5):128–132 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35606998> (accessed 18.07.2024).
9. *Liu CY, Cham CM, Chang EB.* Epithelial wound healing in inflammatory bowel diseases: the next therapeutic frontier. *Transl Res.* 2021;236:35–51. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.06.001.
10. *Oncel S, Basson MD.* Gut homeostasis, injury, and healing: new therapeutic targets. *World J Gastroenterol.* 2022;28(17):1725–50. DOI: 10.3748/wjg.v28.i17.1725.
11. *Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM.* Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunology.* 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
12. *Walfish AE, Companioni RAC.* Crohn’s disease (regional enteritis; granulomatous ileitis; granulomatous ileocolitis). MSD manual. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/inflammatory-bowel-disease-ibd/crohn-disease> (accessed 18.07.2024).
13. *Filidou E, Kolios G.* Probiotics in intestinal mucosal healing: a new therapy or an old friend? *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(11):1181. DOI: 10.3390/ph14111181.
14. *Золотова Н.А., Архиева Х.М., Зайратьянц О.В.* Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2):4–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
Zolotova NA, Akhrieva KhM, Zayratyants OV. Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;162(2):4–13 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
15. *Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С.* Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;139(3):4–12. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30507287> (получено 18.07.2024).
Knyazev OV, Shkurko TV, Fadeyeva NA, Bakulin IG, Bordin DS. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;139(3):4–12 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30507287> (accessed 18.07.2024).
16. *Монтгомери Э.А., Вольтаджо Л.* Интерпретация биопсий желудочно-кишечного тракта. Т. 1. Неопухольевые болезни. Пер. с англ. / Под ред. П.Г. Малькова. Москва: Практическая медицина, 2019. 352 с.
Montgomery EA, Voltaggio L. Biopsy interpretation of the gastrointestinal tract mucosa. Vol. 1. Non-Neoplastic. Transl. from Eng. / Ed. by PG Malkov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2019. 352 p. (In Russ.).
17. *Мавликеев М.О.* Краткий курс гистологической техники: Учебно-методическое пособие / М.О. Мавликеев, С.С. Архипова, О.А. Чернова и др. Казань: Казанский университет, 2020. 107 с.
Mavlikeev MO. Brief course in histological techniques. Educational and methodological manual / MO Mavlikeev, SS Arkhipova, OA Chernova et al. Kazan: Kazanskii universitet, 2020. 107 p.
18. *Sommer K, Wiendl M, Müller TM, Heidebreder K, Voskens C, Neurath MF et al.* Intestinal mucosal wound healing and barrier integrity in IBD-crosstalk and trafficking of cellular players. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:643973. DOI: 10.3389/fmed.2021.643973.
19. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдуганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8–38. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42904542> (получено 18.07.2024).
Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abduganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA et al. Crohn’s disease. Clinical

- recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42904542> (accessed 18.07.2024).
20. *Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдуганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И. и др.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150> (получено 18.07.2024).
- Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abduganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Achkasov SI et al.* Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):48–65 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24154150> (accessed 18.07.2024).
21. *Silva J, Canção P, Espinheira MC, Trindade E, Carneiro F, Dias JA.* Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? *Virchows Arch*. 2018;473(3):313–20. DOI: 10.1007/s00428-018-2405-2.
22. *Шептулин А.А., Кучумова С.Ю.* Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии, Вена, 2008). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;19(4):81–85. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12931245> (получено 18.07.2024).
- Sheptulin AA, Kuchumova SYu.* New in studying of irritable bowel syndrome (On the data of reports of the 16-th United European Gastroenterology Week; Vienna, 2008). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(4):81–85 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12931245> (accessed 18.07.2024).
23. *Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Щербакова Э.Г., Хренников Б.Н.* Морфологическая характеристика разных отделов эндоскопически неизменной слизистой оболочки тонкой кишки у здоровых лиц. *Морфологические ведомости*. 2014;22(2):70–79. DOI: 10.20340/mv-mn.2014.0(2):70-79.
- Shcherbakov IT, Leontieva NI, Shcherbakova EG, Khrennikov BN.* Morphological characteristics of different parts of endoscopically intact mucosa of the small intestine of healthy individuals. *Morphological newsletter*. 2014;22(2):70–79 (In Russ.). DOI: 10.20340/mv-mn.2014.0(2):70-79.

Информация об авторах

Людмила Ивановна Бернарделли – аспирантка кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Федор Андреевич Индейкин – врач-патологоанатом Национального центра клинической морфологической диагностики.

Лилия Геннадьевна Матюшева – студентка 3-го курса медико-профилактического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Алексей Михайлович Емелин – научный сотрудник лаборатории морфологии и патологии опорно-двигательного аппарата НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Мария Игоревна Скалинская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Анна Сергеевна Некрасова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Роман Вадимович Деев – кандидат медицинских наук, доцент, первый заместитель директора НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Liudmila I. Bernardelli – Postgraduate Student, Department of Anatomic Pathology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-9077-7718>

Fedor A. Indeikin – Doctor of Anatomic Pathology, LLC National Center for Clinical Morphological Diagnosis. <https://orcid.org/0000-0002-1436-2235>

Lilia G. Matyusheva – 3rd-Year Student, Faculty of Preventive Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-1746-8059>

Alexei M. Emelin – Researcher, Laboratory of Morphology and Pathology of the Musculoskeletal System, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” <https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>

Maria I. Skalinskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>

Anna S. Nekrasova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Neurology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-5198-9902>

Roman V. Deev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, First Deputy Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”. <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Оценка мутационного статуса лейкоэмических клеток взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием методом высокопроизводительного секвенирования

А.В. Виноградов^{1,2}, С.В. Сазонов^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

³ ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

Резюме. Введение. Использование молекулярно-генетических технологий позволило принципиально улучшить понимание механизмов лейкогенеза. Тем не менее частота острых миелоидных лейкозов взрослых, при которых использование химиотерапии эффективно для индукции и поддержания стойкой молекулярной ремиссии, не превышает 30–40%. Цель исследования – провести профилирование мутационного статуса опухолевых клеток у взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием с использованием метода высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы. Исследовали пробы костного мозга 10 пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием, наблюдавшихся в Свердловском областном онкогематологическом центре в 2020–2023 годах. Средний возраст исследуемых составил 58,7 года. Детекцию транскриптов химерных генов *DEK-NUP214*, *RUNX1-RUNX1T1*, *MLLT3-MLL*, *BCR-ABL1*, *PML-RARA*, *CBFB-MYH11* осуществляли методом полимеразной цепной реакции, мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* – методом фрагментного анализа. Мутационный профиль 141 гена определяли методом высокопроизводительного секвенирования на автоматическом анализаторе MiSeqDX с использованием набора QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel.

Результаты. Патогенетически значимые генные мутации выявлены в лейкозных клетках всех включенных в исследование пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием. Среднее количество выявленных всеми использованными методами генетических аномалий в лейкозных клетках составило 3,6 на пробу, в том числе с использованием технологии NGS – 2,9 на пробу. В наибольшем числе проб выявлялись мутации в генах *DNMT3A* и *FLT3* (n=4), по три наблюдения – *IDH2*, *NPM1* и *RUNX1*, а также транслокация t(8;21)(q22;q22). Наибольшее значение исследование методом высокопроизводительного секвенирования имело при лейкозах с нормальным кариотипом и случайными хромосомными aberrациями, где в большинстве случаев удалось уточнить прогностическую стратификацию на основе анализа дополнительно выявленных генных мутаций. Стратификация случаев острого миелобластного лейкоза с созреванием со специфическими aberrациями, ассоциированными с благоприятным (n=3) либо неблагоприятным (n=1) прогнозом, а также инсерциями *NPM1* в сочетании с дупликациями *FLT3* (n=2) оставалась неизменной, несмотря на обнаружение дополнительных генных мутаций.

Заключение. Таким образом, пациенты с острым миелобластным лейкозом с созреванием, имеющие различные мутационные профили, являются потенциальными кандидатами на дифференцированные методы лечения, которые варьируют от стандартной химиотерапии и трансплантации костного мозга до включения в клинические исследования таргетных препаратов.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз с созреванием, высокопроизводительное секвенирование, генные мутации, возраст

Для корреспонденции: Александр Владимирович Виноградов. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

Для цитирования: Виноградов А.В., Сазонов С.В. Оценка мутационного статуса лейкоэмических клеток взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием методом высокопроизводительного секвенирования. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):31–36. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.31–36.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 04.06.2024. Получена после рецензирования 22.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Assessment of the mutational status of leukemia cells in adult patients with acute myeloblastic leukemia with maturation using high-throughput sequencing

A.V. Vinogradov^{1,2}, S.V. Sazonov^{1,3}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

Abstract. Introduction. The use of molecular genetic technologies has broadened the understanding of pathogenic mechanisms of leukemia. However, the incidence of acute myeloid leukemia in adult patients, when chemotherapy is effective for induction and maintenance of continuous molecular remission, does not exceed 30–40%. We aimed to assess the mutational status of leukemic cells in adult patients with acute myeloblastic leukemia with maturation using high-throughput sequencing.

Materials and methods. We examined bone marrow samples of 10 patients with acute myeloblastic leukemia with maturation being under medical observation at Sverdlovsk Regional Hematology Center in 2020–2023. The average age of the subjects was 58.7 years old. The detection of chimeric genes *DEK-NUP214*, *RUNX1-RUNX1T1*, *MLL3-MLL*, *BCR-ABL1*, *PML-RARA*, and *CBFB-MYH11* was performed using polymerase chain reaction technique. The mutations in *FLT3* and *NPM1* were detected with fragment analysis. The mutation profile of 141 genes was determined with high-throughput sequencing on an automatic MiSeqDx analyzer using the QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel.

Results. Pathologically significant gene mutations were detected in leukemia cells of all subjects. The average number of genetic abnormalities found in leukemia cells with all the methods used was 3.6 per sample, with high-throughput sequencing showing 2.9 per sample. Mutations in *DNMT3A* and *FLT3* were observed in the largest number of samples (n=4), whereas those in *IDH2*, *NPM1*, and *RUNX1*, as well as translocation t(8;21)(q22;q22) were found in 3 samples each. The implementation of high-throughput sequencing was of the greatest importance in acute myeloblastic leukemia with maturation with a normal karyotype and random chromosomal aberrations, where in most cases, it was possible to clarify the prognostic stratification based on the analysis of additionally identified gene mutations. The stratification of acute myeloblastic leukemia with maturation with specific anomalies associated with a favorable (n=3) or unfavorable (n=1) prognosis, as well as *NPM1* insertions in combination with *FLT3* duplications (n=2) remained unchanged although we detected pathologically significant gene mutations using high-throughput sequencing method.

Conclusion. Patients with acute myeloblastic leukemia with maturation with different mutational profiles are potential candidates for differentiated treatments ranging from standard chemotherapy and bone marrow transplantation to targeted drug therapies under clinical trials.

Keywords: acute myeloblastic leukemia with maturation, high-throughput sequencing, gene mutations, age

Corresponding author: Alexander V. Vinogradov. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

For citation: Vinogradov A.V., Sazonov S.V. Assessment of the mutational status of leukemia cells in adult patients with acute myeloblastic leukemia with maturation using high-throughput sequencing. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):31–36 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.31–36.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 04.06.2024. **Received in revised form** 22.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей системы крови, которые характеризуются первичным заселением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными опухолевыми клетками, экспрессирующими миелоидные антигены, и инфильтрацией ими разных органов с клинико-лабораторными проявлениями синдрома костномозговой недостаточности. Частота выявления ОМЛ составляет 3–5 случаев на 100 000 взрослых, однако увеличивается до 15–20 случаев на 100 000 в возрасте старше 60 лет и вносит

существенный вклад в заболеваемость и смертность. Установлено, что ОМЛ возникает из лейкозных стволовых клеток (ЛСК), которые являются основоположниками клона бластов. Мутации, приобретенные ЛСК с течением времени, могут привести к клональной экспансии в костном мозге при отсутствии каких-либо клинических проявлений, что характеризуется как клональный гемопоэз. В последующем эти клетки могут приобретать дополнительные мутации, трансформирующие их в злокачественные, что приводит к развитию ОМЛ. Последовательное приобретение мутаций на разных этапах заболевания, в том числе

на доклинической стадии, обуславливает значительную клональную гетерогенность ОМЛ у большинства взрослых [1–3].

Цель исследования – провести профилирование мутационного статуса опухолевых клеток у пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием с использованием метода высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы

Работа представляет собой ретроспективное исследование. Проведен анализ вариантов генетических повреждений в зависимости от морфологического подтипа лейкоза. Всего за период с 2020 по 2023 год в Свердловский областной гематологический центр госпитализировано 24 пациента, страдающих ОМЛ, которым проводилась молекулярно-генетическая диагностика с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (next-generation sequencing NGS). Из них были отобраны 10 пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием (ОМЛ М2), которым в полном объеме выполнены цитологический анализ крови и костного мозга, цитохимическое, иммунофенотипическое и цитогенетическое исследование [4]. Все пациенты перед исследованием подписывали добровольное информированное согласие. Средний возраст исследуемых (семь женщин и трое мужчин) составил 58,7 года.

Молекулярно-генетическое исследование включало определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) транскриптов химерных генов $t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214$, $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$, $t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-MLL$, $t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1$, $t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA$, $inv(16)(p13.1q22)/CBFB-MYH11$. Методом фрагментного анализа осуществляли детекцию внутренних tandemных дупликаций и нуклеотидных замен

в позиции D835, кодирующей последовательности тирозинкиназного домена в гене *FLT3*, инсерций в гене *NPM1* [4–6]. Выявление мутаций в 141 гене осуществляли методом NGS на автоматическом анализаторе MiSeqDX (Illumina, США) с использованием диагностической панели QIAseq Targeted DNA Human Myeloid Neoplasms Panel (Qiagen, США). Клиническую значимость обнаруженных генных мутаций оценивали согласно классификации AMP/ACMG/ASCO/CAP для соматических вариантов [7].

Все этапы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Института медицинских клеточных технологий (протокол заседания № 2/15 от 17.07.2015).

Статистическую обработку результатов проводили, исходя из гипотезы о биномиальном распределении генетических событий, рассчитывали математическое ожидание и доверительные интервалы (ДИ) на основе оценки параметров с вероятностью 95%.

Результаты

Наиболее частым вариантом цитогенетических аномалий в исследуемой группе пациентов были специфические хромосомные мутации, ассоциированные с благоприятным прогнозом ОМЛ ($n=3$, 30,0%, при 95% ДИ от 10,8% до 60,3%). Во всех наблюдениях они были представлены транслокацией $t(8;21)(q22;q22)$ (рис.), при этом методом ПЦР был выявлен транскрипт химерного гена *RUNX1-RUNX1T1*, средний уровень его относительной экспрессии соответствовал 568,0%. Диплоидный кариотип лейкозных клеток определялся в пяти случаях (50,0%, при 95% ДИ от 23,7% до 76,3%). Также выявлено по одному случаю ОМЛ М2 со специфической транслокацией $t(9;22)(q34;q11.2)$ и неспецифическими количественными хромосомными aberrациями +11 и +mar (по 10,0%, при 95% ДИ от 1,8% до 40,4%). В образце с транслокацией $t(9;22)$

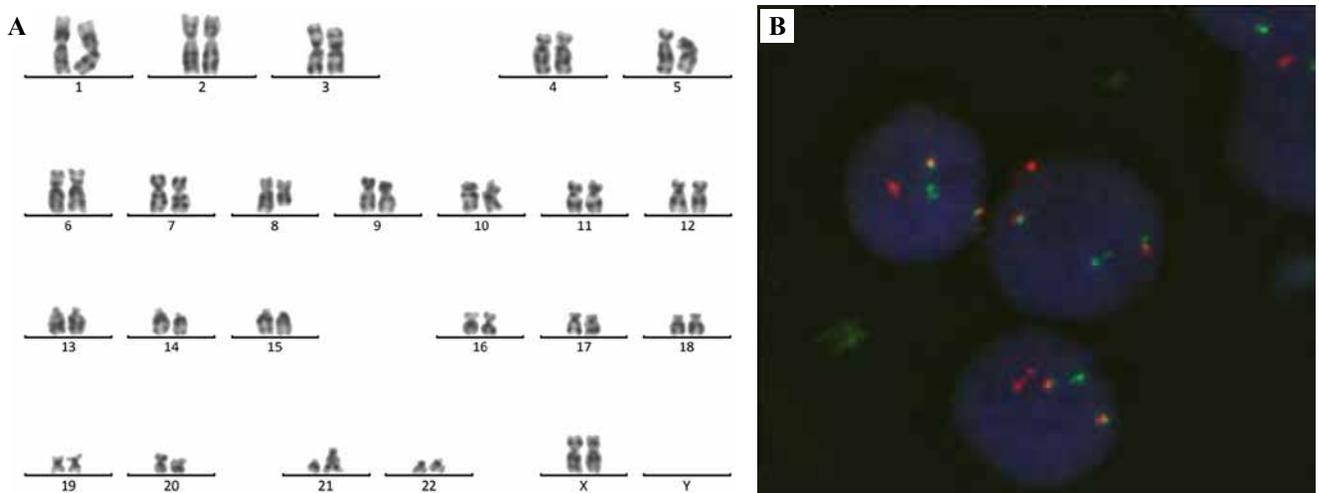


Рис. Цитогенетическая детекция транслокации $t(8;21)(q22;q22)$ методами G-banding (А) и FISH (В)

Fig. Translocation $t(8;21)(q22;q22)$ cytogenetic detection using G-banding (А) and FISH (В)

(q34;q11.2) обнаруживался транскрипт химерного гена *BCR-ABL1*, уровень его относительной экспрессии составлял 21,9%.

Методом фрагментного анализа в четырех случаях (40,0%, при 95% ДИ от 16,8% до 68,7%) обнаруживались мутации в гене *FLT3*. Наряду с *FLT3 ITD* в трех образцах выявлены инсерции в гене *NPM1*. Средние уровни аллельной нагрузки при этом составили 0,60 для мутантного *FLT3* и 0,80 для *NPM1*, соответственно.

Значимые для онкогенеза ОМЛ генные мутации были выявлены методом высокопроизводительного секвенирования во всех пробах. Среднее количество выявленных генных мутаций составило $2,9 \pm 0,9$ на исследованный образец. Среднее количество генных мутаций у пациентов с нормальным кариотипом составило $4,0 \pm 1,1$, у пациентов со специфическими хромосомными транслокациями $t(8;21)(q22;q22)$ и $t(9;22)(q34;q11.2)$ – $1,5 \pm 0,6$. В наибольшем числе проб методом NGS выявлялись мутации в генах *FLT3* и *DNMT3A* ($n=4$), по три наблюдения – мутации в генах *RUNX1*, *IDH2* и *NPM1*, по два – *ASXL1*, *TET2*, *SRSF*. Мутации в генах *CEBPA*, *NRAS*, *WT1*, *CHEK2*, *BCOR*, *ATM* встречались в единичных пробах.

В целом, среднее количество генетических аномалий, выявленных всеми использованными методами, составило $3,6 \pm 0,7$ на пробу. Оно было минимальным при ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ и дупликацией с. 1934dupG в гене *ASXL1* и ОМЛ с диплоидией и генными мутациями *IDH2* с. 515G>A и *RUNX1* с.614-1 G>C, возраст пациентов составил 18 и 48 лет, соответственно. В обоих случаях указанные мутации приводили к трансляции усеченной полипептидной цепи. Максимальное количество генетических аномалий ($n=5$) определялось у трех пациентов в возрасте 58, 69 и 80 лет. В первом случае они были представлены количественными аномалиями кариотипа +11, +mar в сочетании с мутациями в генах *DNMT3A*, *IDH2* и *SRSF*. Во втором и третьем случаях при нормальном кариотипе blastов определялось по пять мутаций в генах *DNMT3A*, *FLT3*, *NPM1*, *TET2*, *WT1* и *ASXL1*, *CEBPA*, *IDH2*, *RUNX1*, *SRSF*. Другими словами, у пациентов со специфическими хромосомными транслокациями $t(8;21)(q22;q22)$ и $t(9;22)(q34;q11.2)$ среднее количество генетических поломок, выявленных всеми использованными методами, составило $2,8 \pm 0,5$ на пробу, что может свидетельствовать в пользу того, что в данной подгруппе для развития ОМЛ необходимо меньшее число молекулярных событий.

Выявленные комбинации генных и хромосомных мутаций имели некоторую специфику в разных подгруппах ОМЛ. Так, при ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ в каждой из исследованных проб определялись различные генные мутации, в том числе *NRAS* с.34 G>A, *ASXL1* с.1934 dupG и трансверсия *RUNX1* с.1184 C>A в сочетании с *FLT3 ITD* (по одному наблюдению). При ОМЛ с диплоидией, как правило, одновременно выявлялись мутации в генах транскрипционных факторов и эпигенетических регуляторов: *RUNX1* в сочетании с *IDH2*,

RUNX1 и *CEBPA* в сочетании с *ASXL1* и *IDH2*, *FLT3* в сочетании с *NPM1*, *DNMT3A* и/или *TET2*. Мутации других классов встречались реже.

Обсуждение

Использование технологий секвенирования позволило принципиально улучшить понимание молекулярных основ лейкомогенеза, однако частота ОМЛ у взрослых, при которой использование химиотерапии эффективно для индукции и поддержания устойчивой ремиссии, не превышает 30–40% [8–10]. Соответственно, наиболее оптимальной лечебной стратегией для большинства пациентов является аллогенная трансплантация костного мозга. Применение таргетных лекарственных препаратов в сочетании с трансплантацией или в монорежиме у пациентов, имеющих к ней противопоказания, является активно исследуемой терапевтической опцией, напрямую связанной с генотипированием ОМЛ [11–13].

В представленном исследовании среднее количество выявленных генетических аномалий составило 3,6 на пробу, из них с использованием технологии NGS – 2,9 на пробу. У пациентов с нормальным кариотипом дополнительно определялось от двух до пяти генных мутаций, что позволило уточнить у них прогноз, хотя это не предусмотрено действующими федеральными клиническими рекомендациями для ОМЛ, в основу которых положены прогностические критерии European LeukemiaNet 2017 [14]. При этом в 2022 году группой международных экспертов были предложены новая классификация и прогностическая модель ОМЛ, включающие дополнительные генетические подгруппы, часть из которых является составными. Соответственно, при оценке вариантов исходов ОМЛ предусматривается интерпретация данных, полученных в том числе методом NGS, с использованием онлайн-калькулятора [1, 15].

В соответствии с моделью [15] у шести пациентов из исследуемой выборки, несмотря на выявление методом NGS генных мутаций, прогноз оставался неизменным: в трех случаях благоприятным, в двух промежуточным, в одном неблагоприятным. В одном наблюдении при ОМЛ M2 с хромосомными aberrациями +11, +mar и трех наблюдениях с нормальным кариотипом в blastах обнаруживались дополнительные мутации, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом. Соответственно, прогноз заболевания менялся с промежуточного на неблагоприятный. Таким образом, лишь в четырех случаях (40,0%, при 95% ДИ от 23,7% до 76,3%) исследование мутационного профиля методом NGS позволило скорректировать оценку прогноза ОМЛ.

Цитогенетические исследования и молекулярное типирование конкретных генетических панелей при ОМЛ до настоящего времени являются наиболее распространенными методами, которые широко используются в практической онкогематологии. Тем не менее

применение NGS, которое, вероятно, в ближайшее время станет рутинным диагностическим тестом, будет не столько потенциальной заменой, сколько дополнительной опцией к морфологическим, цитогенетическим и ПЦР-тестам, обеспечивающей комплексное типирование ОМЛ. Соответственно, пациенты, имеющие уточненные профили генных мутаций, являются потенциальными кандидатами на специфические методы лечения, которые могут варьировать от стандартной химиотерапии и трансплантации костного мозга до включения в клинические исследования новых таргетных препаратов [12–15].

Заключение

Патогенетически значимые генные мутации выявлены методом высокопроизводительного секвенирования во всех пробах аспиратов костного мозга пациентов с острым миелобластным лейкозом с созреванием. Среднее количество выявленных в опухолевых клетках генетических аномалий составило 3,6 на пробу, в том числе с использованием технологии секвенирования – 2,9 на пробу.

Наибольшее клиническое значение применение секвенирования имело при лейкозах с нормальным кариотипом blastов и случайными хромосомными aberrациями, при которых на основе анализа дополнительно выявленных генных мутаций был уточнен прогноз заболевания. Напротив, при остром миелобластном лейкозе с созреванием, ассоциированном со специфическими хромосомными аномалиями, а также мутациями в гене *NPM1* в сочетании с дупликациями *FLT3* прогноз не изменялся, несмотря на выявление в пробах дополнительных мутаций.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

Сбор и обработка материала – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.
Написание текста – А.В. Виноградов.

Редактирование – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Collected the data and performed the analysis – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Wrote the paper – A.V. Vinogradov.

Edited the manuscript – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
2. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(17):3257–66. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.024.
3. Tuval A, Shlush LI. Evolutionary trajectory of leukemic clones and its clinical implications. *Haematologica*. 2019;104(5):872–80. DOI: 10.3324/haematol.2018.195289.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
5. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г., Капитонова М.Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):32–36. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.
Vinogradov AV, Rezaykin AV, Sazonov SV, Sergeev AG, Kapitonova MYu. Molecular genetic analysis of *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* mutations in acute myeloid leukemia patients 45–60 years old. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):32–36 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.
6. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):129–143. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-43.
Tsaur GA, Olshanskaya YuV, Obukhova TN, Sudarikov AB, Lazareva OV, Gindina TL. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology*. 2023;68(1):129–143 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143.
7. Спектор М.А., Ясько Л.А., Друй А.Е. Интерпретация соматических генетических вариантов, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК, на примере онкологических заболеваний детского возраста. *Медицинская генетика*. 2021;20(3):3–25. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.3-25.
Spektor MA, Yasko LA, Druy AE. The interpretation of somatic genetic variants identified with high-throughput sequencing of DNA from pediatric solid tumors. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2021;20(3):3–25 (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.3-25.
8. El-Shaqanqery HE, Mohamed RH, Sayed AA. Mitochondrial effects on seeds of cancer survival in leukemia. *Front Oncol*. 2021;11:745924. DOI: 10.3389/fonc.2021.745924.
9. Pasquer H, Tostain M, Kaci N, Roux B, Benajiba L. Descriptive and functional genomics in acute myeloid leukemia (AML): paving the road for a cure. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):748. DOI: 10.3390/cancers13040748.
10. Raimondi V, Ciotti G, Gottardi M, Ciccarese F. 2-hydroxyglutarate in acute myeloid leukemia: a journey from pathogenesis to therapies. *Biomedicines*. 2022;10(6):1359. DOI: 10.3390/biomedicines10061359.

11. *Виноградов А.В., Изотов Д.В., Резайкин А.В., Анисимова И.В., Константинова Т.С., Кудряшова А.В. и др.* Опыт генодиагностики и лечения острого миеломонобластного лейкоза у больной молодого возраста с применением двойной гаплоидентичной трансплантации костного мозга. Гены и клетки. 2020;15(4):70–74. DOI: 10.23868/202012012. *Vinogradov AV, Izotov DV, Rezaykin AV, Anisimova IV, Konstantinova TS, Kudryasova AV et al.* Genetic diagnostics and treatment of young adult acute myelomonoblastic leukemia patient using double haploidentical bone marrow transplantation. *Genes & Cells*. 2020;15(4):70–74 (In Russ.). DOI: 10.23868/202012012.
12. *Cazzola M, Sehn LH.* Developing a classification of hematologic neoplasms in the era of precision medicine. *Blood*. 2022;140(11):1193–9. DOI: 10.1182/blood.2022015849.
13. *Vinogradov AV, Litvinova DV, Konstantinova TS, Sveshnikova JV, Shchetinin EV, Bobryshev DV et al.* Experience with high-throughput sequencing, bone marrow transplantation and targeted therapy for acute myeloid leukemia with a poor prognosis. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(2):208–11. DOI: 10.14300mnnc.2022.17052.
14. *Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
15. *Tazi Y, Arango-Ossa JE, Zhou Y, Bernard E, Thomas I, Gilkes A et al.* Unified classification and risk-stratification in Acute Myeloid Leukemia. *Nat Commun*. 2022;13(1):4622. DOI: 10.1038/s41467-022-32103-8.

Информация об авторах

Александр Владимирович Виноградов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии Уральского государственного медицинского университета, врач-гематолог отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Свердловской областной клинической больницы № 1.

Сергей Владимирович Сазонов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии Уральского государственного медицинского университета, заместитель директора по науке Института медицинских клеточных технологий.

Author information

Aleksander V. Vinogradov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Ural State Medical University; Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. <https://orcid.org/0000-0002-2033-3422>

Sergey V. Sazonov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Ural State Medical University; Deputy Head of Institute of Medical Cell Technologies. <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>

Массовый некроз нейтрофилов в мазке периферической крови человека как неблагоприятный прогностический фактор исхода вирусных инфекций на примере SARS-CoV-2

Н.С. Золотухина, С.М. Мирошниченко, А.И. Субботовская, М.И. Воевода

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

Резюме. Введение. У пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в мазке периферической крови обнаружены различные нарушения морфологии лейкоцитов. Цель исследования – поиск корреляций между морфологией лейкоцитов в периферической крови пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), и прогнозом для них.

Материалы и методы. Проанализирована клиническая информация о 252 пациентах с COVID-19, проведен морфологический анализ мазков периферической крови для 28 пациентов, распределенных по трем группам в соответствии с известным исходом. Для поиска ключевых для прогноза морфологических параметров использовался ROC-анализ.

Результаты. У пациентов при инфицировании SARS-CoV-2 происходят качественные и количественные изменения лейкоцитов, включающие нарушения морфологии клеток всех лейкоцитарных ростков, массовую гибель клеток путем некроза, приводящую к появлению большого количества клеточного детрита, и появление в крови незрелых лейкоцитарных предшественников. Согласно результатам ROC-анализа, некроз более 14,6% нейтрофилов в мазке периферической крови, взятом в первый день, является предиктором детального исхода в течение одного года после госпитализации, а сочетание некроза более 15,0% нейтрофилов с некрозом более 16,1% лимфоцитов – предиктором летального исхода в стационаре.

Заключение. Рекомендуемые диагностические критерии могут быть использованы для уточнения краткосрочного и долгосрочного прогноза.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, лейкоциты, нейтрофилы, некроз, нетоз

Для корреспонденции: Надежда Сергеевна Золотухина. E-mail: nszolutuhina@frcftm.ru

Для цитирования: Золотухина Н.С., Мирошниченко С.М., Субботовская А.И., Воевода М.И. Массовый некроз нейтрофилов в мазке периферической крови человека как неблагоприятный прогностический фактор исхода вирусных инфекций на примере SARS-CoV-2. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):37–45. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.37-45.

Финансирование. Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Протеомный анализ».

Статья поступила 04.07.2024. Получена после рецензирования 26.07.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Extensive necrosis of neutrophils in a peripheral blood smear of a human as a negative prognostic factor for the outcome of viral infections (SARS-CoV-2 case study)

N.S. Zolotukhina, S.M. Miroshnichenko, A.I. Subbotovskaya, M.I. Voevoda

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Abstract. Introduction. In patients with COVID-19 viral pneumonia, various abnormalities in the morphology of leukocytes were detected in a peripheral blood smear. The paper aimed to detect correlations between the morphology of leukocytes in the peripheral blood of patients hospitalized with COVID-19 and their prognosis.

Materials and methods. We analyzed clinical information on 252 patients with COVID-19 and performed a morphological analysis of peripheral blood smears for 28 patients of them. The 28 patients were divided into three groups depending on the outcome. ROC analysis was used to search for key morphological predictive parameters.

Results. In patients infected with SARS-CoV-2, leukocytes undergo qualitative and quantitative changes including altered cellular morphology of all leukocyte lineages and massive cell death from necrosis, lead-

ing to the appearance of a large amount of cellular debris and immature leukocyte precursors in the blood. ROC analysis showed that necrosis of more than 14.6% of neutrophils in a peripheral blood smear taken on day 1 was a predictor of a fatal outcome within 1 year after hospitalization, whereas necrosis of both neutrophils and lymphocytes, with their numbers exceeding 15.0% and 16.1%, respectively, was a predictor of death in the hospital.

Conclusion. The recommended diagnostic criteria can be used to clarify short- and long-term prognosis.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, leukocytes, neutrophils, necrosis, NETosis

Corresponding author: Nadezhda S. Zolotukhina. E-mail: nszolotuhina@frcftm.ru

For citation: Zolotukhina N.S., Miroshnichenko S.M., Subbotovskaya A.I., Voevoda M.I. Extensive necrosis of neutrophils in a peripheral blood smear of a human as a negative prognostic factor for the outcome of viral infections (SARS-CoV-2 case study). *Clin. exp. morphology.* 2025;14(1):37–45 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.37-45.

Funding. The study was performed using the equipment of the Center for collective use “Proteomic Analysis.”

Received 04.07.2024. **Received in revised form** 26.07.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Пандемия COVID-19 дала большой массив материала для исследования процессов, происходящих в организме при вирусных инфекциях. При изучении показателей крови пациентов с COVID-19 обнаруживались лейкопения, лимфоцитоз и нейтрофилия, которые были ассоциированы с более клинически тяжелым течением заболевания [1–4]. Проведение световой микроскопии мазков крови пациентов с COVID-19 по различным показателям позволило обнаружить изменение морфологии лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов [5, 6]. Были выявлены выраженные изменения формы ядер и структуры хроматина лейкоцитов, множественные аномальные формы ядер нейтрофилов, токсическая зернистость нейтрофилов [6–10], атипичные лимфоциты [11, 12]. При этом анализ литературы демонстрирует отсутствие специфических для SARS-CoV-2 морфологических изменений клеток крови. Обнаружено долгосрочное воздействие COVID-19 на систему кровотока: наблюдавшиеся изменения морфологии клеток крови сохранялись в течение 7 месяцев [7]. У людей, переживших острый этап коронавирусной инфекции, риск смерти в последующие 6 месяцев повышается на 60% в сравнении с людьми, не переболевшими коронавирусной инфекцией [13].

Целью нашего исследования было изучение состава и морфологии лейкоцитов в периферической крови пациентов с вирусной COVID-19 пневмонией и поиск корреляций с неблагоприятным исходом (в том числе в отдаленном периоде: через год после госпитализации).

Материалы и методы

Объектом исследования являются образцы мазков периферической крови, взятых у пациентов в первый день госпитализации в рамках стандартных диагностических процедур. Участие пациентов в исследовании было основано на их информированном добровольном согласии. Пациенты имели основной диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1 по МКБ-10) и находились на лечении в городской клини-

ческой больнице № 11 (Новосибирск) в период с марта по ноябрь 2021 года.

Мы проанализировали клиническую информацию о 252 пациентах (возраст, пол, исход заболевания). Все пациенты были распределены в группы в соответствии с исходом: группа 1 – летальный исход в больнице; группа 2 – летальный исход в течение одного года после госпитализации; группа 3 – выжившие в течение одного года после госпитализации. Информация о выживаемости пациентов взята из базы данных единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Работа была согласована с комитетом по биомедицинской этике при ФИЦ ФТМ (протокол № 60 от 17.09.2024). Случайным образом нами были выбраны 28 пациентов в возрасте $53,5 \pm 14,4$ года. Их мазки крови, рутинно окрашенные в больнице по Романовскому–Гимзе, проанализированы под микроскопом Axio Imager.M2 (Carl Zeiss, Германия) с окуляром $\times 10$ и объективом $\times 100$, подсчитывалось не менее 200 клеток на стекло. Программное оборудование для работы с микроскопом – ZEN 3.7 (Carl Zeiss, Германия). Проводился поиск корреляций между морфологическими изменениями лейкоцитов и исходом заболевания. Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), использовался статистический критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых групп по количественным признакам, критерий Краскела–Уоллиса для сравнения трех независимых групп по количественным признакам, критерий хи-квадрат при анализе таблиц сопряженности качественных признаков. С целью выявления прогностической значимости морфологических признаков был проведен ROC-анализ.

Результаты

При анализе клинической информации о 252 пациентах нами обнаружено, что более старший возраст ассоциирован с летальным исходом в стационаре или в течение одного года после госпитализации (табл. 1), что соответствует аналогичным результатам других авторов [14].

Таблица 1 | Table 1

Клиническая информация о 252 пациентах | Clinical information on 252 patients

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p ^a
n	57	21	174	
Возраст, лет (среднее арифметическое ± стандартное отклонение) Age, years (Mean ± SE)	66,1± 12,5 (p ^b 1,3=0,0001)	69,3±13,7 (p ^b 2,3=0,0001)	56,2±14,9	<0,01
Мужчины, no. (%) Males, no. (%)	30 (52,6)	11 (52,4)	74 (42,5)	0,335
Женщины, no. (%) Females, no. (%)	27 (47,4)	10 (47,6)	100 (57,5)	

p^a – критерий Краскела–Уоллиса | Kruskal–Wallis test

p^b – критерий Манна–Уитни | Mann–Whitney U test

Мы случайным образом выбрали 28 пациентов для морфологического анализа их мазков крови (табл. 2). Значимые различия по показателям общего анализа крови, взятого в первый день госпитализации, не обнаружены.

Микроскопическое исследование показало, что у пациентов имеются нарушения морфологии клеток всех лейкоцитарных ростков (рис. 1–4). Среди всех типов лейкоцитов были широко представлены как нарушения строения ядра (нарушения сегментации, нарушение

Таблица 2 | Table 2

Клиническая информация о 28 пациентах | Clinical information on 28 patients

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p ^a
n	13	4	11	
Возраст, лет (среднее арифметическое ± стандартное отклонение) Age, years (Mean ± SE)	59,2 ± 17,4	64,3 ± 20,5	58,2 ± 8,0	0,616
Мужчины, no. (%) Males, no. (%)	9 (69,2)	3 (75,0)	4 (36,4)	0,198
Женщины, no. (%) Females, no. (%)	4 (30,8)	1 (25,0)	7 (63,6)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (среднее арифметическое ± стандартное отклонение) Leukocytes, 10 ⁹ /L, (Mean ± SE)	6,84 ± 3,57	5,89 ± 3,08	6,97 ± 2,19	0,723
Эритроциты, 10 ¹² /л (среднее арифметическое ± стандартное отклонение) Erythrocytes, 10 ¹² /L (Mean ± SE)	4,66 ± 0,46	4,15 ± 1,47	4,44 ± 0,50	0,654
Гемоглобин, г/л (среднее арифметическое ± стандартное отклонение) Hemoglobin, g/L, (Mean ± SE)	128,85 ± 22,73	129,25 ± 22,72	134,36 ± 13,63	0,767
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (среднее арифметическое ± стандартное отклонение) Platelets, 10 ⁹ /L, Me (Q1; Q3)	197,0 (142,5; 262,5)	164,5 (120,8; 218,0)	205,0 (183,0; 261,0)	0,288
Гранулоциты, % (медиана, межквартильный размах) Granulocytes, % (Me, Q1; Q3)	76,1 (66,5; 83,4)	63,4 (52,3; 66,8)	78,6 (73,1; 82,8)	0,023*
Моноциты, % (медиана, межквартильный размах) Monocytes, % (Me, Q1; Q3)	1,4 (0,85; 3,18)	3,1 (2,6; 7,8)	2,4 (1,0; 5,1)	0,278
Лимфоциты, % (медиана, межквартильный размах) Lymphocytes, % (Me, Q1; Q3)	19,5 (15,1; 30,3)	34,0 (25,7; 44,5)	20,1 (14,3; 23,6)	0,057
Гранулоциты, # 10 ⁹ /л (медиана, межквартильный размах) Granulocytes, # 10 ⁹ /L, Me (Q1; Q3)	4,2 (3,3; 7,0)	2,5 (1,6; 5,3)	5,6 (4,0; 7,1)	0,098

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p ^a
n	13	4	11	
Моноциты, # 10 ⁹ /л (медиана, межквартильный размах) Monocytes, # 10 ⁹ /L (Me, Q1; Q3)	0,1 (0; 0,2)	0,15 (0,1; 0,73)	0,15 (0,1; 0,4)	0,141
Лимфоциты, # 10 ⁹ /л (медиана, межквартильный размах) Lymphocytes, # 10 ⁹ /L (Me, Q1; Q3)	1,3 (1,2; 1,5)	1,8 (0,95; 2,2)	1,35 (0,98; 1,63)	0,621
Сопутствующие заболевания Comorbidities				
ожирение, no. (%) obesity, no. (%)	8 (61,5%)	1 (25,0%)	6 (54,5%)	0,439
без ожирения, no. (%) no obesity, no. (%)	5 (38,5%)	3 (75,0%)	5 (45,5%)	
без сахарного диабета, no. (%) no diabetes, no. (%)	10 (76,9%)	3 (75,0%)	9 (81,8%)	
заболевания сердечно-сосудистой системы, no. (%) cardiovascular diseases, no. (%)	10 (76,9%)	3 (75,0%)	5 (45,5%)	0,246
без заболеваний сердечно-сосудистой системы, no. (%) no cardiovascular diseases, no. (%)	3 (23,1%)	1 (25,0%)	6 (54,5%)	
другое, no. (%) other diseases, no. (%)	8 (61,5%)	3 (75,0%)	9 (81,8%)	0,541
Без других заболеваний, no. (%) No other diseases, no. (%)	5 (38,5%)	1 (25,0%)	2 (18,2%)	

p^a – критерий Краскела–Уоллиса | Kruskal–Wallis test

– число клеток | # – number of cells

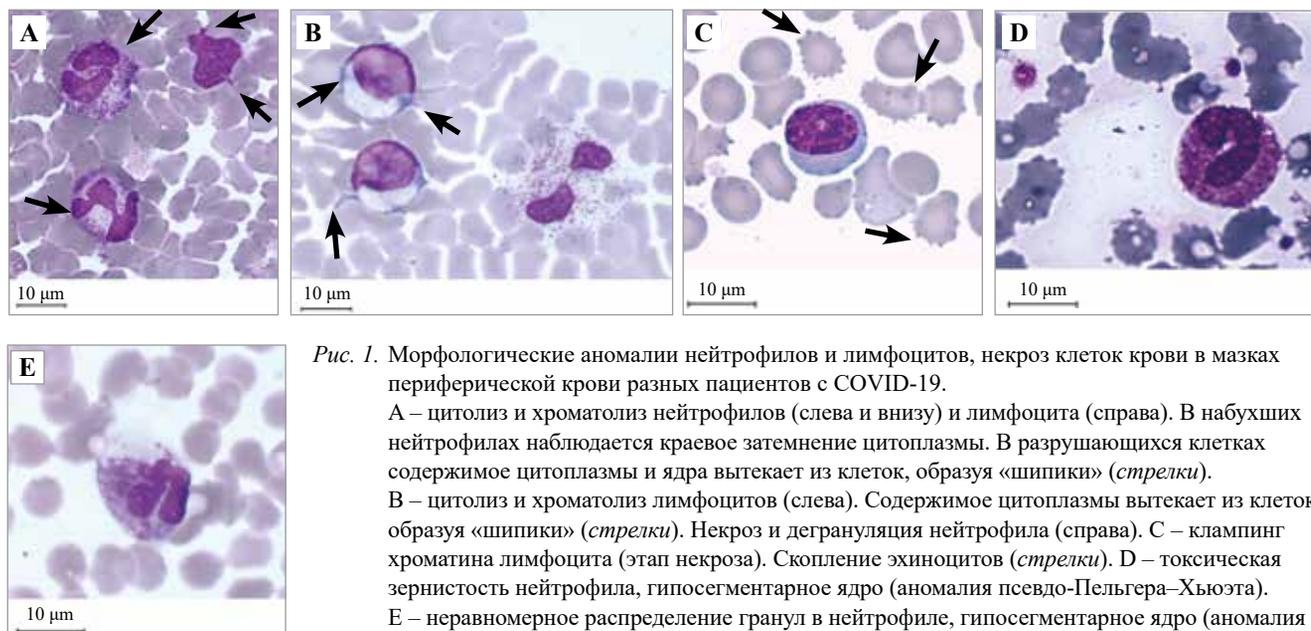


Рис. 1. Морфологические аномалии нейтрофилов и лимфоцитов, некроз клеток крови в мазках периферической крови разных пациентов с COVID-19.

А – цитоллиз и хроматолиз нейтрофилов (слева и внизу) и лимфоцита (справа). В набухших нейтрофилах наблюдается краевое затемнение цитоплазмы. В разрушающихся клетках содержимое цитоплазмы и ядра вытекает из клеток, образуя «шипики» (стрелки). В – цитоллиз и хроматолиз лимфоцитов (слева). Содержимое цитоплазмы вытекает из клеток, образуя «шипики» (стрелки). Некроз и дегрануляция нейтрофила (справа). С – клампинг хроматина лимфоцита (этап некроза). Скопление эхиноцитов (стрелки). D – токсическая зернистость нейтрофила, гипосегментарное ядро (аномалия псевдо-Пельгера–Хьюэта). E – неравномерное распределение гранул в нейтрофиле, гипосегментарное ядро (аномалия псевдо-Пельгера–Хьюэта). Окраска по Романовскому–Гимзе, ×1000, масляная иммерсия

Fig. 1. Morphological abnormalities of neutrophils and lymphocytes, necrosis of blood cells in peripheral blood smears of different patients with COVID-19.

A – cytolysis and chromatolysis of neutrophils (left and bottom) and lymphocytes (right). In swollen neutrophils, marginal darkening of the cytoplasm is observed. In disintegrating cells, the cytoplasmic and nuclear contents leak out of the cells forming “spines” (arrows). B – cytolysis and chromatolysis of lymphocytes (left). The cytoplasmic contents leak out of the cells forming “spines” (arrows). Necrosis and degranulation of neutrophils (right). C – chromatin clumping of lymphocytes (necrotic stage). Clumping of echinocytes (arrows). D – toxic granularity of neutrophils, hyposegmental nucleus (pseudo-Pelger-Huët anomaly). E – uneven distribution of granules in the neutrophil, hyposegmental nucleus (pseudo-Pelger-Huët anomaly). Romanovsky–Giemsa staining, ×1000, oil immersion

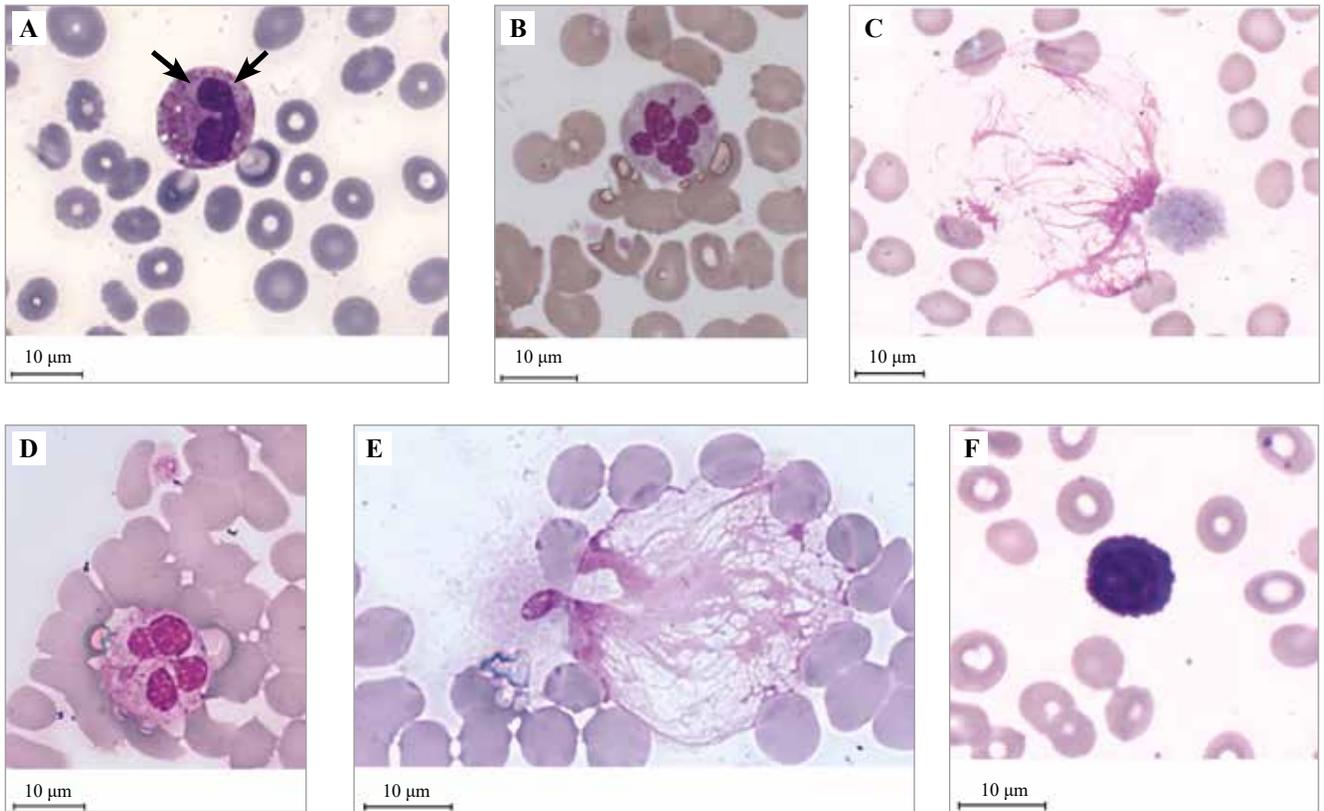


Рис. 2. Морфологические аномалии нейтрофилов и лимфоцитов, нетоз в мазках периферической крови разных пациентов с COVID-19.

А – гипосегментарное ядро нейтрофила, вакуолизация цитоплазмы. Токсическая зернистость. Неравномерное распределение гранул (стрелки). Выявленная вакуолизация эритроцитов. В – нарушение сегментации ядра нейтрофила. С, Е – нетоз нейтрофила, содержимое ядра формирует «сеть» на большой площади. D – нарушение сегментации ядра нейтрофила. F – волосатоклеточный лимфоцит с темно-синей цитоплазмой. Выраженная вакуолизация эритроцитов. Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$, масляная иммерсия

Fig. 2. Morphological abnormalities of neutrophils and lymphocytes, NETosis in peripheral blood smears of different patients with COVID-19.

A – a hyposegmented neutrophil nucleus, cytoplasmic vacuolization. Toxic granularity. Uneven distribution of granules (arrows). Marked vacuolization of erythrocytes. B – disruption of neutrophil nuclear segmentation. C, E – neutrophil NETosis, the nuclear content forms a “network” over a large area. D – disruption of neutrophil nuclear segmentation. F – hairy cell lymphocyte with dark blue cytoplasm. Marked vacuolization of erythrocytes. Romanovsky–Giemsa staining, $\times 1000$, oil immersion

ния формы и размера ядра, гипо- и гиперконденсация хроматина), так и нарушения строения цитоплазмы (цитоплазматическая вакуолизация). Для нейтрофилов были характерны множественные аномальные формы ядер (включая кольцевое ядро, ядра в виде очков), аномалия псевдо-Пельгера-Хьюэта, токсическая зернистость цитоплазмы. Встречались апоптотические клетки, атипичные лимфоциты (большой гранулярный лимфоцит, большой лимфоцит, реактивный лимфоцит), кистевидные ядра у моноцитов, большое количество клеточного детрита – обломков клеток. Кроме того, нами обнаружено появление у пациентов с COVID-19 незрелых лейкоцитарных предшественников (миелобласты, миелоциты, метамиелоциты, пролимфоциты и промонобласты).

Самым распространенным нарушением морфологии лейкоцитов для пациентов с летальным исходом

являлся некроз. Такие лейкоциты подвергаются лизису: цитолизу (набухание цитоплазмы, сопровождающееся краевым затемнением цитоплазмы и оттеснением ядра и/или гранул к периферии клетки, а также нарушение целостности цитоплазматической мембраны) и хроматолизу (набухание ядра, нарушение целостности ядерной мембраны). Результаты подсчета доли погибающих лейкоцитов представлены в таблице 3.

Также в образцах мазков крови была оценена доля нейтрофилов, подвергшихся нетозу – специфической клеточной гибели, сопровождающейся энергозависимым выбросом из клетки нитей ДНК и некоторых белков в виде объемного облака, захватывающего и тормозящего собой патогены. У пациентов в группах 1 и 2 доля погибающих путем некроза нейтрофилов выше, чем погибающих нетозом ($p=0,000019$ и $p=0,026519$, соответственно).

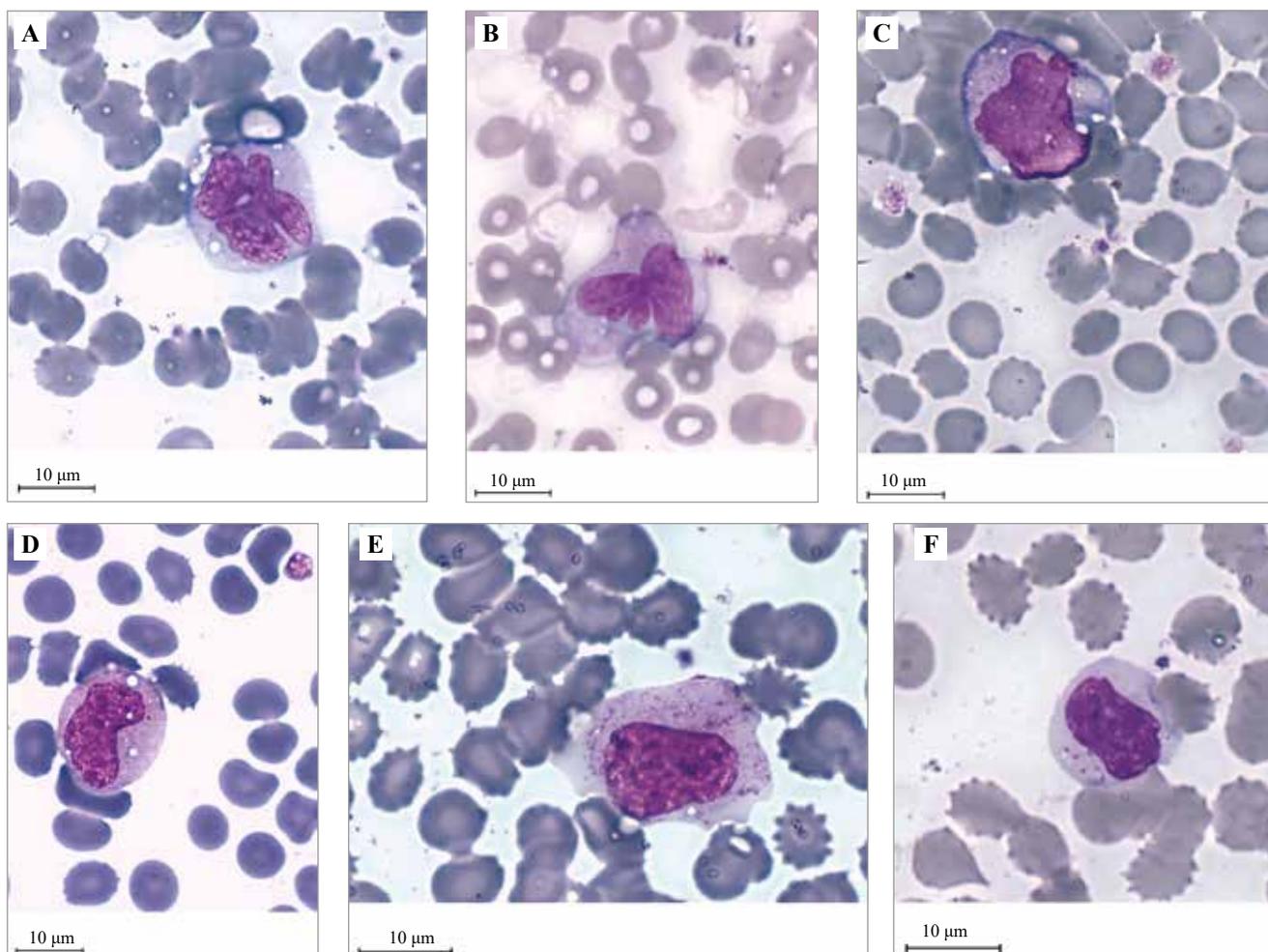


Рис. 3. Морфологические аномалии лимфоцитов и моноцитов в мазках периферической крови разных пациентов с COVID-19. А, В – кистевидное ядро моноцита, клампинг хроматина (этап некроза). С – цитоллиз и хроматолиз моноцита, в набухшей клетке наблюдается краевое затемнение цитоплазмы. D – миелоцит, клампинг хроматина (этап некроза), вакуолизация ядра и цитоплазмы. E – миелоцит, клампинг хроматина (этап некроза), вакуолизация цитоплазмы, коагуляция гранул. F – большой гранулярный лимфоцит. Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$, масляная иммерсия

Fig. 3. Morphological abnormalities of lymphocytes and monocytes in peripheral blood smears of different patients with COVID-19. A, B – racemose nucleus of a monocyte, chromatin clamping (necrosis stage). C – cytolysis and chromatolysis of a monocyte, marginal darkening of cytoplasm is observed in the swollen cell. D – a myelocyte, chromatin clamping (necrosis stage), nuclear and cytoplasmic vacuolization. E – a myelocyte, chromatin clamping (necrosis stage), cytoplasmic vacuolization, coagulation of granules. F – a large granular lymphocyte. Romanovsky–Giemsa staining, $\times 1000$, oil immersion

Таблица 3 | Table 3

**Клиническая информация о 28 пациентах. Некоторые из морфологических нарушений лейкоцитов [Me (Q1; Q3)] |
Clinical information on 28 patients. Some morphological alterations of leukocytes [Me (Q1; Q3)]**

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Критерий Манна–Уитни Mann–Whitney U test			Критерий Краскела–Уоллиса Kruskal–Wallis test
				P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}	P
Нейтрофилы: некроз, % Neutrophils: necrosis, %	32,4 (19,2; 59,3)	30,4 (14,5; 50,8)	8,3 (7,0; 14,9)	>0,05	0,00152	0,047221	<0,01
Нейтрофилы: нетоз, % Neutrophils: NETosis, %	0,7 (0,0; 4,2)	0,0 (0,0; 7,8)	2,6 (0; 10,5)	>0,05	>0,05	>0,05	0,510
Лимфоциты: некроз, % Lymphocytes: necrosis, %	31,6 (21,3; 43,7)	28,6 (22,9; 32,0)	12,5 (6,7; 25,6)	>0,05	0,017934	>0,05	<0,01
Моноциты: некроз, % Monocytes: necrosis, %	25,0 (0,0; 50,0)	0 (0; 9,4)	10,8 (5,3; 30,6)	>0,05	>0,05	>0,05	0,160

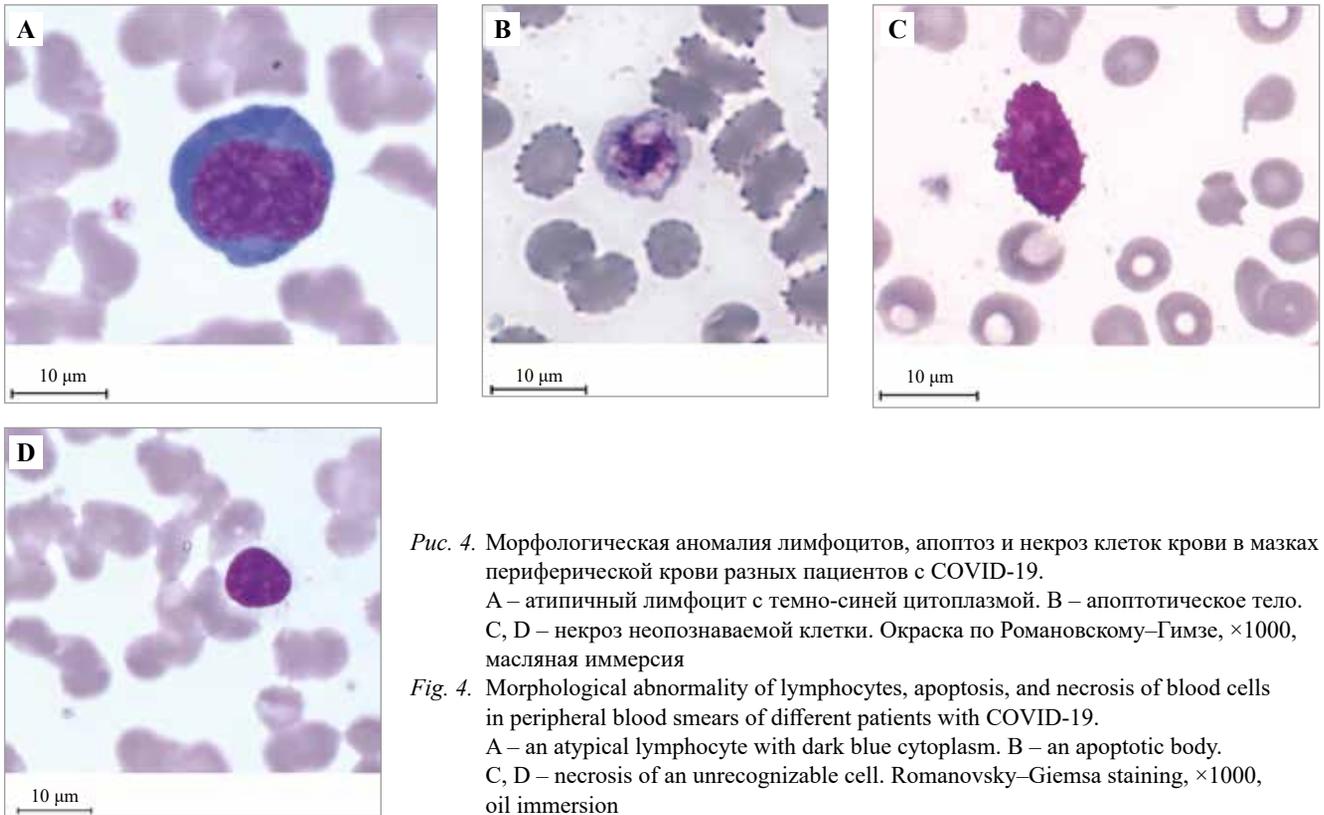


Рис. 4. Морфологическая аномалия лимфоцитов, апоптоз и некроз клеток крови в мазках периферической крови разных пациентов с COVID-19.

А – атипичный лимфоцит с темно-синей цитоплазмой. В – апоптотическое тело. С, D – некроз неопознаваемой клетки. Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$, масляная иммерсия

Fig. 4. Morphological abnormality of lymphocytes, apoptosis, and necrosis of blood cells in peripheral blood smears of different patients with COVID-19.

A – an atypical lymphocyte with dark blue cytoplasm. B – an apoptotic body. C, D – necrosis of an unrecognizable cell. Romanovsky–Giemsa staining, $\times 1000$, oil immersion

С целью выявления прогностической значимости некоторых из обнаруженных морфологических признаков был проведен ROC-анализ (табл. 4).

Согласно результатам ROC-анализа, доля нейтрофилов, подвергающихся некрозу, повышалась как в группе тех пациентов, которые умерли в больнице, так и у тех, кто умер в течение одного года после госпитализации, а доля лимфоцитов, подвергающихся некрозу, повышалась в группе тех пациентов, которые умерли в больнице. Таким образом, лизис более 14,6% нейтрофилов является предиктором детального исхода в течение одного года после госпитализации, а сочетание лизиса более 15,0% нейтрофилов с лизисом более 16,1% лимфоцитов – предиктором летального исхода

в стационаре. ROC-анализ вклада нетоза в летальный исход не подтвердил значимость этого признака для такого исхода.

Обсуждение

Таким образом, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, происходят разнообразные нарушения морфологии клеток всех лейкоцитарных ростков, включая некроз и нетоз. Насколько нам известно, массивный некроз лейкоцитов при COVID-19 ранее не был описан другими авторами. В то же время нетоз при COVID-19 описан [15].

Некроз лейкоцитов приводит к высвобождению во внеклеточное пространство содержимого клеток и об-

Таблица 4 | Table 4

Результаты ROC-анализа морфологических критериев лейкоцитов. Порог (%) указан для доли клеток среди общего числа всех клеток этого типа у пациента | ROC analysis results of morphological criteria of leukocytes. The threshold (%) is indicated for the percentage of cells in the total number of cells of this type in the patient

Параметры Parameters	AUC	Порог (%) Threshold (%)	Чувствительность (%) Sensitivity (%)	Специфичность (%) Specificity (%)	p
Нейтрофилы: некроз (%) в группе 1 Neutrophils: necrosis (%) in group 1	0,95	15,0	92	86	0,001
Нейтрофилы: некроз (%) в группе 2 Neutrophils: necrosis (%) in group 2	0,89	14,6	75	71	0,038
Лимфоциты: некроз (%) в группе 1 Lymphocytes: necrosis (%) in group 1	0,88	16,1	92	80	0,016

разованию большого количества химически активного клеточного детрита с формированием патологической петли воспаления с положительной обратной связью. Вследствие развития массового некроза лейкоцитов у пациентов мы предполагаем, что использование мембраностабилизаторов при лечении COVID-19 поможет уменьшить лавинообразный лизис клеток и улучшить прогноз.

Существует вероятность того, что часть погибших лейкоцитов, видимых на предметном стекле, могла быть результатом механического воздействия при приготовлении препарата, поскольку лейкоциты пре-активированы вирусом SARS-CoV-2, оказавшим свое цитопатическое действие. Тем не менее это обстоятельство не препятствует использованию обнаруженного феномена в качестве диагностического маркера летального исхода у пациентов как во время текущей госпитализации, так и в течение последующего года. Если бы разрушение лейкоцитов имело только вторичный характер, можно было бы ожидать ориентацию «хвостов» из клеточного содержимого исключительно вдоль предметного стекла. Дополнительными аргументами в пользу массовой гибели лейкоцитов у пациента являются активация кроветворения и появление в кровеносном русле клеток-предшественников, что указывает на дефицит лейкоцитов. Косвенным подтверждением массового некроза лейкоцитов и попадания внутриклеточного содержимого в кровеносное русло считается также цитокиновый шторм, часто регистрируемый у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Недостатками нашего исследования можно назвать небольшую выборку и отсутствие слепого контроля.

Заключение

При инфицировании SARS-CoV-2 происходит нарушение морфологии клеток всех лейкоцитарных ростков, включающее как массовую гибель клеток и появление клеточного детрита в крови, так и наличие незрелых лейкоцитарных предшественников. На базе ROC-анализа установлены диагностические пороги для показателей доли погибающих некрозом нейтрофилов и лимфоцитов как прогностического фактора летального исхода в больнице или в отдаленном периоде (в течение года после госпитализации), поэтому морфологический анализ лейкоцитов в мазке периферической крови, взятом у пациента с COVID-19 в первый день госпитализации, при увеличении объектива $\times 100$ может быть использован для уточнения краткосрочного и долгосрочного прогноза и коррекции тактики лечения. Данный метод не требует специального оборудования, кроме микроскопа.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С.М. Мирошниченко.
Сбор и обработка материала – Н.С. Золотухина, М.И. Воевода.
Написание текста – Н.С. Золотухина.
Редактирование – С.М. Мирошниченко, А.И. Субботовская, М.И. Воевода.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – S.M. Miroshnichenko.
Collected the data and performed the analysis – N.S. Zolotukhina, M.I. Voevoda.
Wrote the paper – N.S. Zolotukhina.
Edited the manuscript – S.M. Miroshnichenko, A.I. Subbotovskaya, M.I. Voevoda.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1106–15. DOI: 10.1515/cclm-2020-0377.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
- Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1421–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04103-5.
- Pezeshki A, Vaezi A, Nematollahi P. Blood cell morphology and COVID-19 clinical course, severity, and outcome. *J Hematop.* 2021;14(3):221–8. DOI: 10.1007/s12308-021-00459-3.
- Мишура Л.Г., Ногина Р.Г., Липова В.А., Гайковская Л.Б. Особенности изменения морфологии клеток периферической крови и выпотных жидкостей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(С4):45. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45607844> (получено 02.07.2024).
Mishura LG, Nogina RG, Lipova VA, Gaykovskaya LB. Features of changes in the morphology of peripheral blood cells and effusion fluids in patients with a new coronavirus infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021;66(С4):45 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45607844> (accessed 02.07.2024).
- Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, Fürst J, Herrmann M, Guck J et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J.* 2021;120(14):2838–47. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.05.025.
- Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):870–2. DOI: 10.1002/ajh.25824.
- Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep.* 2020;13(5):e236117. DOI: 10.1136/bcr-2020-236117.
- Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, Gupta G. Morphologic changes in circulating blood cells of COVID-19 patients. *Cureus.* 2021;13(2):e13416. DOI: 10.7759/cureus.13416.

11. Weinberg SE, Behdad A, Ji P. Atypical lymphocytes in peripheral blood of patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(1):36–9. DOI: 10.1111/bjh.1684.
12. Sugihara J, Shibata S, Doi M, Shimmura T, Inoue S, Matsumoto O et al. Atypical lymphocytes in the peripheral blood of COVID-19 patients: a prognostic factor for the clinical course of COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(11):e0259910. DOI: 10.1371/journal.pone.0259910.
13. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259–64. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
14. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virool.* 2021;93(3):1449–58. DOI: 10.1002/jmv.26424.
15. Obermayer A, Jakob LM, Haslbauer JD, Matter MS, Tzankov A, Stoiber W. Neutrophil extracellular traps in fatal COVID-19-associated lung injury. *Dis Markers.* 2021;2021:5566826. DOI: 10.1155/2021/5566826.

Информация об авторах

Надежда Сергеевна Золотухина – младший научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии ФИЦ ФТМ, аспирантка Института молекулярной патологии и патоморфологии ФИЦ ФТМ.

Светлана Михайловна Мирошниченко – научный сотрудник лаборатории исследования вирусных заболеваний растений и животных Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины ФИЦ ФТМ.

Анна Игоревна Субботовская – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая научно-клиническим диагностическим центром ФИЦ ФТМ.

Михаил Иванович Воевода – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФИЦ ФТМ.

Author information

Nadezhda S. Zolotukhina – Junior Researcher, Research Institute of Virology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; Postgraduate Student, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-9003-9774>

Svetlana M. Miroshnichenko – Researcher, Laboratory for the Study of Viral Diseases of Plants and Animals, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine.

<https://orcid.org/0000-0002-6740-8241>

Anna I. Subbotovskaya – Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Scientific and Clinical Diagnostic Center, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine.

<https://orcid.org/0009-0004-1777-523X>

Mikhail I. Voevoda – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine.

<https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Иммунорфологическая характеристика склероатрофического лишена в раннем и позднем периоде

Р.А. Насыров¹, А.А. Агафонникова¹, А.С. Перемышленко²

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ Клиническая больница святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. *Введение.* Склероатрофический лишень – хроническое воспалительное заболевание кожных покровов и слизистых оболочек, связанное с дегенеративными изменениями эпидермиса и дермы. Необходимость проведения гистологического исследования обусловлена большим разнообразием нозологий, схожих по своим клиническим проявлениям. Гистологические признаки на ранних этапах развития склероатрофического лишена неспецифичны, но ряд изменений может указывать на достоверность постановки диагноза.

Материалы и методы. Заболевание подтверждали при наличии клинических проявлений, данных анамнеза и лабораторных изменений. Биопсию проводили с очагов, появившихся в начале заболевания, и со свежих очагов высыпаний. Были выделены группы: 1-я – пациентки с наличием клинических проявлений не более одного года; 2-я – пациентки с клиническими проявлениями более двух лет. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью поликлональных антител к CD95 и моноклональных антител к CD31. Результаты иммуногистохимического окрашивания оценивали полуколичественно отдельно для каждого маркера. Проводили морфометрический анализ микрососудов и определяли выраженность реакции.

Результаты. Выявлены новые расширенные критерии дифференциальной диагностики. В них входят клинические определения периода заболевания (наличие и распространенность высыпаний, эрозий, наличие/отсутствие трещин), оценка вовлечения в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла (капилляры, артериолы, вены), определение процента повреждения сосудов (оценка результатов проведения иммуногистохимической реакции с антителами к маркеру апоптоза) и выраженности структурных патологических изменений эндотелия (степень окрашивания цитоплазмы эндотелиоцитов).

Заключение. Определены критерии для диагностики раннего и позднего периода склероатрофического лишена, включая продолжительность заболевания (клинические проявления, оценка микроциркуляторного русла, определение повреждения сосудов и его выраженности). Исходя из нашего исследования и проведенной оценки литературы, сделан вывод, что главным и определяющим звеном патогенеза склероатрофического лишена является повреждение сосудистой стенки.

Ключевые слова: склероатрофический лишень, гистологический анализ, иммуногистохимическое исследование, критерии диагностики, поражение сосудов

Для корреспонденции: Александра Алексеевна Агафонникова. E-mail: a.tcupogova@gmail.com

Для цитирования: Насыров Р.А., Агафонникова А.А., Перемышленко А.С. Иммунорфологическая характеристика склероатрофического лишена в раннем и позднем периоде. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):46–53. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.46-53.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 18.06.2024. Получена после рецензирования 22.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Immunomorphological features of lichen sclerosus in initial and late stages

R.A. Nasyrov¹, A.A. Agafonnikova¹, A.S. Peremyshlenko²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract. *Introduction.* Lichen sclerosus is a chronic inflammatory disease of the skin and mucous membranes, combining degenerative changes in the epidermis and dermis. Histological examination is needed

due to diverse nosologies with similar clinical manifestations. Early development stages of lichen sclerosus are characterized by nonspecific histological changes. However, some changes can serve as indicators for accurate diagnosis.

Materials and methods. The diagnosis was confirmed by typical clinical manifestations, medical history, and laboratory abnormalities. Biopsy samples were taken from early-stage lesions and recent rash sites. The patients were divided into two groups: group 1 consisted of patients with clinical manifestations of the disease lasting less than one year and group 2 included the patients who had symptoms for more than two years. Serial paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin as well as Van Gieson's picric fuchsin. We performed immunohistochemical analysis using polyclonal antibodies against CD95 and monoclonal antibodies against CD31. We evaluated the findings of the immunohistochemical assay semi-quantitatively in each case for every marker. Morphometric analysis of microvessels was conducted, and the expression intensity was determined.

Results. We identified new extended criteria for the differential diagnosis of lichen sclerosus including the disease duration (the presence and prevalence of rashes, erosions, presence or absence of cracks), evaluation of the microcirculatory involvement, determination of the percentage of vascular damage, and the assessment of the severity of endothelial changes.

Conclusion. By means of morphological analysis, we determined the diagnostic criteria for early and late stages of lichen sclerosus. Our research results and literature data analysis showed that damaged vascular wall was the main and determining factor of lichen sclerosus pathogenesis.

Keywords: lichen sclerosus, histological analysis, immunohistochemical analysis, diagnostic criteria, vascular damage

Corresponding author: Alexandra A. Agafonnikova. E-mail: a.tcupogova@gmail.com

For citation: Nasyrov R.A., Agafonnikova A.A., Peremyshlenko A.S. Immunomorphological features of lichen sclerosus in initial and late stages. *Clin. exp. morphology.* 2025;14(1):46–53 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.46-53.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 18.06.2024. **Received in revised form** 22.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Склероатрофический лишай (САЛ) впервые был описан в 1887 году. В то время некоторые авторы рассматривали заболевание как один из вариантов красного плоского лишая (плоского лишая), а некоторые представляли как ограниченную форму склеродермии. В начале XX века было несколько синонимов данного дерматоза: каплевидная склеродермия, каплевидная морфеа, белый лишай Цумбуша, болезнь белых пятен, лихеноидная.

САЛ – длительно текущее воспалительное заболевание кожи и слизистых, связанное с разрушающими изменениями в эпидермисе и дерме. Точная этиология не установлена. Многие результаты, полученные в последние годы, указывают на аутоиммунное звено патогенеза у генетически предрасположенных пациентов [1]. Подтверждением служит сочетание таких аутоиммунных заболеваний у одного пациента как аутоиммунный тиреоидит, витилиго, очаговая алопеция и пернициозная анемия [2, 3]. Пациентки, страдающие САЛ, преимущественно постклимактерического возраста. Из этого следует, что гормональный фон может являться предшественником для развития данного заболевания у большинства пациенток [4]. Ранее перенесенные инфекции могут играть провоцирующую роль. К инфекционным агентам относят вирус папилломы человека и *Borrelia burgdorferi* [5, 6].

Большое количество схожих по клинической симптоматике проявлений определяет необходимость проведения гистологического исследования [7, 8], поэтому страдающие САЛ пациенты зачастую обращаются к врачам разных специальностей [9]. В связи с этим проведение инцизионной биопсии является необходимым звеном в установлении диагноза и определении дальнейшей тактики лечения.

Изменениям подвергаются как эпидермис, так и дерма. Кроме того, отмечаются изменения микроциркуляторного русла (МЦР). На ранних этапах заболевания гистологические признаки не позволяют точно поставить диагноз [10, 11], но ряд изменений может указать верное направление в диагностике. Развитие злокачественного процесса зачастую обнаруживается только по клиническим проявлениям, когда уже требуется радикальное лечение. Установлено, что малигнизации предшествует ряд патологических изменений, затрагивающих сосуды [10, 12, 13]. Изменяются их количество, проницаемость, строение стенки. В работе Л.Е. Гуревич и соавторов описаны факторы транскрипции, влияющие на формирование злокачественной опухоли [14]. Актуальным для объективной оценки структурно-функциональной организации сосудов микроциркуляции является исследование соответствующих иммуногистохимических (ИГХ) маркеров.

Цель работы – патогистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи с оценкой состояния

сосудов МЦР при начальных и поздних стадиях склероатрофического лихена вульвы.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 42/03 от 06.09.2024). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие. Были проанализированы результаты биопсийных материалов кожи 150 женщин, среди которых мы отобрали 30 случаев склероатрофического лихена вульвы у пациенток в возрасте от 38 до 72 лет. Данные пациентки находились на наблюдении и лечении в поликлинике № 1 медико-санитарной части МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, клинической больнице святителя Луки, медицинском центре «XXI век» и клинике «ЕвроМедика». Заболевание диагностировали при наличии клинических проявлений, данных анамнеза и лабораторных изменений, подтверждающих САЛ. Биопсию проводили с очагов, появившихся в начале заболевания, и со свежих очагов высыпаний. Выделены две группы: 1-я включала пациенток с наличием клинических проявлений не более одного года, во 2-ю группу вошли пациентки с клиническими проявлениями более двух лет. Материал инцизионных биопсий фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 48 часов. Гистологическое исследование проводили на базе патологоанатомического отделения клиники и кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксинном по ван Гизону. ИГХ исследование проводили с помощью поликлональных антител к CD95 (Diagnostic BioSystems, США), моноклональных антител к CD31 (Diagnostic BioSystems, США), моноклональных антител к VEGF (Agilent Technologies, Дания). Результаты ИГХ исследования оценивали полуквантитивно отдельно для каждого маркера. Морфометрический анализ микрососудов проводился с помощью микроскопа AXIO Lad A1 (Zeiss, Германия). Подсчет количества сосудов МЦР каждого случая производили в 10 полях зрения при $\times 400$, на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Реакцию выявляли по количеству клеток с положительной окраской соответствующего антигена и определяли в процентах от общего количества сосудов микроциркуляторного русла. Выраженность реакции определяли по интенсивности окраски маркером. Слабую реакцию (светло-коричневые гранулы в цитоплазме) оценивали как +, умеренную реакцию (гранулы коричневого цвета в цитоплазме) как ++, выраженную реакцию (темно-коричневые гранулы в цитоплазме) как +++.

Результаты

1-я группа – начальные проявления болезни

Средний возраст обследованных пациенток составил 46 лет. Женщины обращались с жалобами на сухость кожи, зуд и высыпания в области вульвы и перианальной области. Кроме того, они отмечали часто появляющиеся микротравмы при половых актах. При осмотре выявлены белесоватые пятна с четкими контурами и ровными краями с тенденцией к слиянию. Данные высыпания располагались преимущественно в области клитора и малых половых губ. Наряду с этим у части пациенток имелись похожие высыпания в области ануса. У некоторых отмечались единичные петехиальные высыпания. Длительность жалоб составляла в среднем около одного года. Пациентки с описанными жалобами обращались к врачам разных специальностей – гинекологам, дерматологам, урологам. Специфическую противовоспалительную терапию они не получали. У 48% исследуемых женщин в анамнезе из сопутствующих заболеваний выявлен аутоиммунный тиреоидит, у 29% – пернициозная анемия. Всем пациенткам проводилось обследование на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ), результаты были отрицательными.

При микроскопическом исследовании эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием с очаговым паракератозом. Отмечены выраженный акантоз в виде удлинения и утолщения эпидермальных выростов, напоминающих частокол, повышенная активность митозов кератиноцитов и апоптоз единичных кератоцитов, который проявлялся сморщиванием ядер и фрагментацией клеток с образованием апоптотических телец. В верхних отделах дермы обнаружен диффузный лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов. Отмечен небольшой отек верхнего слоя дермы с разволокнением коллагеновых волокон. В сетчатом слое дермы наблюдали значительное утолщение пучков коллагеновых волокон. В верхних отделах дермы выявлено большое число сосудов микроциркуляторного русла, представленных преимущественно капиллярами и небольшим количеством артериол и венул (рис. 1 А). Просвет большинства капилляров оптически пустой, в части из них выявлены тромботические массы. Ядра эндотелиоцитов набухшие, шаровидной или овальной формы, часть ядер вытянутой формы, сморщенные. В просвете части артериол наблюдали эритроциты. Стенка артериол отечная, местами разволокненная, представлена одним слоем эндотелиоцитов и перицитов.

Часть эндотелиоцитов с признаками выраженного набухания. Как и в капиллярах, выявлены гиперхромные вытянутые (сморщенные) ядра. Венулы располагались в более глубоких слоях дермы, и воспалительная инфильтрация вокруг них была выражена в меньшей степени, чем вокруг капилляров и артериол. Просвет венул спавшийся, стенка выстлана эндотелиоцитами, имеющими слегка вытянутые гиперхромные ядра.

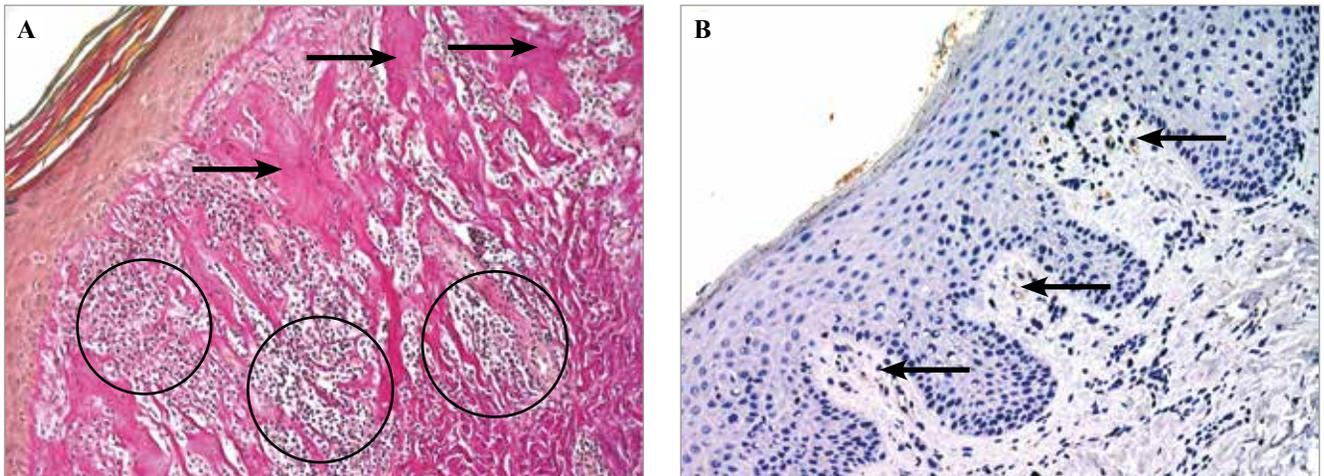


Рис. 1. Ранняя стадия заболевания.

А – отек коллагеновых волокон верхнего слоя дермы (стрелки), большое число сосудов микроциркуляторного русла, очаги воспалительной инфильтрации, состоящие из лимфоцитов и гистиоцитов (круги). В – реакция на CD 31 в сосудах микроциркуляторного русла. А – окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 200$. В – ИГХ окрашивание, $\times 400$

Fig. 1. Initial stage of the disease.

A – edema of collagen fibers in upper dermal layer (arrows), a large number of vessels of the microcirculatory bed, perivascular diffuse infiltrate consisting of lymphocytes and histiocytes (circles). B – CD31 reaction in the microvessels. A – Van Gieson staining, $\times 200$. B – IHC assay, $\times 400$

Около половины эндотелиоцитов каждой венылы имела вытянутые и сморщенные ядра. Кроме того, в сетчатом слое дермы обнаружены крупные эктазированные лимфатические сосуды. При морфометрическом исследовании серийных срезов количество капилляров составило $3,88 \pm 0,78$, артериол – $2,8 \pm 0,8$, венул – $1 \pm 0,8$. При ИГХ исследовании реакции на CD31 выявлены изменения интенсивности реакции в виде прерывности окрашивания и ее выраженности (бледно-коричневые гранулы в цитоплазме). Такое окрашивание определялось в сосудах с явными нарушениями (набухание и сморщивание ядер). В целом, подобная реакция на CD31 продемонстрирована в 30% сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1 В). Реакцию на CD95 наблюдали в отдельных клетках, расположенных в составе сосудистой стенки, и в единичных клетках, расположенных в составе периваскулярного воспалительного инфильтрата. Реакцию оценивали как слабо выраженную (+), количество клеток с положительной реакцией на CD95 составило около 20%. Реакцию на VEGF определяли избирательно в цитоплазме эндотелиоцитов капилляров, расположенных непосредственно под эпидермисом в сосочковом слое дермы. Кроме того, реакция выявлена в цитоплазме эндотелиоцитов сосудов, расположенных непосредственно в очагах воспаления в более глубоких слоях сосочкового слоя. Реакцию на VEGF в этих сосудах оценивали как умеренно выраженную (++) и обнаруживали в 80% эндотелиоцитов микроциркуляторного русла.

2-я группа – длительно текущие проявления болезни

Средний возраст обследованных пациенток составил 57 лет. Обращались они с жалобами на нестерпимый

зуд, высыпания на коже вульвы и в перианальной области. Пациентки отмечали выраженную сухость и зуд кожи, повышенную ее чувствительность и микротравмы при половых актах. В единичных случаях пациентки жаловались на болезненную дефекацию и связанные с этим запоры. При осмотре была выявлена выраженная атрофия пораженной кожи, которая приобретала вид папиросной бумаги, цвет белесоватый, напоминающий слоновую кость. Обнаруживались разрывы в области входа во влагалище, сращения между большими и малыми половыми губами, сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала, уменьшение клитора. Отмечали снижение пигментации промежности. У многих женщин выявляли небольшие эрозии и трещинки. У одной пациентки были обнаружены пузырьные высыпания в месте входа во влагалище. Длительность проявлений составляла не менее двух лет. Пациентки с описанными жалобами обращались к врачам разных специальностей – гинекологам, дерматологам, урологам. Противовоспалительную терапию они не получали. У 37% исследуемых женщин в анамнезе из сопутствующих заболеваний выявлен аутоиммунный тиреоидит, у 14% – пернициозная анемия, у одной пациентки из 2-й группы при осмотре впервые был поставлен диагноз «витилиго». Всем женщинам проводили обследование на наличие ВПЧ, результаты были отрицательными.

В исследуемом материале эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием, очагово истонченным на вершине дермальных сосочков. Выявлена атрофия эпидермиса с умеренным снижением эпидермальных выростов. Наблюдали баллонную дистрофию и апоптоз единичных эпителиоцитов. В сосочковом слое дермы выявлен воспалительный

лимфогистиоцитарный инфильтрат, располагающийся периваскулярно. Кроме того, в верхних отделах отмечены свободно лежащие гранулы меланина. Обращало на себя внимание наличие воспалительного инфильтрата на вершине дермальных сосочков. Отмечен слабо выраженный отек сосочкового слоя дермы с разволокнением коллагеновых волокон. Сетчатый слой был представлен утолщенными плотно расположенными друг к другу пучками коллагеновых волокон (рис. 2 А). В верхнем слое дермы выявлены преимущественно капилляры и венулы. Эндотелиоциты капилляров имели набухшие ядра. В просвете части капилляров находились тромботические массы. Эндотелиальные клетки артериол набухшие. Ядра эндотелиоцитов местами удлиненные, местами в них определяли перетяжки вплоть до фрагментации ядра, обнаруживали ядра неправильной (подковообразной) формы. В просветах артериол выявлены эритроциты, в просвете части сосудов – фибриновые массы, пропитывающие стенки. Венулы располагались в сетчатом слое, и воспалительная инфильтрация вокруг них была выражена в меньшей степени, чем вокруг капилляров и артериол. Просветы венул спавшиеся, видны эндотелиоциты с набухшими гиперхромными

ядрами, в части клеток определены признаки баллонной дистрофии. При морфометрическом исследовании количество капилляров составило $3,48 \pm 1,04$, артериол – $3,04 \pm 0,82$, венул – $1,6 \pm 0,7$.

При ИГХ окрашивании показана интенсивная реакция на CD95 в эндотелии сосудов МЦР, подвергшихся выраженным тяжелым изменениям (сморщивание, набухание ядер). Кроме того, реакция на данный маркер продемонстрирована в клетках всех сосудов, как непосредственно прилегающих к базальной мембране эпидермиса, так и в сетчатом слое. В целом, резко выраженная реакция на CD95 (+++) выявлена в 95% клеток сосудов микроциркуляторного русла (рис. 2 В). Отмечена умеренно выраженная экспрессия CD31 (++) в капиллярах, расположенных непосредственно под базальной мембраной (рис. 2 С). В клетках, подвергшихся морфологическим изменениям, и в клетках с выраженной экспрессией CD95 (большое количество темно-коричневых гранул) экспрессия CD31 была либо слабо выражена (+), при этом наблюдали прерывность и неравномерность окрашивания, либо отсутствовала. Обнаружена слабо выраженная экспрессия VEGF (+) в 15% эндотелиоцитов сосудов МЦР.

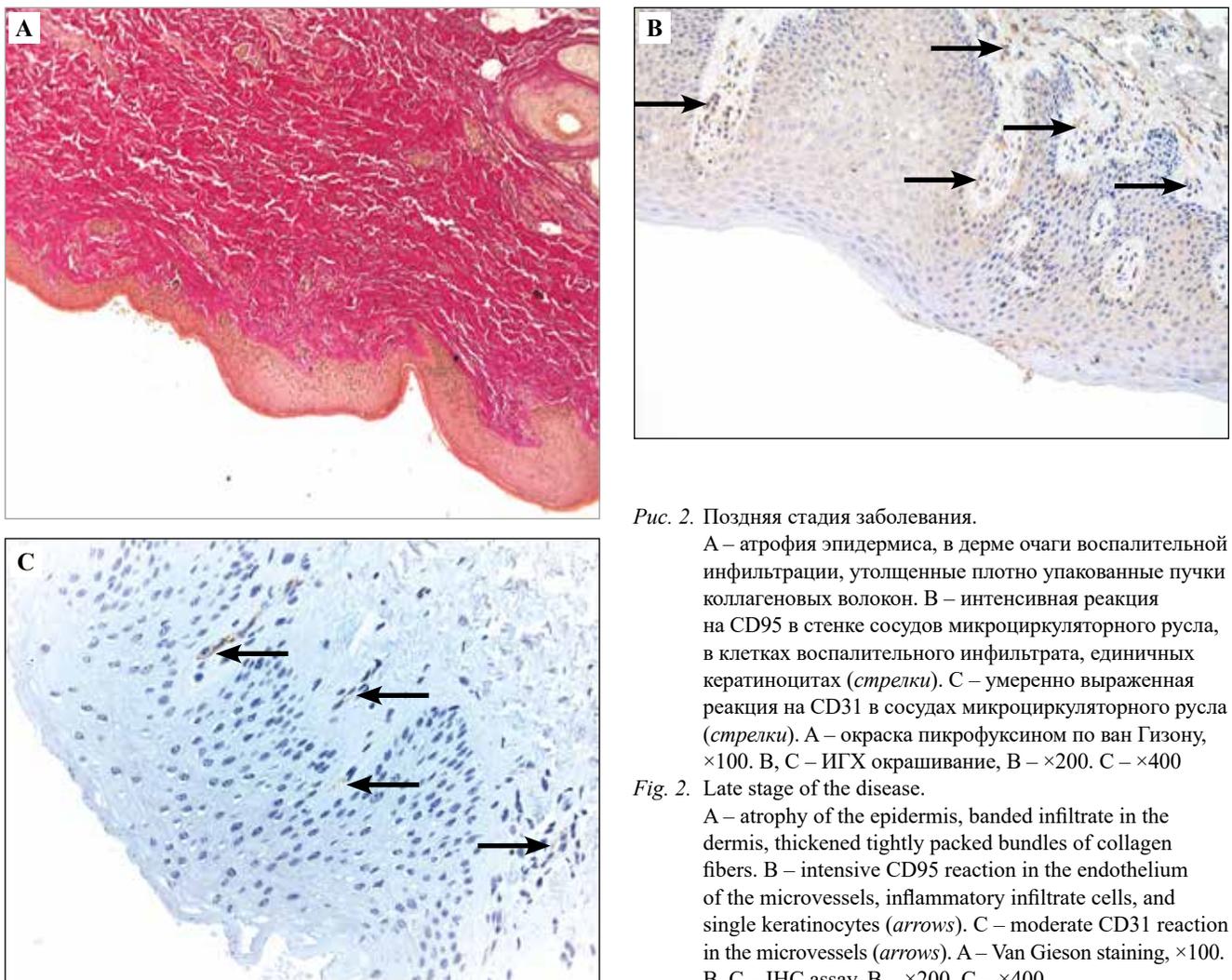


Рис. 2. Поздняя стадия заболевания.

А – атрофия эпидермиса, в дерме очаги воспалительной инфильтрации, утолщенные плотно упакованные пучки коллагеновых волокон. В – интенсивная реакция на CD95 в стенке сосудов микроциркуляторного русла, в клетках воспалительного инфильтрата, единичных кератиноцитах (стрелки). С – умеренно выраженная реакция на CD31 в сосудах микроциркуляторного русла (стрелки). А – окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 100$. В, С – ИГХ окрашивание, В – $\times 200$. С – $\times 400$

Fig. 2. Late stage of the disease.

А – atrophy of the epidermis, banded infiltrate in the dermis, thickened tightly packed bundles of collagen fibers. В – intensive CD95 reaction in the endothelium of the microvessels, inflammatory infiltrate cells, and single keratinocytes (arrows). С – moderate CD31 reaction in the microvessels (arrows). А – Van Gieson staining, $\times 100$. В, С – IHC assay, В – $\times 200$, С – $\times 400$

Обсуждение

Проведенное исследование позволяет констатировать выраженные отличия в клинических проявлениях в зависимости от длительности заболевания. Они достаточно характерны, уже на данной стадии обследования пациенток можно выделить отличия от схожих симптомов других заболеваний, описанных в литературе, например псориаза, атопического дерматита, аллергического дерматита [15]. Тем не менее гистологические признаки с большей объективностью представляют особенности изменения при САЛ, в то время как цитологический анализ не имеет высокой точности [16]. В нашей работе отмечен характер различий структурных изменений в эпидермисе и дерме в зависимости от длительности заболевания. Так, в 1-й группе обращают на себя внимание изменения эпидермиса в виде акантоза и обнаружения апоптотических телец. Во 2-й группе это эпидермис с атрофическими явлениями как проявление длительного течения патологического процесса. Изменения в дерме также разнятся в соответствии со стадией заболевания. В биоптатах пациенток с ранней стадией выявлен отек волокон нижних отделов дермы, в то время как в биоптатах пациенток с длительно текущим заболеванием – уплотнение коллагеновых волокон. Подобные изменения, без исследования их зависимости от длительности САЛ, отмечены в работе N. Oyama et al. [4] и D.A. DeLuca et al. [17].

A. Lin и T. Day описывают в своей статье экспрессию CD95, CD31 и VEGF в сосудах микроциркуляторного русла [12, 18]. В нашей работе впервые даны отличия реакции на данные маркеры в зависимости от длительности патологического процесса, соотношения между результатами морфологического и ИГХ исследования при САЛ. Так, мы обратили внимание на выраженность реакции и соотношение данных ИГХ исследования CD95 и CD31. При ранних проявлениях болезни была выявлена слабая реакция на маркер апоптоза в эндотелии 20% сосудов МЦР, при длительном течении резко выражена реакция на данный маркер почти во всех сосудах МЦР. Как следует из полученных нами данных, этому соответствовала умеренная реакция на CD31(++) в 30% сосудов МЦР и слабо выраженная реакция на CD31 (+) в 80% сосудов при длительном течении. Следует подчеркнуть, что слабая реакция на CD31 свидетельствовала о нарушении структурной целостности. Достаточно доказательна была реакция на VEGF. На ранних сроках мы наблюдали выраженную реакцию в 80% сосудов МЦР, в случаях длительного течения выявлена лишь слабо выраженная реакция на VEGF в 15% сосудов. Возможно, это связано с нарастанием атрофии, что требует дальнейшего исследования. По данным литературы, была отмечена выраженная реакция на VEGF при плоскоклеточной карциноме у женщин, чему предшествовало длительное течение САЛ [19–21]. Наши данные согласуются с данными С.М. Magro et al. и В.Н. Cai et al. [10, 22], также отметившими уменьшение реакции на CD31 при длительном течении САЛ.

В представленной работе впервые детально описано состояние сосудов МЦР при САЛ. Особое внимание уделено изменениям капилляров и артериол. В группе с ранними проявлениями заболевания отмечено расширение стенки сосудов за счет набухания эндотелиоцитов, выявлена вариабельность изменений ядер эндотелиальных клеток от разного распределения хроматина до выраженного сдавливания, сморщивания ядер, а вследствие повышения проницаемости сосудов происходит пропитывание их стенок фибрином. При длительном течении склероатрофического лишена мы видим необратимые изменения в стенке большого числа сосудов МЦР. Так, наблюдаются крайне выраженные изменения эндотелиоцитов в виде вариабельности формы клетки, набухания или сморщивания ядра вплоть до его фрагментации. Повреждение эндотелиоцитов, обусловленное развитием апоптоза, следует рассматривать как причину формирования смешанных тромбов в просвете артериол и капилляров.

Заключение

Впервые проведен расширенный и детальный анализ клинических и морфологических изменений кожи при склероатрофическом лишене. Проведены оценка реакций на CD31 и CD95 и их сопоставление с морфологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла. Результаты позволили показать, что мишенью патогенного действия является эндотелий микроциркуляторного русла кожи. Вследствие нарушения целостности эндотелия происходит повышение его проницаемости, что приводит к образованию смешанных тромбов. Последующее развитие гипоксии в окружающей ткани следует рассматривать как основное звено, обуславливающее структурные изменения в эпидермисе и дерме. Таким образом, повреждение сосудов микроциркуляторного русла является начальным этапом в патогенезе склероатрофического лишена, и его роль прослеживается в течение всего периода заболевания.

Полученные данные могут послужить основой для разработки новых методов диагностики и патогенетической терапии заболеваний кожи.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Р.А. Насыров, А.А. Агафонникова.
Сбор и обработка материала – А.А. Агафонникова, А.С. Перемышленко.
Написание текста – Р.А. Насыров, А.А. Агафонникова.
Редактирование – Р.А. Насыров.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – R.A. Nasyrov, A.A. Agafonnikova.
Collected the data and performed the analysis – A.A. Agafonnikova, A.S. Peremyshlenko.
Wrote the paper – R.A. Nasyrov, A.A. Agafonnikova.
Edited the manuscript – R.A. Nasyrov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишена вульвы. Гинекология. 2022;24(5):362–368. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898.
Kolesnikova EV, Zharov AV, Penzhoyan GA, Mingaleva NV. Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosus. Gynecology. 2022;24(5):362–368 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898.
2. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. Acta Derm Venereol. 2013;93(2):238–41. DOI: 10.2340/00015555-1512.
3. Day T, Burston K, Dennerstein G, Pagano R, Scurry J. Vestibulovaginal sclerosis versus lichen sclerosus. Int J Gynecol Pathol. 2018;37(4):356–63. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000441.
4. Oyama N, Hasegawa M. Lichen sclerosus: a current landscape of autoimmune and genetic interplay. Diagnostics (Basel). 2022;12(12):3070. DOI: 10.3390/diagnostics12123070.
5. Barron CR, Paczos TA, Varghese S, Smoller BR. Acantholytic squamous cell carcinoma arising from lichen sclerosus: a rare case affecting vulvar skin. Int J Gynecol Pathol. 2022;41(2):122–5. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000794.
6. Singh N, Ghatage P. Etiology, clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosus: a scoping review. Obstet Gynecol Int. 2020;2020:7480754. DOI: 10.1155/2020/7480754.
7. Чупров И.Н., Сыдииков А.А., Заславский Д.В., Насыров Р.А. Дерматоонкопатология: Иллюстрированное руководство для врачей / Под ред. И.Н. Чупрова, А.А. Сыдиикова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 528 с.
Chuprov IN, Sydikov AA, Zaslavsky DV, Nasyrov RA. Dermatopathology: An illustrated guide for doctors / Ed. by IN Chuprov, AA Sydikov. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 528 p. (In Russ).
8. Борисова А.В., Климова О.И., Валентинова Н.Н. Склероатрофический лишень вульвы: современные подходы к диагностике и лечению. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023;11(S):109–114. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-109-114.
Borisova AV, Klimova OI, Valentinova NN. Vulvar lichen sclerosus: modern approaches to diagnosis and treatment. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2023;11(S):109–114 (In Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-109-114.
9. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Перспективные методы лечения в терапии склерозирующего лишена вульвы. Вопросы практической кольпоскопии и генитальные инфекции. 2022;2:55–65. DOI: 10.46393/27826392-2022-2-55.
Zarochentseva NV, Dzhidzhikhiya LK. Prospective methods of therapy in vulvar lichen management. Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022;2:55–65 (In Russ.). DOI: 10.46393/27826392-2022-2-55.
10. Magro CM, Kalomeris TA, Mo JH, Rice M, Nuovo G. Lichen sclerosus: a C5B-9 mediated chronic microvascular injury syndrome potentially reflective of common adult comorbidities. Ann Diagn Pathol. 2023;63:152098. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152098.
11. Хрянин А.А., Соколовская А.В., Бочарова В.К. Склероатрофический лишень: современные представления и гипотезы. Гинекология. 2022;24(3):212–218. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201694.
Khryanin AA, Sokolovskaia AV, Bocharova VK. Scleroatrophic lichen: current view and hypotheses. Gynecology. 2022;24(3):212–218 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201694.
12. Lin A, Day T, Ius Y, Scurry J. Anogenital high-grade squamous intraepithelial lesion comorbid with vulvar lichen sclerosus and lichen planus. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(3):311–6. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000540.
13. Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of development of vulvar cancer in women with lichen sclerosus or lichen planus: a systematic review. J Low Genit Tract Dis. 2022;26(3):250–7. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000673.
14. Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Васюкова О.А., Михалева Л.М. Роль транскрипционных факторов «коктейля Яманаки» (OCT4, SOX2, KLF4, c-Мyc) в дифференцировке соматических клеток, их злокачественной трансформации и прогрессировании опухолей. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(S4):7–22. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.7-22.
Gurevich LE, Bondarenko EV, Vasyukova OA, Mikhaleva LM. The role of Yamanaka cocktail transcription factors (OCT4, SOX2, KLF4, and c-Myc) in the differentiation of somatic cells, their malignant transformation, and tumor progression. Clinical and experimental morphology. 2021;10(S4):7–22 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.7-22.
15. Lewin MR, Hick RW, Selim MA. Lichenoid dermatitis of the vulva: diagnosis and differential diagnosis for the gynecologic pathologist. Adv Anat Pathol. 2017;24(5):278–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000160.
16. Пахарукова М.И., Котугина М.А., Вайнберг Э.И. Анализ сопоставления результатов цитологического и гистологического методов в диагностике злокачественных новообразований вульвы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(1):41–49. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.41-49.
Pakharukova MI, Kotugina MA, Vainberg EI. Analyzing the differences between the cytological and histological methods in the vulva malignant neoplasm diagnosis. Clinical and experimental morphology. 2021;10(1):41–49 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.41-49.
17. De Luca DA, Papara C, Vorobyev A, Staiger H, Bieber K, Thaçi D et al. Lichen sclerosus: the 2023 update. Front Med (Lausanne). 2023;10:1106318. DOI: 10.3389/fmed.2023.1106318.
18. Wang L, Yi JL, Chen HY, Wang PL, Shen YL. Level of Foxp3, DNMTs, methylation of Foxp3 promoter region, and CD4 + CD25 + CD127 low regulatory T cells in vulvar lichen sclerosus. Kaohsiung J Med Sci. 2021;37(6):520–7. DOI: 10.1002/kjm2.12356.
19. Griesinger LM, Walline H, Wang GY, Lorenzatti Hiles G, Welch KC, Haefner HK et al. Expanding the morphologic, immunohistochemical, and HPV genotypic features

- of high-grade squamous intraepithelial lesions of the vulva with morphology mimicking differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and/or lichen sclerosus. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(3):205–13. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000708.
20. Lewis N, Blanco LZ Jr, Maniar KP. p16 expression and biological behavior of flat vulvar low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(5):486–92. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000364.
21. Ren L, Zhao Y, Huo X, Wu X. MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosus by targeting FOXO3 and CDKN1B. *Gene.* 2018;653:43–50. DOI: 10.1016/j.gene.2018.01.049.
22. Cai BH, Hsu PC, Hsin IL, Chao CF, Lu MH, Lin HC et al. p53 acts as a co-repressor to regulate keratin 14 expression during epidermal cell differentiation. *PLoSOne.* 2012;7(7):e41742. DOI: 10.1371/journal.pone.0041742.

Информация об авторах

Руслан Абдуллаевич Насыров – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Александра Алексеевна Агафонникова – ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Алексей Сергеевич Перемышленко – врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением клинической больницы святителя Луки.

Author information

Ruslan A. Nasyrov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the D.D. Lohov Department of Anatomic Pathology with the course of Forensic Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

Alexandra A. Agafonnikova – Teaching Assistant, D.D. Lohov Department of Anatomic Pathology with the course of Forensic Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-1485-8107>

Alexey S. Peremyshlenko – Pathologist, Head of the Pathology Department, Saint Luke’s Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0003-0333-5562>

АТФ-синтаза в нейронах поясной коры мозга крыс при подпеченочном холестазах

Т.В. Климуть¹, А.В. Заерко¹, С.В. Емельянчик², С.М. Зиматкин¹

¹ УО Гродненский государственный медицинский университет Минздрава Республики Беларусь, Гродно, Республика Беларусь

² УО Гродненский государственный университет имени Янки Купалы Минздрава Республики Беларусь, Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Введение. Подпеченочный холестаз – застой желчи в результате нарушения ее оттока из печени в двенадцатиперстную кишку. Это приводит к нарушению переваривания (особенно жиров) в кишечнике и энтерогапатической циркуляции желчных кислот, повышенному поступлению компонентов желчи в кровь, что оказывает токсическое воздействие на разные органы и системы, включая головной мозг. В результате развиваются когнитивные и поведенческие нарушения. Изучение АТФ-синтазы в нейронах поясной коры поможет понять механизмы адаптации нейронов поясной коры к холестазу. Цель исследования – изучить содержания АТФ-синтазы в нейронах поясной коры головного мозга крыс.

Материалы и методы. Исследованы нейроны поясной коры мозга крыс в разные сроки после перевязки/перерезки у них общего желчного протока или ложной операции (контроль). Использованы гистологический, иммуногистохимический, морфометрический, статистический методы.

Результаты. После перерезки общего желчного протока у крыс в динамике холестаза в нейронах мелкоклеточного и крупноклеточного слоя поясной коры уменьшается иммунореактивность АТФ-синтазы. Эти нарушения появляются на 2–5-е сутки после операции, достигают максимума на 10–20-е сутки, а затем постепенно нормализуются к 90-м суткам.

Заключение. Снижение АТФ-синтазы в нейронах поясной коры при подпеченочном холестазе может лежать в основе нарушений энергетического метаболизма, повреждения и гибели этих нейронов, развития нейропсихических расстройств при данной патологии.

Ключевые слова: головной мозг, поясная кора, нейроны, АТФ-синтаза, холестаз

Для корреспонденции: Татьяна Викторовна Климуть. E-mail: klimuts@yandex.ru

Для цитирования: Климуть Т.В., Заерко А.В., Емельянчик С.В., Зиматкин С.М. АТФ-синтаза в нейронах поясной коры мозга крыс при холестазе. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):54–61. DOI: 10.31088/СЕМ2025.14.1.54-61.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 24.07.2024. Получена после рецензирования 08.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

ATP synthase in rat cingulate cortex neurons with subhepatic cholestasis

T.V. Klimuts¹, A.V. Zaerko¹, S.V. Emelyanchik², S.M. Zimatkin¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

² Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus

Abstract. Introduction. Cholestasis is stagnation of bile resulting from its disrupted outflow from the liver to the duodenum. This leads to impaired digestion (especially that of fats) in the intestines and enterohepatic circulation of bile acids and to an increased flow of bile components into the blood, which has a toxic effect on various organs and systems, including the brain. As a result, cognitive and behavioral disorders develop. Studying ATP synthase in cingulate cortex neurons will enhance understanding of the adaptation mechanisms of cingulate cortex neurons to cholestasis. The research aimed to explore the effects of cholestasis on ATP synthase neurons in the rat cingulate cortex.

Materials and methods. We studied neurons in the cingulate cortex of rats at different periods after ligation/transection of their common bile duct (the experimental group) or sham operation (the control group). Histological, immunohistochemical, morphometric, and statistical methods were used.

Results. As cholestasis progresses, after common bile duct transection ATP synthase immunoreactivity decreases in the neurons of small and large cell layers of the cingulate cortex. These disturbances appear on days 2–5 postoperatively, reach a maximum on days 10–20, and gradually normalize by day 90.

Conclusion. Studying changes in ATP synthase immunoreactivity in neurons of the cingulate cortex during cholestasis will facilitate our understanding of mechanisms of neural adaptation and the development of neuropsychiatric disorders in this pathology.

Keywords: brain, cingulate cortex, neurons, ATP synthase, cholestasis

Corresponding author: Tatiana V. Klimuts. E-mail: klimuts@yandex.ru

For citation: Klimuts T.V., Zaerko A.V., Emelyanchik S.V., Zimatkin S.M. ATP synthase in rat cingulate cortex neurons with cholestasis. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):54–61 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.54-61.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 24.07.2024. **Received in revised form** 08.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Холестаз – застой желчи в результате нарушения ее оттока из печени в двенадцатиперстную кишку. Это осложнение возникает при различных заболеваниях печени и желчевыводящих путей, особенно часто при желчнокаменной болезни [1]. Застой желчи приводит не только к нарушению переваривания (особенно жиров) в кишечнике и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, но и к повышенному поступлению компонентов желчи в кровь, что оказывает токсическое воздействие на разные органы и системы, включая головной мозг. В результате развиваются когнитивные и поведенческие нарушения [2].

В клинической практике отмечено, что холестазическая интоксикация угнетающе действует на ЦНС. При начальных стадиях холестаза развиваются головные боли, головокружение, тяжесть в голове, нарушения сна, разбитость, апатия. Затем могут проявляться симптомы невралгии, энцефалопатии, энцефаломиелопатии и полинейропатии [2]. Крысы с холестазом хуже справляются с прохождением водного лабиринта Морриса, у них отмечаются пассивность и нарушения памяти узнавания [3]. При продолжении холестаза в головном мозге развиваются разнообразные морфологические нарушения: повреждение и гибель корковых нейронов, особенно их митохондрий [2].

Поясная кора относится к лимбической системе и является переходной между филогенетически новой (неокортекс, изокортекс) и старой корой (палеокортекс, аллокортекс). Она принимает участие в выполнении когнитивных функций: отвечает за эмоции, обучение и память [4].

В наших предварительных исследованиях при экспериментальном холестазе у крыс обнаружены значительные изменения числа, размеров и формы нейронов поясной коры [5]. Представляло интерес выяснение нарушений молекулярных маркеров энергетического метаболизма нейронов поясной коры, которые могут лежать в основе их гибели при холестазе.

АТФ-синтаза – это интегральный белок внутренней мембраны митохондрий, обеспечивающий ее складчатость и синтез большей части АТФ в клетке [6, 7].

Нарушение в синтезе АТФ является причиной многих метаболических расстройств [8] и нейродегенеративных заболеваний [9, 10]. Известно, что нейроны – это клетки с высоким уровнем энергопотребления. Они используют АТФ для поддержания ионных градиентов через мембрану, что критически важно для генерации нервных импульсов и синаптической передачи. АТФ необходим нейронам для процессов, связанных с обучением и памятью, роста и ремоделирования синапсов [11].

Целью настоящей работы была качественная и количественная иммуногистохимическая оценка изменений содержания АТФ-синтазы в нейронах поясной коры крыс при подпеченочном холестазе.

Материалы и методы

Число животных в эксперименте – 220 (самцы беспородных белых крыс массой 225 ± 25 граммов). Гибель животных от холестаза 67,2%. Наибольшая смертность наблюдалась на 3–5-е сутки и на 21–25-е сутки после операции; после 30-х суток животные не погибали. В работе использованы 72 выжившие беспородные белые крысы-самцы (по шесть животных в шести опытных и шести контрольных группах). Животных контрольных и опытных групп содержали в стандартных условиях вивария, в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и полноценной пище. Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики и требованиями директивы Европейского парламента и совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [12]. На проведение данного исследования получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 11.01.2024).

Для моделирования подпеченочного холестаза перерезали общий желчный проток (ОЖП) между двумя лигатурами на 2–3 мм ниже места слияния печеночных протоков по методу Л.С. Кизюкевича [13]. Перевязка/перерезка ОЖП выше этого уровня может не приводить к полному холестазу, а ниже в него впадают многочисленные протоки поджелудочной железы, перевязка

которых приводит к развитию панкреатита и быстрой гибели всех животных [14]. Крысам контрольных групп проводили ложную операцию с сохранением физиологического оттока желчи в двенадцатиперстную кишку на протяжении всего эксперимента. Через 2, 5, 10, 20, 45 и 90 суток в утренние часы животных опытных и контрольных групп синхронно выводили из эксперимента путем декапитации, предварительно усыпив парами эфира. Для исследования брали кусочки больших полушарий головного мозга, фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде [15] при температуре +4°C, затем заключали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы Leica RM 2125 RTS (Leica Microsystems, Германия) и монтировали на предметные стекла. Срезы обрабатывали согласно протоколу иммуноцитохимической реакции для световой микроскопии без теплового демаскирования антигенов.

Для выявления АТФ-синтазы применяли первичные моноклональные мышинные антитела Anti-ATP5A antibody (Abcam, Великобритания, каталожный номер ab. 14748) в разведении 1:2400 (выбрано как оптимальное) при +4°C, экспозиция 20 часов, во влажной камере. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit (Abcam, Великобритания, каталожный номер ab. 80436).

Для идентификации поясной коры головного мозга крыс использовали схемы стереотаксического атласа [16]. Гистологические препараты изучали, фотографировали и анализировали с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), встроенной цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems, Германия), а также программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). Цитофотометрию нейронов проводили в мелкоклеточном и крупноклеточном слоях поясной коры [17]. Для оценки содержания АТФ-синтазы определяли оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме нейронов мелкоклеточного и крупноклеточного слоев поясной коры на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакции и выражали в единицах оптической плотности (после вычитания фона). В каждом случае оценивали не менее 30 клеток при увеличении микроскопа $\times 40$.

В результате морфометрических исследований получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер AXAR207F394425FA-Q) с применением описательной статистики. Так как в эксперименте нами использовались выборки, которые не всегда имели нормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики. Для каждого показателя определяли значение медианы (Me), значение нижнего квартиля (LQ), значение верхнего квартиля (UQ) и интерквартильного диапазона (IQR).

Объекты исследования набирали в группы независимо друг от друга, поэтому сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$; где p – критическое значение уровня значимости) [18].

Результаты

В нейронах мелкоклеточного слоя поясной коры животных контрольных групп при иммуногистохимической окраске на АТФ-синтазу кроме гомогенной окраски цитоплазмы выявлялись иммунопозитивные гранулы, ядра нейронов не окрашивались. При холестазах окраска цитоплазмы нейронов была слабее, а зернистость выявлялась хуже (рис. 1).

При этом иммунореактивность АТФ-синтазы в цитоплазме нейронов мелкоклеточного слоя поясной коры через двое суток после перевязки/перерезки ОЖП уменьшалась на 6,5% ($p=0,0012$), на 5-е сутки на 13,3% ($p=0,0001$). Наибольшее снижение наблюдалось на 10-е сутки (22,6%) ($p=0,0001$). На более поздних сроках холестаза снижение было менее выражено: на 20-е сутки – 6,7% ($p=0,0209$) и на 45-е сутки – 9,7% ($p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой этих же сроков. На 90-е сутки холестаза данный показатель не отличался от показателей контроля (табл. 1).

В крупноклеточном слое поясной коры в цитоплазме нейронов контрольных животных наблюдалось равномерное распределение АТФ-синтазы иммунопозитивных гранул, соответствующее представлениям о расположении и размерах митохондрий, при этом ядра нейронов оставались неокрашенными. В опытной группе иммунопозитивная окраска цитоплазмы нейронов была заметно бледнее, гранулы почти не выявлялись (рис. 2).

Содержание АТФ-синтазы в цитоплазме нейронов крупноклеточного слоя на 2-е и 5-е сутки холестаза после перевязки/перерезки ОЖП уменьшалось на 8,8% ($p=0,0013$) и 11,8% ($p=0,0001$). Это снижение достигало максимума на 10-е (14,7%) ($p=0,0001$) и на 20-е сутки (15,1%) ($p=0,0001$). На 45-е сутки оно составляло 9,1% ($p=0,0011$), а на 90-е данный показатель не отличался от контроля (табл. 2).

Обсуждение

В цитоплазме нейронов поясной коры, окрашенных на выявление АТФ-синтазы, скопления гранул были сосредоточены в перинуклеарной области и соответствовали представлениям о нахождении и размерах митохондрий. Это объясняется расположением АТФ-синтазы на внутренней мембране митохондрий.

У животных с холестазом происходит снижение содержания АТФ-синтазы в цитоплазме нейронов второго, мелкоклеточного, и пятого, крупноклеточного, слоев поясной коры, что указывает на снижение образования АТФ в митохондриях, это может приводить к наруше-

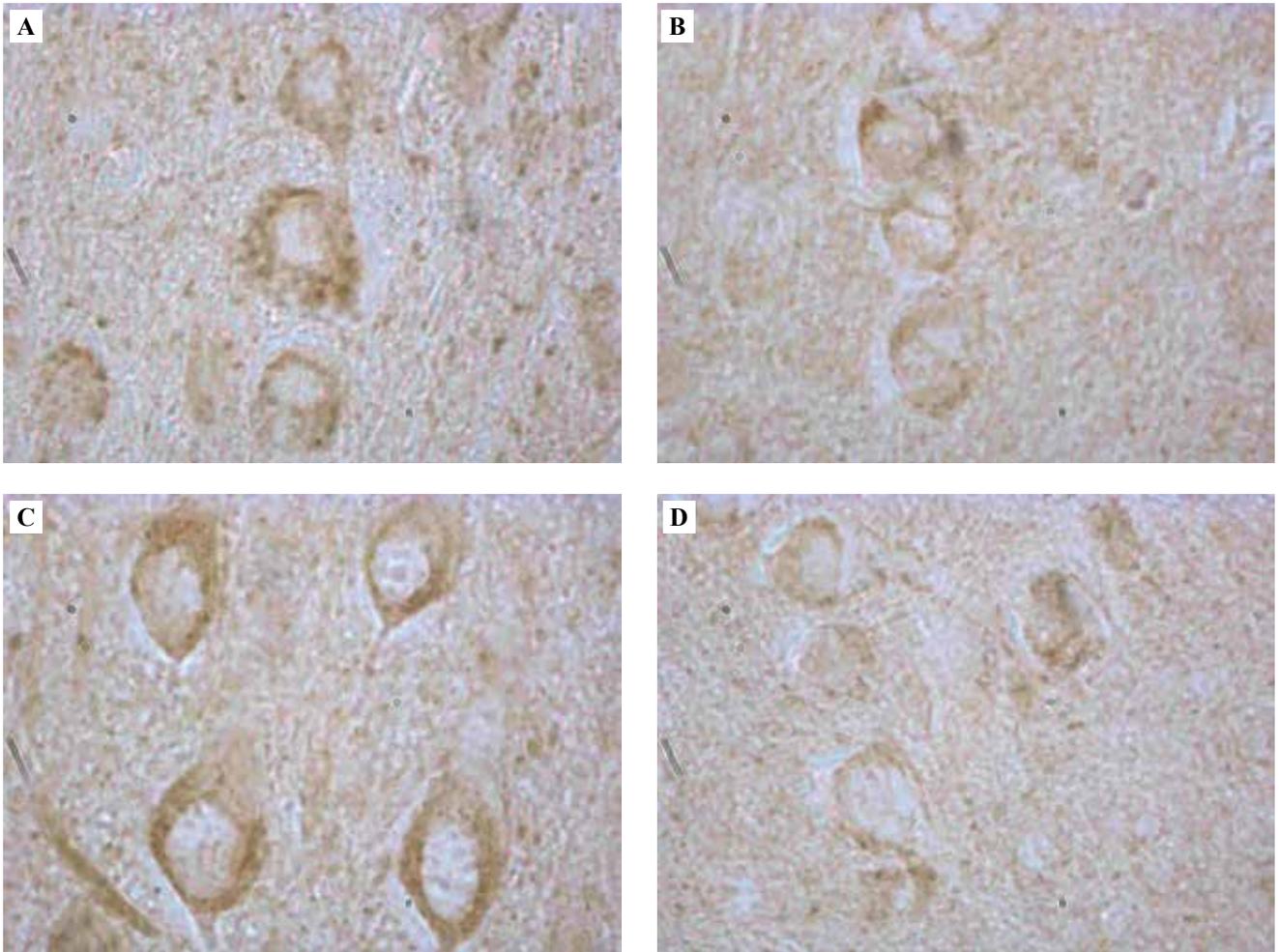


Рис. 1. Содержание АТФ в нейронах мелкоклеточного слоя поясной коры крыс на 5-е сутки эксперимента в контрольной (А) и опытной группе (В) и на 10-е сутки в контрольной (С) и опытной группе (D). Иммуноцитохимическая реакция на АТФ-синтазу, $\times 1000$

Fig. 1. ATP in the neurons of the small cell layer of the cingulate cortex of the rat brain on day 5 of the experiment in the control (A) and experimental groups (B); on day 10: in the control (C) and experimental groups (D). Immunocytochemical reaction to choline ATP synthase, $\times 1000$

Таблица 1 | Table 1

Изменения содержания АТФ (единицы оптической плотности) в цитоплазме нейронов мелкоклеточного слоя поясной коры крыс в разные сроки после перевязки общего желчного протока | Changes in ATP (in optical units) within the cytoplasm of small layer neurons in the cingulate cortex of rats at different time points after ligation of the common bile duct

Сутки Day	Контрольная группа Control group	Опытная группа Experimental group
2-е Day 2	0,31 (0,29; 0,34)	0,29 (0,27; 0,32)***
5-е Day 5	0,30 (0,28; 0,32)	0,26 (0,24; 0,29)***
10-е Day 10	0,31 (0,28; 0,34)	0,24 (0,20; 0,28)***
20-е Day 20	0,30 (0,27; 0,35)	0,28 (0,25; 0,33)*
45-е Day 45	0,31 (0,28; 0,34)	0,28 (0,25; 0,30)***
90-е Day 90	0,30 (0,27; 0,34)	0,29 (0,27; 0,32)

* $p < 0,05$, при сравнении с контрольной группой того же срока

* $p < 0,05$, when compared to the control group of the same time period

*** $p < 0,001$, при сравнении с контрольной группой того же срока

*** $p < 0,001$, when compared to the control group of the same time period

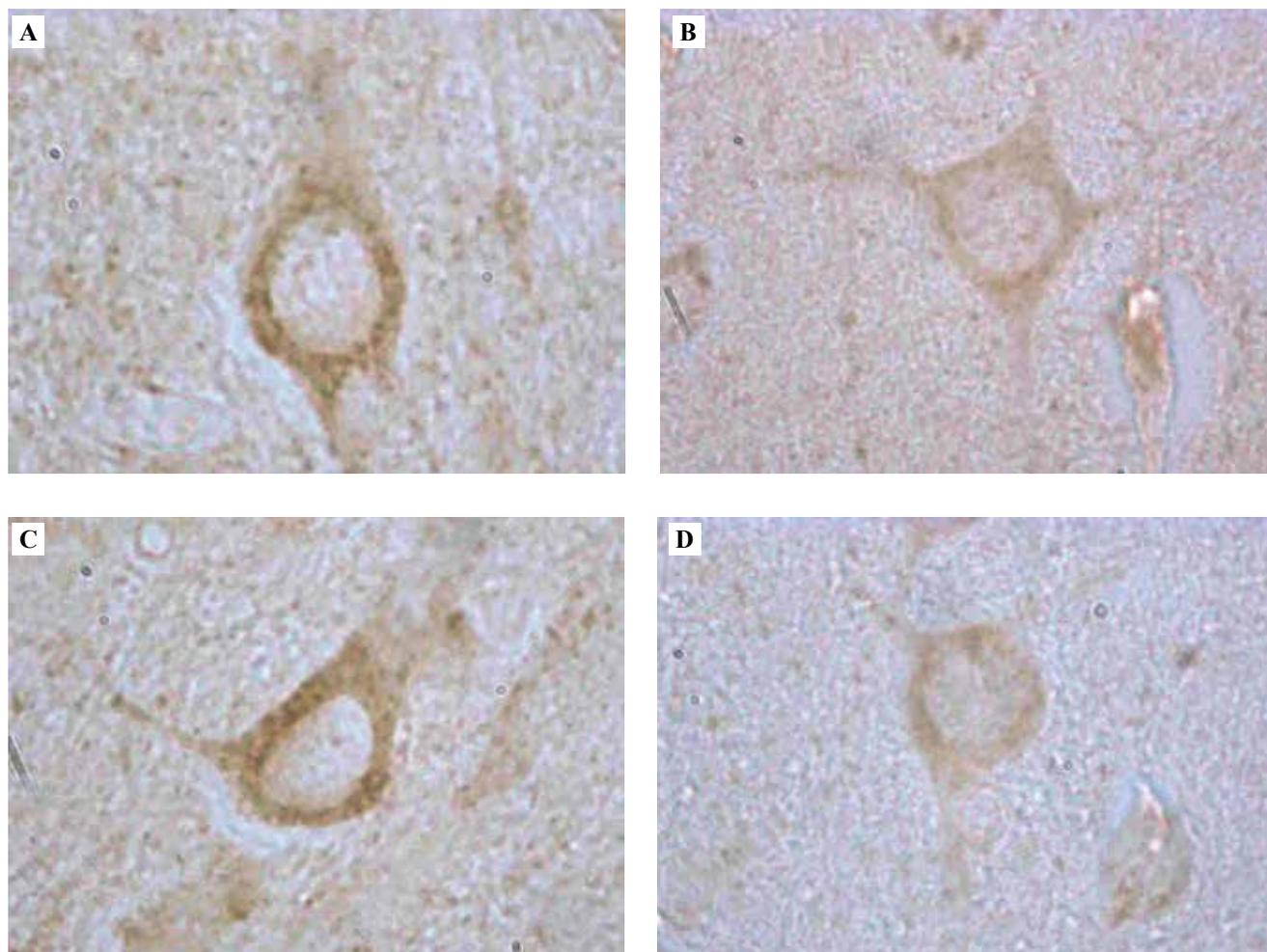


Рис. 2. Содержание АТФ в нейронах крупноклеточного слоя поясной коры крыс на 10-е сутки эксперимента в контрольной (А) и опытной группе (В) и на 20-е сутки после операции в контрольной (С) и опытной группе (D). Иммуноцитохимическая реакция на АТФ-синтазу, $\times 1000$

Fig. 2. ATP in the neurons of the magnocellular layer of the cingulate cortex of the rat brain on day 10 of the experiment in the control (A) and experimental groups (B); on day 20 after surgery in the control (C) and experimental groups (D). Immunocytochemical reaction to choline ATP synthase, $\times 1000$

Таблица 2 | Table 2

Изменения содержания АТФ (единицы оптической плотности) в цитоплазме нейронов крупноклеточного слоя поясной коры крыс в разные сроки после перевязки общего желчного протока | Changes in ATP (in optical units) within the cytoplasm of neurons in the magnocellular layer of the cingulate cortex of rats at different time points after ligation of the common bile duct

Сутки Day	Контрольная группа Control group	Опытная группа Experimental group
2-е Day 2	0,34 (0,32; 0,37)	0,31 (0,27; 0,35)***
5-е Day 5	0,34 (0,32; 0,36)	0,30 (0,28; 0,34)***
10-е Day 10	0,34 (0,31; 0,37)	0,29 (0,26; 0,35)***
20-е Day 20	0,33 (0,31; 0,35)	0,28 (0,24; 0,33)***
45-е Day 45	0,33 (0,30; 0,36)	0,30 (0,26; 0,33)***
90-е Day 90	0,33 (0,30; 0,36)	0,32 (0,28; 0,36)

*** $p < 0,001$, при сравнении с контрольной группой того же срока

*** $p < 0,001$, when compared to the control group of the same time period

нию энергетического метаболизма и функций нейронов. При этом снижение содержания данного маркера начинается уже на 2-е сутки после перевязки/перерезки ОЖП, достигает минимума на 10–20-е сутки, а затем постепенно нормализуется к 90-м суткам. Динамика этих изменений АТФ-синтазы после перерезки ОЖП полностью соответствует результатам биохимических исследований, полученных нами ранее, отражающим тяжесть холестаза [2]. По результатам биохимического анализа крови животных пик холестаза (содержание билирубина, холестерина и желчных кислот) в наших экспериментах приходится на 10–20-е сутки после операции, и именно в этот период нами было выявлено наибольшее снижение содержания АТФ-синтазы в нейронах поясной коры. Известно, что накопление желчных кислот в крови является одним из наиболее вероятных механизмов повреждения клеток во время холестаза [19]. В более ранних наших исследованиях было установлено, что нейроны теменной и лобной коры реагируют на холестаз схожим образом. В отдаленные сроки (45–90-е сутки после перерезки ОЖП) все исследуемые показатели приходят к контрольным значениям, что, вероятно, связано с устранением холестаза, а именно с прорастанием у выживших крыс к 20-м суткам после операции обходных желчевыводящих протоков и восстановлением оттока желчи в двенадцатиперстную кишку [2].

Выявленные изменения содержания АТФ-синтазы, по-видимому, обусловлены процессом адаптации выживших нейронов к холестазу. Известно, что после травмы клетки могут переходить в состояние энергетической экономии, снижая потребность в АТФ и, соответственно, количество АТФ-синтазы [20]. Такие органы как мозг особо чувствительны к низким уровням АТФ, его снижение может привести к повреждению и гибели нейронов [21]. Вместе с тем хронический дефицит АТФ может активировать пути клеточной смерти, такие как апоптоз или некроз [22], что и было выявлено нами в более ранних исследованиях [5]. Возвращение уровня АТФ-синтазы к норме на 90-е сутки может указывать на восстановление нормальной функции и энергетического баланса в выживших нейронах. В целом, это отражает высокие адаптационные возможности нейронов поясной коры мозга крыс.

Заключение

Нейроны поясной коры крыс реагируют на холестаз снижением содержания АТФ-синтазы, что может приводить к уменьшению образования АТФ в митохондриях и нарушению энергетического обеспечения нейронов и, как следствие, ухудшению их функций и гибели. Это снижение начинается на 2-е сутки после перерезки общего желчного протока, достигает максимума на 10-е и 20-е сутки (пик холестаза), а затем постепенно нормализуется в сохранившихся нейронах у выживших животных к 90-м суткам (по мере устранения холестаза).

Снижение АТФ-синтазы в нейронах поясной коры при подпеченочном холестазе может лежать в основе нарушений энергетического метаболизма, повреждения и гибели этих нейронов, развития нейропсихических расстройств при данной патологии.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – С.В. Емельянчик, С.М. Зиматкин.

Сбор и обработка материала – Т.В. Климуть, А.В. Заерко.

Написание текста – Т.В. Климуть, А.В. Заерко, С.М. Зиматкин.

Редактирование – С.В. Емельянчик, С.М. Зиматкин.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – S.V. Emelyanchik, S.M. Zimatkin.

Collected the data and performed the analysis – T.V. Klimuts, A.V. Zaerko.

Wrote the paper – T.V. Klimuts, A.V. Zaerko, S.M. Zimatkin.

Edited the manuscript – S.V. Emelyanchik, S.M. Zimatkin.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Onofrio FQ, Hirschfield GM.* The pathophysiology of cholestasis and its relevance to clinical practice. *Clin Liver Dis* (Hoboken). 2020;15(3):110–4. DOI: 10.1002/cld.894.
2. *Зиматкин С.М., Емельянчик С.В.* Нейроны мозга при нарушениях циркуляции желчи: Монография. Гродно: Издательство ГрГМУ, 2021. 368 с.
Zimatkin SM, Emelyanchik SV. Brain neurons in biliary circulation disorders: Monograph. Grodno: GrSMU Publ., 2021. 368 p. (In Russ.)
3. *Eslimi Esfahani D, Zarrindast MR.* Cholestasis and behavioral disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2021;14(2):95–107. PMID: 3396833.
4. *Абдуллаева Н.Н., Касимов А.А., Олтибоев У.Г., Музаффарова М.Ш.* Структурные и функциональные изменения мозга при эмоциональных расстройствах: основы нейробиологии и нейротрофической гипотезы депрессии. *Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences.* 2023;3(6):865–870. Доступно по адресу: https://www.oriens.uz/media/journalarticles/129_Абдуллаева_Н.Н._865-870.pdf (получено 19.07.2024).
Abdullaeva NN, Kasimov AA, Olitboev UG, Muzaffarova MSh. Structural and functional brain changes in emotional disorders: the basis of the neurocirculatory and neurotrophic hypothesis of depression. *Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences.* 2023;3(6):865–870 (In Russ.). Available from: https://www.oriens.uz/media/journalarticles/129_Абдуллаева_Н.Н._865-870.pdf (accessed 19.07.2024).
5. *Климуть Т.В., Заерко А.В., Емельянчик С.В., Зиматкин С.М.* Гистологические изменения нейронов поясной коры мозга крысы при холестазе. *Новости медико-биологических наук.* 2024;24(2):75–83. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=69162226> (получено 19.07.2024).

- Klimut TV, Zaerko AV, Emelyanchik SV, Zimatkin SM.* Histological changes in the neurons of the rat cingulate cortex during cholestasis. *News of Biomedical Sciences.* 2024;24(2):75–83 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=69162226> (accessed 19.07.2024).
6. *Allegretti M, Klusch N, Mills DJ, Vonck J, Kühlbrandt W, Davies KM.* Horizontal membrane-intrinsic α -helices in the stator a-subunit of an F-type ATP synthase. *Nature.* 2015;521(7551):237–40. DOI: 10.1038/nature14185.
 7. *Zhou A, Rohou A, Schep DG, Bason JV, Montgomery MG, Walker JE et al.* Structure and conformational states of the bovine mitochondrial ATP synthase by cryo-EM. *Elife.* 2015;4:e10180. DOI: 10.7554/eLife.10180.
 8. *Узлова Е.В., Зиматкин С.М., Бонь Е.И.* Изменения содержания АТФ-синтазы в нейронах мозга при экспериментальной церебральной ишемии. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(1):68–76. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.68-76.
Uzlova EV, Zimatkin SM, Bon EI. Changes in the content of ATP synthase in brain neurons during experimental cerebral ischemia. *Clinical and experimental morphology.* 2023;12(1):68–76 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.68-76.
 9. *Kucharczyk R, Zick M, Bietenhader M, Rak M, Couplan E, Blondel M et al.* Mitochondrial ATP synthase disorders: molecular mechanisms and the quest for curative therapeutic approaches. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(1):186–99. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.012.
 10. *Federico A, Cardaioli E, Pozzo P, Formichi P, Gallus GN, Radi E.* Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci.* 2012;322:(1-2):254–62. DOI: 10.1016/j.jns.2012.05.030.
 11. *Garone C, Pietra A, Nesci S.* From the structural and (dys) function of ATP synthase to deficiency in age-related diseases. *Life (Basel).* 2022;12(3):401. DOI: 10.3390/life12030401.
 12. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: text with EEA relevance. Strasbourg: Official Journal of the European Union, 2010. 46 p. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF> (accessed 19.07.2024).
 13. *Кизюкевич Л.С.* Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазах: Монография. Гродно: Издательство ГрГМУ, 2005. 239 с.
Kizyukevich LS. Reactive changes in the kidneys in experimental cholestasis: Monograph. Grodno: GrSMU Publ., 2005. 239 p. (In Russ.).
 14. *Кизюкевич Л.С.* Причины развития полиорганной недостаточности при хирургической патологии желчевыводящих путей. *Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2005;2:118–121. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43802103> (получено 19.07.2024).
Kizyukevich LS. Causes of multiple organ failure in surgical pathology of the biliary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2005;2:118–121 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43802103> (accessed 19.07.2024).
 15. *Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Отеллин В.А.* Применение обезвоживающих фиксаторов, содержащих соли цинка, в нейрогистологических исследованиях. *Морфология.* 2006;129(1):85–86. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12862103> (получено 19.07.2024).
Korzhevskiy DE, Grigoriev IP, Otellin VA. Application of zinc-containing dehydrating fixatives for neurohistological studies. *Morphology.* 2006;129(1):85–86 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12862103> (accessed 19.07.2024).
 16. *Paxinos G, Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. London: Academic Press, 2007. 448 p.
 17. В.В. Банин, В.Л. Быкова (ред.). *Terminologia Histologica.* Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов: Справочное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
V.V. Banin, V.L. Bykova (eds.). *Terminologia Histologica.* International terms for human cytology and histology with an official list of Russian equivalents: Reference guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 272 p. (In Russ.).
 18. *Омельченко В.П., Демидова А.А.* Информатика, медицинская информатика, статистика: Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 608 с.
Omelchenko VP, Demidova AA. Informatics, medical informatics, statistics: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 608 p. (In Russ.).
 19. *Heidari R, Niknahad H.* The role and study of mitochondrial impairment and oxidative stress in cholestasis. In: M. Vinken (ed.). *Experimental Cholestasis Research.* Springer: New York, 2019. P. 117–132. DOI: 10.1007/978-1-4939-9420-5.
 20. *Васюкова О.В., Окорок П.Л., Касьянова Ю.В., Безлепкина О.Б.* Энергетический обмен человека: как мы можем персонализировать терапию ожирения. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(5):4–10. DOI: 10.14341/probl12830.
Vasyukova OV, Okorokov PL, Kasyanova YuV, Bezlepkina OB. Energy exchange: how we can personalize obesity therapy. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(5):4–10 (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12830.
 21. *Ghanbarinejad V, Ommati MM, Jia Z, Farshad O, Jamshidzadeh A, Heidari R.* Disturbed mitochondrial redox state and tissue energy charge in cholestasis. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(9):e22846. DOI: 10.1002/jbt.22846.
 22. *Гулиева С.В., Исмаилова А.Т.* Роль окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и апоптоза в остром периоде ишемического инсульта. *Вестник науки и образования.* 2017;10(34):73–76. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30267069> (получено 19.07.2024).
Guliyeva SV, Ismayilova AT. The role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of science and education.* 2017;10(34):73–76 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30267069> (accessed 19.07.2024).

Информация об авторах

Татьяна Викторовна Климуть – аспирантка кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета.

Анастасия Викторовна Заерко – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета.

Сергей Владимирович Емельянчик – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой экологии Гродненского государственного университета имени Янки Купалы.

Сергей Михайлович Зиматкин – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета.

Author information

Tatiana V. Klimuts – Postgraduate Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0009-0001-5670-9030>

Anastasiya V. Zaerko – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-6155-040X>

Sergey V. Emelyanchik – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Ecology, Yanka Kupala State University of Grodno.
<https://orcid.org/0009-0009-3032-8203>

Sergey M. Zimatkin – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>

Метастатическое поражение мягких мозговых оболочек и серого вещества головного мозга при меланоме кожи полового члена

Е.О. Зенцова¹, А.Л. Черняев^{1,2}, А.Е. Бирюков¹, О.А. Васюкова¹, А.С. Конторщикова¹, Л.М. Михалева¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва, Россия

Резюме. Меланома – это опухоль, вызванная злокачественным перерождением меланоцитов. Поражение центральной нервной системы при меланоме диагностируется у 40–50% пациентов с метастатической формой заболевания. В статье представлено клинико-морфологическое наблюдение метастазов меланомы кожи полового члена в мягких мозговых оболочках, коре и подкорковых ядрах обоих полушарий головного мозга в виде мелких узелков диаметром по 0,2 см при отсутствии метастатического поражения белого вещества, ствола головного мозга и мозжечка. Данное мозаичное распространение метастазов меланомы, придающее ткани головного мозга пестрый вид, до настоящего времени в литературе не описано. Диагноз был подтвержден позитивной реакцией НМВ-45 в клетках опухоли.

Ключевые слова: меланома, метастазы меланомы, меланома кожи полового члена, метастазы меланомы в головной мозг

Для корреспонденции: Елизавета Олеговна Зенцова. E-mail: liza-zentsova@mail.ru

Для цитирования: Зенцова Е.О., Черняев А.Л., Бирюков А.Е., Васюкова О.А., Конторщикова А.С., Михалева Л.М. Метастатическое поражение мягких мозговых оболочек и серого вещества головного мозга при меланоме кожи полового члена. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):62–67. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.62-67.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ FGFZ-2022-0033).

Статья поступила 12.04.2024. Получена после рецензирования 28.06.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Metastatic lesion of the soft meninges and gray matter of the brain in penile mucosal melanoma

E.O. Zentsova¹, A.L. Cherniaev^{1,2}, A.E. Birukov¹, O.A. Vasyukova¹, A.S. Kontorshchikov¹, L.M. Mikhaleva¹

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Moscow, Russia

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Abstract. Melanoma is a skin cancer caused by a malignancy of melanocytes. Damage to the central nervous system in melanoma is diagnosed in 40–50% of patients with a metastatic form of the disease. This article presents a clinical and morphological case of penile metastatic melanoma with lesions in the pia mater, cortex, and subcortical nuclei of both hemispheres in the form of small nodules of 0.2 cm in diameter in the absence of metastases in the white matter, brainstem, and cerebellum. This mosaic distribution of melanoma metastases gives the brain tissue a patchy appearance and, to the best of our knowledge, has not yet been described. The diagnosis was confirmed by a positive HMB-45 reaction in tumor cells.

Keywords: melanoma, metastatic melanoma, penile melanoma, brain metastases of the melanoma

Corresponding author: Elizaveta O. Zentsova. E-mail: liza-zentsova@mail.ru

For citation: Zentsova E.O., Cherniaev A.L., Birukov A.E., Vasyukova O.A., Kontorshchikov A.S., Mikhaleva L.M. Metastatic lesion of the soft meninges and gray matter of the brain in penile mucosal melanoma. Clin. exp. morphology. 2025;14(1):62–67 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.62-67.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” (No. FGFZ-2022-0033).

Received 12.04.2024. Received in revised form 28.06.2024. Accepted 26.09.2024.

Введение

Меланома кожи – это агрессивное заболевание с различной этиологией, неизвестной причиной высокой заболеваемости и смертности, которое представляет серьезную проблему для системы здравоохранения в разных странах [1]. Ранее считалось, что меланома непредсказуема, возникает в любом возрасте и приводит к смерти в течение нескольких месяцев, однако сейчас мнение об ее агрессивности неоднозначно. Существует все больше доказательств в поддержку теории (предположение W.H. Clark et al., 1969), что агрессивные формы (узловая и лентиго-меланома) являются конечным этапом развития длительно существующих поверхностных форм [2]. Переход от горизонтальной фазы к вертикальной происходит постепенно в сроки от 3–7 до 10–15 лет, и на этом пути могут быть выявлены признаки малигнизации большинства невусов по схеме ABCD (A – asymmetry (асимметрия), B – border (границы), C – colour (цвет), D – diameter (диаметр)). Было показано, что при I–II уровне инвазии (горизонтальная фаза) пятилетняя выживаемость пациентов составляет 95–100%, при III уровне – 80%, при IV уровне – 60–70% и при V уровне – 30–50% [3].

Меланома является опухолью нейроэктодермального происхождения, возникающей в результате злокачественной трансформации меланоцитов кожи [4]. Чаще всего она появляется на фоне пигментного невуса, составляет около 70% от всех случаев меланом, причем в 98% наблюдений поражает людей европеоидной расы [5].

В разных этнических группах заболеваемость меланомой сильно варьирует, что отличает ее от других злокачественных новообразований, и может быть связана со сниженным уровнем меланинового барьера. В то же время заболеваемость различна среди людей одной и той же этнической принадлежности в зависимости от региона проживания: был показан рост смертности с увеличением близости к экватору – феномен, который Генри Оливер Ланкастер в 1956 году назвал градиентом широты [6].

Клиническое наблюдение

Приводим наблюдение метастатического поражения головного мозга (ГМ) у мужчины 54 лет. В течение 9 месяцев пациент наблюдался по поводу меланомы кожи полового члена. Обратился с жалобами на наличие опухолевидного образования кожи основания полового члена. При осмотре врач-онколог обнаружил экзофитное образование около 2 см в диаметре на узком основании, по поводу которого было выполнено иссечение опухоли с пластикой прилежащими тканями. При гистологическом исследовании толщина опухоли по Бреслоу составила 11 мм, уровень инвазии по Кларку 4, число митозов более 1 на 1 мм², лимфоваскулярная инвазия не выявлена. Морфологическая картина соответствовала пигментной эпителиоидно-клеточной меланоме кожи полового члена (рис. 1). При молеку-

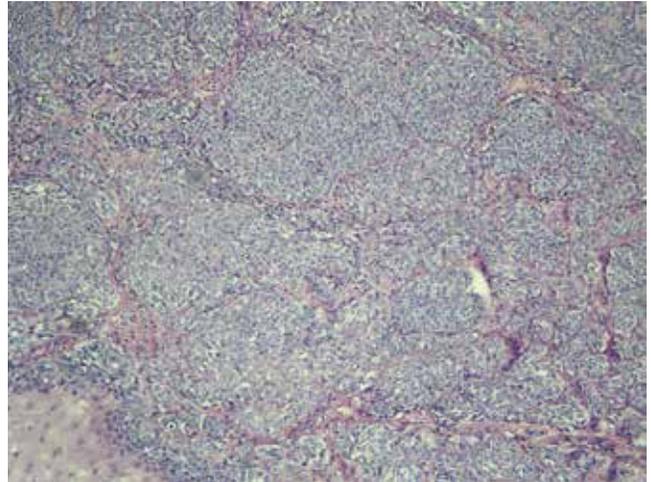


Рис. 1. Меланома кожи полового члена. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 1. Penile melanoma. H&E stain, ×100

лярно-генетическом исследовании выявлена мутация V600 в кодоне 600 (экзон 15) гена *BRAF*.

Спустя месяц после хирургического лечения проведена позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография (ПЭТ-КТ) органов малого таза, обнаружены метаболически активные правые паховые, правые наружные и общие подвздошные, забрюшинные, ретрокруральные, параэзофагеальные, левые надключичные лимфатические узлы. При гистологическом исследовании трепан-биопсии пахового лимфатического узла выявлен метастаз меланомы.

В дальнейшем пациент получал химиотерапию (дабрафениб в комбинации с траметинибом) с положительным эффектом: выявлено уменьшение пораженных лимфатических узлов в диаметре, при этом отмечены патологические изменения в легких (рекомендовано дифференцировать между воспалительными процессами и проявлениями лекарственной токсичности) и нарастание гидроперикарда. Из анамнеза также следует, что пациент страдал параноидальной шизофренией, дата постановки диагноза и имеющаяся симптоматика неизвестны. В медицинской документации не сообщалось о наличии каких-либо неврологических нарушений, визуализационные исследования головного мозга не проводились. В течение полугода лечения пациент жаловался на общую слабость, повышенную утомляемость и продолжающуюся потерю веса. По истечении полугода пациент умер.

Результаты аутопсийного исследования

Труп мужчины, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы чистые, бледные. Склеры сероватые. Кожа полового члена чистая, бледная, косметический рубец длиной 1,5 см, головка полового члена гиперемирована на участке в диаметре до 2 см.

При исследовании головного мозга выявлен отек. Масса головного мозга составила 1600 г. Артерии ос-

нования мозга с полупрозрачными стенками, в интимах бляшек нет. Извилины уплощены, борозды сглажены. Вещество мозга на разрезе влажное, кровь растекается по поверхности в виде точек и полос, легко снимаемых ножом. На макроскопическом уровне выявлены множественные черные узелки диаметром от точечного до 0,2 см в коре всех отделов больших полушарий, полушарий мозжечка и в подкорковых ядрах обоих полушарий (рис. 2). В области полушарий мозжечка опре-

делялись неглубокие борозды от вдавления в большое затылочное отверстие, что является признаком отека головного мозга.

При гистологическом исследовании обнаружены метастазы меланомы в мягкой мозговой оболочке, коре и подкорковых ядрах головного мозга (рис. 3), ткани легкого (преимущественно периваскулярно, а также в капиллярах межальвеолярных перегородок) (рис. 4), печени (рис. 5). При иммуногистохимическом исследо-

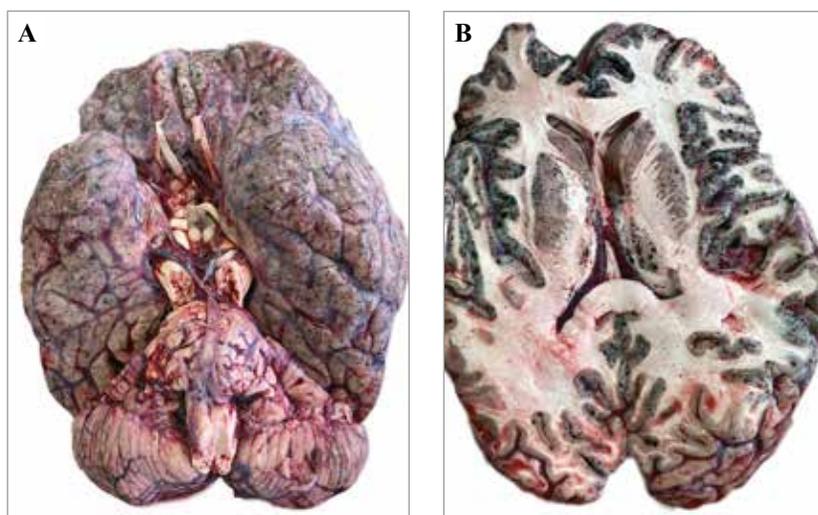


Рис. 2. Макроскопическая картина головного мозга.

А – метастазы меланомы в мягких мозговых оболочках больших полушарий; отсутствие метастазов в варолиевом мосте и полушариях мозжечка. В – метастазы меланомы в коре и подкорковых ядрах

Fig. 2. Gross appearance of the brain.

А – metastatic melanoma in the pia mater of both hemispheres; absence of the metastases in the pons Varolii and cerebellar hemispheres. В – metastatic melanoma in the brain cortex and basal nuclei

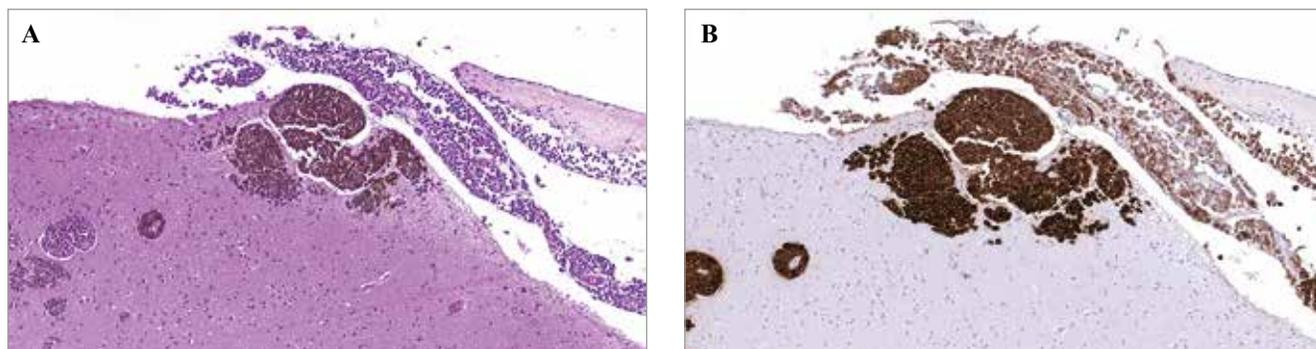


Рис. 3. Метастазы меланомы в мягкой мозговой оболочке и коре головного мозга.

А – окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. В – реакция HMB-45 в опухолевых клетках. ИГХ окрашивание, $\times 100$

Fig. 3. Melanoma metastases in the pia mater and cerebral cortex.

А – H&E stain, $\times 100$. В – HMB-45-positive reaction in the tumor cells. IHC assay, $\times 100$

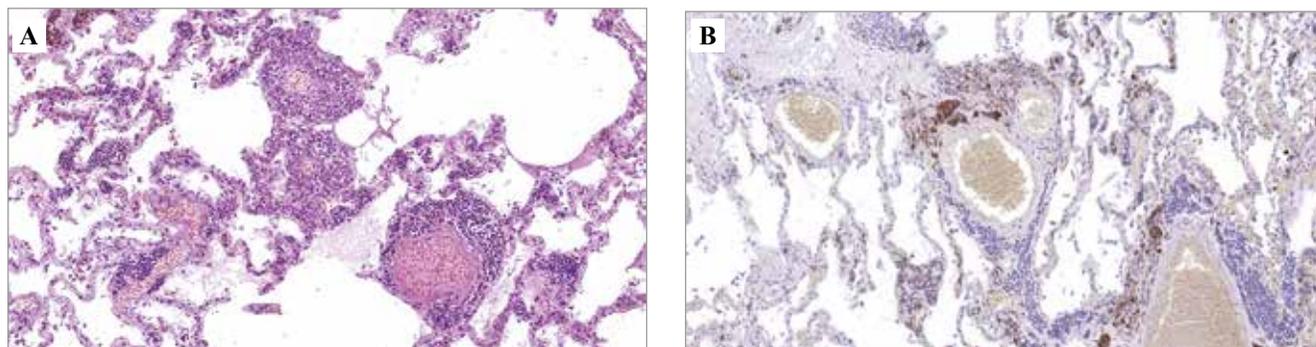


Рис. 4. Метастазы меланомы в легком периваскулярно.

А – окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. В – реакция HMB-45 в опухолевых клетках. ИГХ окрашивание $\times 100$

Fig. 4. Perivascular metastases of melanoma in the lung tissue.

А – H&E stain, $\times 100$. В – HMB-45-positive reaction in the tumor cells. IHC assay, $\times 100$

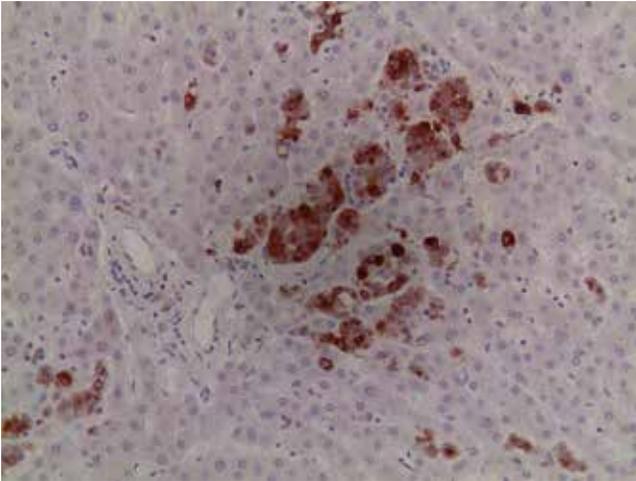


Рис. 5. Метастаз в печени. Реакция HMB-45 в клетках меланомы. ИГХ окрашивание $\times 200$

Fig. 5. Liver metastasis. HMB-45-positive reaction in the melanoma cells. IHC assay $\times 200$

вании во всех метастазах наблюдали положительную реакцию с HMB-45 в опухолевых клетках.

Исследование выполнено в рамках государственного задания лаборатории клинической морфологии, одобренного этической комиссией НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 04/21 от 08.11.2021).

Обсуждение

Около 40 лет назад стало понятно, что меланома, ранее в большинстве случаев считавшаяся фатальной, может быть разделена на категории в зависимости от прогноза заболевания посредством использования прогностических моделей – уровней инвазии по Кларку и толщины по Бреслоу [7]. Толщина опухоли остается единственной наиболее полезной для клиницистов переменной. Бреслоу признал, что при меланоме толщиной менее 0,76 мм прогноз очень хороший и метастазы отсутствуют. Для большинства опухолей диаметр является мощным прогностическим признаком, однако некоторые меланомы могут обладать большим размером и при этом иметь очень хороший прогноз. Это связано с тем, что большинство меланом имеет обширный рост *in situ* или поверхностно инвазивный компонент, который не вызывает метастазирование. В связи с этим в 1967 году Кларк предложил модель из пяти уровней инвазии: уровень I, при котором поражение ограничено эпидермисом; уровень II, при котором новообразование распространяется на сосочковую дерму; III уровень, при котором формируется опухоль, заполняющая и расширяющая сосочковую дерму; уровень IV, при котором опухоль прорастает ретикулярную дерму; уровень V, при котором поражен подкожный слой. В 1970 году Бреслоу описал простую систему определения толщины меланомы путем измерения расстояния от верхнего края опухоли до максимального глубокого ее слоя [7].

Согласно данным ВОЗ, число смертей от меланомы в мире составляет примерно 48 000 ежегодно, при этом отмечается рост заболеваемости [8]. Меланома кожи – это вид опухоли, который можно визуально обнаружить, однако более чем у трети пациентов она выявляется уже при наличии метастазов [8]. В отличие от других онкологических заболеваний меланома характеризуется высоким риском метастазирования в ГМ [9]: меланома занимает третье место по частоте поражения ГМ, метастазы в ГМ диагностируются у половины пациентов с метастатической формой заболевания [10, 11]. К сожалению, у большинства этих пациентов очень неблагоприятный прогноз, средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет менее четырех месяцев [11, 12]. Чаще всего метастазы меланомы в ГМ сочетаются с кровоизлиянием в опухоль, что клинически проявляется у пациентов состоянием, похожим на инсульт. К особенностям внутримозговых метастазов меланомы относится их склонность к образованию множественных очагов. Кроме того, эта опухоль слабо чувствительна к ионизирующему облучению [13].

Наиболее информативным методом выявления метастазов в ГМ является магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения с контрастным усилением, а компьютерная томография и/или МРТ без контрастного усиления менее информативны [9].

Меланома в отличие от других опухолей имеет ряд генетических особенностей, облегчающих прохождение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [13]: гиперэкспрессия хемокинового рецептора 4-го типа (CCR4) в клетках меланомы приводит к активации PI3K сигнального пути, играющего важную роль в пролиферации клеток опухоли [14]. Клетки меланомы синтезируют ряд ферментов, разрушающих связи между эндотелиоцитами, благодаря чему они способны проникать через ГЭБ. Высокий метастатический потенциал меланомы в ГМ реализуется за счет уникального взаимодействия между клетками опухоли и окружающими их структурами паренхимы мозга (нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия и др.) [13]. У здоровых взрослых людей интактный ГЭБ ограничивает доступ Т-лимфоцитов в паренхиму ГМ, однако при нарушении целостности ГЭБ в процессе метастазирования Т-клетки могут проникать в ГМ. Таким образом, возникновение метастазов в ГМ происходит в условиях сложного взаимоотношения клеток опухоли с клетками паренхимы, стромы ГМ, иммунокомпетентных клеток сосудистой стенки, экстраклеточного матрикса и базальной мембраны ГЭБ [13, 15].

Заключение

Данное клиническое наблюдение интересно тем, что во время аутопсии были выявлены множественные мелкие узелки диаметром 0,2 см, соответствующие метастазам меланомы в коре, подкорковых ядрах обоих полушарий головного мозга и в мягкой мозговой оболочке, придающие мозгу пестрый вид. При этом от-

существовали метастазы в белом веществе, варолиевом мосте и продолговатом мозге и во всех структурах мозжечка. Данное мозаичное распространение метастазов меланомы в головном мозге до настоящего времени в литературе не описано. Метастазы меланомы были обнаружены в паховых лимфатических узлах, преимущественно справа по ходу подвздошных вен и артерий, в легких и в печени. Манифестация опухолевой прогрессии у мужчины среднего возраста развилась примерно через полгода после удаления первичной опухоли.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.Л. Черняев, Л.М. Михалева.

Сбор и обработка материала – Е.О. Зенцова, А.Е. Бирюков, О.А. Васюкова, А.С. Конторщикова.

Написание текста – Е.О. Зенцова, А.Л. Черняев.

Редактирование – А.Л. Черняев, Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.L. Cherniaev, L.M. Mikhaleva.

Collected the data and performed the analysis – E.O. Zentsova, A.E. Birukov, O.A. Vasyukova, A.S. Kontorshchikov.

Wrote the paper – E.O. Zentsova, A.L. Cherniaev.

Edited the manuscript – A.L. Cherniaev, L.M. Mikhaleva.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Яргунин С.А., Лазарев А.Ф. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор. Российский онкологический журнал. 2019;24(3-6):113–120. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120.
Yargunin SA, Lazarev AF. Skin melanoma. State of the problem. Review. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology. 2019;24(3-6):113–120 (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2018-24-3-6-113-120.
2. Clark WH Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Research*. 1969;29(3):705–27. PMID: 5773814.
3. Черенков В.Г., Локтионова М.А., Чистякова Т.В., Тверезовский С.А., Еришов А.А., Александров А.С. Меланома: проблемы и перспективы диагностики и лечения. Вестник Новгородского государственного университета. 2005;32:79–82. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14796676> (получено 10.04.2024).
Cherenkov VG, Loktionova MA, Chistyakova TV, Tverezovskii SA, Yerшов AA, Aleksandrov AS. Melanoma: problems and prospects of diagnostics and treatment. Vestnik of Novgorod State University. 2005;32:79–82 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14796676> (accessed 10.04.2024).
4. Eddy K, Chen S. Overcoming immune evasion in melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8984. DOI: 10.3390/ijms21238984.
5. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther*. 2019;20(11):1366–79. DOI: 10.1080/15384047.2019.1640032.
6. Эркенова Ф.Д., Пузин С.Н. Статистика меланомы в России и странах Европы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2020;23(1):44–52. DOI: 10.17816/MSER34259.
Erkenova FD, Puzin SN. Statistics of melanoma in Russia and Europe. Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation. 2020;23(1):44–52 (In Russ.). DOI: 10.17816/MSER34259.
7. Elder DE. Thin melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(3):342–6. DOI: 10.5858/2009-0479-RA.1
8. Мацко Д.Е., Мяснянкин М.Ю., Анисимов В.В., Гафтон Г.И., Иванцов А.О. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика подногтевых меланом. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018;1(25):12–18. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?yscl=&edn=yvjseg> (получено 10.04.2024).
Matsko DE, Myasnyankin MY, Anisimov VV, Gafton GI, Ivantsov AO. Morphologic and immunohistochemical characteristics of subungual melanoma. Clinical and experimental morphology. 2018;25(1):12–18 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?yscl=&edn=yvjseg> (accessed 10.04.2024).
9. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511–21. DOI: 10.1093/neuonc/nox077.
10. Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011;117(8):1687–96. DOI: 10.1002/cncr.25634.
11. Valiente M, Ahluwalia MS, Boire A, Brastianos PK, Goldberg SB, Lee EQ et al. The evolving landscape of brain metastasis. *Trends Cancer*. 2018;4(3):176–96. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.01.003.
12. Goyal S, Silk AW, Tian S, Mehnert J, Danish S, Ranjan S et al. Clinical management of multiple melanoma brain metastases: a systematic review. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):668–76. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1206.
13. Харкевич Г.Ю., Алешин В.А., Насхлеташвили Д.Р., Орлова К.В., Трофимова О.П., Демидов Л.В. Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020;16(18):92–106. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-92-106.
Kharkevich GyU, Alyoshin VA, Naskhletashvili DR, Orlova KV, Trofimova OP, Demidov LV. Melanoma metastases in the brain: current treatment options. Effective Pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology. 2020;16(18):92–106 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-92-106.
14. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med*. 2021;27(2):301–9. DOI: 10.1038/s41591-020-01188-3.
15. Fazakas C, Wilhelm I, Nagyoszi P, Farkas AE, Haskó J, Molnár J et al. Transmigration of melanoma cells through the blood-brain barrier: role of endothelial tight junctions and melanoma-released serine proteases. *PLoS One*. 2011;6(6):e20758. DOI: 10.1371/journal.pone.0020758.

Информация об авторах

Елизавета Олеговна Зенцова – врач-патологоанатом референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, лаборант-исследователь лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Львович Черняев – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии НИИ пульмонологии ФМБА России.

Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук, руководитель референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, заведующий клинико-диагностическим центром, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Олеся Александровна Васюкова – научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Сергеевич Контрорщик – научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Elizaveta O. Zentsova – Pathologist, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Research Assistant, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0009-0004-5961-8355>

Andrey L. Cherniaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Head of the Fundamental Pulmonology Department, Research Institute of Pulmonology.
<https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Andrei E. Birukov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Head of the Clinical Diagnostic Center, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Olesya A. Vasyukova – Researcher, Laboratory of Clinical Morphology Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>

Andrei S. Kontorshchikov – Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1032-0353>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Единый патогенез несостоятельных рубцов после первого кесарева сечения и тяжелых осложнений при последующих беременностях

А.П. Милованов, Л.М. Михалева, Т.В. Фокина, Н.Б. Тихонова, А.А. Ахметшина

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Многократный рост числа кесаревых сечений в странах всего мира обусловил появление новых ятрогенных осложнений, таких как несостоятельные рубцы и атипичные плацентации с врастанием ворсин в их зоны. В отличие от быстрых темпов физиологической регенерации эндометрия в менструальном цикле ятрогенный рубец после сквозного разреза стенки матки формируется медленно, проходя этап ультразвуковой ниши в нижнем сегменте с характерной клиникой синдрома рубца после кесарева сечения. В результате миотомии в межгравидарном периоде несостоятельный рубец отличается от состоятельного варианта избытком соединительной ткани с частичным замещением мышечных пучков, а также отставанием восстановления элементов эндометрия. Каждое последующее кесарево сечение добавляет порцию фиброзной ткани в рубец, что чревато его расхождением вплоть до разрыва стенки матки. Ятрогенный рубец формируется медленно, как неполное заживление (субституция) с образованием рыхлой соединительной ткани и фиброза, которые замещают часть утраченного миометриального слоя. Тем не менее многие механизмы формирования рубца еще предстоит изучить и стандартизовать патогистологические и иммуноморфологические признаки его несостоятельности для практического применения.

В статье представлена новая концепция единого патогенеза рубца матки, которая дает дополнительные возможности оценивать рубцы в динамике и намечает перспективы более системного их изучения для определения тактики лечения женщин в рамках персонализированной медицины.

Ключевые слова: матка, первое кесарево сечение, рубец, единый патогенез, патоморфология

Для корреспонденции: Андрей Петрович Милованов. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru

Для цитирования: Милованов А.П., Михалева Л.М., Фокина Т.В., Тихонова Н.Б., Ахметшина А.А. Единый патогенез несостоятельных рубцов после первого кесарева сечения и тяжелых осложнений при последующих беременностях. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):68–76. DOI: 10.31088/SEM2025.14.1.68-76.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ 123030700105-0).

Статья поступила 12.02.2024. Получена после рецензирования 08.04.2024. Принята в печать 24.06.2024.

Unified pathogenesis of unstable scars after the first cesarean section and severe complications in subsequent pregnancies

A.P. Milovanov, L.M. Mikhaleva, T.V. Fokina, N.B. Tikhonova, A.A. Akhmetshina

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

Abstract. The increased number of cesarean sections worldwide has triggered the appearance of new iatrogenic complications, such as unstable scars and atypical placental positions with villi invading the scar. Unlike rapid physiological regeneration of the endometrium during menstrual cycle, the iatrogenic scar after dipnoous incision of the uterine wall forms slowly, undergoing the stage of hypoechoic niche in the lower uterine segment with characteristic symptoms of the cesarian scar defect. Myotomy results in an unstable scar in the interconception period that differs from the stable one by excessive connective tissue with partial replacement of muscle bundles and delayed regeneration of endometrial elements. Each subsequent C-section increases the amount of fibrous tissue in the scar, which may lead to its dehiscence up to the rupture

of the uterine wall. The C-section scar forms slowly as an incomplete healing with the formation of loose connective tissue and fibrosis, which replace part of the lost myometrial layer. However, many mechanisms of scar formation have yet to be studied, and pathohistological, immune and morphological features of an unstable scar for practical application are to be standardized.

The article presents a novel concept of unified pathogenesis of a uterine scar, which provides additional opportunities to evaluate scars over time and outlines prospects for their more systematic study to determine treatment strategies for women within personalized medicine.

Keywords: uterine, first cesarean section, scar, unified morphogenesis, pathomorphology

Corresponding author: Andrey P. Milovanov. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru

For citation: Milovanov A.P., Mikhaleva L.M., Fokina T.V., Tikhonova N.B., Akhmetshina A.A. Unified pathogenesis of unstable scars after the first cesarean section and severe complications in subsequent pregnancies. *Clin. exp. morphology*. 2025;14(1):68–76 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.68-76.

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” (No. 123030700105-0).

Received 12.02.2024. **Received in revised form** 08.04.2024. **Accepted** 24.06.2024.

Введение

Множественный рост числа кесаревых сечений (КС) во всем мире обусловил появление новых ятрогенных осложнений, таких как несостоятельные рубцы и атипичные плацентации с врастанием ворсин в стенку матки. Так, в Китае к 2010 году уровень КС достиг 35–38% ко всем родам [1]. ВОЗ рекомендует уровень КС порядка 12–15% [2], однако в большинстве стран доля оперативного родовспоможения непрерывно растет, достигая в России 30,3% [3]. По мнению акушеров, раньше существовали более строгие показания к КС [4], тогда как сейчас они неоправданно расширены, особенно у первородящих женщин.

Общепризнано, что методом выбора первичной диагностики несостоятельных рубцов в стенке матки является трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) при обнаружении гипоехогенной, треугольной ниши (дефекта) в нижнем сегменте, то есть зоне предыдущего КС. После многочисленных согласований наиболее информативными характеристиками признаны глубина ниши 6–7 мм и толщина остаточного миометрия, составляющая менее 2,5–3 мм [5]. Первые морфологические исследования рубцов после КС проводились при гистерэктомиях [6, 7], а последующие, более многочисленные, – при иссечении зоны рубца разными доступами у небеременных женщин [8, 9], а также в случаях миопластики во время очередного КС [10–12].

К сожалению, не удалось найти публикаций, где первые результаты патоморфологического анализа несостоятельного рубца были сопоставлены с аналогичными данными при следующем КС и тем более с возможными акушерскими осложнениями при атипичной плацентации у конкретных женщин.

Цель статьи – представить клиническую, ультразвуковую и патоморфологическую картину рубца на матке после первого кесарева сечения, несостоятельного рубца в межгравидарном периоде и обозначить новую, единую концепцию его патогенеза при последующих беременностях.

Частота и симптомы несостоятельного рубца

Распространенность несостоятельных рубцов варьирует в зависимости от общего уровня акушерской помощи в разных странах. В систематическом обзоре канадских ученых [5], основанном на результатах УЗИ, отраженных в 20 соответствующих публикациях, показано, что доля подозрительных дефектов рубцов составила в среднем 58%, в то время как выявление больших дефектов с их несостоятельностью – только 37% при значительном разбросе этого показателя по странам. В тайваньском акушерском центре из 4250 обследованных женщин лишь в 6,9% случаев выявлены несостоятельные рубцы [13]. По данным отечественных авторов [12], из 68 обследованных пациенток у 17,6% обнаружены несостоятельные швы, подтвержденные патоморфологическим методом.

Клиническая картина синдрома рубца после кесарева сечения выявляется в течение 6–12 месяцев после оперативного вмешательства. Метаанализ А. Murji et al. [14] обобщил, что у женщин, перенесших одно или несколько КС, регистрируются длительные менструальные кровотечения (25,5%), которые у отдельных пациенток продолжают до 13 дней. Вместе с хроническими тазовыми болями, дисменореей и вторичным бесплодием они серьезно отягощают жизнь таким женщинам.

Патоморфология маточных рубцов по данным литературы

В историческом плане следует начать с первого исследования южноафриканского патолога Н. Morris [6], который собрал и тщательно изучил серию из 51 гистерэктомии на предмет макро- и микроскопического анализа места рубца. С момента последнего КС прошло от 2 до 15 лет. Обнаружены разрастания рубцовой ткани с искажением и расширением нижнего сегмента матки (75%), нависание застойного эндометрия над рубцом (61%), образование полипов по контурам углубления в зоне рубца (16%), лимфоцитарная инфильтрация от умеренной до выраженной (65%),

остаточный шовный материал (вероятно, кетгут) с реакцией гигантских клеток инородных тел (92%), дилатация капилляров (65%), фрагментация и разрушение эндометрия в зоне рубца (37%) и ятрогенный аденомиоз, ограниченный зоной рубца (28%). Особое внимание автор обратил на застойные складки эндометрия (по современной оценке – дивертикулы) и воспалительную инфильтрацию.

В последующем исследовании семи гистерэктомий с гистопатологическим анализом рубцов на матке [7] прослежена динамика рубцов после КС при сопоставлении их с одновременным анализом смежного неповрежденного миометрия. Использованы иммуногистохимические маркеры (α -актин гладких мышц, коллаген I типа и Ki-67). Объемная плотность миометрия была достоверно ниже в рубцах на всех сроках после КС. Коллагенизация стенки в зоне рубца не отличалась во всех гестационных группах, а количество митозов миоцитов в нижнем сегменте преобладало в группе женщин до трех лет после операции. Вывод – рубец на матке становился стабильным через три года после КС, а признан зрелым к девяти годам.

Обе приведенные работы уникальны тем, что зона рубца была изучена на всем протяжении стенки матки с оценкой эндометрия и других компонентов, в то время как в последующих исследованиях, когда проводилось локальное иссечение зоны рубца у небеременных женщин, объем исследованной ткани был минимальным. При морфологическом анализе удаленных рубцов авторы стремились выделить критерии состоятельных рубцов с клинической ориентацией женщин на вагинальные роды и несостоятельные рубцы, представляющие серьезный риск для последующей беременности.

В нашем обзоре [15] представлено обобщенное описание состоятельных и несостоятельных рубцов по данным литературы. Примерно в 50–70% случаев у небеременных женщин диагностированы полноценные рубцы с преобладанием в микропрепаратах мышечных пучков разной ориентации и небольшими прослойками соединительной ткани без примеси воспалительных клеток. Неполноценный (несостоятельный) рубец отличался от описанного выше преобладанием рыхлой соединительной ткани и участками фиброза с разобщением мышечных пучков, отеком, атрофией или дистрофией составляющих миоцитов, то есть речь идет о неполном заживлении рубца с возможным развитием осложнений будущей беременности. Особую ценность приобретали те публикации, где помимо регистрации типичных изменений были использованы результаты иммуногистохимических исследований с различными маркерами. Так, по данным А.К. Доросевича и соавторов [8], в зонах склероза не наблюдалась экспрессия ламинина, но отмечена умеренная или диффузная иммуноэкспрессия коллагена IV типа – типичного мембранного белка, а в гладкомышечных клетках констатирована сниженная экспрессия десмина, то есть явные дефекты заживления рубца в стенке матки.

В последующих работах [10, 12] подтверждены достоверное увеличение плотности рубцовой ткани при окраске по Маллори и снижение уровня экспрессии десмина с явным дефицитом плотности остаточного миометрия (рис. 1 А, В) в зоне несостоятельного рубца. Напротив, в состоятельных рубцах, представленных преимущественно сохранным миометрием, доминировали экспрессия десмина в 90% мышечных клеток и умеренная экспрессия коллагена IV типа. Вместе с тем у представленных выше авторов использованы раз-

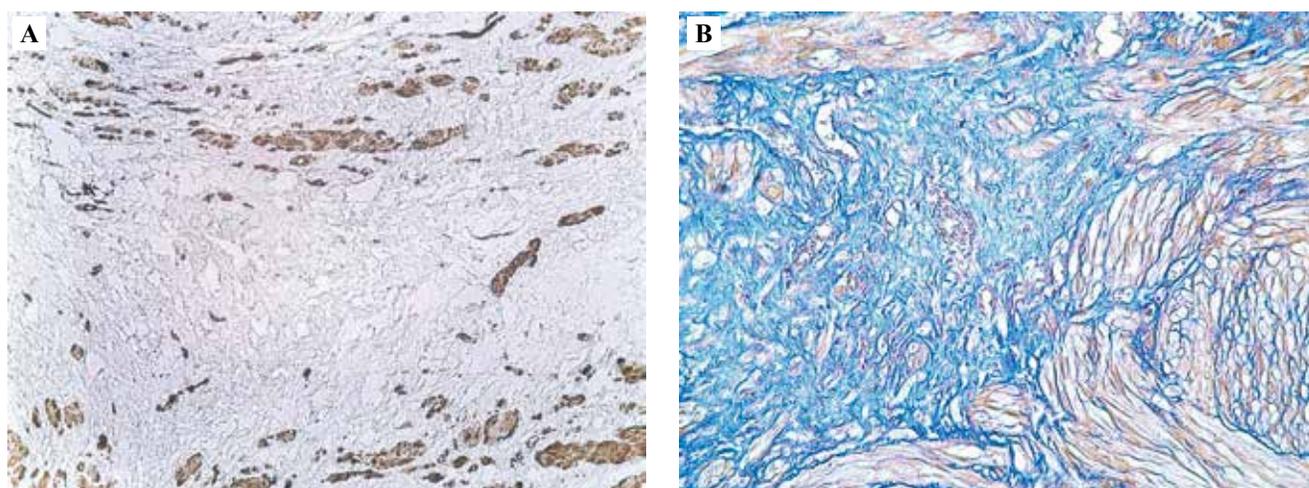


Рис. 1. Несостоятельный рубец после кесарева сечения (миопластика).

А – гибель миоцитов (маркер десмин) в зоне рыхлой соединительной ткани, ИГХ реакция, В – замещение фиброзом погибших миоцитов, окраска азокармином по Маллори. $\times 100$

Fig. 1. Unstable scar after cesarean section (myoplasty).

А – death of myocytes (desmin marker) in the area of loose connective tissue, IHC assay, В – replacement of dead myocytes with fibrosis, staining with azocarmine by Mallory. $\times 100$

ные наборы антител, и они не стандартизированы по уровням достоверности для более тяжелых акушерских осложнений в течение последующих беременностей.

Беременность в рубце

Считавшаяся ранее редкой клиническая ситуация, когда бластоциста имплантируется в нише рубца, теперь встречается чаще. Если в 2013 году I.E. Timog-Tritsch et al. [16] обобщили мировой опыт изучения 60 наблюдений, то в 2021 году эти же авторы систематизировали клинические и патоморфологические особенности беременности в рубце уже в 645 аналогичных публикациях, то есть констатировали быстрый рост беременностей в рубце во всем мире [17]. По данным канадских исследователей [18], следует выделять два типа развивающейся беременности в рубце: 1) эндогенный тип, прогрессирующий в полость матки, – он может привести к рождению жизнеспособного ребенка, но с высоким риском плацентарного кровотечения; 2) экзогенный тип, с глубоким проникновением ворсин плаценты в сторону мочевого пузыря и брюшной полости, что чревато разрывом стенки матки. Несмотря на проведение систематических обзоров по ведению пациенток с беременностью в рубце, оптимальная тактика у таких пациенток еще не определена [19].

Расхождение или разрыв по рубцу

Частота расхождения рубца после обычного КС составляет от 0,7 до 4,7 на 1000 КС, чаще с реализацией во II триместре, нередко при бессимптомном течении. Китайские ученые [20] сообщили, что среди 128 женщин, перенесших КС, у 20 (15,6%) диагностирован разрыв матки в родах, что потребовало экстренной гистерэктомии. Предварительное УЗИ выявило у них минимальную толщину остаточного миометрия, в среднем $1,1 \pm 0,7$ мм. Похоже, что в последние годы число женщин с расхождением или «расползанием» рубцов после КС увеличивается. Так, по данным московских акушеров [21], осуществлен ретроспективный анализ 80 историй родов с «расползанием» рубцов в нижнем сегменте матки: после первого КС – 67,5%, после второго – 28,7%, после третьего – 3,8%. Срок гестации составил в среднем 38 недель, а при УЗИ выявлена «грыжа» нижнего сегмента начиная с 21-й недели (у 20% женщин). Авторы предпочли оперативное родоразрешение на сроке 38 недель. При патогистологическом анализе материала обнаружены истончение рубца до 1 мм, замещение миометрия соединительной тканью (78,4%), а также расслаивающие кровоизлияния в зоне рубца (41,3%), которые были расценены как крайняя степень его растяжения.

Врастание ворсин плаценты в рубец или атипичная плацентация

В 1960–1970-х годах патологоанатомы обосновали выделение вариантов по глубине врастания ворсин: placenta accreta, increta, percreta, но аномальная плацентация оставалась редким послеродовым осложнением.

Ситуация изменилась в начале XXI века настолько резко, что австралийский патолог T.Y. Kong в 2008 году опубликовал статью [22], где подчеркивалось, что атипичные плацентации стали всемирной «эпидемией» из-за нерегулируемого роста числа КС. Озабоченность мирового акушерского сообщества выразилось в уточнении критериев УЗИ и создании новой классификации PAS (placenta accreta spectrum). Группа патологоанатомов из разных стран [23] конкретизировала морфологические признаки PAS, диагностируемые только в случаях частичной резекции миометрия (миопластика) либо гистерэктомии, поскольку для патоморфологического диагноза необходима достаточно протяженная линия контакта ворсин со стенкой матки.

Первая степень по шкале PAS – приросшая плацента при безуспешной попытке ее ручного отделения. Морфология поперечных срезов стенки матки подтвердила ровную границу между ворсинами и пограничным слоем фибриноида при наличии сохранной, равномерной толщины миометрия. Эти находки соответствовали прежнему термину pl. accreta (рис. 2 А).

Вторая степень – глубокая инвазия при неравномерной, бухтообразной границе фибриноида (рис. 2 В) и проникновении ворсин в пределах нижней трети миометрия в целом истонченной общей стенки матки (pl. increta).

Третья степень подразделяется на варианты (pl. percreta): 3А – истончение стенки и проникновение ворсин через уменьшенный объем миометрия при сохранной серозной оболочке, 3В – полное поражение миометрия и инвазия ворсин через серозную оболочку в параметрий и, наконец, 3С, когда ворсины распространялись в мочевой пузырь, широкую связку, стенку влагалища, параметрий и любой другой тазовый орган. Некоторые акушеры выделяют стадию 3Д с более глубоким поражением соседних органов. Группа экспертов-патологоанатомов [23] объединила варианты 3В, 3С, 3Д в общий тип 3Е, аналогичный pl. percreta, подчеркивая необходимость гистопатологического подтверждения поражения соседних органов. После тщательного анализа предлагаемых степеней PAS совместно с отечественными акушерами [24] мы убедились, что глубина проникновения ворсин как единственный классификационный критерий помогает дифференцировать 1-ю и 2-ю степени PAS, но не работает при морфологической визуализации 3С, 3Д и 3Е степеней, так как кроме глубины инвазии ворсин у этих женщин включается другой патогенетический фактор – прогрессирующее механическое давление растущей плаценты и, опосредованно, объема околоплодных вод и головки плода на стенку матки. В сумме это способствует истончению ее нижнего сегмента, то есть по месту рубца (или рубцов) матки, растяжению мышечных пучков с полной их деградацией. В отдельных случаях подобной «грыжи» единственными устойчивыми структурами остаются тонкая полоска

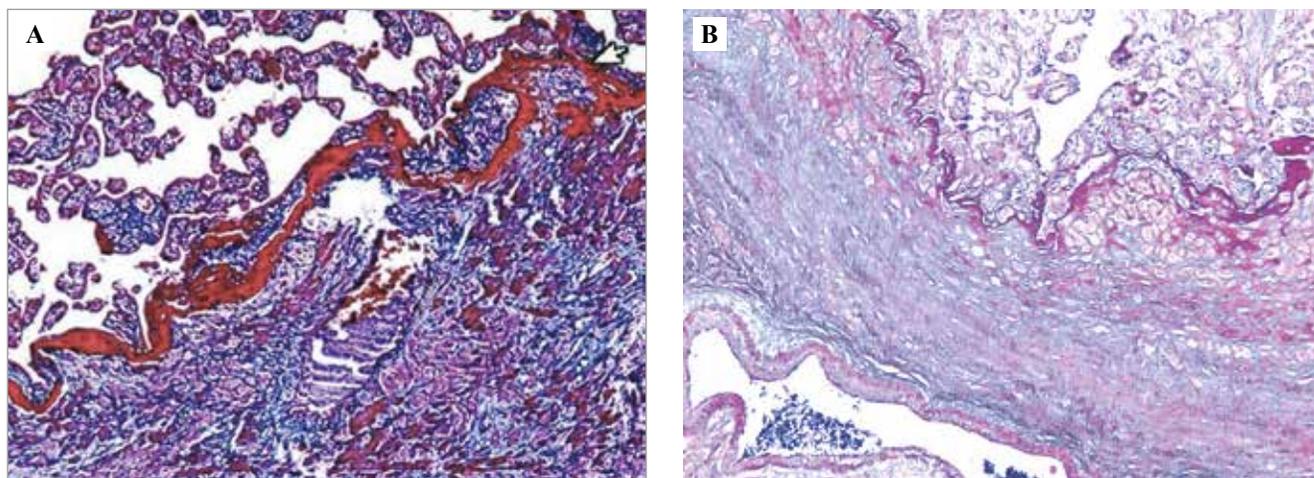


Рис. 2. Степень врастания ворсин в стенку матки (классификация PAS).

А – наличие ворсин возле пограничного слоя фибриноида, сохраненный миометрий (pl. accreta), В – ворсинки проникают в глубокие бухты эндометрия в сопровождении фибриноида, рубец в зоне миометрия. Окраска по Маллори. $\times 100$

Fig. 2. Degrees of villi ingrowth into the uterine wall (PAS classification).

A – the presence of placental villi near the boundary layer of fibrinoid, scar in the myometrium (pl. accreta), B – villi penetrate deep notches of the endometrium accompanied by fibrinoid, scar in the myometrial zone. Mallory staining. $\times 100$

рубцовой ткани и крупные сосуды в составе серозной оболочки матки. Предлагается выделить новый подтип PAS – «механическое выпячивание» нижнего сегмента матки, который более соответствует стадии 3А, то есть минимальному объему сохранившегося миометрия и проникновению ворсин почти до серозной оболочки. К тому же он требует особого подхода к оперативному родоразрешению. Наибольшие сомнения вызывает только УЗИ констатация либо визуальная картина на операции проникновения ворсин за пределы серозной оболочки (pl. percreta) с поражением параметрия, мочевого пузыря и шейки матки, но без морфологического подтверждения. Ясно, что представленная клиническая классификация PAS нуждается в уточнениях, особенно в оценке объема и распространения рубцовой ткани, и более четких морфологических критериях 3-й степени PAS.

Предлежание плаценты над внутренним зевом шейки (pl. previa)

С помощью УЗИ данный анатомический вариант расположения плаценты диагностируется в полном соответствии с числом КС: после первого – в 3% случаев, после второго – в 11%, после третьего – в 40%, после пятого – в 67% [25]. В морфологическом плане частичная или полная pl. previa представлена чередующимися участками прилегания и врастания ворсин в стенку матки (pl. increta), что описано отечественными [26–28] и зарубежными авторами [29, 30]. Следовательно, несмотря на отсутствие типичной pl. previa в классификации PAS, следует подчеркнуть явное морфологическое сходство данного анатомического варианта с 1-й и 2-й степенями PAS, что свидетельствует о наличии общих патогенетических механизмов их возникнове-

ния, в частности причинной связи с числом КС и присутствием рубцового замещения миометрия.

Патогенез рубца после первого кесарева сечения (собственные исследования)

Одной из составляющих причин ятрогенной патологии рубцов матки кроме влияния самой операции и отсутствия рационального лечения является недостаточность сведений о патогенезе неполного заживления рубца после первого КС, влияющего на последующие беременности. Процесс заживления рубца на матке существенно отличается от более изученной регенерации дефекта кожи. Рубец формируется в органе с периодической менструальной функцией, характеризующейся пролиферативной активностью клеток эндометрия с последующей полной его деструкцией, отторжением и быстрым восстановлением слизистой оболочки стенки матки (физиологическая регенерация). Что происходит в этих необычных условиях с формирующимся рубцом при сквозном дефекте стенки матки?

Наименее изучена начальная стадия сближения стенок матки, соединенных шовным материалом. Как образуются гипоехогенные ниши в стенке матки с потерей существенной части миометрия в ближайшем послеоперационном периоде? Первой попыткой объяснить типичные находки УЗИ стал обзор голландских авторов [31], в котором представлены четыре гипотезы.

- Влияние шеечного разреза в нижнем сегменте матки с захватом ткани шейки и многочисленных желез, их продолжающаяся секреция препятствует полноценному сопоставлению краев раны.
- Неполное закрытие дефекта стенки матки при одно- и двурядных швах. Многолетняя дискуссия

акушеров не привела к единому выводу о преимуществе того или иного варианта шва.

- Обусловленные влагалищными или лапароскопическими хирургическими манипуляциями спайки между рубцом матки и брюшной стенкой, затрудняющие заживление раны.
- Заболевания матери, ухудшающие состояние рубца, такие как преэклампсия, сахарный диабет 2-го типа, выраженный метаболический синдром.

Общие тенденции этого процесса видны только при УЗИ в ближайшем послеродовом периоде. Так, по данным голландских авторов [32], у 20 женщин предварительно в матке обнаружены гипозоногенные ниши глубиной около 2–3 мм. Через 2 месяца после первого КС толщина зоны рубца составила 11,9 мм, а показатель прилегающего миометрия был равен 15,0 мм. По истечении 12 месяцев эти показатели достоверно уменьшились, соответственно до 6,5 мм и 12,4 мм. В дальнейшем немецкие акушеры [33] уже на большей группе (329 пациенток) провели трансвагинальное УЗИ через 6 и 12 месяцев после КС. При первоначальном исследовании у 44,4% женщин диагностированы типичные ниши (isthmocoele) в стенках матки при наличии жалоб на боли в низу живота. Опросы женщин показали, что у 205 (62,35%) менструации восстановились лишь через 6 месяцев после КС, причем только 17,1% сообщили о наличии постменструальных выделений.

В эти ранние сроки патоморфологический анализ рубца невозможен, поэтому следует предположить, что в первые недели должны преобладать деструктивные процессы в виде местных нарушений гемостаза (кровоточивости, тромбозы маточноплацентарных сосудов), отек, некроз отдельных миоцитов вследствие гипоксии, а также инфильтрация воспалительными клетками. Они способствовали очищению зоны дефекта стенки матки. Необходима эпителизация внутренней поверхности матки наступила, вероятно, позднее (к 6 месяцам), когда пациентки отметили первые регулярные менструации [33]. Деструкция и отек области шва соответствовали его утолщению, рубец уплотнился только к 12 месяцам после КС [32].

Допустимые сопоставления с материалом при моделировании сквозного дефекта одного рога матки у крыс [34] свидетельствовали о том, что регенерация маточного дефекта начиналась с пролиферации эпителия эндометриальных желез с последующим восстановлением маточного эпителия к четвертым суткам эксперимента и находилась под контролем гормонального фона и фазы цикла, которые, несомненно, влияли на процесс восстановления целостности маточной стенки.

Вероятно, максимальная ширина дефекта мышечной стенки у женщин, регистрируемая при УЗИ в составе ниши, обуславливает трудности его эпителизации со стороны просвета матки. Об этом свидетельствуют результаты японских авторов [35], изучавших гистопатологию рубцов у небеременных женщин после

лапароскопической резекции места шва КС. Они констатировали отсутствие эндометриальных желез на внутренней поверхности матки и связали выявленные изменения с местным хроническим воспалением по обнаружению плазматических клеток (маркер CD138).

В некоторых публикациях по патоморфологии рубцов [10–12] сообщалось, что коллагенизация места дефекта начиналась с образования рыхлой соединительной ткани при недостаточной васкуляризации, что отличало ее от типичной грануляционной ткани при заживлении кожной раны. В дальнейшем формируется плотная фиброзная ткань, заполняющая места погибших миоцитов и концентрирующаяся вокруг сосудов в составе миометрия и серозной оболочки.

В единственной публикации, основанной на большом операционном материале от 82 китайских женщин [9], предпринята попытка экстраполировать патоморфологическую картину рубцов на последующую их динамику. Так, низкая плотность миометрия и максимальное количество апоптотических ядер в миоцитах характерны для операционного материала до трех лет после КС, когда рубец нижнего сегмента становится стабильным. Плотность коллагена I типа оставалась одинаковой на всех сроках после КС, но к девяти годам рубец становился зрелым. Ранее примерно такие же сроки трансформации рубца указывались на небольшом материале гистерэктомий [7].

Концепция непрерывного патогенеза рубца после первого кесарева сечения

В итоге мы предлагаем новую концепцию – ятрогенный рубец, возникший после первого КС, существенным образом влияет на дальнейшую репродуктивную функцию женщины, поскольку следующие аналогичные операции добавляют дополнительные объемы соединительной ткани в прежний рубец. Несмотря на то, что матка обладает уникальной регенерационной способностью эндометрия во время менструального цикла, рубцы образуются путем вторичного заживления (субституция), который представляет переход рыхлой соединительной ткани в более плотный фиброз. Таким образом, по нашему мнению, патогенез рубца после первого КС состоит из нескольких клинико-морфологических этапов.

Первый этап – частичное расхождение внутреннего слоя стенки матки и формирование дефекта эндо- и миометрия по месту КС. УЗИ фиксирует нишеобразный дефект нижнего сегмента матки. Данные характеристики соответствуют клинической картине синдрома рубца после кесарева сечения.

Второй этап – патоморфологическая констатация несостоятельности рубца в виде плотной рубцовой ткани, замещающей значительную часть погибшего миометрия. Ятрогенный рубец сопровождается частичной потерей функциональной способности матки. Новые беременности привносят свои патогенетические факторы в формирование рубца, приводя к ранним ослож-

нениям, в том числе беременности в рубце. По данным метаанализа 58 подобных случаев с патоморфологией операционного материала [16], показаны присутствие рубца и различная степень цитотрофобластической инвазии при дефекте децидуальной оболочки, то есть набор морфологических признаков атипичной плацентации. К такому же выводу пришли отечественные авторы [36] при анализе 12 гистерэктомий на сроке от 9 до 38 недель гестации. Если в I триместре диагностированы беременности в рубце, то во II и III триместрах случаи соответствовали аномальному прикреплению плаценты (pl. accreta/increta).

В отношении практического применения новой концепции единого патогенеза рубца важны следующие перспективные исследования:

- установить, связана ли извращенная регенерация рубца с нейроэндокринными или местными межклеточными взаимоотношениями, влиянием избыточной воспалительной реакции, особенно в первые 6 месяцев после КС;
- учитывая важность патоморфологической диагностики материала после первого КС, стандартизировать наиболее информативные морфометрические признаки и иммуногистохимические маркеры состоятельных и несостоятельных рубцов для использования в патологоанатомической практике.

Заключение

Предложенная концепция единого непрерывного патогенеза ятрогенного рубца на матке дает дополнительные возможности при патоморфологическом анализе несостоятельного рубца в межгравидарном периоде, а также лучшее представление о патогенезе более серьезных акушерских осложнений при последующих беременностях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Zhou X, Yang X, Chen H, Fang X, Wang X. Obstetrical outcomes after vaginal repair of caesarean scar diverticula in reproductive-aged women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):407. DOI: 10.1186/s12884-018-2015-7.
2. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015. WHO Statement on caesarean section rates. *Reprod Health Matters*. 2015;23(45):149–50. DOI: 10.1016/j.rhm.2015.07.007.
3. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник. Москва: Росстат, 2021. 171 с. Healthcare in Russia. 2021: Statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2021. 171 p. (In Russ.).
4. Логутова Л.С., Буянова С.Н., Гридчик А.Л., Шугинин И.О., Ахведиани К.Н., Мельников А.П. Вагинальные роды или кесарево сечение – осознанный выбор акушера. *Акушерство и гинекология*. 2020;7:135–142. DOI: 10.18565/aig.2020.7.135-142.
5. Logutova LS, Buyanova SN, Gridchik AL, Shuginin IO, Akhvediani KN, Melnikov AP. Vaginal delivery or cesarean section: an obstetrician's informed choice. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020;7:135–142 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.7.135-142.
6. Roberge S, Boutin A, Chaillet N, Moore L, Jastrow N, Demers S, Bujold E. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect. *Am J Perinatol*. 2012;29(6):465–71. DOI: 10.1055/s-0032-1304829.
7. Morris H. Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms? *Int J Gynecol Pathol*. 1995;14(1):16–20. DOI: 10.1097/00004347-199501000-00004.
8. Roeder HA, Cramer SF, Leppert PC. A look at uterine wound healing through a histopathological study of uterine scars. *Reprod Sci*. 2012;19(5):463–73. DOI: 10.1177/1933719111426603.
9. Доросевич А.Е., Густоварова А.Н., Иванян А.Н., Бехтерева И.А. Морфологические и иммуногистохимические особенности состояния рубца на матке после кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007;7(4):7–13. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9923505> (получено 08.02.2024).
10. Dorosevich AE, Gustovarova TA, Ivanyan AN, Bekhtereva IA. Morphological and immunohistochemical features of the state of an uterine scar after cesarean section. *Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2007;7(4):713 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9923505> (accessed 08.02.2024).
11. Wu C, Chen X, Mei Z, Zhou J, Wu L, Chiu WH et al. A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section. *J Perinat Med*. 2018;46(4):379–86. DOI: 10.1515/jpm-2016-0347.
12. Михалева Л.М., Галина Т.В., Маркарян Н.М., Люшина И.В., Комлева Р.А. Клинико-морфологические особенности рубцов на матке после операции кесарева сечения по методам Гусакова и Штарка. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2016;2(18):4–10. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29946222> (получено 08.02.2024).
13. Mikhaleva LM, Galina TV, Marcaryan NM, Lyushina IV, Komleva RA. Clinical and morphological aspects of uterine scars after cesarean section by Gusakov's and Stark's techniques. *Clinical and experimental morphology*. 2016;2(18):4–10 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29946222> (accessed 08.02.2024).
14. Перепелова Т.А., Газазян М.Г., Бежин А.И., Ишунина Т.А. Диагностика состояния нижнего сегмента матки после кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):61–65. DOI: 10.17116/rosakush201616561-65.
15. Perepelova TA, Gazazian MG, Bezhin AI, Ishunina TA. Diagnosis of the lower uterine segment after cesarean section. *Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):61–65 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616561-65.
16. Маркарян Н.М., Вандышева Р.А., Низяева Н.В., Гюева З.В., Михалев С.А., Хамошина М.Б. и др. Клинико-морфологическая оценка рубцов на матке после кесарева сечения у пациен-

- ток с гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями. Клиническая и экспериментальная морфология. 2023;12(1):34–45. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.34-45.
- Markaryan NM, Vandyshva RA, Nizyaeva NV, Gioeva ZV, Mikhalev SA, Khamoshina MB et al. Clinical and morphological assessment of uterine scars after caesarean section in patients with gynecological and extragenital diseases. Clinical and experimental morphology. 2023;12(1):34–45 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.34-45.
13. Wang CB, Chiu WW, Lee CY, Sun YL, Lin YH, Tseng CJ. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(1):85–9. DOI: 10.1002/uog.6405.
 14. Murji A, Sanders AP, Monteiro I, Haiderbhai S, Matelski J, Walsh C et al. Cesarean scar defects and abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2022;118(4):758–66. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.031.
 15. Rogov K.A., Tikhonova H.B., Boltovskaya M.H., Milovanov A.P. Морфологические аспекты нарушения репарации миометрия после кесарева сечения. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018;2(26):48–54. DOI: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-48-54.
Rogov KA, Tikhonova NB, Boltovskaya MN, Milovanov AP. Morphological aspects of the disturbances of the repair myometrial after caesarean section. Clinical and experimental morphology. 2018;2(26):48–54 (In Russ.). DOI: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-48-54.
 16. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, Palacios-Jaraquemada JM, Maymon R, Arslan AA et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(4):383–95. DOI: 10.1002/uog.13282.
 17. Timor-Tritsch IE. Cesarean scar pregnancy: a therapeutic dilemma. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021;57(1):32–3. DOI: 10.1002/uog.23549.
 18. Gonzalez N, Tulandi T. Cesarean scar pregnancy: a systematic review. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(5):731–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.02.020.
 19. Stupak A, Kondracka A, Fronczek A, Kwaśniewska A. Scar tissue after a cesarean section – the management of different complications in pregnant women. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(22):11998. DOI: 10.3390/ijerph182211998.
 20. Wang LL, Chen JY, Yang HX, Fan LX, Zhang XX, Jing BH et al. Correlation between uterine scar condition and uterine rupture for pregnancy women after previous cesarean section. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2019;54(6):375–80 (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.06.004.
 21. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Барыкина О.П., Скрябин Н.В., Нигматуллина Э.Р. Расположение рубца на матке после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2022;2:59–64. DOI:10.18565/aig.2022.2.59-64.
Kurtser MA, Breslav IYu, Barykina OP, Skryabin NV, Nigmatulina ER. Uterine scar dehiscence following caesarean section. Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2022;2:59–64 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.2.59-64.
 22. Khong TY. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. J Clin Pathol. 2008;61(12):1243–6. DOI: 10.1136/jcp.2008.055202.
 23. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, Katzman PJ, Jacques SM, Jauniaux E et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. Mod Pathol. 2020;33(12):2382–96. DOI: 10.1038/s41379-020-0569-1.
 24. Милованов А.П., Низяева Н.В., Фокина Т.В., Тихонова Н.Б., Куликов И.А., Шмаков Р.Г. Клинико-морфологическая характеристика спектра атипичной плацентации в матке. Архив патологии. 2023;85(2):13–20. DOI: 10.17116/patol20238502113.
Milovanov AP, Nizyaeva NV, Fokina TV, Tikhonova NB, Kulikov IA, Shmakov RG. Clinical and morphological characteristics of the atypical placentation spectrum in the uterus. Arkhiv Patologii = Russian Journal of Archive of Pathology. 2023; 85(2):13–20 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20238502113.
 25. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol. 2006;107(6):1226–32. DOI: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84.
 26. Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Панина О.Б., Андреев А.И., Барыкина О.П. и др. Вростание предлежащей плаценты (placenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление. Акушерство и гинекология. 2015;11:41–45. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24992381> (получено 08.02.2024).
Savelyeva GM, Kurtser MA, Breslav IYu, Panina OB, Andreev AI, Barykina OP et al. Invasion of placenta previa in patients with a uterine scar after cesarean section: clinical and morphological sections. Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2015;11:41–45 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24992381> (accessed 08.02.2024).
 27. Милованов А.П., Буштарев А.В., Фокина Т.В. Особенности цитотрофобластической инвазии при полном предлежании и вростании плаценты. Архив патологии. 2017;79(6):30–35. DOI: 10.17116/patol201779630-35.
Milovanov AP, Bushtarev AV, Fokina TV. Features of cytotrophoblast invasion in complete placenta previa and increta. Arkhiv Patologii = Archive of Pathology. 2017;79(6):30–35 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201779630-35.
 28. Милованов А.П., Аксененко В.А., Лукашевич А.А., Фокина Т.В., Степанова И.И., Тихонова Н.Б. Ведущая роль рубцов после кесарева сечения в патогенезе предлежания плаценты с ворсинками. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019;29(1):10–18. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18.
Milovanov AP, Akseenenko VA, Lukashevich AA, Fokina TV, Stepanova IN, Tikhonova NB. The leading role of scars after the caesarian section in the pathogenesis of placenta previa accreta. Clinical and experimental morphology. 2019;29(1):10–18 (In Russ.). DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18.
 29. Jauniaux E, Jurkovic D, Hussein AM, Burton GJ. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(3):384–91. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.02.038.
 30. Einerson BD, Kennedy A, Silver RM, Branch DW, Comstock J, Woodward PJ. Ultrasonography of the explanted uterus in placenta accreta spectrum: correlation with intraoperative

- findings and gross pathology. *Obstet Gynecol.* 2023;141(3):544–54. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005075.
31. *Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Mol BW, Huirne JA.* Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2695–702. DOI: 10.1093/humrep/dev240.
 32. *van der Voet LF, Jordans IPM, Brölmann HAM, Veersema S, Huirne JAF.* Changes in the uterine scar during the first year after a Caesarean section: a prospective longitudinal study. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(2):164–70. DOI: 10.1159/000478046.
 33. *Gozzi P, Hees KA, Berg C, David M, Wernecke KD, Hellmeyer L et al.* Frequency and associated symptoms of isthmoceles in women 6 months after caesarean section: a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;307(3):841–8. DOI: 10.1007/s00404-022-06822-8.
 34. *Tikhonova NB, Milovanov AP, Aleksankina VV, Fokina TV, Boltovskaya MN, Aleksankin AP et al.* Analysis of healing of rat uterine wall after full-thickness surgical incision. *Bull Exp Biol Med.* 2021;172(1):100–4. DOI: 10.1007/s10517-021-05340-y.
 35. *Higuchi A, Tsuji S, Nobuta Y, Nakamura A, Katsura D, Amano T et al.* Histopathological evaluation of cesarean scar defect in women with cesarean scar syndrome. *Reprod Med Biol.* 2021;21(1):e12431. DOI: 10.1002/rmb2.12431.
 36. *Баринова И.В., Кондриков Н.И., Волощук И.Н., Чечнева М.А., Щукина Н.А., Петрухин В.А.* Особенности патогенеза врастания плаценты в рубец после кесарева сечения. *Архив патологии.* 2018;80(2):18–23. DOI: 10.17116/patol201880218-23. *Barinova IV, Kondrikov NI, Voloshchuk IN, Chechneva MA, Shchukina NA, Petrukhin VA.* Features of the pathogenesis of the placenta growing in the scar after cesarean section. *Arkhiv Patologii = Russian Journal of Archive of Pathology.* 2018;80(2):18–23 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201880218-23.

Информация об авторах

Андрей Петрович Милованов – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Татьяна Васильевна Фокина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Наталья Борисовна Тихонова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Алина Алексеевна Ахметшина – лаборант-исследователь лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Andrey P. Milovanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Tatjana V. Fokina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Nataliia B. Tikhonova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>

Alina A. Akhmetshina – Laboratory Assistant, Reproductive Pathology Laboratory, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0009-0005-6366-6031>

IV научно-практическая конференция Межрегионального танаторадиологического общества «Танаторадиология для практики и науки»

IV Scientific and Practical Conference of the Interregional Thanatoradiological Society “Thanatoradiology for practice and science”

17–18 октября 2024 года в Москве на базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова в очном формате прошла IV научно-практическая конференция Межрегионального танаторадиологического общества (МТО) «Танаторадиология для практики и науки». В работе конференции приняли участие 246 специалистов, главным образом патологоанатомы, судебно-медицинские эксперты и рентгенологи из регионов Российской Федерации, Киргизской Республики (Бишкек) и Республики Казахстан (Павлодар), а также из стран дальнего зарубежья – Южно-Африканской Республики (Йоханнесбург) и Италии (Палермо).

С приветственным словом к участникам конференции обратился директор НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России академик РАН Г.Т. Сухих, отметивший особую важность деятельности судебно-медицинских экспертов и патологоанатомов в окончательной диагностике заболеваний и установлении причины смерти, насущную необходимость внедрения объективных и наглядных посмертных лучевых исследований, оптимизирующих проведение аутопсий и повышающих эффективность посмертной диагностики, а также служащих объективными источниками хранения цифровой информации.

Программу конференции составили пять заседаний. В первый день состоялись три заседания: «Практическое использование танаторадиологии в России и в мире» (председатели: член-корреспондент РАН Л.В. Кактурский, профессор И.Ю. Макаров, доктор медицинских наук В.А. Спиридонов), «Танаторадиология: научно-практический поиск для исследований различных категорий тел» (председатели:

доктор медицинских наук И.В. Барина, кандидат медицинских наук Н.К. Исмаилов, член-корреспондент РАН Л.В. Кактурский, доктор медицинских наук У.Н. Туманова) и «Необходимость, задачи и особенности организации рутинного использования посмертной лучевой диагностики» (председатели: кандидат медицинских наук Ю.В. Каменева, кандидат медицинских наук Н.В. Тарасова, кандидат медицинских наук Д.Н. Услонцев, профессор А.И. Щеголев).

На данных заседаниях были заслушаны доклады, посвященные анализу мирового опыта проведения посмертных лучевых исследований, в том числе при катастрофах и стихийных бедствиях, результатам практического использования посмертных КТ и МРТ для анализа тел погибших плодов, при диагностике прерванного утопления и сочетанной травмы тела, при эксгумациях погибших и раскрытии преступлений, связанных с незаконным оборотом наркотических средств. С большим вниманием был заслушан доклад старшего преподавателя судебной медицины Университета Витватерсранда (Йоханнесбург, ЮАР) Крейга Адама Кизи на тему «Цифровая рентгенография (LODOX) и идентификация трупов в отделе посмертной идентификации в Йоханнесбурге, Южная Африка». Традиционно больше всего вопросов было задано Д.М. Мустафиной-Бредихиной после ее доклада «Утилизация органов, тканей и плодов: правовые основы в России и в мире».

Кроме того, были заслушаны доклады представителей ООО «БиоЛайн» (М.В. Ковбаско – «Современные методы подхода к предотвращению артефактов в гистологии»), ООО «БиоВитрум» (С.Ю. Пупыкин – «БиоВитрум – российский производитель полного





цикла: от широкой линейки расходных материалов до собственных разработок для цифрового контура в патоморфологии») и ООО «Стормовь» (М.Д. Куненков – «Проверенные технологии для преаналитического этапа в гистологии»).

Во второй день конференции состоялись два заседания: «Частные вопросы использования возможностей танаториологии: реализация и перспективы» (председатели: кандидат медицинских наук С.Э. Дуброва, доктор медицинских наук У.Н. Туманов, профессор А.И. Щеголев), на котором, в частности, был представлен доклад профессора Джузеппе Ло Ре (Университет Палермо, Италия) «Идентификация в случаях катастроф с многочисленными жертвами». Завершило конференцию собрание правления и членов МТО, на котором был заслушан отчет президента МТО А.И. Щеголева о работе Межрегионального танаториологического общества за 2023–2024 годы.

В рамках конференции обсуждались вопросы использования посмертной лучевой диагностики в разных регионах России, а также правовых особенностей и возможностей использования танаториологии на

территории Российской Федерации, были обозначены задачи посмертной лучевой диагностики, научного обоснования их применения для целей судебно-медицинской экспертизы и патологической анатомии, заслушаны сообщения отечественных специалистов об успехах и перспективах использования методов лучевой диагностики в области посмертных исследований, обозначены возможности использования танаториологии в вопросах идентификации личности, антропологии и других сферах.

Конференция была аккредитована в рамках непрерывного медицинского образования с начислением девяти зачетных единиц для каждого участника. По материалам конференции традиционно издан сборник статей, где каждая статья размещена в базах РИНЦ и E-library с присвоением индивидуального индекса DOI. Печатный вариант сборника получили участники конференции, а электронный вариант был размещен на сайте Межрегионального танаториологического общества ([www:thanatoradiology.ru](http://www.thanatoradiology.ru)) и сайте Российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

*А.И. Щеголев,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-м патологоанатомическим
отделением НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова,
президент Межрегионального
танаториологического общества,*

*У.Н. Туманова,
доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник 2-го патологоанатомического отделения
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, вице-президент
Межрегионального танаториологического
общества*