

**ПРОБЛЕМЫ
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ
СОВРЕМЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ
И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Сборник научных статей
II съезда патологоанатомов Республики Беларусь
(Гомель, 26–27 мая 2011 года)**

Гомель 2011

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**ПРОБЛЕМЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ
И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Сборник научных статей
II съезда патологоанатомов Республики Беларусь
(Гомель, 26–27 мая 2011 года)**

В научных статьях II съезда патологоанатомов Республики Беларусь включены статьи, посвященные проблемам патоморфологической диагностики современных инфекций и других патологических состояний. Проведение II съезда — 26–27 мая 2011 года.

Редакционная коллегия: А. Н. Лызиков, А. В. Рожко, М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый, Ю. И. Рогов, И. А. Карпов, А. М. Неровня, Э. А. Надыров, Л. А. Мартемьянова, Т. А. Бич

Основное количество умерших пришлось на первые 6 месяцев жизни (19 из 28). Нужно отметить, что из 19 умерших у 8 были верифицированные врожденные пороки развития как фоновая патология. Из общего числа умерших детей у 10 была основной причиной смерти острая кишечная инфекция (9 — сальмонеллез). Все случаи смерти пришлось на возраст до 9 месяцев и были вызваны *Salm. typhimurium* с поливалентной устойчивостью к антибиотикам. Развитие болезни у этих детей характеризовалось крайней степенью интоксикациями с явлениями генерализации инфекции. Все дети поступили из других детских стационаров, где лечились от соматической патологии. Ни в одном случае не было внутрисемейного заражения, что дает основания признать их как случаи внутрибольничного заражения.

Неблагоприятные исходы при менингококковой инфекции (9) были обусловлены фульминантным течением болезни и в основном (7) у детей старше 3 месяцев жизни. Только у 2 умерших менингококковая инфекция была у детей 2 месяцев жизни. Заболевание у умерших протекало в виде менингококцемии с развитием (5) сочетания ее с менингоэнцефалитом.

Три случая сепсиса (2 у детей первых трех месяцев) протекали торпидно с крайней неэффективностью лечения и, учитывая возраст, могли быть обусловлены пролонгированием имевшей место внутриутробной инфекции. Во втором полугодии умер ребенок от гнойного менингоэнцефалита неустановленной этиологии, при котором очаг не удалось установить.

Два случая смерти было при острой респираторной инфекции. В одном случае при врожденных пороках развития, во втором — тяжелой абсцедирующей пневмонии. Один случай смерти наблюдался при генерализованной герпетической инфекции. Особо нужно отметить случай смерти при кори, осложненный развитием панмиелофтиза. Нами зарегистрирован случай смерти при черепно-мозговой травме. Последний случай ввиду кратковременности пребывания в стационаре (1,5 часа) верифицировали судебно-медицинской экспертизой.

Расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов не было.

Таким образом, нужно признать, что в основном верифицирование инфекционной патологии у детей первого года жизни не вызывают затруднений, даже в случаях крайне тяжелых форм болезни. Высокий процент врожденных пороков и основная часть умерших в первом полугодии косвенно подтверждает развитие тяжелых иммунодефицитов, как следствие внутриутробного инфицирования. Сложной в оказании помощи остается менингококковая инфекция. Тяжесть сальмонеллеза обусловлена течением его по варианту нозопаразитизма. Мониторинг лечения больных первого года жизни и анализ летальности в этой группе отражает состояние проблем, решение которых позволит улучшить демографическую ситуацию в целом.

УДК 618.11-006.6-091.8

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Шульга А. В., Андреева О. В., Усов В. В.

Учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет»

Учреждение здравоохранения

«Гродненское областное патологоанатомическое бюро»

г. Гродно, Республика Беларусь

5388

Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 200 тыс. новых случаев рака яичников (РЯ) и более 100 тыс. женщин умирают от опухолей данной локализации [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, во многих странах отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости злокачественными опухолями яичников и «омоложению» контингента больных [2]. Несмотря на определенные успехи в диагностике овариальных карцином, большинство случаев распознается на поздних стадиях болезни, когда отдаленные резуль-

таты лечения малоутешительны, а 5-летняя выживаемость у таких больных даже при доступности и высоком уровне медицинской помощи составляет не более 40 % [3].

Наиболее актуальным разделом исследования РЯ, как и многих других новообразований, с нашей точки зрения, является определение его прогностических критериев. Сложность проблемы связана как со структурными особенностями яичника, так и с разнообразием форм овариальной карциномы, что требует поиска комплекса дополнительных критериев, которые, с одной стороны, затрагивают теоретические аспекты развития опухолевого процесса, а с другой — имеют практическое значение при выработке тактики лечения и определении индивидуального прогноза.

Цель

Определить значение некоторых иммуногистохимических маркеров (адгезивных молекул, p53 и c-erbB-2 онкопротеинов, рецепторов к прогестерону (РП), рецепторов к эстрогенам (РЭ) и белков, принимающих участие в клеточном цикле) при оценке биологического потенциала рака яичников.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на архивном гистологическом материале 69 больных, оперированных по поводу РЯ в период с 1999 по 2002 г. Критерием отбора послужили максимально приближенные стандартные схемы оперативного и адьювантного лечения. Наиболее частым гистологическим типом РЯ был серозный (49), в 8 наблюдениях выявлена эндометриоидная аденокарцинома, в 7 случаях — светлоклеточный рак, а в 5 — муцинозный вариант новообразования. При этом в 14 наблюдениях степень дифференцировки рака была отнесена к G1, в 35 — к G2, а в 20 — к G3. Первая стадия, согласно классификации FIGO, была установлена у 15 женщин, вторая — у 12, а генерализация процесса наблюдалась в 42 случаях (третья стадия — 37, четвертая — 5). Анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону проводился согласно классификации ВОЗ (2003).

ИГХ исследование проводили на серийных парафиновых срезах с использованием антител (Ат) фирмы DakoCytomation. Оценка экспрессии молекул клеточной адгезии (Е-кадгерина, β -катенина) проводилась по методике, предложенной С. Gamallo с соавторами [4]. Заключение о наличии ядерной и (или) цитоплазматической гиперэкспрессии циклинов B1, D1 и мутантного типа p53 (mt p53) делалось в случае окрашивания более чем 10 % опухолевых клеток. Подсчет мембранной экспрессии c-erbB-2 проводили согласно балльной системе HerceptestTM. Анализ экспрессии РП и РЭ проводился с помощью метода, предложенного W. Remelle с соавторами [5].

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica» 6.0. Для анализа использовались непараметрические методы: сравнение двух независимых выборок — Укритерий Манна-Уитни, сравнение трех и более независимых выборок — Н-критерий Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь между показателями проводилась методом непараметрического корреляционного анализа с определением коэффициента Спирмена (r_s). Для оценки выживаемости применялась регрессионная модель Каплана-Мейера. Критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлена значительная морфологическая гетерогенность РЯ, касающаяся гистологических вариантов, степени дифференцировки, стромально-паренхиматозных взаимоотношений, выраженности некрозов, кровоизлияний, лимфоплазмочитарной инфильтрации, морфометрических параметров ядер. Оценка прогностического значения морфологических параметров показала, что практическое их применение ограничено определенным гистологическим вариантом, клинической стадией и другими признаками овариальных карцином. В частности, при I–II клинических стадиях наибольший процент больных, проживших более 5-ти лет, был в группе с эндометриоидным и муцинозным вариантами РЯ, а наименьший — при светлоклеточном гистологическом строении новообразований ($\chi^2 = 11,8$, $p = 0,008$). При I–II клинических стадиях серозного РЯ низкая степень дифференцировки,

меньшая площадь стромы в первичной опухоли сопровождалась снижением 5-летней выживаемостью больных ($\chi^2 = 7,1$, $p = 0,029$, $Z = -2,0$, $p = 0,045$, соответственно). В эндометриодных опухолях большая площадь некрозов была ассоциирована с ростом их метастатического потенциала ($H = 3,9$, $p = 0,049$).

Данные ИГХ исследования показали, что в опухолевых клетках серозного гистологического варианта низкой степени дифференцировки распространенность и интенсивность экспрессии E-кадгерина статистически значимо ниже, чем в высокодифференцированных опухолях ($H = 10,3$, $p = 0,006$; $H = 6,3$, $p = 0,043$, соответственно). У пациентов с серозным РЯ при наличии регионарных и отдаленных метастазов определялась более низкая экспрессия E-кадгерина и β -катенина ($U = 2,0$, $p = 0,0004$; $U = 44,0$, $p = 0,029$, соответственно), чем при их отсутствии. Общая и безрецидивная выживаемость была достоверно связана с суммарной экспрессией E-кадгерина в первичной серозной опухоли ($Z = -3,4$, $p = 0,0006$; $Z = -3,5$, $p = 0,0005$, соответственно): низкой выживаемости сопутствовало угнетение экспрессии. Наличие β -катенина в ядрах клеток опухолей эндометриодного гистологического строения, свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе заболевания.

При III–IV клинических стадиях серозного РЯ выявлены более высокие значения экспрессии циклина D1, чем при I–II ($U = 113,5$, $p = 0,012$). Наличие ядерной гиперэкспрессии циклина D1 в клетках сопряжено с низкой общей выживаемостью ($Z = 2,3$, $p = 0,023$). Уровень экспрессии циклина B1 в высокодифференцированных серозных опухолях III–IV клинических стадий был достоверно выше, чем в низкодифференцированных ($H = 5,8$, $p = 0,049$).

Повышение уровня экспрессии mt p53 существенно чаще обнаруживалось при наличии метастазов карциномы ($U=49,5$, $p=0,046$) и сочеталось со снижением общей выживаемости у больных серозным РЯ ($Z=2,2$, $p=0,027$).

Гиперэкспрессия *cebB-2* при серозном варианте РЯ сопровождалась снижением как общей, так и безрецидивной выживаемости ($Z = 2,2$, $p = 0,026$; $Z = 2,2$, $p = 0,029$, соответственно). При эндометриодном и светлоклеточном гистологических типах новообразования данный маркер не имел прогностической ценности.

Отсутствие или низкий уровень экспрессии РП в опухоли при серозном РЯ были характерны для больных с низкой общей и безрецидивной выживаемостью ($Z = -2,49$, $p = 0,013$; $Z = -2,66$, $p = 0,008$, соответственно).

Заключение

Для опухолей с высоким метастатическим потенциалом характерны снижение экспрессии E-кадгерина, β -катенина, гиперэкспрессия мутантного типа p53. Наличие в клетках серозной карциномы пониженного уровня экспрессии E-кадгерина, гиперэкспрессии p53, c-*erbB-2* онкопротенинов, ядерной гиперэкспрессии циклина D1, низкий уровень экспрессии рецепторов к прогестерону выявляются при неблагоприятном клиническом прогнозе рака яичников.

Иммуногистохимические маркеры, отражающие характер клеточной адгезии, особенности экспрессии гормональных рецепторов и белков, регулирующих клеточный цикл, целесообразно включать в обязательную расширенную иммуногистохимическую панель исследования овариальных карцином.

Особенности экспрессии изученных маркеров могут использоваться для прогнозирования течения рака яичников различного гистологического строения и степени дифференцировки.

Литература

1. *Cancer statistics / A. Jemal [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2009. — Vol. 59. — P. 225–249.*
2. Антонеева, И. И. Анализ срока жизни больных раком яичников в Ульяновской области, 1999–2005 гг. // И. И. Антонеева // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53, № 4. — С. 393–395.
3. *Ovarian cancer survival population differences: a «high resolution study» comparing Philippine residents, and Filipino-Americans and Caucasians living in the US / M. T. Redaniel [et al.] // BMC Cancer. — 2009. — Vol. 9, № 1. — P. 340.*
4. *Beta-catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas: relationship with beta-catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome / C. Gamallo [et al.] // Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 155, № 5. — P. 527–536.*
5. Remmele, W. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue / W. Remmele, H. E. Stegner // Pathologie. — 1987. — Vol. 8, № 3. — P. 138–140.