

ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОГЕНЕЗА, КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

И.А. Казанцева, Л.Е. Гуревич, Г.А. Полякова

Основным направлением научных исследований патологоанатомического отделения МОНИКИ в последнее десятилетие является изучение закономерностей морфогенеза, критериев дифференциальной диагностики и прогнозирования опухолевых заболеваний эндокринных желез.

Выбор этого направления не случаен. Хорошо известно, какие трудности возникают перед морфологом при решении вопросов уточненной диагностики новообразований из эндокринных и нейроэндокринных клеток. Это и определение гистогенетической принадлежности опухоли, и суждение о степени ее дифференцированности и функциональной активности, и выявление информативных признаков злокачественного потенциала, которые не могут основываться только на гистоморфологических параметрах.

В настоящей статье представлены результаты исследований, посвященных иммунофенотипированию нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ПЖ), опухолей коры надпочечников и щитовидной железы, а также выявлению некоторых молекулярных маркеров, позволяющих судить об инвазивно-метастатическом потенциале новообразования.

Иммунофенотипическая характеристика и критерии злокачественности нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы. Иммуногистохимически верифицированы 147 нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ) у 127 пациентов, оперированных с 1991 по 2003 год в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ (рук. — чл.-кор. РАМН, проф. А.П. Калинин), 1-й хирургии ФХК им. Н.Н. Бурденко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (зав. отд. — д.м.н. А.В. Егоров), отделении абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН (зав. отд. — чл.-кор. РАМН В.А. Кубышкин). У 12 пациентов (9,4%) опухоли были множественными, у 16 (12,6%) — НЭОПЖ были проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии I типа (МЭН-1). Нейроэндокринную дифференцировку опухолей определяли на основании наличия характерных гистологических структур и положительной иммуногистохимической (ИГХ) реакции к маркерам нейроэндокринной дифференцировки — синаптофизину (СИН), хромогранину А (ХрА), нейроспецифической энolahе (NSE), а также маркерам молекул нейрорадгезии — CD56. Из 147 опухолей 89 оказались инсулиномами (60,5%), 14 — гастриномами (9,5%), 9 — глюкагономами (6,1%), 20 — нефункционирующими НЭО (13,6%), 4 — эндокринными карциномами высокой степени злокачественности (2,7%) и 1 — випомой (0,7%). В клетках 8 опухолей (5,4%) была выявлена коэкспрессия нескольких гормонов: инсулина и соматостатина, инсулина и гастринина, а также соматостатина, кальцитонина и инсулина (5, 2 и 1 случай соответственно). Одна из опухолей оказалась смешанной экзо-эндокринной. У 22 пациентов из 127 (17,3%) на момент операции опухоли были злокачественными и дали метастазы в регионарные лимфатические узлы, печень или другие органы (5 низкодиф-

ференцированных карцином, 3 гастриномы, 3 инсулиномы, 1 випома и 9 нефункционирующих опухолей). При гистологическом исследовании в 38 наблюдениях (13 из которых с метастазами), выявлена микроинвазия кровеносных и лимфатических сосудов и в 6 — нейроинвазия: в 6 из 14 гастрином, 15 из 89 инсулином, 3 из 20 нефункционирующих и 7 из 8 опухолей с ко-экспрессией в клетках нескольких гормонов. В 21 опухоли (14,3%) отмечена тесная ассоциация эндокринного и протокового компонентов, что обычно сочеталось с наличием обильной фиброзной стромы, содержащей коллаген IV типа.

ИГХ-исследование гастрином ПЖ и желудочно-кишечного тракта позволило нам впервые установить, что эти новообразования обладают иммунофенотипическими особенностями, которые отличают их от всех других НЭО ПЖ. Для иммунофенотипа клеток гастрином характерно сочетание признаков протоково-эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировки: экспрессия цитокератинов 19 и 20, карциноэмбрионального (КЭА) и эпителиально-мембранного (ЕМА) антигенов, синаптофизина (СИН), хромогранина А (ХрА), NSE, CD56, а также хорионического гонадотропина (hCG) и гастринина. Нам также удалось показать, что, в отличие от протоковых аденокарцином ПЖ, клетки которых всегда экспрессируют цитокератины 7, 19, реже 20 и hCG, для клеток гастрином вообще не свойственна экспрессия цитокератина 7. Следовательно, гастриномы являются самостоятельной группой опухолей, которые сочетают признаки нейроэндокринной и протоковой дифференцировки и, по сути, являются экзо-эндокринными опухолями. Учитывая более злокачественный потенциал гастрином ПЖ, по сравнению с другими НЭОПЖ, их своевременная верификация будет способствовать оптимизации лечения пациентов с подобной патологией.

Нефункционирующие нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы представляют диагностически самую сложную группу НЭОПЖ, поскольку обычно не имеют специфического синдрома гормональной гиперфункции. К нефункционирующим опухолям относится большинство пипом, А- и Д-клеточных опухолей, а также опухолей, продуцирующих эктопические для ПЖ гормоны или гормоны и пептиды, которые существующими методами определить не удастся. В клетках большинства подобных опухолей удастся при помощи ИГХ-исследования выявить секрецию того или иного гормона, но в плазме крови его уровень находится в пределах нормы или повышен незначительно, поэтому клинически опухоли являются «нефункционирующими», хотя правильнее называть их функционирующими несиндромальными опухолями. Нефункционирующие опухоли небольшие (макроаденомы размером 0,1-1 см), образованные высокогранулированными или умеренно гранулированными А или РР-клетками, чаще всего являются случайными находками. Более крупные опухоли в момент операции часто являются злокачественными и проявляются симптомами объемного образования или метастазами. Размеры «немых» опухолей обычно превышают размеры гиперфункциональных нейроэндокринных новообразований, поскольку они растут долго, не вызывая характерных симптомов. Большинство нефункционирующих опухолей локализованы в головке ПЖ.

Тип нефункционирующей опухоли определяли по реакции с антителами к гормонам — инсулину, глюкагону, соматостатину, панкреатическому полипептиду (РР), гастрину, серотонину, АКТГ. При использовании ИГХ и электронно-микроскопического методов в клетках большинства опухолей в небольшом количестве выявлялись эндокринные гранулы разных типов.

В 7(29,2%) случаях опухоли были злокачественными и дали метастазы в лимфатические узлы (парапанкреатические — 3, в паратрахеальный — 1), печень или другие органы. Группу опухолей с неопределенным потенциалом малигнизации (10, или 41,7%) составили не-В-клеточные опухоли размером более 2 см, а также опухоли с неабсолютными гистологическими признаками озлокачествления, такими, как локальная инвазия паренхимы железы, мелких кровеносных сосудов и нервов. Таким образом, группа доброкачественных опухолей составила около трети всех выявленных нефункционирующих опухолей, что существенно меньше, чем для аналогичных гиперфункциональных новообразований.

Исследование экспрессии металлопротеиназ ММР-2 и ММР-9 клетками нейроэндокринных и экзокринных новообразований поджелудочной железы. Фундаментальные данные, полученные при изучении молекулярных основ канцерогенеза, значительно расширили наши представления о механизмах инвазивного роста и метастазирования опухолей, включающих активацию пролиферации, нарушение межклеточной адгезии и появление клеток, способных разрушать экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ). Метастатический потенциал опухоли определяется рядом последовательных генных мутаций, ответственных за выработку факторов, обладающих протеолитической активностью, способностью их к индукции ангиогенеза, ингибированию апоптоза и ослабление клеточной адгезии.

Для эпителиальных тканей адгезивными молекулами являются Е-кадхерины, а для нейроэндокринных тканей еще и молекулы нейроадгезии CD56. Важная роль в определении инвазивных свойств эпителиальных опухолей принадлежит адгезивным свойствам гликопротеинов семейства CD44, а также различным факторам роста (VEGF, TGF-бета и некоторые другие). При инвазии опухоли происходит взаимодействие опухолевых клеток с компонентами ЕСМ. Способность разрушать протеины ЕСМ посредством выработки соответствующих протеолитических энзимов является отличительным свойством клеток злокачественных опухолей. Важную роль в разрушении протеинов ЕСМ играют члены семейства матриксных металлопротеиназ (ММР).

Опухолевые клетки, в которых произошли множественные мутации, по своим иммунофенотипическим характеристикам отличаются от клеток нормальных, неизмененных тканей. Использование спектра специфических антител для иммунофенотипирования новообразований по аномальной локализации иммунореактивности и изменению интенсивности экспрессии соответствующих маркеров в клетке позволяет судить о степени злокачественности новообразований и выработке адекватных прогностических критериев. С этой целью целесообразно выявлять характер экспрессии адгезивных молекул в опухолевых клетках, а также ингибиторов и факторов роста, матриксных металлопротеиназ и других компонентов, которые определяют биологический потенциал новообразований.

Матриксные металлопротеиназы (ММР) являются членами семейства цинк-содержащих экстрацеллюлярных эндопротеаз, которые обладают способностью разрушать протеины экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ), такие, как коллагены, протеогликаны, эластин, ламинин, фибронектин и другие. В настоящее время известно 20 членов этого семейства. Для многих типов опухолей человека показано наличие корреляции между сверхэкспрессией ММР-2 и ММР-9 и увеличением степени злокачественности опухоли. Показано, что более агрессивный иммунофенотип аденокарцином ПЖ ассоциируется со сверхэкспрессией ММР-2 и снижением экспрессии ингибитора металлопротеиназ TIMP-1. Почти ничего не известно об экспрессии ММР-2 и ММР-9 в нейроэндокринных новообразованиях ПЖ.

Проведено гистологическое исследование и ИГХ-верификация 77 новообразований ПЖ: 31 аденокарциномы (АК), 5 муцинозно-кистозных опухолей (МКО), 5 солидно-псевдопапиллярных (СППО), 36 нейроэндокринных опухолей (НЭО), в том числе 15 инсулином, 3 глюкагоном, 8 гастрином, 7 нефункционирующих опухолей и 3 эндокринных карцином высокой степени злокачественности без гиперфункционального синдрома. Экспрессия ММР-2 и ММР-9 изучалась полуколичественным методом в участках: ткани ПЖ на границе с опухолью, в клетках опухоли в зонах роста и (или) инвазии и в центре опухоли, а также в стромальном экстрацеллюлярном (ЕСМ) компоненте опухоли.

Клетки подавляющего большинства аденокарцином ПЖ – интенсивно (2-3 балла) экспрессируют ММР-2 (см. табл.). При этом, в высокодифференцированных аденокарциномах, которые сформированы крупными протокоподобными структурами, расположенными в плотной фиброзной строме, экспрессия ММР-2 ограничена небольшими очагами клеток в зоне роста и инвазии опухоли. Напротив, для ЕСМ (стромы) таких опухолей характерна интенсивная экспрессия ММР-2 (рис. 1).

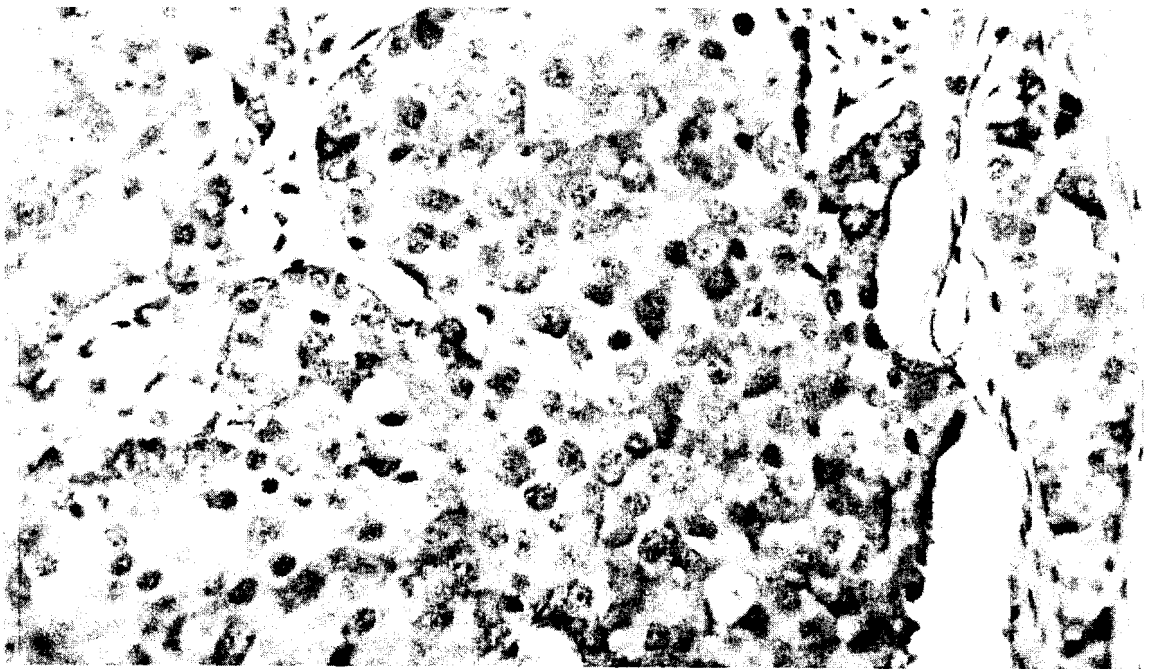


Рис. 1. Гастроиннома поджелудочной железы. Клетки опухоли дают положительную реакцию с антителами к хромоганину А. Ув. 250.

Для умеренно дифференцированных аденокарцином характерны протокоподобные и тубулярные структуры средних и мелких размеров.

Экспрессия ММР-2 в клетках таких опухолей более интенсивна и выявляется в различных участках опухоли, при этом в компонентах ЕСМ экспрессия этого маркера заметно уменьшается (рис. 2). В низкодифференцированных аденокарциномах с диффузным солидным, микротубулярным и альвеолярным типами роста практически для всех клеток опухоли характерна интенсивная иммунореактивность к ММР-2 и отсутствие экспрессии этой протеиназы в ЕСМ (рис.3). Для СППО ПЖ – опухолей низкой степени злокачественности – экспрессия ММР-2 не характерна, в МКО ПЖ выявляется редко и только в менее дифференцированных участках. В строме этих опухолей ММР-2 выявляется в редких фибриллярных структурах и стенках сосудов. Из 36 НЭО только в 5 (3 гастриномах и 1 инсулиноме низкой степени злокачественности и 1 опухоли высокой степени злокачественности, все с метастазами в лимфатические узлы или печень) наблюдалась очаговая экспрессия ММР-2. Остальные НЭО – большинство инсулином, глюкагономы, нефункционирующие опухоли, а также часть гастрином – были негативны к ММР-2. В строме большинства НЭО экспрессия этой протеиназы наблюдалась только в стенках сосудов и фиброзной псевдокапсуле. Напротив, в стромальном компоненте большинства гастрином и отдельных НЭО опухолей наблюдалась интенсивная экспрессия ММР-2, что сочетается с преобладанием в их строме коллагена IV типа.

В 54,8% аденокарцином, хотя и отмечена экспрессия ММР-9, но обычно это было слабое очагово-диффузное цитоплазматическое окрашивание, интенсивностью 1, реже – 2 балла (табл.2). В низкодифференцированных аденокарциномах почти все опухолевые клетки были иммунореактивны к ММР-9, а интенсивность окрашивания варьировала в пределах 2-3 баллов. В строме опухолей этот маркер экспрессировали клетки лимфоидного инфильтрата, нервные элементы, а также часть фибриллярных структур ЕСМ. В относительно доброкачественных СППО ПЖ цитоплазма клеток всех опухолей была ММР-9-позитивной (в 4 из 5-ти опухолей с интенсивностью 2, в 1 – 1 балл), а в МКО – в 3 из 5 опухолей. В целом, в большинстве НЭО выявляется слабая (1-2 балла) цитоплазматическая экспрессия ММР-9, которая особенно характерна для гастрином и инсулином, в меньшей степени – для нефункционирующих опухолей.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия ММР-2 является важным прогностическим маркером инвазивного потенциала новообразований ПЖ. Экспрессия этого маркера в НЭО, прогностического критерия, характеризующего более злокачественный иммунофенотип опухоли. Слабая экспрессия только одной ММР-9, напротив, характерна для более доброкачественного фенотипа опухолевых клеток (НЭО, СППО, МКО), а коэкспрессия ММР-2 и ММР-9 является неблагоприятным прогностическим признаком.

Металлопротеиназа ММР-2 является хорошим прогностическим маркером злокачественного потенциала новообразований ПЖ. Выявление ММР-2 и ММР-9 при иммунофенотипировании новообразований ПЖ позволяет проводить более точный дифференциальный диагноз и уточнять характер опухолевого процесса.

Экспрессия металлопротеиназ ММР-2 и ММР-9 в опухолях ПЖ

Тип опухоли	Ко- л- во	Экспрессия ММР-2 (в баллах)				%	по/ок.	Экспрессия ММР-9 (в баллах)			%	по/ок.
		0	1	2	3			0	1-2	3		
Аденокарциномы	31	2	6	6	13	93,5	29/31	14	16	2	54,8	18/31
МКО	5	5	0	0	0	0	0/5	2	2	1	60	3/5
СППО	5	5	0	0	0	0	0/5	0	5	0	100	5/5
<i>НЭО</i> , в том числе:	36					13,9	5/36				64	20/36
<i>инсулиномы</i>	15	14	1	0	0	6,7	1/15	6	9	0	60	9/15
<i>глюкагономы</i>	3	3	0	0	0	0	0/3	2	1	0	33,3	1/3
<i>гастриномы</i>	8	5	3	0	0	37,5	3/8	1	7	0	87,5	7/8
<i>нефункциональные</i>	7	1	0	0	0	14,3	1/7	4	3	0	42,9	3/7
<i>эндокринные карциномы</i>	3	2	1	0	0	33,3	1/3	2	1	0	33,3	1/3

Примечание: по/ок – отношение позитивных к маркеру опухолей к общему числу наблюдений

Патоморфологическая, ультраструктурная и иммунофенотипическая характеристика аденокортикальных опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой. Эндокриноциты коры и мозгового вещества надпочечников имеют различное происхождение. Кора развивается из мезодермы, её паренхиматозные клетки происходят из целомического мезотелия, мозговое вещество является производным нейроэктодермы, его клетки мигрируют из нервного гребня в центральную часть железы. На уровне субмикроскопической организации основным отличием клеток мозгового вещества от клеток коры являются характерные секреторные гранулы катехоламинов. Соответственно для иммунофенотипа кортикальных клеток характерна экспрессия кератина и виментина, а клеток медуллы – маркёров нейроэндокринной и нервной дифференцировки: нейронспецифической энолазы (NSE), синаптофизина (СИН), хромогранина А (ХрА), протеина S-100. Эти иммунофенотипические различия сохраняются и в клетках опухолей надпочечников, свидетельствуя об их кортикальной или медуллярной природе. Поэтому иммуногистохимические (ИГХ) реакции и электронная микроскопия широко используются для верификации кортикальных и медуллярных опухолей.

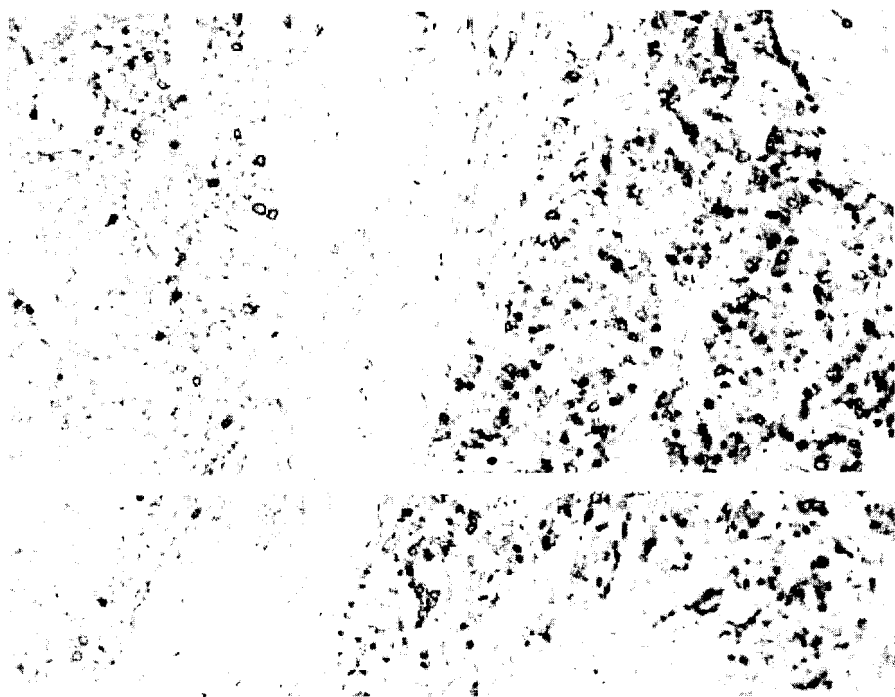


Рис. 2. Гастронома поджелудочной железы. Клетки опухоли дают положительную реакцию с антителами к цитокератину 20. Ув. 125.

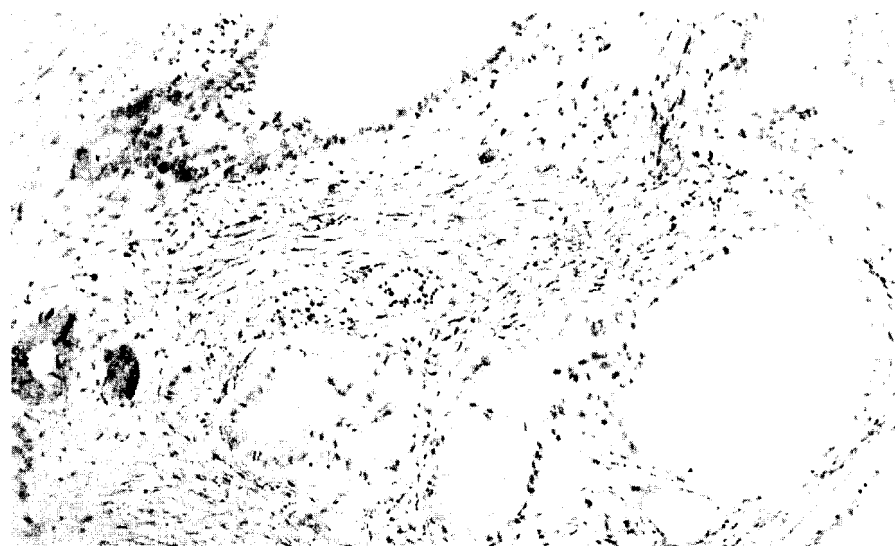


Рис. 3. Высоккодифференцированная аденокарцинома поджелудочной железы. Небольшое число клеток опухоли в зоне инвазии дают положительную реакцию с антителами к металлопротеиназе 2 (ММР-2), остальные опухолевые клетки негативны к этому маркеру. Компоненты стромы экспрессируют ММР-2. Ув. 250.

Вместе с тем, исследования последних лет показали, что в коре надпочечников, как в норме, так и при аденокортикальной гиперплазии и неоплазии может наблюдаться нейроэндокринная дифференцировка клеток. Сущность этого явления до конца не ясна, и расценивается большинством авторов как результат кортико-медуллярных взаимоотношений, реализующих регулирующее нейрогенное влияние медуллярной ткани на кору надпочечников. Известно, что некоторые аденокортикальные опухоли могут клинически «мимикрировать» феохромоцитому. Установлено также, что содержание клеток с нейроэндокринной дифференцировкой в отдельных

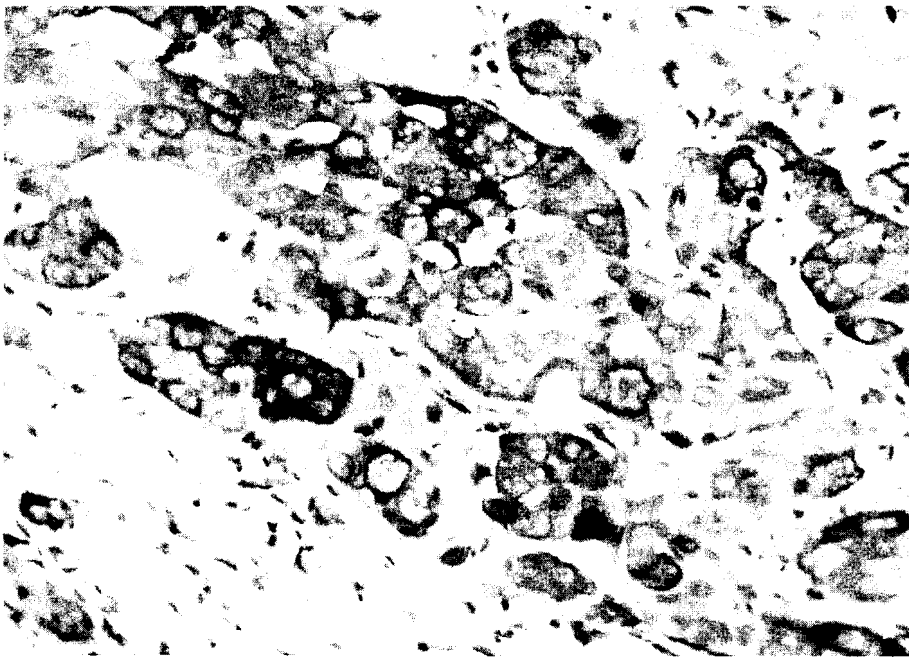


Рис. 4. Низкодифференцированная аденокарцинома поджелудочной железы. Все клетки опухоли дают интенсивную положительную реакцию с антителами к ММР-2. Компоненты стромы не экспрессируют ММР-2. Ув. 250

кортикальных карциномах бывает настолько высоко, что может привести к ошибочной диагностике феохромоцитомы. На этом обстоятельстве сделан акцент и в Международной гистологической классификации эндокринных опухолей 2-го пересмотра (ВОЗ, Женева, 2000 г.).

Всё изложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого явилось изучение признаков нейроэндокринной дифференцировки доброкачественных и злокачественных адренокортикальных опухолей с различной гормональной активностью.

Изучено 18 опухолей и внеопухолевая кора надпочечников у больных, оперированных в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ. Материал был разделен на четыре группы: 1-я группа – функционально активные аденомы коры с классическим эндокринным синдромом (5 – с синдромом Иценко – Кушинга, 5 – с синдромом Конна); 2-я группа – 5 карцином коры надпочечников, верифицированных клинически и морфологически; 3-я группа – 3 опухоли коры надпочечника с биохимически определяемой катехоламин-секретирующей активностью (после ИГХ и электронно-микроскопического исследования классифицированы как кортикальные опухоли с неопределенным прогнозом малигнизации). В 4-ю (группу сравнения) были включены 5 клинически доброкачественных феохромоцитом.

При ИГХ-реакции клетки феохромоцитомы давали негативную реакцию с АТ к цитокератинам широкого спектра. Главные клетки интенсивно экспрессировали ХрА, sustentakuлярные клетки – протеин S-100. Иммунореактивность к СИН и ВИМ широко варьировала в различных участках одной и той же опухоли. При этом, интенсивность ИГХ-реакции с ВИМ была обратно пропорциональной реакции с ХрА. Наиболее характерный ультраструктурный признак феохромоцитомы – осмиофильные гранулы, как

круглые или продолговатые, средней электронной плотности, размером от 100 до 300 пмк, так и со светлым ободком, характеризующиеся большой электронной плотностью и крупными размерами (150 – 499 пмк). Первые соответствуют гранулам, содержащим адреналин, вторые – норадреналин.

Иммунореактивность к цитокератинам широкого спектра наблюдалась в 100% клеток коры, а в аденомах и раке число иммунореактивных клеток снижалось. Кортикальные аденомы занимали по экспрессии цитокератинов как бы промежуточное положение между неизменной корой и карциномами. Экспрессия цитокератинов была выше в клетках аденом с синдромом Иценко – Кушинга, где наблюдалась преимущественно в цитоплазме клеток, чем в аденомах с синдромом Конна, где она выявлялась на клеточной мембране.

Иммунореактивность к ВИМ в нормальной коре надпочечника выявлялась субкапсулярно и в виде небольших очагов в клубочковой зоне. Экспрессия ВИМ в опухолевой ткани находилась в обратной зависимости от экспрессии цитокератинов. В аденомах реакция с ВИМ была переменной, а в карциномах интенсивная экспрессия наблюдалась в 20-75% клеток. СИН выявлялся в части клеток клубочковой зоны внеопухолевой коры надпочечника, очагово в большинстве аденом – от 0 до 20% клеток и диффузно в карциномах – от 20 до 50% клеток.

Характерными ультраструктурными признаками секреторирующих стероидных клеток являются митохондрии с тубуловезикулярными кристами, параллельные цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулаума и хорошо выраженный гладкий эндоплазматический ретикулум. Для клеток кортикальных аденом характерны ядро неправильной, изрезанной формы, а также количественные и качественные изменения митохондрий (увеличение их числа, уменьшение количества крист).

Цитоплазма большинства опухолевых клеток в кортикальных карциномах светлая, с многочисленными округлыми митохондриями. Кристы в митохондриях везикулярные. По всей цитоплазме равномерно распределены рибосомы и полисомы. Такая «монотонная» цитоплазма, заполненная, в основном, митохондриями – признак слабодифференцированной опухолевой клетки. Лишь в отдельных клетках опухоли встречались митохондрии удлинённой формы, преимущественно с тубулярными кристами, а также элементы гранулярного эндоплазматического ретикулаума в виде коротких параллельных цистерн, заполненных хлопьевидным электронно-прозрачным матриксом. При электронно-микроскопическом исследовании в трех из пяти наблюдений карцином выявлены секреторные гранулы с плотными сердцевинами.

В трех из пяти наблюдений аденом с синдромом Иценко – Кушинга иммунореактивность к СИН была интенсивной и выявлялась более чем в 20% клеток. Реакция с протеином S-100 отмечена только в одной из таких аденом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что хотя, согласно современным представлениям, кора надпочечников не относится к диффузной эндокринной системе (АПУД-системе), наличие в клетках адренокортикальных опухолей маркеров нейроэндокринной дифференцировки является очевидным фактом. Часть клеток опухолей коры над-

почечников могут экспрессировать маркеры нейроэндокринной дифференцировки. Это следует иметь в виду при дифференциальной диагностике кортикальных и медуллярных опухолей надпочечников. Морфологические дифференциально-диагностические различия между адренкортикальными аденомами и карциномами основываются на использовании широкого спектра ИГХ маркеров, при этом необходимо учитывать количественное соотношение иммунореактивных клеток. Неопластическая трансформация адренкортикальных клеток усиливает признаки мезенхимального иммунофенотипа, что проявляется в снижении интенсивности экспрессии цитокератинов и усилении экспрессии виментина.

Суждение о злокачественности опухоли все еще основывается на следующих классических критериях: большие размеры, распространенная сосудистая инвазия и инвазия окружающих тканей, наличие метастазов. Кроме того, среди адренкортикальных опухолей, несомненно, должны быть выделены новообразования с неопределенным потенциалом малигнизации. За пациентами этой группы необходимо длительное динамическое наблюдение. Диагностические критерии опухолей надпочечников, основанные на ультраструктурных и иммуногистохимических маркерах, несомненно, в будущем станут рутинными и смогут обеспечить объективизацию диагностики злокачественности и гистогенетической принадлежности опухоли.

Признаки нейроэндокринной дифференцировки клеток в различной степени присущи как доброкачественным, так и злокачественным опухолям коры надпочечников. Это должно быть учтено в определении гистогенетической принадлежности, проведении дифференциального диагноза с феохромоцитомой и уточнении прогноза. Следует подчеркнуть, что диагноз не может базироваться на каком-либо одном критерии, только оценка всего комплекса клинических и морфологических признаков, включая ИГХ-маркеры широкого спектра, является адекватным подходом к диагностике и прогнозированию кортикальных и медуллярных опухолей надпочечников.

Иммуногистохимические исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы. Наиболее важной и трудной проблемой в патоморфологической диагностике заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) является объективизация разграничения опухолеподобных процессов, доброкачественных и злокачественных новообразований. Это объясняется тем, что, наряду с гиперплазиями и опухолями, имеющими устоявшиеся критерии в классификации, существует достаточно большая группа поражений, номенклатура и прогностическое значение которых еще до конца не определены. Иногда их называют «пограничными», относя к ним определенные варианты атипичных аденом и те новообразования ЩЖ, которые вызывают затруднения при определении морфогенеза и (или) злокачественного потенциала. До сих пор недостаточное внимание уделялось аденоматозной гиперплазии на фоне узлового коллоидного зоба (УКЗ), диффузного токсического зоба (ДТЗ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Более того, вообще ставится под сомнение целесообразность использования таких понятий, как «аденоматоз» и «аденоматозная» гиперплазия. Между тем, ИГХ-исследования

указывают на близость иммунофенотипа тиреоидного эпителия при этих процессах и раке.

С целью уточнения места атипичных аденом и очагов аденоматоза в онкогенезе ЩЖ проведено сравнительное комплексное патоморфологическое и ИГХ-исследование операционного материала ЩЖ с использованием антител к кератину 19, виментину и антигену ядер пролиферирующих клеток (PCNA). Выбор этих маркеров объясняется тем, что в ряде исследований была показана экспрессия виментина в раковых опухолях в отличие от доброкачественных новообразований ЩЖ, а также установлена информативность выявления низкомолекулярного кератина 19 в диагностике различных вариантов папиллярного рака (ПР) ЩЖ.

Были изучены 174 фрагмента ткани ЩЖ, полученных при операциях в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ (возраст больных составлял от 13 до 79 лет — средний возраст 43 года, диагноз был установлен на основании результатов клинико-лабораторных и патоморфологических исследований).

Материалом исследования (в скобках указано число наблюдений) были:

- * Нормальная ткань ЩЖ (15).
- * ДТЗ (16).
- * Тиреоидит Хашимото (16).
- * УКЗ (34).
- * Фолликулярные аденомы (17).
- * Атипичные аденомы (6).
- * Очаги аденоматоза при УКЗ (16).
- * Фолликулярный рак (ФР) инвазивный (6).
- * ФР с минимальной инвазией капсулы (20).
- * ПР (17).
- * С-клеточный рак (4).
- * В-клеточный рак (5).

К атипичной аденоме, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, относили инкапсулированные новообразования с цитологическими и гистологическими признаками,стораживающими в отношении малигнизации (атипия ядер, преобладание микрофолликулярных, трабекулярных или солидных структур, единичные фигуры митоза наличие участков, подозрительных на инвазию капсулы). В одних случаях вся исследованная ткань аденомы имела однородное строение, в других определялись очаги атипичии различной величины, в то время как на остальном протяжении ткань новообразования не вызывала подозрения в отношении малигнизации.

К аденоматозным пролифератам относили небольшие (средний диаметр 2-3 мм) очаги пролиферации тиреоидного эпителия, выявляемые на фоне УКЗ, ДТЗ, АИТ. Они визуальнo отличались от окружающей ткани железы и обычно гистологически имели солидное или микрофолликулярное строение. Несмотря на морфологическое сходство, аденоматозные пролифераты имели некоторые особенности, зависящие от фонового патологического процесса. У больных тиреоидитом Хошимото очаги пролиферации тиреоидного эпителия, выявляемые большей частью в участках интенсивной лимфоидной инфильтрации, состояли из оксифильных клеток с большими светлыми ядрами, образующими микрофолликулярные струк-

туры. Росли они обычно диффузно, однако изредка встречались четко отграниченные образования. При ДТЗ для аденоматозных пролифератов было характерно наличие участков сосочковой и микрофолликулярной пролиферации эпителия с признаками повышенной функциональной активности. При остальных поражениях ЩЖ аденоматозные пролифераты состояли из тиреоцитов с достаточно крупными, умеренно гиперхромными ядрами, иногда содержащими отчетливые ядрышки.

Наиболее высокий процент PCNA-экспрессирующих клеток (более 50%) был выявлен в большинстве исследованных ПР, а также в ткани ДТЗ и очагах пролиферации тиреоидного эпителия при тиреоидите Хошимото. Наименьшее число PCNA-позитивных клеток (не более 5%) отмечалось в ткани УКЗ. Атипичные аденомы и очаги атипичной аденоматозной гиперплазии имели индекс PCNA-позитивных клеток в пределах 25-50%, то есть выше, чем в группе аденом без признаков атипии, и примерно равный значениям, наблюдаемым при ФР.

Интенсивная экспрессия виментина определялась во всех ПР, в раках из В-клеток и в ФР, кроме 1 наблюдения ФР с минимальной инвазией капсулы, причем, если в ПР и в инвазивных ФР определялась интенсивная реакция по всей опухолевой ткани, то в большинстве случаев ФР с минимальной инвазией капсулы интенсивное окрашивание было очаговым и наблюдалось, в том числе, и в зоне инвазии капсулы. Во всех исследованных зобах без аденоматозных участков реакция с антителами к виментину не определялась. В фолликулярных аденомах без признаков атипии реакция эпителия отсутствовала или выявлялось слабое окрашивание цитоплазмы по базальному краю клетки. В большинстве аденом с признаками атипии, но без инвазии капсулы, выявлялись интенсивно окрашенные участки, как под капсулой, так и в более центрально расположенных отделах опухоли.

Все аденоматозные пролифераты и зоны пролиферации в аденомах, которые имели микрофолликулярное, трабекулярное или солидное строение и характеризовались нечеткой границей роста с проникновением между нормальными фолликулами, демонстрировали выраженную экспрессию виментина, чем отличались от окружающей ткани ЩЖ.

В результате проведенных исследований подтверждено значение кератина 19 как маркера различных вариантов ПР ЩЖ. На основании оценки экспрессии кератина 19 удалось выявить зачатки или ранние стадии развития ПР в части случаев атипичной аденомы и очагов аденоматозной гиперплазии. В большинстве случаев фокусы ранних папиллярных карцином имели солидное или микрофолликулярное строение и отличались от окружающей ткани ЩЖ. Хотя большая часть подобных пролифератов характеризовалась компактным ростом, в отдельных случаях определялись участки диффузного роста с разъединением и частичным вытеснением предсуществующих фолликулов. Исследование экспрессии цитокератина 19 позволило также уточнить значение тиреоидита Хошимото как фонового заболевания для ПР. Изученные очаговые пролифераты фолликулярного эпителия с цитологическими признаками ПР, выявляемые, большей частью, вблизи участков с интенсивной лимфоидной инфильтрацией, характеризовались интенсивной экспрессией цитокератина 19. Полученные ре-

зультаты свидетельствуют о том, что очаги пролиферации действительно являются зачатками ПР, а АИТ с подобными очагами следует расценивать как фоновое заболевание для ПР ЩЖ.

Подводя итог изложенных в статье материалов, хотелось бы подчеркнуть, что научно-исследовательская работа сотрудников патологоанатомического отделения МОНИКИ, имея в целом практическую направленность, одновременно позволила установить ряд новых фундаментальных фактов, способствующих дальнейшему раскрытию фундаментальных механизмов онкогенеза и опухолевой прогрессии при новообразованиях органов эндокринной системы.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ, ДЫХАТЕЛЬНОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ

С.С. Кольцун, С.И. Федорова, Б.Б. Богданов, М.В. Агальцов

Служба функциональной диагностики (ФД) МОНИКИ имеет три основных области научно-практической деятельности: исследования сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной системы.

Функциональная диагностика сердечно-сосудистой системы. Одним из основных направлений научно-исследовательской работы отделения функциональной диагностики (ОФД) является изучение в режиме би- и полифункционального мониторинга взаимосвязи между показателями биоэлектрической активности миокарда, центральной и периферической гемодинамики и параметрами функционирования других систем организма.

Созданные на основе современных технологий приборы суточного мониторинга ЭКГ и АД позволяют проводить обследование пациентов, находящихся в реальных жизненных условиях. Основной объем исследований в режиме бифункционального мониторинга в условиях стационара МОНИКИ приходится на долю больных с ИБС и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). Методика бифункционального мониторинга ЭКГ и АД позволяет выявить причинно-следственные связи нарушений ритма сердца, ишемических изменений ЭКГ и расстройств гемодинамики, определить оптимальный уровень снижения АД на фоне антигипертензивной терапии у больных с АГ, провести корректную оценку результатов лечения.

Как показали наши исследования, у больных с АГ не только подъем, но и снижение АД до «рабочих» величин провоцируют эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, нарушения ритма сердца высоких градаций (по классификации Lown-Wolff). При этом, основным параметром, связанным с возникновением ишемических изменений ЭКГ при снижении АД, является скорость изменения артериального давления, имеющая наиболее критическое значение при «хаотическом» профиле среднего АД.