

Обзор книги D.J. Dabbs (2010) Diagnostic immunohistochemistry, 3rd edition, Elsevier

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов, Москва

Иммуногистохимия (ИГХ) сегодня широко внедряется в странах СНГ, поэтому третье издание «Диагностической иммуногистохимии» представляет собой особую ценность. Книга прекрасно иллюстрирована. При ее значительном объеме некоторым читателям потребуются извлечь из нее пользу на этапе становления метода. Настоящий обзор призван помочь этому, но он не заменит руководство, которое должно быть на рабочем месте, как не заменят его компилятивные издания, содержащие неполную и отчасти устаревшую информацию и терминологическую путаницу. Во избежание ошибок, повседневная диагностика должна проводиться на основе изучения солидных современных руководств. Во вступлении известный патолог Juan Rosai пишет, что ИГХ вызвала революцию в патологии, особенно в вопросах классификации опухолей. Отмечаются достоинства метода: возможность выполнения реакций после обычной фиксации тканевых проб в формалине и заливки в парафин, высокая чувствительность и специфичность, возможность оценки результатов реакции на фоне гистологической картины. Отмечаются также возможные артефакты, перекрестные, неспецифические реакции и т.п. Известны случаи, когда изначально правильный диагноз, установленный по гистологическим препаратам, был изменен на основании неправильно интерпретированной иммуногистохимической картины. Руководство дает реалистическую оценку возможностей и ограничений метода. Работа с книгой облегчается благодаря большому числу наглядных таблиц и алгоритмов. Многочисленные аббревиатуры, применяемые в ИГХ, расшифрованы в индексе.

Во введении представлены основные области применения ИГХ, наиболее широкая из которых — дифференциальная диагностика и классификация опухолей. Новой сферой применения служит так называемая тераностика, то есть определение в рамках диагностической ИГХ индивидуальных показаний к той или иной терапии (например определение гормональных рецепторов и маркера HER2/neu в раке молочной железы). Еще одна новая область применения — это геномная ИГХ, дающая возможность выявлять генетические дефекты. В 1-й главе изложена техника ИГХ, возможные «ловушки» и пути к стандартизации метода, необходимой для сравнимости результатов, полученных в разных лабора-

ториях. Важно упомянуть блокирование неспецифического окрашивания фона, которое по неопытности можно принять за положительный результат реакции. С другой стороны, демаскировка (retrieval) антигенов (с помощью микроволновой печи, автоклавирования и др.), визуализация которых может быть затруднена после формалиновой фиксации, позволяет предотвратить ложноотрицательные результаты. Контроль качества ИГХ должен охватывать все этапы исследования: взятие материала, фиксацию, резку на микротоме, окрашивание и интерпретацию. Целью контроля является стабильность и воспроизводимость результатов. Корректировки методик и их результаты должны записываться. Стандартизации способствует использование автоматической аппаратуры, которая у нас пока встречается редко. Перспективной целью стандартизации является воспроизводимая количественная оценка результатов реакций. 2-я глава книги посвящена методам молекулярной патологии, которые часто используются в сочетании с ИГХ.

В 3-й главе представлены возможности ИГХ в диагностике инфекционных заболеваний: идентификация многих возбудителей, в том числе при их низком содержании в тканях. ИГХ позволяет поставить диагноз при отсутствии свежего материала, требуемого для бактериологического исследования. В отличие от бактериологических и серологических методов, ИГХ визуализирует возбудителей непосредственно в клетках и тканях. ИГХ играет важную роль в диагностике многих вирусных инфекций, среди которых можно назвать вирусный гепатит, герпес, аденовирусную инфекцию (например в трансплантатах) и многие другие. Среди бактериальных инфекций следует упомянуть *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в биоптатах желудка, диагностику болезни Уиппла, сифилиса (в том числе на ранней стадии и при иммунодефицитах), туберкулеза (более высокая чувствительность по сравнению с окрасками на кислотоустойчивые бактерии). В диагностике грибковых инфекций ИГХ позволяет различить морфологически сходные типы грибов с разной чувствительностью к лекарственным препаратам, а также поставить этиологический диагноз при атипичной морфологии возбудителя.

4-я глава посвящена диагностике опухолей костей и мягких тканей. При неясной

гистологической картине ИГХ позволяет выявить признаки миогенной (десмин, актин), эндотелиальной (CD34, CD31, фактор VIII) и иной дифференцировки, маркеры глии и шванновских клеток (GFAP — glial fibrillary acidic protein/глиофибрилярный кислый белок) и др. В некоторых мягкотканых опухолях, таких как синовиальная или эпителиоидная саркома, выявляют признаки эпителиальной дифференцировки (кератины, EMA — epithelial membrane antigen/антиген эпителиальной мембраны). Среди решаемых с помощью ИГХ задач можно назвать дифференциальную диагностику опухолей из мелких округлых клеток: представлен алгоритм последовательного применения реакций, позволяющих различить лимфому, меланому, рабдомиосаркому, карциному из клеток Меркеля, нейробластому, саркому Юинга и др. Среди веретенчатых злокачественных опухолей ИГХ помогает осуществить дифференциальный диагноз между фибросаркомой, веретенчатой карциномой, лейомиосаркомой, злокачественной опухолью из оболочек периферических нервов (MPNST — malignant peripheral nerve sheath tumor) и другими новообразованиями, которые могут иметь сходную гистологическую структуру. Приведены также алгоритмы дифференциальной диагностики эпителиоидноклеточных и плеоморфных сарком.

В 5-й и 6-й главах речь идет о диагностике лимфом: одной из основных точек приложения ИГХ. Среди большого числа решаемых задач можно назвать дифференциальный диагноз болезни Ходжкина (лимфогранулематоза) и неходжкинских лимфом, фолликулярной лимфомы и реактивной гиперплазии, классификацию В- и Т-клеточных лимфом и их подтипов, различие между лимфомами (в особенности, крупноклеточной анапластической и болезнью Ходжкина) и опухолями иной природы. С помощью антител к легким цепям иммуноглобулинов (каппа и лямбда) можно провести дифференциальный диагноз между опухолевой (плазмодцитомой, миеломой) и неопухольевой пролиферацией плазматических клеток. Некоторые антитела (например маркер пролиферации Ki-67) служат для оценки степени дифференцировки и, соответственно, прогноза как лимфом, так и других опухолей.

7-я глава посвящена меланоцитарным опухолям, в особенности, меланоме, дифференциальная диагностика которой

представляет собой одну из важнейших областей применения ИГХ. Как известно, беспигментная меланома может имитировать гистологическую структуру многих опухолей. Маркерами меланомы, позволяющими отличить ее от других злокачественных опухолей, издавна служили S-100 и HMB-45. В книге приведены многие другие маркеры; S-100 в настоящее время рекомендуется для первоначального скрининга меланотитарных опухолей. Кроме того, представлен ряд прогностических маркеров меланомы (Ki-67, p53, bcl-2 и др.) В 8-й главе освещается тема, в которой ИГХ играет ведущую роль: дифференциальная диагностика метастазов при неизвестной первичной локализации опухоли. Подход к этому вопросу имеет вид ступенчатых алгоритмов с применением на разных этапах различных антител. Даны характеристики цитокератинов, применяемых для диагностики карцином. Следует учитывать, что цитокератины могут быть выявлены также в некоторых неэпителиальных опухолях. Здесь же даны характеристики других эпителиальных, нейроэндокринных и иных маркеров, антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам (указывают на первичную локализацию в молочной железе или женских половых органах), виллина (выявляется в аденкарциномах легких и толстой кишки) и многих других антигенов, указывающих на источник метастазирования. Специальные разделы посвящены дифференциальной диагностике мезотелиомы и метастатической карциномы плевры, карциноматоза брюшины и др.

9-я глава посвящена опухолям головы и шеи, где речь идет о вирусной инфекции (HPV — human papillomavirus/вирус папилломы человека, EBV — Epstein — Barr virus/вирус Эпштейна — Барр), о дифференциальной диагностике опухолей носовой полости (недифференцированная карцинома, ольфакторная нейробластома, меланома), назофарингеальной карциномы, рабдомиосаркомы, саркомы Юинга, периферической нейроэндокринной опухоли и др. Дана характеристика опухолей слюнных желез, в том числе роли ИГХ в дифференциальной диагностике смешанной опухоли, высококодифференцированной аденкарциномы и аденокистозного рака. В 10-й главе речь идет об опухолях эндокринных желез. ИГХ в значительной мере способствовала пониманию их патогенеза и классификации. Используются антитела к различным гормонам, ферментам, белкам секреторных гранул (хромогранин), синаптических пузырьков (синаптофизин), компонентам цитоскелета, рецепторам и др. Особое внимание уделено опухолям щитовидной железы, их иммуногистохимическим и молекулярным характеристикам. Отдельные разделы посвящены гастроинтестинальным, панкреатическим и легочным нейроэндокринным клеткам, происходящим из них опухолям, а также нейроэндокринным опухолям кожи (из клеток Меркеля), тимуса, предстательной и молочной желез.

В 11-й главе речь идет об опухолях средостения, где предлагается решение

ряда дифференциально-диагностических задач: тимома и дисгерминома; тимома и фиброгистиоцитарные опухоли; мелко-клеточные опухоли средостения (примитивная нейроэктодермальная опухоль, солитарная фиброзная опухоль, лимфомы и др.). Приведены соответствующие алгоритмы. 12-я глава посвящена опухолям легких и плевры, где ИГХ отчасти вытеснила гистохимию муцина и электронную микроскопию. Одна из основных задач ИГХ — диагностика нейроэндокринных опухолей: карциноида и мелкоклеточного рака. Представлено большое число антител, применяемых для этой цели. Приведены данные по редким опухолям и лимфолиферативным заболеваниям с поражением легких. Подробно изложена диагностика мезотелиомы и ее подтипов. Приведены данные по молекулярной биологии и тераностике мезотелиомы. 13-я глава посвящена опухолям кожи: дифференциальная диагностика нейроэндокринной карциномы, лимфом и псевдолимфом, сосудистых опухолей кожи и др. Представлен диагностический алгоритм для опухолей из мелких округлых клеток (в том числе мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы, мелкоклеточной аденокарциномы, лимфомы и PNET — primitive neuroectodermal tumor/примитивной нероэктодермальной опухоли). В 14-й главе изложена обширная тема ИГХ заболеваний желудочно-кишечного тракта. Среди прочего следует отметить маркировку интраэпителиальных лимфоцитов с помощью T-маркеров (при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, а также в тонкой кишке при подозрении на целиакию); реакции на синаптофизин и хромогранин для выявления пролиферации (в том числе при аутоиммунном гастрите) и опухолей нейроэндокринных клеток. ИГХ информативна при исследовании биопсий прямой кишки на болезнь Гиршпрунга. Как и при других локализациях, положительная реакция на антиген CD117 является основным иммуногистохимическим признаком гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST — gastro-intestinal stromal tumor). Примером тераностики может служить реакция на EGFR (epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста) при раке толстой кишки с целью определения показаний к терапии антителами против EGFR.

В 15-й главе речь идет об ИГХ печени, желчных путей и поджелудочной железы. В поджелудочной железе, в соответствии с ее строением, используются ацинарные (трипсин, липаза и др.) и эндокринные маркеры. Среди многообразного использования ИГХ в патологии печени можно назвать маркер Her Par-1, отражающий гепатоцитарную дифференцировку (положительна в 80–90% случаев гепатоцеллюлярного рака) и цитокератины CK7 и CK19 (выявляются в холангиоцеллюлярном, но отсутствуют в гепатоцеллюлярном раке). 16-я глава посвящена почкам, мочевому пузырю и мужским половым органам. В небольших по размерам биоптатах предстательной железы реакции на маркеры базальных клеток простатических желез (p63, высоко-

молекулярные цитокератины) помогают отличить рак от атипической гиперплазии. Отсутствие окрашивания при использовании этих реакций (оцениваемое сочетанно с гистологической картиной) является свидетельством в пользу инвазивного роста. Дополнительным аргументом в пользу карциномы, в отсутствии визуализации базальных клеток, является интенсивная реакция цитоплазмы железистых клеток на AMACR (alpha-methylacyl-CoA racemase/альфа-метилацил-CoA-рацемаса). В мочевом пузыре ИГХ позволяет отличить первичный переходноклеточный рак от инфильтрации карциномы соседних органов. Маркер p63 применяется для диагностики низкодифференцированного переходноклеточного рака, а высокомолекулярные цитокератины — для отличия переходноклеточного рака от опухоли простатического происхождения. Есть данные об успешном использовании высокомолекулярных цитокератинов для отличия дисплазии (окрашивание должно быть только в базальном слое переходного эпителия) от рака *in situ* (окрашивается вся толща переходного эпителия). Далее представлена обширная информация по ИГХ почечно-клеточного рака и других опухолей почки. На стадии исследования находят тераностические маркеры почечно-клеточного рака (возможные мишени для терапии): VEGF (vascular endothelial growth factor/фактор роста сосудистого эндотелия) и TGF- α (transforming growth factor/трансформирующий фактор роста). Подробно изложена ИГХ опухолей яичка.

В 17-й главе разобраны иммуногистохимические аспекты опухолей детского возраста, где в виде таблиц представлен дифференциальный диагноз между рабдомиосаркомой, саркомой Юинга, нейробластомой и другими опухолями со сходной светооптической картиной. В 18-й главе разбирается ИГХ женских половых органов. Особо следует отметить диагностику различных типов вируса HPV, связанных с риском развития дисплазии и рака шейки матки. В яичниках цитокератины CK7 и CK20 позволяют отличить первичную опухоль (в первую очередь, муцинозный рак) от инфильтрации аденкарциномы толстой кишки. В 19-й главе представлена ИГХ молочной железы. Среди наиболее важных целей следует назвать визуализацию миозепителиальных клеток (гладкомышечный актин и миозин, p63 и др.), что имеет особое значение для дифференциальной диагностики карциномы и изменений, подозрительных на наличие инвазивного роста (склерозирующий аденоз, звездчатый рубец и др.) Наличие миозепителиальных клеток свидетельствует против инвазии. Маркеры клеточной адгезии помогают отличить протоковый рак от долькового. Например, интенсивное окрашивание с антителами к ECAD (E-cadherin) свидетельствует в пользу протокового рака. Окрашивание с помощью цитокератинов (CK7) и HER2 позволяет отличить болезнь Педжета соска молочной железы от меланомы. Иммуногистохимическая визуализация лимфатических сосудов по-

зволяет более уверенно выявлять их опухолевую инфильтрацию, что имеет значение для прогноза. Известными примерами тераностики служит определение рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также HER2. Среди прогностически значимых маркеров можно отметить p53, Ki-67 и EGFR. В 20-й главе изложена ИГХ нервной системы с подробной информацией по диагностике опухолей центральной нервной системы. Приведены также данные по болезни Альцгеймера, эпилепсии, деменциям, демиелинизирующим и другим неврологическим заболеваниям. В 21-й главе изложены основы иммуноцитохимии.

В России бесплатное медицинское страхование не покрывает ИГХ, и больные сами платят за это исследование. Соответственно, в некоторых прейскурантах и рекламных материалах акцент смещается на «раннюю диагностику» опухолей

(молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки), то есть на формулировку, обладающую привлекательностью для пациентов. Между тем, опыт работы с ИГХ и данные литературы показывают, что основной областью применения ИГХ является уточнение типа опухоли, оценка прогноза и показаний к терапии, а не ранняя диагностика как таковая. Для ранней диагностики используются методы скрининга, например Пап-тест, который в СНГ применяется недостаточно широко (Jargin S.V., 2010a, b). В связи с этим следует подчеркнуть, что решать вопрос о показаниях к ИГХ должен специалист на основании объективных данных и современной литературы, а не сам больной, привлекаемый «ранней диагностикой». При решении вопроса о показаниях к тому или иному исследованию необходимо по возможности исключить коммерческие интересы. Для этого желательно, по примеру многих развитых стран,

обеспечить покрытие иммуногистохимических исследований, выполняемых по клиническим показаниям, бесплатным медицинским страхованием. Подбор используемых в лаборатории антител также должен осуществляться на основании объективных данных и современных руководств. Очевидно, правильное решение можно найти на основе медицинской этики: исследования выполнять строго по показаниям, без введения в заблуждение пациентов и страховщиков.

Литература

Jargin S.V. (2010a) Histopathological and cytological diagnostics: a view from Russia. Ger. Med. Sci., 8: Doc04 (<http://www.egms.de/static/de/journals/gms/2010-8/000093.shtml>).

Jargin S.V. (2010b) The practice of pathology in Russia: on the eve of modernization. Basic Appl. Pathol., 3(2): 70–73 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123490182/HTMLSTART>).

К вопросу о корректной полемике об ударно-волновой терапии в кардиологии

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов, Москва

В 3-м номере «Украинского медицинского журнала» был опубликован ответ (Васюк Ю.А. и соавт., 2010) на мое ранее опубликованное сообщение об ударно-волновой терапии в кардиологии (Яргин С.В., 2010). Авторы начинают с аргументов к личности: «Обширный круг интересов патолога С.В. Яргина к различным социальным и медицинским проблемам — от вопросов гигиены и алкоголизма в России до отдельных аспектов стоматологии и дерматологии, по-видимому, не позволил автору детально изучить информацию о возможности ударно-волновой терапии при ИБС...». Если кто-то написал статью об алкоголизме, это еще не значит, что он заблуждается в области кардиологии. Далее следует ложная цитата: «По мнению С.В. Яргина, ударно-волновая терапия применяется только в России и Украине». Авторы добавили слово «только», которое поменяло смысл. Еще одна ложная цитата: «Автор утверждает, что ударная волна является повреждающим фактором», тогда как у меня сказано: «Ударная волна представляет собой физический фактор, который может повреждать живую ткань. Вопрос заключается в том, при каком пиковом

давлении в зоне воздействия ударная волна вызывает повреждение миокарда» (далее следуют данные литературы о повреждающем действии при разных значениях пикового давления). Пример так называемой логической диверсии: «Не вдаваясь в подробности рассуждений автора, отметим, что по запросу «VEGF angiogenesis ischemia» в библиографической базе данных Pubmed лишь за последние 2 года опубликовано 196 научных работ, посвященных изучению важной роли VEGF в ангиогенезе, что объективно свидетельствует о перспективности данного направления». Наличие большого числа работ не противоречит сделанному мной со ссылками на литературу утверждению о двойственности роли VEGF при атеросклерозе и ИБС. Авторы цитируют письмо проф. J. Hofeld и соавторов (2009), но игнорируют мой ответ на это письмо (Jargin S.V., 2009). И так далее. Научная дискуссия с оппонентами, которые используют ложные цитаты и аргументы к личности, к сожалению, невозможна. В заключение еще одна ложная цитата: «Обсуждая механизмы действия ударно-волновой терапии, автор делает вывод о неэффективности всего направ-

ления». Такого вывода в моей статье нет. Вывод звучит по-другому: «Продолжать научные исследования и публикации на эту тему имеет смысл только в том случае, если имеется возможность обеспечить их объективный характер и независимость от коммерческих интересов».

Литература

Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Школьник Е.Л. (2010) Ответ на: С.В. Яргин. Об ударно-волновой терапии в кардиологии: краткое сообщение. Укр. мед. часопис, 3(77): 111–112 (<http://www.umj.com.ua/archive/77/1633.html>; http://www.umj.com.ua/archive/77/pdf/1633_rus.pdf).

Яргин С.В. (2010) Об ударно-волновой терапии в кардиологии: краткое сообщение. Укр. мед. часопис, 2(76): 89–90 (<http://www.umj.com.ua/archive/76/1591.html>; http://www.umj.com.ua/archive/76/pdf/1591_rus.pdf).

Holfeld J., Zimpfer D., Schaden W., Grimm M. (2009) Reply to Sergej V. Jargin: Shock wave therapy of ischemic heart disease in the light of general pathology. Int. J. Cardiol., Sep. 14 [Epub ahead of print].

Jargin S.V. (2009) Shock wave therapy of ischemic heart disease: some aspects of publication and advertizing in Russia. Int. J. Cardiol., Nov 10 [Epub ahead of print].