

– в 4,5 раза чаще, чем в поясничном. Денситометрическое исследование поясничных позвонков (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), объективно отражая состояние поясничного отдела позвоночника, "гиподиагностирует" остеопороз в грудном отделе. Обычная рентгенография всех отделов позвоночника оказывается более специфичным методом диагностики тяжелого остеопороза позвоночника, чем денситометрия только поясничного отдела.

– Существует достоверная корреляция результатов денситометрии дистального отдела предплечья с интенсивностью болевого синдрома и данными рентгенографии. Корреляции между уровнем МПК предплечья и других сегментов скелета не выявлено, следовательно денситометрия предплечья не отражает степень выраженности остеопении в позвоночнике и бедре, однако наличие остеопороза в данном отделе косвенно указывает на развитие тяжелого остеопороза в позвоночнике с наличием компрессионной деформации как минимум одного позвонка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Baran D.T., Faulkner K.G., Genant H.K. et al. // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – V.61. – P.433-440.
2. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C. et al. // *Lancet.* – 1993. – V.341. – P.72-75.
3. Delmas P.D. // *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.* – 1993. – V.38, №2 (Suppl.). – P.70-76.
4. Greenspan S.L., Maitland-Ramsay L., Myers E. // *Calcif. Tissue Int.* – 1996. – V.58. – P.409-414.
5. Grey C., Young R., Bearcroft P.W., Compston J.E. // *Br. J. Radiol.* – 1996. – V.69, №818. – P.137-142.
6. Harris S., Dawson-Hughes B. // *J. Bone Miner. Res.* – 1992. – V.17. – P.87-95.
7. Melton L.J.III, Chrischilles E.A. Cooper C. et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1992. – V.7. – P.1005-1010.
8. Nordin B.E., Chatterton B.E., Schultz C.G. et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1996. – V.11, №6. – P.849-856.
9. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. // *Switzerland, World Health Organization.* – 1994. – P.5.
10. Yates A.J., Ross P.D., Lydick E., Epstein R.S. // *Am. J. Med.* – 1995. – V.98, №2 (Suppl.). – P.41-47.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ В ВЕРИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

*И.А. Казанцева, Г.А. Полякова, В.Б. Смирнов, Т.В. Безуглова,  
Л.Е. Гуревич*  
**МОНИКИ**

Публикации, посвященные ультраструктуре опухолей надпочечников, немногочисленны, особенно в отечественной литературе.

Обнаружение гранул катехоламинов при электронно-микроскопическом исследовании имеет значение для морфологи-

ческой верификации феохромоцитомы. Сведения об ультраструктуре опухолевых феохромоцитов достаточно противоречивы. Описаны наблюдения, в которых клетки опухоли содержали только норадреналиновые или только адреналиновые гранулы [8]. По данным других исследователей, клетки феохромоцитомы всегда содержат оба вида гранул [2]. Существует мнение, согласно которому в большинстве феохромоцитом содержится только один вид гранул [6].

Также достаточно противоречивы корреляции между величиной феохромоцитомы и катехоламиновой активностью. Одни исследователи не обнаружили взаимосвязи между величиной опухоли и катехоламиновой активностью [4,6], другие полагают, что размер опухоли может быть важной детерминантой, определяющей количество секретируемых катехоламинов [3].

Ультраструктурная организация клеток адренокортикальных опухолей имеет значение для диагностики атипично протекающих синдромов Кушинга и Конна [5], а также "гетерогенных" адренокортикальных аденом, отличающихся структурным и клеточным полиморфизмом [1].

Отдельную группу составляют опухоли надпочечников сложного клеточного состава с неопределенным эндокринным синдромом (псевдофеохромоцитомы, псевдокушингомы, феохромоцитомы, ассоциированные с синдромами Кушинга и Конна). Электронно-микроскопическое исследование позволяет идентифицировать гетерогенный клеточный компонент. В адренокортикальных опухолях это могут быть диффузно рассеянные аденоциты, содержащие нейроэндокринные гранулы [7], в феохромоцитомах – клетки нейрогенного происхождения.

Большой раздел патологии надпочечников составляют функционально неактивные опухоли – так называемые "инцидентомы". F. Mantero и сотрудники (1998) проанализировали результаты патологогистологического исследования большого материала (1096 "инцидентом") и пришли к заключению, что в эту группу входят опухоли самого разнообразного гистогенеза, имеющие высокий риск малигнизации.

Цель настоящей работы – сравнительный анализ результатов электронно-микроскопического исследования опухолей надпочечников, сопровождающихся "классическими" эндокринными синдромами, функционально неактивных опухолей ("инцидентом") и опухолей надпочечников сложного клеточного состава с "неклассическим" эндокринным синдромом.

Изучено 30 опухолей надпочечников больных, оперированных в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ. Соответственно поставленным задачам материал был разделен на четыре группы. 1-я группа – функционально активные доброкачественные опухоли кортикальной ткани с "классическим" эндокринным синдромом (3 аденомы с синдромом Кушинга, 3 – с синдромом Конна); 2-я группа опухолей надпочечников без выраженного эндокринного синдрома (после гистологического исследования 2 верифицирова-

ны как аденомы, 3 – аденокарциномы); 3-я группа – феохромоцитомы (5 клинически доброкачественные, 3 – рецидивирующие, 2 – клинически злокачественные, метастазирующие); 4-я группа – опухоли с неопределенным эндокринным синдромом, гистологически верифицированные как опухоли сложного строения: а) кортикомедуллярные (1 феохромоцитомы – аденома с симптомами альдостеронизма, 2 феохромоцитомы – с синдромом Кушинга) и б) феохромоцитомы с элементами нейроэктодермального происхождения (3 – феохромоцитомы-ганглионейромы, 2 – феохромоцитомы-шванномы, 1 – феохромоцитомы-нейробластомы).

Для светооптического исследования кусочки опухоли фиксировали в формалине и жидкости Буэна. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При идентификации клеток коры и мозгового вещества использовали судан III для выявления липидов и выборочно, в сложных для диагностики случаях, – иммуногистохимическую реакцию с моноклональными антителами (МКАТ) к хромогранину А и синаптофизину для выявления нейроэндокринных и нервных клеток. Для электронно-микроскопического исследования кусочки опухоли фиксировали в 4% параформальдегиде с постфиксацией в 1% четырехокиси осмия, после стандартной проводки заливали в смесь эпон-аралдит. Использовали ультратом LKB и электронный микроскоп JEM-100S.

**1-я группа.** Аденомы общим типом строения напоминают кору надпочечника и подразделяются на светло-, темно- и смешанноклеточные. Клетки светлоклеточных аденом богаты липидами, с ячеистой вакуолизированной цитоплазмой и центрально расположенными компактными ядрами напоминают клетки пучковой зоны. Они формируют альвеолярные структуры (“клеточные гнезда”) или трабекулы, расположенные в разветвленной сети кровеносных капилляров. В смешанноклеточных аденомах, наряду со светлыми клетками, выявляются мелкие темные оксифильные (эозинофильные) клетки с компактными центрально расположенными гиперхромными ядрами небольших размеров. В темноклеточных опухолях такие клетки превалировали, а светлые клетки встречались в виде небольших островков. На светооптическом уровне трудно дифференцировать опухоли с клиническими признаками гиперальдостеронизма от опухолей с повышенной секрецией кортизола.

Ультраструктура клеток функционально активных адренокортикальных опухолей имеет сходство с клетками нормальной коры надпочечников – она позволяет судить не только об их гистогенетической принадлежности, но и о гормонпродуцирующей функции.

Характерными ультраструктурными признаками секреторных стероидных клеток являются: тубуловезикулярные митохондрии, параллельные цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума 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, уменьше-

ние количества крист, формирование внутримитохондриальных отложений белка).

Кортизол-секретирующие кортикотропоциты (синдром Кушинга) отличаются количественной вариабельностью содержания оргanelл. В их цитоплазме обнаруживаются крупные капли липидов, встречаются включения липофусциновых гранул. Перичеселлюлярная и периваскулярная строма развита слабо

Ультраструктурными маркерами альдостерон-секретирующих клеток (синдром Конна) являются: хорошо развитый комплекс Гольджи, круглые, овальные или удлинённой формы митохондрии с электронно-плотным матриксом. Кристы митохондрий тубулярные, везикулярные или тубуловезикулярные, вакуоли в цитоплазме обильные, крупные, иногда соприкасаются, но не сливаются друг с другом; митохондрии с тубуловезикулярными кристами обычно имеют удлинённую форму.

В функционально активных аденомах наряду с вышеописанными иногда встречались так называемые "гибридные" клетки, содержащие митохондрии как с пластинчатыми, так и с тубуловезикулярными кристами.

**2-я группа.** Доброкачественные функционально неактивные аденокортикальные опухоли имеют хорошо выраженную фиброзную капсулу, их строение соответствует смешанно-клеточным аденомам (темно-светлоклеточным). Преобладают светлые клетки, темные образуют очаговые скопления. Фиброзные перегородки разделяют опухоль на малоразличимые друг от друга дольки, имеются обширные участки гиалиноза, миксоматоза и ангиоматоза. На ультраструктурном уровне в клеточном составе функционально неактивных аденом преобладают "гибридные" клетки, содержащие митохондрии как с пластинчатыми, так и с тубуловезикулярными кристами. Наряду с "гибридными" встречаются клетки, субмикроскопическая организация которых соответствует функционально активным опухолям с синдромом Кушинга и синдромом Конна, однако их содержание относительно невелико.

Злокачественные функционально неактивные опухоли коры — аденокарциномы отличаются клеточным полиморфизмом. Преобладает диффузный тип строения с солидными очагами анаплазированных клеток, хотя в некоторых участках опухоли сохраняются трабекулярные или альвеолярные структуры, характерные для кортикальной ткани. Преобладают темные клетки небольших размеров с эозинофильной цитоплазмой и гиперхромными, полиморфными или гигантскими, уродливыми ядрами, расположенными эксцентрично. Светлые, вакуолизированные клетки полигональной формы обнаруживаются, в основном, в трабекулярных структурах. Характерны инвазия капсулы и сосудов, обширные очаги некроза, кровоизлияния и микрокальцификаты.

Ультраструктура кортикального рака отличается от таковой в аденомах. Ядра клеток крупные, неправильной формы, с многочисленными инвагинациями цитоплазмы. Хроматин или распределяется равномерно по кариоплазме, или образует скопления у

внутренней ядерной мембраны. Эксцентрически расположенное, средних размеров ядрышко имеет гомогенную осмиофильную структуру. Часто в ядрах клеток содержится несколько ядрышек. Цитоплазма большинства опухолевых клеток 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 малодифференцированной опухолевой клетки. Лишь в отдельных клетках опухоли встречаются митохондрии удлинённой формы, преимущественно с тубулярными кристами, а также элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума в виде коротких параллельных цистерн, заполненных хлопьевидным электронно-прозрачным матриксом. В цитоплазме отдельных клеток отмечается формирование миелиноподобных телец, что не характерно для клеток аденом.

**3-я группа.** В опухолях медуллярной ткани — феохромоцитомах светооптически обнаружены все типовые варианты гистоструктуры этой опухоли: альвеолярный, трабекулярный и дисконкомплексированный. Альвеолярный тип представлен округлыми, четко очерченными комплексами относительно однородных полигональных клеток, трабекулярный — балочными структурами, образованными полигональными клетками, дисконкомплексированный — полиморфными клетками, расположенными хаотично, среди которых много крупных с причудливыми очертаниями и гиалиноподобными включениями. Гистоструктура клинически злокачественных (метастазирующих) феохромоцитом отличается хаотично расположенными клетками, преимущественно вытянутой формы, с относительно мономорфными ядрами.

Независимо от вариантов гистологического строения ультраструктура клеток характеризуется варибельным количеством гладкого и шероховатого ретикулума, митохондрий и лизосом. Мелкие капли липидов не являются постоянным признаком. Имеется обратная связь между числом секреторных гранул и количеством клеточных органелл. Клетки с небольшим количеством гранул содержат большое количество митохондрий и других клеточных органелл. Клетки контактируют друг с другом благодаря небольшим десмосомоподобным структурам, их ядра преимущественно округлые или овальные, хотя выявлялись ядра и неправильной формы, с глубокими инвагинациями их мембраны. В злокачественных феохромоцитомах такие инвагинации встречаются чаще. Однако с уверенностью дифференцировать злокачественные и доброкачественные феохромоцитомы по ультраструктуре не представляется возможным.

Наиболее характерный ультраструктурный признак клеток феохромоцитомы — осмиофильные гранулы. Одни — округлые или продолговатые, средней электронной плотности, размером от 100 до 300 нмкм, другие — имеют светлый ободок и характеризуются большой электронной плотностью и крупными размерами (150-499 нмкм). Первые соответствуют гранулам, содержащим адреналин,

вторые – норадреналин. В клетках большинства исследованных опухолей преобладали гранулы, которые интерпретируются как адреналин-содержащие, в то же время данные опухоли достаточно часто характеризовались высоким уровнем экскреции норадреналина с мочой. Можно предположить, что небольшое количество выявляемых гранул или полное их отсутствие обусловлено быстрым высвобождением конкретного катехоламина (адреналина или норадреналина) в кровь.

Клинически доброкачественные феохромоцитомы – небольших размеров (3-5см в диаметре), – с наиболее высокой катехоламин-секретирующей активностью. Сопоставление показателей количества гранул катехоламинов и величины опухоли показало, что доброкачественные феохромоцитомы небольших размеров содержали больше секреторных гранул, чем большие опухоли.

Злокачественные феохромоцитомы наиболее бедны секреторными гранулами, но отличаются высоким уровнем экскреции адреналина и норадреналина с мочой. Так, у больного, оперированного по поводу злокачественной феохромоцитомы (диаметр – 13см, вес 350г), в суточной моче отмечено высокое содержание катехоламинов (адреналин 7423-1146 нмоль/сут; норадреналин 20400 – 7200 нмоль/сут; ванилил-миндальная кислота (ВМК) 18,3 мг/сут при норме 1,5-5). Вместе с тем, количество гранул катехоламинов в цитоплазме клеток было наименьшим по сравнению с другими феохромоцитомами.

Относительно высокое содержание катехоламинов в моче отмечено в двух наблюдениях рецидивирующих опухолей (соответственно адреналин 700-415 нмоль/сут, норадреналин 3298-1728 нмоль/сут, ВМК 11,5-5,7 мг/сут). Количество гранул катехоламинов в цитоплазме клеток было достаточно высоким, что отличает ультраструктуру клеток рецидивирующих феохромоцитом от таковой клинически злокачественных, метастазирующих.

**4-я группа.** Гетерогенный компонент может быть представлен элементами нейроэктодермального происхождения или кортикальными клетками. Диффузно расположенные аденоциты могут оказаться случайной находкой, когда клиническая картина полностью соответствует феохромоцитоме, а признаки гиперкортицизма отсутствуют. В одном из наших наблюдений феохромоцитомы сочеталась со светлоклеточной аденомой коры надпочечника, которая сопровождалась синдромом Конна. Гиперсекреция альдостерона была подтверждена на уровне ультраструктуры аденоцитов.

При макроскопическом и рутинном светооптическом исследовании надпочечников с феохромоцитомой, ответственной за синдром Кушинга, аденома коры не была найдена, но обнаружена ее диффузная светлоклеточная гиперплазия. После удаления опухоли парасимпатическая гипертензия исчезла. По ультраструктуре гранулы опухолевых клеток соответствуют гранулам адреналина. По-видимому, имело место выделение АКТГ клетками феохромоцитомы. Такие наблюдения в литературе описаны как эктопический АКТГ – синдром Кушинга. При этом биохимически выявлен парал-

лелизм между уровнем АКТГ в крови и экскрецией катехоламинов с мочой, что подтверждает общие механизмы регуляции секреции пептидов и подобных феохромоцитом, описанных в литературе, выявляет высокое (до 30-40%) содержание клеток, дающих положительное окрашивание с антителами к АКТГ. Специфическое иммунное окрашивание на АКТГ в отдельных клетках обнаружено в 1,6% всех феохромоцитом, не ассоциированных с гипернадпочечниковым синдромом. Строго говоря, в случае феохромоцитомы это нельзя назвать эктопической продукцией гормонов, так как кортикотропин – иммунореактивные клетки присутствуют и в нормальном мозговом веществе надпочечников.

Наиболее часто сложная феохромоцитома содержит нейрогенные элементы. Последние представляют наибольшую сложность для диагностики. Электронно-микроскопическое исследование позволило не только оценить секреторную активность, но и выявить наличие гетерогенного клеточного компонента. Одиночно расположенные ганглиозные и шванновские клетки, расцениваются как сателлитные. Значительное (более 20% клеточного состава) присутствие нейробластов или ганглиозных клеток позволяет диагностировать феохромоцитому-ганглионейробластому и феохромоцитому-ганглионеврому. Симптомы катехоламинемии в таких случаях могут быть слабо выражены, и основанием для оперативного вмешательства служат данные ультразвукового исследования.

В сложных опухолях при ультраструктурном исследовании выявляются два вида клеток: 1) клетки феохромоцитомы – мало органелл и большое число гранул, ограниченных мембраной размером от 100 до 400 нм; 2) ганглионейроны – большое число митохондрий и умеренное количество нейросекреторных гранул размером от 270 до 400 нм.

В феохромоцитомах сложного строения клетки, богатые митохондриями, могут иметь нейрогенное происхождение. Так, при исследовании феохромоцитомы с высоким содержанием ганглиозных клеток, в цитоплазме последних выявляется большое количество крупных набухших митохондрий, полиморфные секреторные гранулы, пучки нейрофиламентов. Отмечаются клинические признаки как феохромоцитомы, так и адреногиперкортицизма. После удаления опухоли клинические симптомы заболевания обычно полностью исчезают.

Нейрогенные элементы довольно часто обнаруживаются в феохромоцитомах. Одиночно расположенные ганглиозные и шванновские элементы обычно расцениваются как сателлитные. В цитоплазме ганглиозных клеток обнаруживают большое количество крупных набухших митохондрий, полиморфные секреторные гранулы, пучки нейрофиламентов. В феохромоцитомах с нечетко выраженной катехоламинемией количество таких клеток может быть довольно значительным (более 20% клеточного состава), что позволяет диагностировать феохромоцитому смешанного клеточного состава: феохромоцитому-ганглионейробластому, феохромоцито-

му-нейробластому, феохромоцитому-шванному. Эти опухоли характеризуются сравнительно большими размерами (6,5-12см) и выраженными клиническими проявлениями катехоламиновой активности.

В случаях феохромоцитомы-ганглионевромы обнаруживается интенсивное окрашивание с МКАТ к хромогранину А и синаптофизину в феохромоцитах и ганглиозных клетках и слабое в шванновских элементах. В феохромоцитоме-ганглионейробластоме иммуногистохимические реакции с МКАТ к хромогранину А и синаптофизину были слабо положительными, и определяющими диагностическими маркерами стали данные электронной микроскопии. Клинически это наблюдение представляет несомненный интерес.

Больной Р., 17 лет, госпитализирован с жалобами на общую слабость, неопределенные тянущие боли в поясничной области. Симптомы артериальной гипертензии отсутствовали, катехоламинурия была слабо выражена (адреналин – 48 ммоль/сут, при норме 11-43,6; норадреналин 59-ммоль/сут при норме 47-238). Основанием для операции явились данные ультразвукового исследования. Удаленная опухоль отличалась большими размерами (23x12x8см), мягко-эластической консистенцией, красновато-бурым цветом и по гистологическому строению была отнесена к солидному варианту. Иммуногистохимическая реакция с МКАТ к хромогранину А была слабо положительна. После проведения электронно-микроскопического исследования опухоль верифицирована как феохромоцитомы-ганглионейробластома.

В заключение следует подчеркнуть, что электронно-микроскопический метод исследования позволяет достаточно объективно дифференцировать между собой опухоли медуллярной и кортикальной ткани надпочечников, а также оценить гормон-продуцирующую функцию и секреторную активность опухолевых клеток. Особенности ультраструктурной организации последних определяются их секреторной функцией, что особенно важно для установления гистогенеза в случаях функционально неактивных опухолей и опухолей с "не классическими" эндокринными синдромами. Функционально неактивные адренокортикальные аденомы на ультраструктурном уровне отличаются от функционально активных альдостером и кортикостером более высоким содержанием "гибридных" клеток, для которых характерны митохондрии с пластинчатыми и тубуловезикулярными кристами.

Электронная микроскопия имеет важное значение для определения уровня секреции катехоламинов клетками феохромоцитом (соотношение секреторных гранул, их количество). Клинически доброкачественные феохромоцитомы небольших размеров обладают, по данным электронно-микроскопического исследования, более высокой катехоламин-секретирующей активностью, чем крупные опухоли.

Электронно-микроскопическое исследование помогает верифицировать опухоли сложного генеза, включающие элементы и кортикальной, и медуллярной ткани. Феохромоцитомы со сложным

клеточным составом лучше диагностируются на уровне ультраструктуры, чем при световой микроскопии. Заключение о злокачественности кортикальных и медуллярных опухолей надпочечников не может базироваться только на данных ультраструктуры опухолевых клеток, однако ее особенности позволяют получить дополнительные объективные критерии патоморфологической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьева Н.А. // Арх. пат. – 1995. – Вып. 57. – С. 42-45.
2. Хмельницкий Г.А. Морфологическая характеристика феохромоцитом / Автореф. канд. дис. – М., 1974. – 18 с.
3. Bravo E. L. // Endocrine Reviews. – 1994. – V.15, N 3. – P. 356-368.
4. Brown W.J., Barajas L., Waisman J., De Guattro // Cancer. – 1972. – V.29. – P.744-759.
5. Hartman C.-A., Gross U., Stein Y.C. // Pathol. Res. Pract. – 1992. – V.188. – P.287-295.
6. Lie T. H., Chen G. S., Nan C, He Z. G. // Pathol. Res. Pract. – 1984. – V. 175. – P. 355-362.
7. Miettinen M. // Lab. Invest. – V.66. – P.169-174.
8. Tannenbaum M. // Pathology Annual / Sommers S.C. (ed.). – New York, 1970. – P.145-171.

## СИНДРОМОЛОГИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

*С.С. Кольцун*  
*МОНИКИ*

В основу теоретической концепции анализа нарушений трахеобронхиальной проходимости были положены представления о функциональных критериях различения **внутригрудного** и **внегрудного** этажей трахеобронхиального дерева по противоположно направленному действию трансмурального давления в разных фазах дыхания (вдоха и выдоха) [3]. Во внутригрудных отделах дыхательных путей согласно морфометрической модели Вейбеля различали **центральный** и **периферический** отделы. Критерием различия являлось сопротивление трахеобронхиального дерева, 85% увеличения которого обусловлено проходимостью центрального отдела, и изменение ООЛ, который увеличивается при нарушении бронхиальной проходимости периферических отделов вследствие утраты легкими эластических свойств (а бронхами – опорных структур) и при бронхоспазме (сужении суммарного просвета дистальных бронхов).

Различали также два механизма нарушения трахеобронхиальной проходимости: **стенотический**, связанный с суммарным сужением просвета бронхов при бронхоспазме, дискринии, воспалении и отеке слизистой; и **клапанный (дискинетический)**, связанный с утратой бронхами опорных структур вследствие бронхомаляции или эмфиземы легких. Критерием выявления клапанного