

7. **Пиголкин Ю.И.**, Должанский О.В., Глоба И.В. Осложнения онкологических заболеваний и наступление внезапной смерти // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. — Хабаровск, 2016. — №15. — С. 155-156.
8. **Громова Е. В.**, Григорович Д. С., Малинина Е. И. Случай множественных метастазов меланомы с неизвестной первичной локализацией опухоли // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики / под ред. В. П. Новоселова, Б. А. Саркисяна, В. Э. Янковского. — Новосибирск: Межрегиональная ассоциация «Судебные медики Сибири», 2009. — Вып. 15. — 329 с. Publication in electronic media: 11.12.2011 under <http://journal.forens-lit.ru/node/574>.

ОНКОПАТОЛОГИЯ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л. М. Туманская, В. А.Туманский, А. В. Куртев

Резюме. В статье изложена структура онкопатологии по данным гистологического исследования злокачественных опухолей, ставших причиной ненасильственной скоропостижной смерти людей, умерших «на дому».

Ключевые слова: судебная медицина, опухоль, рак смерти.

ONCOLOGICAL PATHOLOGY AT THE FORENSIC-MEDICAL PRACTICE

Tumanskaya L. M., Tumanskiy V. A., Kurtev A. V.

Resume. In the article is expounded the structure of cancer pathology from data of histological research of tumor cancer, becoming reason of nonviolent immediate death of people, the dead "on to the house".

Key words: Forensic medicine, tumor, cancer, death.

УДК: 616 – 006.6 – 092.18 : 340.66

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

©В. А. Туманский¹, Л. М. Туманская¹, В. А. Шаврин¹, А. В. Куртев²

Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины¹,
КП «Запорожское областное бюро судебно-медицинской экспертизы»
Запорожского областного совета²

Резюме. В статье изложен анализ иммуногистохимических исследований, применяемых в патоморфологической дифференциальной диагностике злокачественных опухолей в биоптатах пациентов и в судебно-медицинской практике для идентификации метастатических злокачественных опухолей у внезапно умерших онкологических больных, у которых злокачественная опухоль не была диагностирована при жизни.

Ключевые слова: судебная медицина, патоморфология, злокачественная опухоль, смерть.

ВВЕДЕНИЕ. Интенсивное внедрение методов молекулярной генетики, иммуногистохимии и протеомики привело к расшифровке на 70% генома человека, к уточнению канцерогенеза и к пересмотру классификаций многих групп опухолей (в частности, опухолей мягких тканей, лимфом и лимфопролиферативных заболеваний и других). Иммуногистохимические (ИГХ) методы нашли широкое применение в патологической анатомии для дифференциальной диагностики опухолей и прогнозирования их агрессивного течения, в онкологии – для разработки таргетной терапии злокачественных опухолей и пока практически не используются в судебно-медицинской практике. По данным Национального канцер-реестра Украины [2] и глобальной статистики GLOBOCAN [1] в последние годы наблюдается значительный рост онкологической патологии в структуре заболеваемости и смертности населения нашей страны и других стран. Это сказалось на увеличении числа онкологических больных, скоропостижно умирающих дома и попадающих на судебно-медицинскую экспертизу (иногда – без точно диагностированной при жизни злокачественной опухоли).

Цель исследования – проанализировать интенсивность патоморфологической иммуногистохимической диагностики опухолей в биоптатах больных и целесообразность применения иммуногистохимических исследо-

ваний в судебно-медицинской практике для уточнения танатогенеза у лиц, скоропостижно умерших от онкозаболеваний, не верифицированных при их жизни.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ гистологических и ИГХ исследований, выполненных в 2016 году сотрудниками кафедры патологической анатомии и судебной медицины Запорожского государственного медицинского университета (ЗГМУ) в патологоанатомическом отделении Университетской клиники ЗГМУ для дифференциальной диагностики в биоптатах первичных и метастатических злокачественных опухолей у 2749 больных, а также в судебно-гистологическом отделении Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (ЗОБСМЭ) для уточнения диагноза у 205 лиц, скоропостижно умерших дома от онкологических заболеваний.

Посмертная ИГХ диагностика опухолей выполнялась в парафиновых срезах, изготовленных на прецизионном ротационном микротоме HM 3600 («MICROM Laborgerate GmbH», Германия). После депарафинирования и регидратации срезов проводили высокотемпературное демаскирование антигенов нагреванием на водяной бане в Трис-ЭДТА буфере (pH=9,0), подавляли активность эндогенной пероксидазы в 3% растворе перекиси водорода и наносили блокирующую сыворотку. Инкубацию с первичными антителами проводили в соответствии с инструкциями фирм-производителей, визуализацию ИГХ-реакции проводили с использованием системы детекции DAKO EnVision+System («DAKO», США) с диаминобензидином. Для идентификации гепатоцеллюлярного рака печени использовали моноклональные антитела *Mo a-Hu Hepatocyte* [аналог HepPar-1], Clone OCH1E5, («DAKO», США), поликлональные антитела *Rb a-Hu Alpha-1-Fetoprotein* («DAKO», США), а также моноклональные антитела *Mo a-Hu Cytokeratine 7*, Clone OV-TL 12/30 («DAKO», США) и *Mo a-Hu Cytokeratine 20*, Clone Ks20.8 («DAKO», США). Для диагностики злокачественной беспигментной меланомы и ее метастазов использовали моноклональные антитела *Mo a-Hu Melanosome*, Clone HMB45 («DAKO», США) и *Mo a-Hu Tyrosinase*, Clone T311 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Злокачественные нейроэндокринные опухоли идентифицировали с использованием моноклональных антител *Mo a-Hu S100 Protein*, Clone 4c4.9 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) и *Mo a-Hu Synaptophysin*, Clone SY38 («DAKO», США), а также поликлональных антител *Rb a-Hu Chromogranin A* («DAKO», США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам. Оценку результатов ИГХ-реакции проводили в микроскопе Axioplan 2 («Carl Zeiss», Германия) и документировали цифровой фотокамерой Camedia C5060WZ («Olympus», Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Проведенный анализ показал, что в 2016 году из 2749 обследованных Университетской клинике ЗГМУ больных с подозрением на опухолевый рост для диагностики злокачественных опухолей и их метастазов в патологоанатомическом отделении проведены ИГХ исследования в биоптатах 306 (11,13%) пациентов. ИГХ исследования применены в трепанобиоптатах печени для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного, холангиоцеллюлярного рака и метастазов в печень других злокачественных опухолей без установленной первичной локализации; в трепанобиоптатах предстательной железы – для дифференциальной диагностики рака предстательной железы и простатической интраэпителиальной неоплазии; в трепанобиоптатах молочной железы – для диагностики основных типов рака молочной железы и персонифицированного прогнозирования его агрессивных свойств; в гастро- и колоно-биоптатах – для дифференциальной диагностики лимфом, нейроэндокринных опухолей, рака и полипов с тяжелой дисплазией; в трепанобиоптатах поджелудочной железы – для дифференциальной диагностики основных типов панкреатического рака и нейроэндокринных опухолей; в соскобах эндометрия – для дифференциальной диагностики рака эндометрия, полипов с тяжелой дисплазией и атипической гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде. Результаты этих исследований опубликованы нами и нашими сотрудниками ранее [3,4,5,6,7,8]

В судебно-гистологическом отделении ЗОБСМЭ в 2016 году у 205 лиц, скоропостижно умерших дома от онкологических заболеваний, проведены гистологические исследования. При этом, у 18 (8,78%) скоропостижно умерших дома злокачественная опухоль с распространенными метастазами была диагностирована по результатам судебно-медицинского вскрытия и судебно-гистологического исследования. Проведенный анализ показал, что злокачественные опухоли у скоропостижно умерших больных развились на фоне диагностированных при жизни таких заболеваний, как хроническая ишемическая болезнь сердца, церебро-вазкулярное заболевание, хронический гепатит и цирроз печени, хронический панкреатит, хроническое неспецифическое заболевание легких. Поэтому в большинстве случаев имела место необходимость уточнения танатогенеза с учетом наличия у умерших конкурирующих, сочетанных или фоновых заболеваний.

В тех случаях, когда при наличии посмертно установленной коморбидной патологии, причиной смерти была полиорганная недостаточность с интоксикацией на почве распространенных метастазов посмертно диагностированной злокачественной опухоли, были проведены дополнительные уточняющие ИГХ исследования [в 6 (2,93%) случаях из 205 скоропостижно умерших больных]. ИГХ исследования применены в посмертно диагностированных метастатических злокачественных опухолях, которые невозможно было точно верифицировать при гистологическом исследовании: гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза печени (2 случая), беспигментная

злокачественная меланома с распространенными метастазами (2 случая), злокачественная нейроэндокринная опухоль легких с метастазами (1 случай). В одном наблюдении, которое мы приводим, ИГХ исследование было использовано для идентификации посмертно выявленной нейроэндокринной опухоли, осложнившейся некрозом и кровоизлияниями, которые на фоне тяжелой коморбидной патологии привели полиорганной недостаточности.

Больная С., 49 лет, поступила в хирургическое отделение одной из городских больниц с жалобами на общую слабость, боли, отек, гиперемию в области шеи, боли при глотании. Обследована и консультирована различными специалистами, несмотря на проводимую интенсивную терапию прогрессировала тяжелая полиорганная недостаточность и на 12-сутки наступила смерть. *Клинический диагноз:* Закрытая травма шеи, глубокая межмышечная гематома шеи, гематома верхнего средостения. Инфаркт миокарда. Сепсис. Госпитальная правосторонняя субтотальная пневмония (септическая). Полиорганная недостаточность.

Предварительный судебно-медицинский диагноз: Хронический тонзиллит, обострение. Заглоточный абсцесс? Кровоизлияния в шейные лимфоузлы. Эндотоксический шок? Сепсис? Для судебно-гистологического исследования были взяты кусочки ткани головного мозга (4), сердца (3), легких (4), и по 1 кусочку - печени, почки, селезенки, надпочечника, поджелудочной железы, а также по 1 кусочку из патологического очага: мышцы шеи из зоны кровоизлияния, левой и правой миндалины, трахеи, правого главного бронха, глоточного лимфоузла.

При гистологическом исследовании в зоне кровоизлияния между мышцами шеи была обнаружена крупная солидноклеточная мелкодольчатая опухоль из мелких, округло-овальных клеток с монотонными овальными ядрами, с наличием между опухолевыми микродолями множества микрососудов. Часть сосудов образовала крупную тонкостенную кавернозную полость с наличием в ней крови и тромбов. В опухоли обнаружен тромбоз сосудов и некроз опухолевой ткани с прилежащей стенкой сосудистой кавернозной полости, а также множественные очаговые сливные кровоизлияния в зоне некроза опухоли и в прилежащих к ней мягких тканях шеи.

При иммуногистохимическом исследовании в опухоли в ее мелких монотонных клетках имела место цитоплазматическая экспрессия белка *S100*, мелкогранулярная цитоплазматическая экспрессия синаптофизина и гранулярная цитоплазматическая экспрессия хромогранина А.

Выводы судебно-гистологической экспертизы: Нейроэндокринная опухоль между мышцами шеи, рядом с окологлоточной жировой клетчаткой, осложнившаяся кавернозным расширением сосудов, тромбозом микрососудов опухоли, некрозом опухоли и стенки кавернозно расширенного сосуда, а также множественными кровоизлияниями в опухоль, мягкие ткани шеи и межмышечной гематомой.

Аденоматозная гиперплазия коры надпочечника с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Центроlobулярные ишемические некрозы гепатоцитов. Кортикальный тубулярный некроз почек. Очаговая ишемия нейроцитов, отек головного мозга. Катаральный трахеобронхит. Отек легких.

Крупноочаговый и распространенный мелкоочаговый кардиосклероз. Гиалиноз артериол селезенки и головного мозга. Хронический тонзиллит вне обострения. Редукция лимфатических фолликулов селезенки.

Таким образом, в данном случае причиной смерти стала полиорганная недостаточность, постепенно развившаяся на фоне хронической ишемической болезни и гипертонической болезни после тромбоза сосудов и некроза нейроэндокринной опухоли со стенкой кавернозно расширенного сосуда, которые осложнились вторичными кровоизлияниями в опухоль и в мягкие ткани шеи, межмышечной гематомой. Проведенное иммуногистохимическое исследование позволило уточнить фенотип опухоли и дифференцировать ее с множеством других мелкоклеточных опухолей солидно-дольчатой микроструктуры.

ВЫВОДЫ.

Иммуногистохимические исследования у скоропостижно умерших лиц необходимы в судебно-медицинской практике для точной посмертной диагностики смертельных злокачественных метастатических опухолей, которые не были выявлены при жизни и не могут быть верифицированными рутинными гистологическими методами.

Иммуногистохимические исследования целесообразны для установления причин смерти и точной верификации злокачественных и доброкачественных опухолей с вторичными смертельными осложнениями у скоропостижно умерших онкологических больных с тяжелой коморбидной патологией.

Литература

1. **Рак в Україні**, 2014-2015 / [З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Ю. Й. Михайлович та ін.]. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Київ. - 2016. – №17. ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm
2. **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012** / Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. [et al.] // *Int J Cancer*. – 2015. – V.136. – № 5. - E359- E386.
3. **Туманский В. А., Попович А. А., Попович С. А., Туманская Л. М.** Иммуногистохимические дифференциально-диагностические особенности доброкачественной гиперплазии, интраэпителиальной неоплазии и рака предстательной железы // *Морфология*. – 2016. – Т.10. - № 3. – С. 297-301.

4. **Туманский В. А.** Сравнительная иммуногистохимическая характеристика гепатоцеллюлярного, холангиоцеллюлярного рака и метастазов в печень рака поджелудочной железы в пункционных трепанобиоптатах печени / В. А. Туманский, М. Д. Зубко // Запорожский медицинский журнал. - 2015. - №5(92). - С.54-61.
5. **Туманский В. А., Шаврин В. А.** Мукозо-ассоциированная (MALT) лимфома желудка: особенности патоморфологической диагностики // Патология. - 2013. - №1 (27). - С. 85-89.
6. **Туманский В. А.** Количественные показатели экспрессии стромальных маркеров в поджелудочной железе при протоковой аденокарциноме и хроническом панкреатите / В. А. Туманский, А. В. Евсеев, И. С. Коваленко // Патология. - 2015. - № 2 (34). - С. 26-30.
7. **Tumanskiy V. A., Khrystenko T. A.** Comparative immunohistochemical characteristic of expression levels of Ki-67, p53, caspase-3 in non-invasive and invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma // Патология. - 2016. - № 2(37). - С.70-75.
8. **Туманский В. А., Чепец А. В.** Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена- α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы 3 в инвазивной эндометриальной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии // Патология. - 2016. - № 1(36). - С.22-28.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ В СУДОВО-МЕДИЧНІЙ І ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

В. О. Туманський, Л. М. Туманська, В. О. Шаврін, А. В. Куртєв

Резюме. В статті наведений аналіз імуногістохімічних досліджень, які застосовуються в патоморфологічній диференційній діагностиці злоякісних пухлин в біоптатах пацієнтів та в судово-медичній практиці для ідентифікації метастатичних злоякісних пухлин у онкологічних хворих, що раптово померли без діагностованої при житті пухлини.

Ключові слова: судова медицина, патоморфологія, злоякісна пухлина, смерть.

IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCHES FOR ONCOLOGIC PATIENTS IN FORENSIC-MEDICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL PRACTICE

Tumanskiy V. A. Tumanskaya L. M., Shavrin V. A., Kurtev A. V.

Resume. The analysis of immunohistochemical researches, applied in pathomorphological differential diagnostics of malignant tumours in biopstats of the patients and in medico-legal practice for authentication of metastatic malignant tumours for suddenly dyings oncologic patients at which a malignant tumour was not diagnosed in the time of life is expounded in the article.

Keywords: forensic medicine, pathomorphologia, malignant tumour, cause of death.