

Л.М. Михалева<sup>1, 2</sup>, О.А. Васюкова<sup>1, 2</sup>,  
А.Е. Бирюков<sup>1, 2</sup>, К.Ю. Мидибер<sup>1, 2</sup>, Э.П. Акопян<sup>1</sup>,  
Т.Н. Хованская<sup>1, 2</sup>, М.Ю. Гушин<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

## Нейроэндокринные неоплазии желудка: обзор литературы

**Актуальность.** Несмотря на редкость возникновения нейроэндокринных неоплазий желудка (около 9% всех нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и 0,3% всех опухолей желудка), диагноз ставится все чаще благодаря широкому распространению эндоскопических методов исследований и распространению различных способов визуализации. Целью настоящей работы является систематизация, обобщение и обсуждение накопленных за последние годы данных о нейроэндокринных опухолях желудка. Проведен поиск специализированной литературы в базах данных PubMed (на английском и немецком языках), eLibrary и Cyberleninka по ключевым словам «нейроэндокринные опухоли желудка» (gastric neuroendocrine tumor), «карциноид желудка» (gastric carcinoid), «патологическая анатомия нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor pathology), «морфология нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor morphology), «диагностика нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor diagnostics). Из обзора были исключены статьи, предметом которых являлись хирургические методики лечения, адъювантная терапия, а также лекарственная терапия аналогами соматостатина и другими препаратами. Приведены действующие классификации нейроэндокринных неоплазий желудка, в том числе морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей желудка по 4 возможным типам, а также разделение в зависимости от локализации, эмбриогенеза, функциональной активности, степени дифференцировки (сравнение классификаций Всемирной организации здравоохранения 2010 и новейшего издания 2019 г.); подчеркнуты различия с классификацией стадий злокачественных новообразований для нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринной карциномы желудка; обсуждаются недостатки этих классификаций и перспективы их дальнейшего развития. **Заключение.** Понимание, в каких случаях следует заподозрить наличие именно нейроэндокринной неоплазии, и как правильно классифицировать выявленное по результатам эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования новообразование имеет чрезвычайную важность, поскольку все эти компоненты оказывают влияние на выбор объема хирургического вмешательства, последующую медикаментозную терапию, а также на возможность более точного прогнозирования метастатического распространения опухоли и исход заболевания.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные неоплазии желудка, нейроэндокринная карцинома, MiNEN, иммуногистохимические методы, эндоскопическая диагностика в гастроэнтерологии.

(Для цитирования: Михалева Л.М., Васюкова О.А., Бирюков А.Е., Мидибер К.Ю., Акопян Э.П., Хованская Т.Н., Гушин М.Ю. Нейроэндокринные неоплазии желудка: обзор литературы. Вестник РАМН. 2020;75(2):169–177. doi: 10.15690/vramn1258)

### Актуальность

В слизистой оболочке желудка существует широкий спектр диффузно расположенных эндокринных клеток. К ним относятся ECL-клетки (гистаминпродуцирующие клетки, которые составляют большую часть популяции нейроэндокринных клеток в дне желудка и 15–35% общего нейроэндокринного компонента желудка; расположены в области дна желез); G-клетки, вырабатывающие гастрин (локализуются в шейной части желез пилорического отдела желудка); D-клетки, отвечающие за секрецию соматостатина; A-клетки, продуцирующие глюкагон; энтерохромаффинные клетки, синтезирующие серотонин, и X-клетки, называемые также A-подобными клетками, отвечающие за продукцию грелина. Кроме того, существует ряд других известных или предполагаемых клеток эндокринного типа, описанных с помощью гистохимических и ультраструктурных методов, чьи продукты и функции остаются неизвестными [1].

Нейроэндокринные клетки гастроэнтеропанкреатической системы обладают сходной морфологией: это относительно мелкие мономорфные клетки с ядрами округлой или овальной формы; с зернистым хроматином, часто метафорически называемым «спицами велосипедного колеса» или ядрами типа «соль и перец»: ядрышки в них не определяются, цитоплазма относительно светлая

или слегка зернистая. Базальная локализация этих клеток обеспечивает переход активных пептидов в капилляры или в ткани, окружающие клетки [2].

Целями данного обзора литературы являются систематизация, обобщение и обсуждение накопленных за последние годы данных о нейроэндокринных опухолях желудка с фокусом на существующие классификации с их критическим анализом, а также демонстрация перспективных направлений в эндоскопической и морфологической диагностике данных новообразований, влияющих на выбор терапевтической тактики.

Выполнен поиск специализированной литературы среди статей в базе данных PubMed (на английском и немецком языках) и среди русскоязычных статей, размещенных на платформе eLibrary и Cyberleninka, по ключевым словам «нейроэндокринные опухоли желудка» (gastric neuroendocrine tumor), «карциноид желудка» (gastric carcinoid), «патологическая анатомия нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor pathology), «морфология нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor morphology), «диагностика нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor diagnostics); из обзора были исключены статьи, предметом которых являлись хирургические методики лечения, адъювантная терапия, а также лекарственная терапия аналогами соматостатина и другими препаратами.

### Историческая справка

Первое упоминание о карциноидах, т.е. опухолях, подобных раку (от греч. *oidos* — *подобный*), датируется 1907 г., когда S. Oberndorfer описал 6 наблюдений маленьких опухолей в тонкой кишке и предположил, что они являются доброкачественными [3]. Эндокринную природу этих новообразований в 1914 г. предположил P. Masson [4].

В 1993 г. G. Rindi и соавт. [5] проанализировали 55 клинических наблюдений эндокринных новообразований желудка и разделили карциноиды желудка на 3 типа: I тип — неметастатические опухоли, развившиеся на фоне атрофического гастрита дна и тела желудка и гипергастринемии, в эту группу вошли 28 случаев; II тип — локально метастазирующие новообразования, ассоциированные с гипертрофической гастропатией и гипергастринемией, обусловленными множественной нейроэндокринной неоплазией или синдромом Золлингера–Эллисона — 9 случаев, два из которых имели метастазы, а в III тип были включены 18 спорадических случаев, 7 из которых характеризовались глубокой инвазией, 6 имели метастазы, а оставшиеся 5 наблюдений обладали гистологическими признаками атипии [5].

Еще в 1995 г. была предпринята попытка уйти от термина «карциноид» в связи с тем, что под карциноидами понимаются опухоли, вызывающие клинически выраженный карциноидный синдром (собирательное понятие симптомов, вызываемых секрецией гистамина и серотонина, включающих в себя гиперемию, спазм гладкомышечных волокон, диарею, диспное, бронхоспазм, тахикардию); тогда же С. Capella и европейские морфологи, изучающие эти новообразования, ввели термин — нейроэндокринная опухоль (НЭО), который используется по настоящее время, а при пересмотре Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2010 г. была добавлена нозология «нейроэндокринная карцинома» [6, 7].

Таким образом, в настоящее время нейроэндокринные опухоли желудка подразделяются на три типа.

Диагноз нейроэндокринной опухоли I типа (в 70–80% случаев) наиболее вероятен, когда на фоне хронического воспалительного процесса различной степени тяжести и атрофии слизистой оболочки, включающей псевдопилорическую или кишечную метаплазию, определяется солитарное опухолевое новообразование (независимо от его размера) [8] с характерной органоидной морфологической картиной и низким митотическим индексом (G1). Эти опухоли чаще встречаются у женщин; состоят из

L.M. Mikhaleva<sup>1, 2</sup>, O.A. Vasyukova<sup>1, 2</sup>, A.E. Birukov<sup>1, 2</sup>, K.Yu. Midiber<sup>1, 2</sup>,  
E.P. Akopyan<sup>1</sup>, T.N. Khovanskaya<sup>1, 2</sup>, M.Yu. Gushchin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

## Gastric Neuroendocrine Neoplasias: Literature Review

**Introduction:** The gastric neuroendocrine neoplasias (NEN) are being diagnosed more and more often due to the wide spread of endoscopy methods and an increase in the imaging range, despite the rarity of the gastric neuroendocrine tumors (NETs) (which amounts to about 9% of all gastrointestinal neuroendocrine tumors and 0.3% of all gastric tumors). It is extremely important to distinguish in which case clinician and pathologist should suspect a neuroendocrine tumor and to classify it correctly, both at the stage of esophagogastroduodenoscopy and during pathological examination, because all these components affect the choice of the surgery extent, subsequent drug therapy, as well as the possibility of more accurate metastasis prognosis and the patient outcome. **Aim:** The aim of this literature review is to systematize, generalize and discuss the recent data on gastric neuroendocrine tumors with a focus on current classifications including their critical analysis, and to show promising ways in the endoscopic and morphological diagnostics of these tumors, which, in turn, will have an effect on patient management. The search was performed among articles in the PubMed database (in English and German) and among Russian articles published on the eLibrary and Cyberleninka platforms using the following keywords: gastric neuroendocrine tumor, gastric carcinoid, gastric NET pathology, gastric NET morphology, gastric NET morphology, gastric NET diagnostics. The papers on surgical treatment methods, adjuvant therapy, as well as drug therapy with somatostatin analogues and other drugs were excluded. A brief retrospective journey into the history of neuroendocrine neoplasias serves to remind the histology and distribution of neuroendocrine cells in the gastric mucosa, followed by chronological review of NEN discovery and theory development up to the present moment. The morphological classification of gastric NET consisting of 4 possible types is highlighted: the correct interpretation of the pathological findings, taking into account not only the histological features of the tumor itself, but also of the adjacent mucosa, allows to suggest the appropriate management, which fundamentally affects patient survival. The review provides other current classifications of the gastric neuroendocrine neoplasia depending on its location, embryogenesis, functional activity, histological grade (with a focus on the Ki-67 labeling index counting, and ways to improve the interobserver reliability in routine practice). Moreover, the differences in the gastric NET and NEC TNM classification are emphasized. The drawbacks of all classifications are discussed and the possibilities for their further development are considered. An important part of the review is the description of a possible immunohistochemical markers, since immunohistochemistry is widely used to confirm the diagnosis. In addition, INSM1 (insulinoma-associated protein 1), the new immunohistochemical and molecular marker for NEN is discussed: according to the literature, it contributes to more accurate assessment of the tumor malignant potential and the metastatic risk. Furthermore, modern methods of endoscopic and PET/CT imaging (68-gallium DOTATATE PET/CT, molecular imaging using SSTR (somatostatin receptor) PET/CT or GLP-1R (Glucagon-like peptide-1 receptor) SPECT (single photon emission computed tomography)/CT), which allows the clinician to suspect a NEN even before morphological analysis of the resected specimen and adequately select the extent of surgical intervention are shown. **Conclusion:** We would like to reiterate the importance of further research on the gastric NET subtype pathogenesis and their clinical behavior, also of the correlation of the endoscopic, morphological, and immunohistochemical picture with the patient prognosis to improve management tactics.

**Keywords:** gastric neuroendocrine neoplasia, neuroendocrine carcinoma, mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, immunohistochemistry methods, gastrointestinal endoscopy methods.

**(For citation:** Mikhaleva LM, Vasyukova OA, Birukov AE, Midiber KYu, Akopyan EP, Khovanskaya TN, Gushchin MYu. Gastric Neuroendocrine Neoplasias: Literature Review. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):169–177. doi: 10.15690/vramn1258)

энтерохромаффиноподобных клеток (enterochromaffin-like cell, ECL) и могут встречаться в виде нескольких мелких узелков или полипов в теле желудка, ограниченных слизистой оболочкой и подслизистой основой. Опухоли I типа обычно индолентны и могут регрессировать; метастазы в лимфатических узлах очень редки и возникают только тогда, когда опухоли достигают размера более 2 см и инфильтрируют мышечную оболочку [9, 10].

Наиболее редко встречающийся II тип (5–8%) можно заподозрить, если при эндоскопическом исследовании выявлены множественные новообразования диаметром менее 1 см, которые при патологоанатомической оценке обладают низким митотическим индексом и не имеют тенденции к инфильтративному росту, при этом слизистая оболочка может быть нормальной или с признаками умеренного воспаления, но без атрофии. Также можно наблюдать изменения, характерные для синдрома Золлингера–Эллисона: гипертрофические изменения в теле желудка с длинными близкорасположенными фундальными железами без значительного воспаления [8]. Однако в отличие от опухолей I типа в 10–30% случаев нейроэндокринные опухоли II типа метастазируют: опухоли более 2 см, прорастающие в мышечную оболочку с признаками сосудистой инвазии, с большей вероятностью дают метастазы [9].

Опухоли III типа (20% случаев) возникают в неизмененной слизистой оболочке желудка, характеризуются более агрессивной инвазией в окружающие ткани и высокой частотой возникновения метастазов. Часто эти новообразования диагностируют при возникновении вторичных поражений, например эрозий, кровотечения и при обнаружении метастазов. Опухоли, как правило,

диаметром более 1 см, состоят из плеоморфных клеток с инфильтративным паттерном роста, могут наблюдаться очаги некроза [8].

Также был описан еще более редкий — IV — тип, для которого характерны мультифокальные новообразования, как и при II типе, но синдромы множественной нейроэндокринной неоплазии и Золлингера–Эллисона отсутствуют [11, 12]. Однако существование этой группы опухолей в качестве отдельного вида дебатировано в научных кругах. Тем не менее ECL-клеточная гиперплазия, ассоциированная с ингибиторами протонной помпы, в достаточной степени изучена, макроскопически определяемые НЭО встречаются очень редко [13].

В отдельные группы были выделены нейроэндокринная карцинома, склонная к более агрессивному клиническому течению, метастазированию и имеющая худший прогноз по сравнению с вышеперечисленными группами [5], и смешанная аденонейроэндокринная карцинома (mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC; в настоящее время эта группа опухолей входит в категорию смешанных нейроэндокринно-неэндокринных новообразований — mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNEN [14]): по морфологическому строению MANEC состоит из двух компонентов — экзокринного и эндокринного, каждый из которых составляет не менее 30% опухоли.

В связи с приведенной классификацией главным вопросом для патологоанатома стало определение типа НЭО (табл. 1), так как именно тип опухоли в большей степени влияет на выбор терапии и прогноз заболевания, а также дифференциальная диагностика с другими видами нейроэндокринных неоплазий.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики нейроэндокринных неоплазий желудка [15–17]

Показатель	Тип нейроэндокринной опухоли			НЭК
	I	II	III	
Фон	ХАГ	СЗЭ	Норма	Норма
Другие ассоциированные синдромы	Аутоиммунный полигландулярный синдром	Синдром МЭН-1	-	-
Количество опухолей	Множественные	Множественные	Единичная	Единичная
Локализация	Дно/тело	Дно/тело	Любая	Любая, чаще антрум/кардия
Прогениторная клетка	ECL	ECL	ЕС- или X-клетки	-
Уровень гастрина в сыворотке	↑	↑	Норма	Норма
Уровень pH	Высокий	Низкий	Норма	Норма
Подлежащая слизистая оболочка	Атрофична	Гипертрофична	Норма	Норма
Размер опухолей, см	1–2	1	> 2	> 2
Инвазия	Редко	Чаше	Часто	Часто
<i>Метастазы</i>				
Лимфатические узлы	5–10%	10–20% (12 пк)	50–100%	50–100%
Печень	2–5%	10%	22–75%	
Прогноз	Отличный	Хороший	Одинаковый с аденокарциномой желудка	Одинаковый с аденокарциномой желудка или хуже [18]
Демография	70–80% женщин	Одинаковая частота у мужчин и женщин	Чаше у мужчин	Чаше у мужчин
Средний возраст, лет	50–60	50	55	

Примечание. НЭК — нейроэндокринная карцинома, ХАГ — хронический атрофический гастрит, СЗЭ — синдром Золлингера–Эллисона, МЭН-1 — множественная нейроэндокринная неоплазия I-го типа.

**Классификации нейроэндокринных опухолей желудка**

В настоящее время существуют следующие классификации нейроэндокринных опухолей желудка [19]:

- 1) **по локализации:** опухоли кардии, дна, тела желудка, преддверия желудка, привратника, малой кривизны желудка, большой кривизны желудка и поражение, вовлекающее несколько отделов (по Международной классификации болезней);
- 2) **по эмбриогенезу** нейроэндокринные опухоли желудка относятся к образованиям передней кишки (foregut), к этой же группе относятся образования бронхов, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки (по Williams и Sandler, 1963); табл. 2;
- 3) **по степени дифференцировки** (классификация ВОЗ, 2019 [17]; табл. 3): Grade 1 — высокодифференцированная НЭО G1 (NET G1); Grade 2 — высокодифференцированная НЭО G2 (NET G2); Grade 3 — высокодифференцированная НЭО G3 (NET G3); низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (NEC G3) крупно- или мелкоклеточного типа и смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC). Для установления степени дифференцировки учитываются число митозов и индекс маркера пролиферации Ki-67. При этом Американская коллегия патологоанатомов рекомендует подсчитывать число митозов из расчета на 2 мм<sup>2</sup>, оценивая как минимум 10 мм<sup>2</sup> в наиболее митотически активной части опухоли (hotspot), и принимать во внимание

только четко идентифицируемые митотические фигуры; гиперхроматические, кариоректические или апоптотические ядра исключаются [9]. Кроме того, необходимо учитывать различия в размерах полей зрения (high power field, HPF): количество HPF (при 40-кратном увеличении) для 10 мм<sup>2</sup> должно быть определено отдельно для каждого микроскопа. Степень дифференцировки, определенная на основании индекса Ki-67, обычно выше, чем степень, основанная на подсчете числа митозов: в таком случае назначается более высокая степень, если применяются оба метода [9, 21]. Также следует учитывать, что индекс Ki-67 может варьировать при прогрессировании заболевания, и его необходимо оценивать как в первичном очаге, так и в метастазах [22].

По сравнению с классификацией ВОЗ 2010 г. [23], в новом издании было принято решение выделить НЭО G3, т.е. имеющие высокое число митозов (> 20 на 2 мм<sup>2</sup>) или высокий индекс Ki-67 (> 20%), при этом данные опухоли остаются высокодифференцированными по их генетическим характеристикам и отличаются от нейроэндокринной карциномы. Это изменение важно с клинической точки зрения, так как нейроэндокринные карциномы более агрессивны и, в отличие от НЭО G3, отвечают на терапию препаратами на основе платины [24, 25]. В свою очередь, нейроэндокринные карциномы подразделяют на мелко- и крупноклеточные типы, при этом Grade не присваивается, потому что они по определению признаются низкодифференцированными [26].

**Таблица 2.** Происхождение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и соответствующая ему панель иммуногистохимических маркеров (по Williams и Sandler, 1963) [9]

Показатель	Опухоли передней кишки	Опухоли средней кишки	Опухоли задней кишки
Локализация	Желудок, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки	Тощая кишка, подвздошная кишка, аппендикс, проксимальная ободочная кишка	Дистальная ободочная кишка, прямая кишка
Карциноидный синдром	Редко	5–39%	Редко
<i>Иммуногистохимические маркеры [20]</i>			
Хромогранин А	86–100% +	82–92% +	40–58% +
Синаптофизин	50% +	95–100% +	94–100% +
Серотонин	33% +	86% +	45–83% +
Другие иммуногистохимические маркеры	Редко, + к панкреатическому полипептиду, гистамину, гастрину, соматостатину, vasoактивному интестинальному пептиду, или адреноректорикотропному гормону	Простатическая кислая фосфатаза + в 20–40%	Простатическая кислая фосфатаза + в 20–82%

*Примечание.* «+» — положительное окрашивание к маркеру.

**Таблица 3.** Классификация нейроэндокринных опухолей желудка Всемирной организации здравоохранения, 2019

Grade	Число митозов / 10 HPF	Индекс Ki-67, %*	Тип нейроэндокринной опухоли		
			I	II	III
G1	< 2	< 2	<b>G1#</b>	<b>G1</b>	G1 (редко)
G2	2–20	3–20	G2 (редко)	G2 (редко)	<b>G2</b>
G3	> 20	> 20	G3 (казуистично)	-	G3 (редко)

*Примечание.* HPF (high power field) — поле зрения, при большом увеличении равно 2 мм<sup>2</sup>. \* — для определения индекса Ki-67 рекомендуется подсчет 500–2000 опухолевых клеток в «горячей точке»; если на препарате клеток меньше — сделать соответствующую отметку [9]. # — жирным шрифтом выделен наиболее часто встречающийся вариант.

Что касается MiNEN, индекс Ki-67 в нейроэндокринном компоненте MANEC часто выше 55%, а в смешанных аденокарциномах-нейроэндокринных опухолях наблюдаются области тубулярной, папиллярной или муцинозной аденокарциномы в сочетании с участками НЭО G1 и G2 [17];

4) по функциональной активности нейроэндокринные опухоли бывают функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие опухоли связаны с клиническими проявлениями избыточной продукции гормонов, так называемым карциноидным синдромом, или секрецией измеримого количества активного гормона; иммуногистохимическая экспрессия продукции гормонов не эквивалентна клинической функциональности [9].

Для высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудка, двенадцатиперстной кишки, фатерова сосочка, тощей и подвздошной кишки, поджелудочной железы, червеобразного отростка, ободочной и прямой кишки разработаны отдельные классификации стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM; 8-е изд.). Для нейроэндокринных карцином используются классификации TNM для злокачественных новообразований желудка и соответствующего органа (табл. 4).

Работа над классификацией этих новообразований продолжается из года в год. В настоящее время обсуждается вопрос выраженной морфологической гетерогенности

опухолей группы нейроэндокринных карцином, а также вариабельности их ответа на терапию, что определяет курс дальнейших исследований: возможно, эти данные будут отражены в следующей классификации ВОЗ и рекомендациях Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) [2, 28, 29].

### Диагностика

Помимо рутинной световой микроскопии, патологоанатомы для диагностики нейроэндокринных новообразований желудка широко используют иммуногистохимическое исследование с панелью антител, состоящей:

- из общих маркеров нейроэндокринных клеток — синаптофизина (диффузное цитоплазматическое окрашивание), хромогранина А (гранулярное цитоплазматическое окрашивание; обладает лучшей чувствительностью независимо от размера опухоли), CD56 (мембранное окрашивание). При этом нейроэндокринные карциномы желудка позитивно окрашиваются к синаптофизину, а окраска на хромогранин может быть отрицательной или фокальной (с типичным перинуклеарным точечным (dot-like) паттерном) [17];
- Ki-67 для определения митотического индекса и присвоения Grade;

Таблица 4. Сравнение TNM классификации для нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринной карциномы желудка

TNM для нейроэндокринных опухолей желудка	TNM для нейроэндокринной карциномы желудка
<i>Первичная опухоль (pT)</i>	
<p>pTx: Первичная опухоль не может быть оценена                      pT0: Нет признаков первичной опухоли</p>	
<p>pT1<sup>#</sup>: Прорастает в собственную пластинку или в подслизистую основу или <b>размером не более 1 см</b>                      pT2<sup>#</sup>: Прорастает в мышечную оболочку или <b>размером более 1 см</b>                      pT3<sup>1</sup>: Прорастает через мышечную оболочку в субсерозные ткани без пенетрации вышележащей серозной оболочки                      pT4<sup>2</sup>: Прорастает в висцеральную брюшину (серозу) или другие органы или смежные структуры</p>	<p><b>pTis: Карцинома <i>in situ</i>: интраэпителиальная опухоль без инвазии в собственную пластинку, high-grade дисплазия</b>                      pT1: Опухоль прорастает в собственную пластинку, мышечную пластинку слизистой оболочки или в подслизистую основу                      pT1a: Опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки                      pT1b: Опухоль прорастает в подслизистую основу                      pT2: Опухоль прорастает в мышечную оболочку<sup>1</sup>                      pT3: Опухоль прорастает в субсерозную соединительную ткань без инвазии в висцеральную брюшину или прилегающие структуры<sup>2,3</sup>                      pT4: Опухоль прорастает в серозную оболочку (висцеральную брюшину) или прилегающие структуры                      pT4a: Опухоль прорастает в серозную оболочку (висцеральную брюшину)                      pT4b: Опухоль прорастает в прилежащие структуры/органы</p>
<p><i>Примечание.</i>  <sup>1</sup> Для любого T добавьте (m) для множественных опухолей [TX (#) или TX(m), где X = 1–4 и # = количество идентифицированных первичных опухолей.  <sup>2</sup> Для множественных опухолей с разными категориями T используется с наиболее высокой категорией T: например, если одна из опухолей прорастает в брюшину, а остальные – нет, для классификации TNM используют первую.</p>	<p><i>Примечание.</i>  <sup>1</sup> Опухоль может прорасти в мышечную оболочку с распространением в желудочно-ободочные или желудочно-печеночные связки, в большой или малый сальник, без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры. В этом случае опухоль классифицируется как T3. При перфорации висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, опухоль следует классифицировать как T4.  <sup>2</sup> Прилежащие структуры желудка включают селезенку, поперечную ободочную кишку, печень, диафрагму, поджелудочную железу, брюшную стенку, надпочечник, почку, тонкую кишку и забрюшинное пространство.  <sup>3</sup> Интрамуральное распространение в двенадцатиперстную кишку или пищевод не считается инвазией в прилежащую структуру, но классифицируется по глубине наибольшей инвазии в любую из этих областей.</p>

Таблица 4. Окончание

TNM для нейроэндокринных опухолей желудка	TNM для нейроэндокринной карциномы желудка
<i>Регионарные лимфатические узлы (pN)</i>	
pNX: Регионарные лимфатические узлы невозможно оценить pN0: Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	
pN1: Есть метастазы в регионарных лимфатических узлах	<p><b>pN1: Метастазы в 1–2 регионарных лимфатических узлах</b>  <b>pN2: Метастазы в 3–6 регионарных лимфатических узлах</b>  <b>pN3: Метастазы в 7 и более регионарных лимфатических узлах</b>  <b>pN3a: Метастазы в 7–15 регионарных лимфатических узлах</b>  <b>pN3b: Метастазы в 16 и более регионарных лимфатических узлах</b></p> <p><i>Примечание.</i>                      * Метастатические депозиты в субсерозной жировой клетчатке, прилегающей к карциноме желудка, без признаков остаточной ткани лимфатических узлов, в целях стадирования рака желудка, считаются регионарными метастазами в лимфатических узлах.</p>
<i>Отдаленные метастазы (pM)</i>	
<p>pM1: Есть отдаленный метастаз  <b>pM1a: Метастаз(ы) только в печени</b>  <b>pM1b: Метастазы как минимум в одном органе, кроме печени (например в легком, яичнике, нерегионарном лимфатическом узле, брюшине, кости)</b>  <b>pM1c: Есть как печеночные, так и внепеченочные метастазы</b></p>	pM1: Есть отдаленные метастазы

174 *Примечание.* Различия выделены жирным шрифтом [9, 27].

- маркеров специфичных гормонов — гистамина и ECL-клеток, субстанции P и серотонина (ЕС-клетки), гастрин (G-клетки), соматостатина (D-клетки), глюкагона (А-клетки), грелина (P/D1-клетки). Трактовать эти данные следует с учетом клинической картины и наличия карциноидного синдрома.

В настоящее время продолжают исследования с целью оптимизации диагностики данных новообразований, которые позволят более точно предсказывать риск метастазирования и прогноз заболевания. В 2015 г. J. Rosenbaum и соавт. [30] описали новый иммуногистохимический и молекулярный маркер для нейроэндокринных неоплазий — инсулинома-ассоциированный белок 1 (insulinoma-associated protein 1, INSM1); группа исследователей проанализировала 129 нейроэндокринных и нейроэпителиальных новообразований, 27 контрольных образцов и 5 опухолей с доказанной нейроэндокринной дифференцировкой. Авторы показали, что экспрессия данного маркера ограничена ядрами только нейроэндокринных клеток, INSM1 был обнаружен в 88,3% из 129 образцов и только в 1 контрольном образце. При этом экспрессия INSM1 была значительно увеличена в новообразованиях по сравнению с неопухоловой тканью. Кроме того, среди нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, происходящих из средней ободочной кишки, более интенсивное окрашивание продемонстрировали опухоли с наличием подтвержденных метастазов по сравнению с теми, которые еще не метастазировали [30]. Данное исследование, вероятно, откроет новые возможности в диагностике при подтверждении полученных результатов другими исследовательскими группами.

Все большее значение в дифференциальной диагностике нейроэндокринных неоплазий приобретает генетическое исследование: мутации *MEN1*, *DAXX* и *ATRX* специфичны для высокодифференцированных НЭО, в то время как в нейроэндокринных карциномах выявляют мутации генов *TP53* или *RBI*. Геномные данные также привели к изменению классификации смешанных нейроэндокринных неоплазий, которые в насто-

ящее время сгруппированы в категорию «смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные новообразования (MiNENs)». Смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC), которые демонстрируют изменения генома, сходные с таковыми в аденокарциноме или нейроэндокринной карциноме, а не в НЭО, по мнению I. Nagtegaal и соавт., могут отражать клональную эволюцию в опухолях [26].

При подозрении на нейроэндокринные опухоли желудка при эндоскопическом исследовании рекомендуется также брать фрагменты прилежащей непораженной слизистой оболочки дна и тела желудка для выявления возможных признаков атрофии, кишечной метаплазии и гиперплазии ECL-клеток, а также фрагменты из антрума для оценки G-клеточной гиперплазии и обсемененности *Helicobacter pylori*. Несмотря на то, что для *H. pylori*-ассоциированного гастрита характерна гипергастринемия, карциноиды у людей возникают не часто [16]. Однако описаны случаи экспериментальных моделей животных с *H. pylori*-гастритом, где длительное использование ингибиторов протонной помпы приводит к возникновению НЭО [31, 32]. Н. Tsukamoto и соавт. показали, что ингибиторы протонной помпы в низких дозах не влияли на развитие карцином и нейроэндокринных опухолей желудка у монгольских песчанок с Нр-ассоциированным гастритом и без него, что, по мнению авторов, предполагает безопасное клиническое использование. Тем не менее применение ингибиторов протонной помпы в высоких дозах коррелировало с развитием нейроэндокринных опухолей и повышенным содержанием гастрин в сыворотке крови [31], что было подтверждено L. Cao и соавт. При этом, согласно исследованию на этой же экспериментальной модели, эрадикация *H. pylori* способствовала снижению уровня гастрин и, следовательно, уменьшению риска возникновения нейроэндокринных опухолей [32]. В связи со значительными различиями в терапии этих опухолей во время исследования рекомендуется измерять уровень желудочного pH и гастрин натощак (в идеале — при отмене

ингибиторов протонной помпы) для обеспечения правильного типирования нейроэндокринных опухолей [16]. Для оценки глубины инвазии и выявления метастазов в лимфатических узлах используется эндоскопическое ультразвуковое исследование, особенно для наиболее крупных опухолей. При подозрении на метастазирование рекомендуется выполнение магнитно-резонансной или компьютерной томографии, но наиболее оправданным считается функциональное исследование с использованием компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии с галлием 68 (68-gallium DOTATATE) с целью определения стадии заболевания [33–35]. Молекулярная визуализация с помощью позитронно-эмиссионной томографии с определением рецепторов к соматостатину (somatostatin receptor, SSSTR) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (single-photon emission computed tomography, СРЕСТ) / компьютерной томографии с выявлением рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) влияет на дальнейшее ведение пациента благодаря лучшей визуализации первичной опухоли, более точной постановке стадии заболевания, а также оценке возможности применения у него радионуклидной терапии к клеткам, несущим пептидные рецепторы (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) или аналогами соматостатина [36–38].

В 2017 г. О. Кит и соавт. [39] зарегистрировали патент, описывающий поэтапную диагностику нейроэндокринной карциномы желудка и ее дифференциальную диагностику с низкодифференцированными аденокарциномами. В микропрепаратах с фрагментами опухоли с максимальной инвазией авторы предлагают выявлять альвеолярные, трабекулярные и солидные структуры (с полуколичественной оценкой при 20-кратном увеличении: единичные структуры, альвеолярные, трабекулярные и солидные структуры в равном соотношении или преобладание одного вида структур над другими). При выявлении преобладания одних структур над другими рекомендуется проводить иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А, синаптофизину и нейронспецифической энолазе в срезах всех парафиновых блоков опухоли, при этом если хоть один маркер показывает положительную экспрессию, следует оценить процент позитивно окрашенных клеток в каждом блоке при 20-кратном увеличении с подсчетом среднего арифметического значения. Если полученное число более 70%, то опухоль считается нейроэндокринной карциномой [39]. Несмотря на финансовую составляющую и энергозатратность, такая методика, вероятно, позволит наглядно провести дифференциальную диагностику между этими двумя группами новообразований и назначить пациенту необходимое лечение.

В 2019 г. G. Клоерпел [40] предложил теорию о происхождении нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринной карциномы из разных прогениторных клеток, основываясь на различиях при молекулярно-генетиче-

ском исследовании: нейроэндокринные карциномы, в отличие от нейроэндокринных опухолей, имеют альтерации *TP53* и *RBI*. Это предположение подтверждается различиями в эпидемиологии, клинических проявлениях и прогнозе пациентов с данными новообразованиями. Эти данные намечают пути для дальнейших исследований, более глубокого понимания патогенеза нейроэндокринных неоплазий не только желудка, но всего желудочно-кишечного тракта.

## Заключение

Благодаря все более широкому распространению эндоскопических исследований с проведением биопсий все чаще стал звучать диагноз нейроэндокринных опухолей желудка. Для диагностики данных новообразований необходима совместная работа врача, выполняющего гастроскопию и описывающего макроскопическую картину, и врача-патологоанатома, дающего заключение. Помимо анализа морфологических характеристик самих опухолей с помощью микроскопии и иммуногистохимии, необходимо тщательно оценивать изменения в прилежащей слизистой оболочке желудка, выявлять ассоциированные состояния и прикладывать все усилия для определения правильного типа нейроэндокринных опухолей желудка. Лишь при использовании совокупности всех накопленных знаний по данной нозологии возможно установить верный диагноз и, следовательно, назначить правильное лечение, которое может варьировать от полипэктомии и подслизистой диссекции до более обширных операций, существенно влияющих на уровень жизни пациента и назначение соответствующей лекарственной терапии.

175

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (№ АААА-А19-119021590053-6).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** О.А. Васюкова, М.Ю. Гушин, К.Ю. Мидибер, Э.П. Акопян, Т.Н. Хованская — сбор и анализ литературы; Л.М. Михалева, О.А. Васюкова — написание текста; Л.М. Михалева, А.Е. Бирюков — редактирование; Л.М. Михалева, О.А. Васюкова — координирующие действия, ответственность за переписку с редакцией. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Solcia E, Capella C, Vassallo G, Buffa R. Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol.* 1975;42:223–286. doi: 10.1016/s0074-7696(08)60982-1.
2. Кит О.И., Держанова И.С., Карнаухов Н.С. Вопросы классификации нейроэндокринных опухолей желудка // *Вопросы онкологии.* — 2016. — Т.62. — №5. — С. 573–579. [Kit OI, Derizhanova IS, Karnaukhov NS. Issues on classification of gastric neuroendocrine tumors. *Problems in oncology.* 2016;62(5):573–579. (In Russ).]
3. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunnndarms. *Frankf Z Pathol.* 1907;1:425–432. (In German).
4. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(3):141–144. doi: 10.1007/s12022-007-0021-9.

5. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994–1006. doi: 10.1016/0016-5085(93)90266-f.
6. Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*. 1995;425(6):547–560. doi: 10.1007/bf00199342.
7. Moreira RK, Washington K. Pathology of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an update. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(2):327–347. doi: 10.1016/j.path.2010.05.003.
8. Cockburn AN, Morgan CJ, Genta RM. Neuroendocrine proliferations of the stomach: a pragmatic approach for the perplexed pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(3):148–157. doi: 10.1097/PAP.0b013e31828d185d.
9. Shi C, Adsay V, Bergsland EK, et al. CAP protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach. Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual; 2017. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-stomach-net-17protocol-4001.pdf>.
10. Daskalakis K, Tsoli M, Karapanagioti A, et al. Recurrence and metastatic potential in type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(4):534–543. doi: 10.1111/cen.14055.
11. Abraham SC, Aidan Carney J, Ooi A, et al. Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(7):969–975. doi: 10.1097/01.pas.0000163363.86099.9f.
12. Ooi A, Ota M, Katsuda S, et al. An unusual case of multiple gastric carcinoids associated with diffuse endocrine cell hyperplasia and parietal cell hypertrophy. *Endocr Pathol*. 1995;6(3):229–237. doi: 10.1007/bf02739887.
13. Waldum HL, Hauso Ø, Brenna E, et al. Does long-term profound inhibition of gastric acid secretion increase the risk of ECL cell-derived tumors in man? *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(7):767–773. doi: 10.3109/00365521.2016.1143527.
14. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol*. 2016;27(4):284–311. doi: 10.1007/s12022-016-9432-9.
15. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119–124. doi: 10.1159/000443168.
16. Gluckman CR, Metz DC. Gastric neuroendocrine tumors (carcinoids). *Cur Gastroenterol Rep*. 2019;21(4):13. doi: 10.1007/s11894-019-0684-7.
17. Gastric neuroendocrine neoplasms. In: WHO Classification of tumours. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2019. Pp. 104–109.
18. Kim BS, Park YS, Yook JH, Kim BS. Comparison of relapse-free survival in gastric neuroendocrine carcinoma (WHO grade 3) and gastric carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(5):407–415. doi: 10.1177/1756283X17697870.
19. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли». — М., 2017. [Klinicheskie rekomendatsii «Neiroendokrinnye opukholi». Moscow; 2017. (In Russ).] Доступно по: [https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines\\_adults/neiroendokrinnye\\_opukholi.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/neiroendokrinnye_opukholi.pdf). Ссылка активна на 12.11.2019.
20. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–194. doi: 10.1159/000443172.
21. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki-67) // *Вестник РАМН*. — 2013. — Т.68. — №5. — С. 28–37. [Delektorskaya VV, Kushliskiy NE. Neuroendocrine tumors of digestive system: morphologic spectrum and cell proliferation (KI67 index). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(5):28–37. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v68i5.660.
22. Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade increases in gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor metastases compared to the primary tumor. *Neuroendocrinology*. 2016;103(5):452–459. doi: 10.1159/000439434.
23. Solcia E, Arnold R, Capella C, et al. *Tumours of the stomach: neuroendocrine neoplasms of the stomach*. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., eds. WHO Classification of tumours of the digestive system. 2nd ed. Lyon: IARC; 2010. Pp. 64–68.
24. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):1011–1017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0548.
25. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The clinicopathologic heterogeneity of Grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):85–93. doi: 10.1159/000445165.
26. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO Classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–188. doi: 10.1111/his.13975.
27. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “Personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
28. Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: new insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:61–67. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.08.006.
29. Milione M, Fazio N. G3 GEP NENs category: are basic and clinical investigations well integrated? *Endocrine*. 2018;60(1):28–30. doi: 10.1007/s12020-017-1365-7.
30. Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, et al. INSM1 a novel immunohistochemical and molecular marker for neuroendocrine and neuroepithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(4):579–591. doi: 10.1309/AJCPGWXXBSNL4VD.
31. Tsukamoto H, Mizoshita T, Sasaki M, et al. Long-term high-dose proton pump inhibitor administration to Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils enhances neuroendocrine tumor development in the glandular stomach. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(4):1049–1054.
32. Cao L, Mizoshita T, Tsukamoto T, et al. Development of carcinoid tumors of the glandular stomach and effects of eradication in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(1):25–30.
33. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and efficacy of 68Ga-Dotatate PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2016;57(5):708–714. doi: 10.2967/jnumed.115.163865.
34. Cavallaro A, Zanghi A, Cavallaro M, et al. The role of 68-Ga-Dotatoc CT-PET in surgical tactic for gastric neuroendocrine tumors treatment: our experience: a case report. *Int J Surg*. 2014;12(Suppl 1):225–231. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.05.017.
35. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471–487. doi: 10.3322/caac.21493.
36. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [(6)(8)Ga]Dotatoc multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):63–72. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0007.
37. Reubi JC, Waser B. Triple-peptide receptor targeting in vitro allows detection of all tested gut and bronchial NETs. *J Nucl Med*. 2015;56(4):613–615. doi: 10.2967/jnumed.114.153189.

38. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, Wild D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) — imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(1):45–57. doi: 10.1016/j.beem.2016.01.003.
39. Патент РФ на изобретение RU № 2613300. Кит О.И., Дерижанова И.С., Карнауков Н.С. *Способ диагностики низкодифференцированного нейроэндокринного рака желудка.* [Patent RUS № 2613300. Kit OI, Derizhanova IS, Karnaukhov NS. *Sposob diagnostiki nizkodifferentsirovannogo neuroendokrinnogo raka zheludka.* (In Russ).] Доступно по: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2613300C1\\_20170315](https://yandex.ru/patents/doc/RU2613300C1_20170315). Ссылка активна на 12.11.2019.
40. Kloepfel G. [Neuroendocrine neoplasms: two families with distinct features unified in one classification. (In German)]. *Pathologie.* 2019;40(3):211–219. doi: 10.1007/s00292-019-0594-3.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Михалева Людмила Михайловна**, д.м.н., профессор [*Liudmila M. Mikhaleva*, MD, PhD, Professor];

**адрес:** 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3 [**address:** 3 Tsyurupy, 117418 Moscow, Russia]; **e-mail:** mikhalevalm@yandex.ru, **SPIN-код:** 2086-7513, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>;

**Васюкова Олеся Александровна** [*Olesya A. Vasyukova*]; **e-mail:** o.vas.93@gmail.com, **SPIN-код:** 2242-0958, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>

**Бирюков Андрей Евгеньевич**, к.м.н. [*Andrey E. Birukov*, MD, PhD]; **e-mail:** bervost@rambler.ru, **SPIN-код:** 2472-2328, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

**Мидибер Константин Юрьевич** [*Konstantin Yu. Midiber*]; **e-mail:** midiberkonst@gmail.com, **SPIN-код:** 6891-6636, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

**Акопян Эмма Петросовна** [*Emma P. Akopyan*]; **e-mail:** vanilsheep@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1826-9169>

**Хованская Татьяна Николаевна** [*Tatyana N. Khovanskaya*]; **e-mail:** zimavnebe@mail.ru, **SPIN-код:** 3157-3880, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5646-2605>

**Гущин Михаил Юрьевич**, к.м.н. [*Mikhail Yu. Guschin*, MD, PhD]; **e-mail:** guschin.michail@yandex.ru, **SPIN-код:** 8401-8694, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>