

ставляемого ортопедического лечения требуется проведение дополнительных функциональных методов исследования: функции ВНЧС, речи, психоэмоционального состояния пациента, что позволит спланировать дальнейшую эффективную реабилитацию таких больных.

Ключевые слова: *интегрированный показатель затраченной работы мышц, метод денальной имплантации, шарнирное соединение съемной части пострезекционного протеза с опорными коронками.*

Levandovsky R.A.

Recovery of Function of Masticatory Muscles when Using Post Resection Protheses of the Maxilla with Articulating Fixation on Dental Implants

Summary: The traditional prosthesis after resection of the upper jaw prosthesis defects accompanied by an imbalance of the function of masticatory muscles, such as the development of unilateral masti-

cation, and the integrated index of spent chewing muscles during the test material was - 20.21 mVrsec, which was at 61.57% ($p < 0, 05$) compared with the control group. Replacing the traditional prosthesis according to the method by Oxman after resection protheses manufactured by using the method of dental implantation and swivel detachable part of the supporting crowns was characterized by an effective restoration of the balance function of chewing on two sides and a reduction in the work of masticatory muscles during chewing in 20, 82% ($p < 0,05$). For an objective assessment of the quality provided by orthopedic treatment will require further functional research methods: TMJ function, speech, mental and emotional condition of the patient, which will allow further planning effective rehabilitation of such patients.

Key words: *integrated index spent the muscles, the method of dental implantation, swivel detachable part of the supporting crowns.*

Надійшла 23.04.2012 року.

УДК: 616-006.66-008.6:612.24

Лисенко С.А., Кіркільєвський С.І., Шибінський В.В.***

Мікроскопічний та гістоморфометричний аналіз змін в первинних аденокарциномах у хворих на рак легені з паранеопластичним синдромом

Кафедра онкології (зав. каф. - проф. Б.А. Болух)

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця

* Національний інститут раку, Київ

** Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер, Вінниця

Резюме. Проведено мікроскопічний та гістоморфометричний аналіз стану 76 первинних аденокарцином у хворих на рак легені: 28 - у хворих з паранеопластичним ревматологічним синдромом (ПРС) та 48 – без проявів даної паранеоплазії. Для первинних аденокарцином у хворих на рак легені з ПРС характерні більш виражені фібробластичні реакції з перевагою потужних стромальних елементів, наявність численних мікрососочків та кістозних розширень ацинусів, які заповнені слизом, затихання некротичних явищ та деградації пухлинної паренхіми. Це підтверджено достовірним збільшенням питомої ваги сполучної тканини ($p < 0,01$) на 92,2% (центр) та на 99,3% (периферія) і одночасним достовірним зменшенням питомої ваги некрозу ($p < 0,01$) на 88,0% (центр) та на 82,1% (периферія) в аденокарциномах легені хворих з ПРС в порівнянні з аналогічними карциномами без даного синдрому.

Ключові слова: *аденокарцинома легені, паранеопластичний ревматологічний синдром, питома вага сполучної тканини, питома вага некрозу.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Клітини раку легені різної будови здатні продукувати широкий спектр біологічно активних речовин, які іноді нагадують за своєю дією різні гормони, а також антигени, які від-

повідують різним, в тому числі позалегеновим тканинним структурам (кістки, шкіра, нерви), здатні викликати аутоімунні реакції [1, 2, 4]. З цієї точки зору рак легені перевершує інші види онкологічної патології та поступається лише раку підшлункової залози [8]. Бронхогенний рак може супроводжуватися змінами в різних органах і тканинах, у деяких хворих відповідна симптоматика може з'являтися навіть на ранніх стадіях пухлинного процесу, до появи локальних ознак легеневого ураження [7].

З раком легені пов'язана велика кількість паранеопластичних синдромів (ПНС), особливо з плоскоклітинним раком і аденокарциномою (гіпертрофічна остеоартропатія, гіперкальцемія, чорний акантоз) та дрібноклітинним раком легені (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, гіперкортизолемія, паранеопластична дегенерація мозочка, синдром Ламберта-Ітона) [3, 5, 9, 10].

У клінічній практиці досить часто зустрічаються ревматологічні прояви ПНС у хворих на рак легені. Данні прояви можуть вказувати на первинний раковий процес [7]. Коли з'являються симптоми паранеопластичного ревматологічного синдрому (ПРС), рентгенологічно можливо виявити пухлину на ранніх стадіях, що важливо для прогнозу і стра-

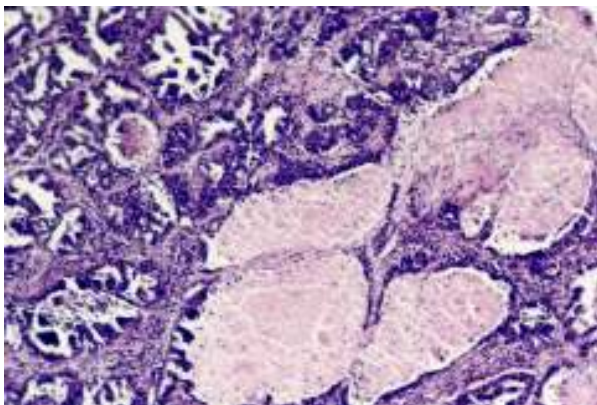


Рис. 1 Зони некрозу. Папілярна аденокарцинома правої легені хворого Г. без проявів ПРС. Гематоксилін-еозин, $\times 100$

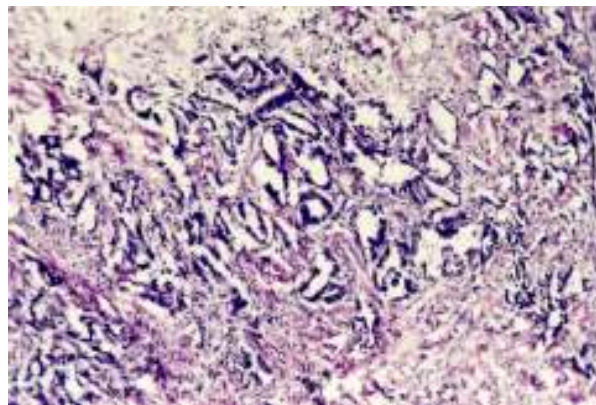


Рис. 2 Варіант співвідношення ацинарних структур аденокарциноми і пухкої строми. Рак лівої легені хворого К. з проявами ПРС. Гематоксилін-еозин, $\times 100$

тегії її лікування [6]. Отже, кожний такий випадок ревматологічних проявів, особливо з атипичним перебігом, та особливо в осіб старших вікових груп, потрібно ретельно аналізувати з метою виключення розвитку злоякісного новоутворення [9].

В останній час набувають надзвичайної актуальності дослідження прогностичної значимості різних якісних та кількісних змін первинних карцином легені, в т.ч. аденокарцином, при наявності у хворих ПРС.

Мета дослідження: провести мікроскопічний та гістоморфометричний аналіз змін в первинних аденокарциномах у хворих на рак легені з ПРС.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні використано фрагменти пухлин 76 первинних аденокарцином у хворих на рак легені: 48 зразків пацієнтів без проявів ПРС (група порівняння) та 28 – у хворих з ПРС (дослідна група). Всі вони знаходились на діагностиці та лікуванні у торакальному відділенні ВОКОД з 2008 по 2011 роки. Вік пацієнтів коливався від 42 до 71 року. Всі хворі, які відібрані для дослідження, мали аденокарциному легень.

Для дослідження морфології первинних аденокарцином легені їх фрагменти брались під час операції або фіброbronхоскопії. Для виготовлення гістопрепаратів матеріал брали з центру та периферії карцином. Досліджувані фрагменти пухлин фіксували в 10% нейтральному формаліні, потім заливали у парафін. Мікропрепарати забарвлювали гематоксилін-еозином, за методом Ван Гізона та толуїдиновим синім. Для морфологічного дослідження використано світлооптичний мікроскоп МБИ-11У42. Фотографування об'єктів виконували із збільшенням у 100 та 400 разів (ок. $\times 10$, об. $\times 10$ або $\times 40$). Гістоморфометричне дослідження фрагментів аденокарцином легені проводили за допомогою сітки Вейбеля. Кількісно обраховували такі показники, як питома вага пухлинної паренхіми, питома вага сполучної тканини та питома вага некрозу. Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою параметричного критерія Ст'юдента з використанням програмного забезпечення "Excel" та "Statistica".

Результати дослідження та їх обговорення

У групі порівняння хворих на рак легені без проявів ПРС аденокарциноми легені мали таку характеристику.

Мікроскопічно пухлини легені переважно ацинарної будови у вигляді ацинусів і трубочок, частково папілярного типу, майже непомітно утворення слизу в клітинах. Останні призматичної форми з круглими і овальними ядрами, добре помітною цитоплазмою. Виявляється поліморфізм ракових клітин та їх ядер. Лежать клітини, не лише утворюючи стінки трубочок і ацинусів, але і в їх порожнинах. Зустрічають-

ся ділянки солідної будови. Є ділянки пухлинних структур серед сполучної тканини фіброзного, рубцевого характеру з вугільним пігментом і лімфоїдною інфільтрацією, що відповідають поняттю "рак в рубці", як це буває в периферичних аденокарциномах. Іноді зустрічається дрібний бронх з атрофією слизової оболонки. Некротичні явища в пухлині сягають значних площ. Наслідки їх такі, що перетворюються на детрит зони, які лежать поблизу деструктивних ацинусів і трубочок, а також сягають більших масштабів, охоплюючи як колишні пухлинні поля, так і струму між ними.

Досить часто в гістопрепаратах виявляються ділянки сосочкової чи то папілярної аденокарциноми (рис. 1). Між сусідніми сосочками широкі проміжки, широкі вони й між протилежними (на різних стінках) сосочками. Спостерігаються папілярні структури аденокарциноми з кубічними клітинами, без ознак ослизнення. Непомітно явищ ослизнення ні в середині пухлинних розростань, ні в середині кубічних клітин, що вкривають сосочки. Зустрічаються осередки, де структури пухлини перетворилися в детрит.

При гістоморфометрії, проведеної в аденокарциномах хворих на рак легені без проявів ПРС встановлено, що питома вага пухлинної паренхіми становила $67,3 \pm 6,2\%$ в центрі та $70,7 \pm 6,9\%$ на периферії пухлини відповідно. Питома вага сполучної тканини – $15,4 \pm 2,4\%$ і $15,1 \pm 2,2\%$ в центральній та периферичній зонах відповідно. Питома вага некрозу в аденокарциномах легені хворих без ревматологічної паранеоплазії складала $17,3 \pm 2,2\%$ в центрі та $14,2 \pm 2,1\%$ на периферії пухлин.

У досліджуваній групі хворих на рак легені з наявним ПРС аденокарциноми, на відміну від вищеописаних у хворих без даної паранеоплазії, мали такі зміни.

Гістологічно частина аденокарцином зустрічається ацинарного типу – це ацинуси і трубочки різних розмірів і різної форми. В одних ділянках ці структури з хмарками слизу знаходяться в оточенні значних сполучнотканинних тяжів волокнистої строми. В інших – дрібніші ацинуси оточені і розмежовані менш щільною стромою (рис. 2). Ще одна відмінність – широкі анастомозуючі трубочки пухлинних залоз з тяжами слизу, і дрібні окремі ацинуси розмежовані фактично нещільною стромою, зонально до краю зони дотична зона некротичного процесу. Також наявне багате сполучнотканинне оточення.

В ацинусах і трубочках переважно великі призматичні клітини, а строма, як можна бачити, з набряком, містить лімфоцити і нейтрофіли. Спостерігається периацинарний набряк, слиз в порожнинах та клітинах. Клітини ацинусів

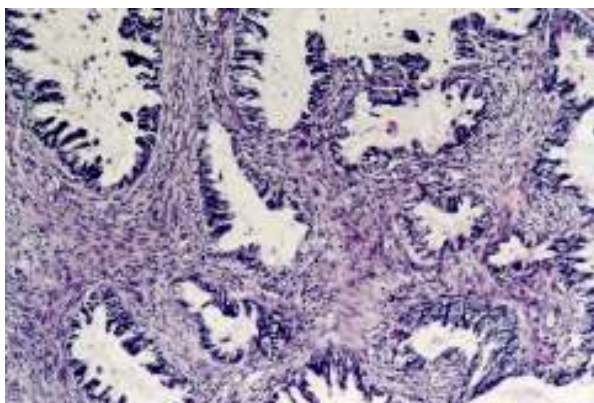


Рис. 3 Мікрососочки пухлини. Фібробластична реакція в стромі. Папілярна аденокарцинома правої легені хворого М. з наявністю ПРС. Гематоксилін-еозин, $\times 100$

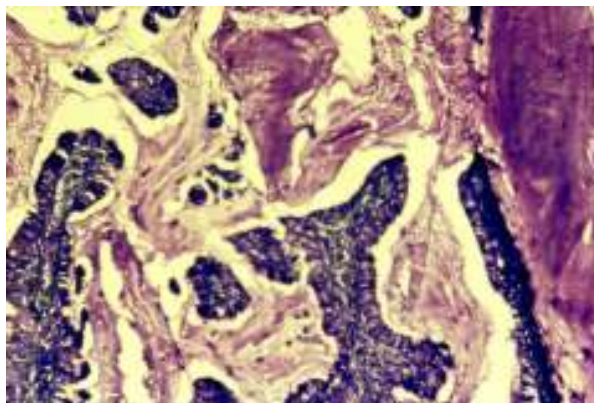


Рис. 4 Інтенсивне ослизнення пухлини. Папілярна аденокарцинома правої легені хворого М. з наявністю ПРС. Толудіновий синій, $\times 100$

подекуди дуже поліморфні з поліморфними гіперхромними ядрами. Помітні гідратація, каріопікноз, поліморфізм та деградація в рядах пухлинних клітин.

Виявляються також ділянки новоутворення сполучної тканини неоднакової щільності через дискретне дозрівання колагенового компоненту. В таких зонах помітна лімфоцитарна інфільтрація.

В інших морфологічних спостереженнях рак легені – класична папілярна аденокарцинома. Осередки сосочкових утворень мають потужні тяжі стромі, епітелій призматичний. Поміж папілярними виростами – слизові маси з фібробластами, а в стромі лімфатична інфільтрація. На стінках папілярних виростів і ацинарних форм пухлини подекуди додатково присутні мікрососочки, часто посеред слизу. Ще привертають увагу “свіжі” розмноження фібробластів у сполучнотканинній основі папілярних структур. Серед потужного стромального елементу аденокарциноми є подібні ділянки, в яких помітно поновлення та “загострення” фібробластичної реакції (рис. 3). Зустрічаються кистозні утворення з оголеними (без пухлинних клітин) ділянками стінок і заповнені слизом з лейкоцитами. Помітні кистозні розширення ацинусів, часто із слизом в порожнинах. Також виявляються численні мікрососочки на стромально-епітеліальних виростах. Густиий слиз навколо папілярних структур аденокарциноми виявляється при забарвленні зрізів толудіновим синім (рис. 4). Відбувається нагромадження та інтенсивне ослизнення клітин пухлини зі слизом в її порожнинах.

На великому збільшенні мікроскопу виявляється поліморфізм клітин, їх гіперплазія з утворенням клітинних сосочків, у яких майже не помітно сполучнотканинного осередку. Клітини ці з гіперхромним ядром і просвітленою цитоплазмою. Спостерігається нагромадження пухлинних клітин кубічної форми з некрозами багатьох з них. Розташовуються вони в декілька шарів, немов клітини в перехідному епітелії. Під рядом ворсинок у сполучній тканині переважно фібробласти, лімфоцити, плазматичні клітини. Також в епітеліальному покритті папілярних структур уже рідше виявляються ділянки деградації.

Було підраховано, що питома вага пухлинної паренхіми в аденокарциномах хворих на рак легені з ПРС дорівнювала $61,2 \pm 5,4\%$ в центрі та $62,1 \pm 6,6\%$ - на периферії пухлини легені. Питома вага сполучної тканини складала $29,6 \pm 3,4\%$ в центрі та $30,1 \pm 3,5\%$ на периферії пухлини, що на $92,2\%$ (центр) та $99,3\%$ рази (периферія) ($p < 0,01$) більше, ніж в аналогічних пухлинах хворих без ознак ревматологічної

паранеоплазії. Питома вага некрозу в аденокарциномах легені хворих з ПРС менша, порівняно з карциномами хворих без даного синдрому: в центральній на $88,0\%$ ($17,3 \pm 2,2\%$ та $9,2 \pm 1,3\%$, $p < 0,01$) та на периферичній частині пухлини - на $82,1\%$ відповідно ($14,2 \pm 2,1\%$ та $7,8 \pm 1,1\%$, $p < 0,01$).

В заключення слід додати, що первинні аденокарциноми у хворих з проявами ПРС вирізняються значущістю стромальної складової. Також особливістю є те, що більш виражена лімфоїдно-плазмочитарна інфільтрація, а в існуючій вже сполучній тканині поновлюється фібробластична реакція. В таких ділянках більш яскрава еозинофілія і менш помітна картина волокнистості. Також іноді знаходяться ділянки легені в стані дистелектазу і реактивного перифокального запалення з геморагічним компонентом, мабуть, через підвищення проникності судин стромі і міжальвеолярних перетинків в разі наявності ПРС.

Висновки

1) Для первинних аденокарцином у хворих на рак легені з ПРС характерні більш виражені фібробластичні реакції в стромі, наявність кистозних розширень ацинусів заповнених слизом та численних мікрососочків.

2) Відбувається достовірне збільшення питомої ваги сполучної тканини ($p < 0,01$) в аденокарциномах легені хворих з наявним ПРС по відношенню до аналогічних пухлин без даного синдрому на $92,2\%$ (центр) та $99,3\%$ (периферія), що свідчить про перевагу в них потужних стромальних елементів.

3) Паралельне достовірне зменшення питомої ваги некрозу ($p < 0,01$) в аденокарциномах легені хворих з ПРС порівнянні з аналогічними карциномами без даного синдрому на $88,0\%$ (центр) та на $82,1\%$ (периферія) підтверджує затихання некротичних явищ та деградації пухлинної паренхіми.

Перспективами подальших досліджень у даному напрямку є: дослідження функціональних особливостей ПНС у хворих з аденокарциномами легені.

Література

- Гасюк А. П. Особенности митотического режима при плоскоклеточном раке легкого по данным биопсийного материала / А. П. Гасюк, И. И. Сидоренко, С. А. Проскурня // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 121.
- Молекулярная диагностика опухолей: фундаментальные основы и практическое применения / [С. П. Осинский, Д. Ф.

Глузман, Й. Клифф и др.]. – К.: «ДІА», 2007. – 248 с.

3. Паранеопластичні синдроми ураження нервової системи і неврологічні ускладнення променевої терапії: науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні». – 21-23 вересня 2009 року / С. Г. Дубенко, Г. В. Кулінич. – Харків, 2009. – С. 69.

4. Федорів Я. М. Паранеопластичні реакції як маркери пухлинних процесів / Я. М. Федорів // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – Т. 41, № 1. – С. 60-64.

5. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes / L. Lorusso, I. K. Hart, D. Ferrarì [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2007. – V. 6. – P. 162–168.

6. Bunn P. A. Systemic treatment for advanced (stage IIIb/IV) non-small cell lung cancer: more treatment options; more things to consider. Conclusion / P. A. Bunn, N. Jr. Thatcher // Oncologist. – 2008. – V. 13, Supp. 11. – P. 37–46.

7. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology / F. Hirsch, W. Franklin, A. Gazdar [et al.] // J. Clin. Cancer Res. – 2001. – V. 7, № 1. – P. 5–22.

8. Prognosis of the surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)—relation to DNA ploidy / J. Gawrychow-ski, B. Lackowska, A. Gabriel [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. – V. 23, № 6. – P. 870–877.

9. Rheumatological disorders as paraneoplastic syndromes / V. Racanelli, M. Prete, C. Minoia [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2008. – V. 7. – P. 352–358.

10. The skin manifestations in patients with lung cancers / S. Ozturkcan, F. Ozel, S. Dogan [et al.] // Tuberk. Toraks. – 2003. – V. 51, № 1. – P. 23–26.

Лысенко С.А., Киркилевский С.И., Шибинский В.В.

Микроскопический и гистоморфометрический анализ изменений в первичных аденокарциномах у больных раком легкого с паранеопластическим синдромом

Резюме. Проведено микроскопический и гистоморфометрический анализ состояния 76 первичных аденокарцином у больных раком легкого: 28 - у больных с паранеопластическим ревматологическим синдромом (ПРС) и 48 - без проявлений данной паранеоплазии. Для первичных аденокарцином у больных раком

легкого с ПРС характерны более выраженные фибробластические реакции с преимуществом мощных стромальных элементов, наличие многочисленных микрососочков и кистозных расширений ацинусов, которые заполнены слизью, затихание некротических явлений и деградациии опухолевой паренхимы. Это подтверждено достоверным увеличением удельного веса соединительной ткани ($p<0,01$) на 92,2% (центр) и на 99,3% (периферия) с одновременным достоверным уменьшением удельного веса некроза ($p<0,01$) на 88,0% (центр) и на 82,1% (периферия) в аденокарциномах легкого больных с ПРС по сравнению с аналогическими карциномами без данного синдрома.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, паранеопластический ревматологический синдром, удельный вес соединительной ткани, удельный вес некроза.

Lysenko S.A., Kirikilevsky S.I., Shybinskiy V.V.

Microscopic and histomorphological analysis of changes in patients with primary adenocarcinomas of the lung with paraneoplastic syndrome

Summary. A microscopic and histomorphological analysis of 76 patients with lung cancer having primary adenocarcinomas: 28 - patients with paraneoplastic rheumatological syndrome (PNS) and 48 - without manifestations of PNS. In lung cancer patients with primary adenocarcinoma along with PNS: a marked fibroblastic reaction with strong stromal elements, the presence of numerous extensions of micropapillae and cystic acini was noted, which are filled with mucus, remission of necrotic phenomena and degradation of the tumor parenchyma was also present. This was confirmed by the significant increase of specific weight of connective tissue ($p<0,01$) by 92,2% (center) and 99,3% (periphery) with a simultaneous significant decrease of specific weight of necrosis ($p<0,01$) by 88,0% (center) and 82,1% (periphery) in patients with primary adenocarcinoma of the lung with PNS compared to those without the syndrome.

Key words: adenocarcinoma of the lung, rheumatological paraneoplastic syndrome, specific weight of connective tissue, specific weight of necrosis.

Надійшла 23.04.2012 року.