

УДК 611-013.+616.361.-006.-085+615.832

ЛІКУВАЛЬНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПРЯМОЇ КИШКИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ ВИДІВ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ.

Чорнобай А.В., Сидоренко І.І.

Українська стоматологічна медична академія, м.Полтава.

Проведені дослідження післяопераційних препаратів 43 хворих на рак прямої кишки, які в передопераційному періоді отримали різні види неоад'ювантної хіміотерапії – променевої та хіміотерапії. Морфологічно підтвердженні індуковані лікуванням структурно-функціональні зміни в пухлині (лікувальний патоморфоз), які порівняні за найбільш характерними критеріями (мітотичний індекс, патологія мітозів, наявність К-мітозів) в залежності від способів проведення передопераційної терапії.

Ключові слова: неоад'ювантна терапія новоутворень прямої кишки, лікувальний патоморфоз.

Вступ

Захворюваність на рак прямої кишки в Україні сягає 17 випадків на 100 тис. В той же час у 50% пацієнтів захворювання діагностують вже у місцево поширених стадіях. Тому загальні показники 5-річної виживаності не перевищують 46- 58%, а місцеві рецидиви діагностуються у 20-30% хворих. Одним з методів лікування, що покращує результати лікування, є неоад'ювантна променева та поліхіміотерапія. Для визначення ефективності опромінення і хіміотерапії та прогнозу результатів зараз використовують багато методик (рентгенологічні, комп'ютерні та ультразвукові дослідження). Однією з досить точних методик є післяопераційне визначення лікувального патоморфозу злоякісного новоутворення.

В онкології поняття „патоморфоз” використовують для характеристики спонтанних або індукованих лікуванням клініко-морфологічних змін „пухлинної хвороби” організму як нозології і самої пухлини зокрема. Патоморфоз пухлини, що індукований лікуванням (лікувальний патоморфоз), представляє собою ті структурно-функціональні зміни в ній, що виникли в результаті протипухлинного лікування, і проявляється найбільш стійкими (типовими) реакціями у відповідь на пошкоджуючу дію антибластомного агента. За визначенням К.А.Галахіна (2000) [4], лікувальний патоморфоз злоякісних новоутворень представляє собою комплекс індукованих лікуванням альтеративно-деструктивних порушень паренхіми і строми з розвитком компенсаторних змін та пристосувань головним чином за рахунок строми і оточуючих пухлину тканин.

Дія хіміопрепаратів та променевої терапії спрямована на уповільнення росту і розмноження злоякісних пухлинних клітин і виявляється прямим або опосередкованим ушкодженням клітинних мембран, органел і особливо

ядерного апарата, відповідального за збереження і передачу спадковості, що надалі усуває або лімітує здатність неопластичних клітин до відтворення нових пухлинних клонів (популяцій). Важливими морфологічними ознаками, що свідчать про ефективність хіміотерапії, є придушення мітотичної активності пула, що проліферує і утворення багатоядерних гігантських клітин (так званих цитомегалів), апоптоза і патологічних мітозів, збільшення кількості яких свідчить про її ефективність. Ці клітинні маркери необоротних генетичних порушень добре візуалізуються при світловій мікроскопії так само, як і головний морфологічний критерій девіталізації — необоротна альтерація ядер пухлинних клітин (каріопікноз, каріолізис, каріорексис) у сполученні з розрідженням (лізісом) цитоплазми у вигляді коліквацийного некрозу або ущільнення, ретракцією цитоплазми — коагуляційний некроз [4,5,7].

Мета дослідження

Мета дослідження полягала у визначенні наявності та ступеню лікувального патоморфозу пухлин прямої кишки в залежності від видів неоад'ювантної терапії в комплексі лікування цієї патології.

Об'єкт та методи досліджень

Нами досліджено 43 хворих на рак прямої кишки з поширенням пухлинного процесу T₂₋₃N₀₋₁M₀, що отримали в передопераційному періоді різні види неоад'ювантного впливу на первісне вогнище. У всіх пацієнтів діагноз був верифікований до початку лікування. За віком, статтю, поширеністю та диференціацією пухлин всі досліджувані групи були подібні. Склад груп в залежності від вищевказаних показників представлений у таблиці 1.

Табл. 1

	Вік (роки)	Стать		Гістологічний діагноз		
		чол	жін	Високо диференційована аденокарцинома	Помірно диференційована аденокарцинома	Низько диференційована аденокарцинома
I група	60±4	8	7	6	6	3
II група	61±3	8	8	5	8	3
III група	59±5	8	9	6	7	4

16 хворих (I група) отримали передопераційний курс інтенсивної променевої терапії по 5-6 Грей до сумарної дози 18-25 Грей, 17 (II група) – отримали дрібно фракційний курс променевої терапії (по 2 Грей до сумарної дози 40 Грей), а також 15 (III група) пацієнтів, які на першому

етапі лікування отримали неоад'ювантну поліхіміотерапію у вигляді ендолімфатичних інфузій цитостатиків. У всіх випадках використовували схему МФР. Курсова доза складала: метотрексат 100мг, 5-фторурацил 3-4г, цисплатин 30-50мг. Після проведеної неоад'ювантної терапії

Актуальні проблеми сучасної медицини

всім пацієнтам виконані хірургічні втручання в радикальному обсязі.

Морфологічне вивчення післяопераційного матеріалу раку прямої кишки проводили після фіксації шматочків тканини в 10% розчині нейтрального формаліну, а також фіксатора Карнуа з наступною парафіною проводкою. Мікропрепарати зафарбовувалися гематоксиліном і еозинном, пікрофуксином за Ван Гізон, досліджували зрізи товщиною 0,15-0,25 мкм світловою мікроскопією при збільшенні 10^х20 та 10^х40. В кожному випадку, спостерігали не менше 10 полів зору ділянок пухлини. При цьому в окуляр мікроскопа поміщались тест-система Г.Г. Автанділова (1990) [1,2], представлена крапками на перетині малих і великих квадратів. Для об'єктивізації числових величин проводилося дослідження не менше 4-6 випадків, кожної з пухлин, що вивчалися (дослідження проводилися на цифровому мікроскопі фірми Olympus "C3040-ADU").

Обговорення результатів

Результати якісно-кількісного мікроскопічного аналізу операційного матеріалу злоякісних пухлин, незважаючи

на індивідуальні варіації їхньої будови і різні методи протипухлинної терапії, дозволили виділити наступні ознаки змін в пухлинній тканині, які ми використовували для оцінки лікувального патоморфоза пухлин: а) мітотичний режим пухлини (індекс), що вказує на кількість мітозів на 1000 клітин виражений в промілях (%); б) патологія мітозів - процентне співвідношення клітин, які діляться і знаходяться на різних стадіях мітозу та відносна кількість всіх патологічних мітозів, виражена в відсотках до загального числа мітозів (відповідно до класифікації І.А. Казанцевої 1981); г) співвідношення фібробласт/фіброцит, яке вказує на ступень регенераторних процесів, які відбуваються в пухлині; д) К(колхіциновий)-мітоз - патологія метафази, що вказує на грубе порушення пухлинної паренхіми, яке характеризується руйнуванням клітини; е) інфільтрація пухлини лімфоцитами, що вказує на стан місцевого імунітету (як проміжний етап лікувальних змін в пухлині) [3,6].

Отримані результати досліджень представлені в таблиці 2.

Табл.2

Морфологічні Критерії	Групи		
	I (інтенсивна променева терапія)	II (дрібно-фракційна променева терапія)	III (ендолімфатична поліхіміотерапія)
Мітотичний індекс (%)	29,4	26,1	30,5
Патологія мітозу (%)	39,7	33,4	35,1
Співвідношення фібробласт/фіброцит	0,85	0,44	0,91
К-мітоз	25,9	14,7	18,1
Інфільтрація пухлини лімфоцитами	+	++	++

Звертає на себе увагу те, що придушення (зменшення) мітотичного індексу при використанні такого засобу неоад'ювантного впливу на пухлину, яким є ендолімфатичне введення цитостатиків, є таким, як і під час інтенсивного опромінення пухлинного осередку. Найбільша кількість пухлинних клітин з патологією мітозів у видалених пухлинах тієї групи хворих які отримали інтенсивний курс передопераційної променевої терапії, тобто пухлинні елементи отримували високу дозу опромінення за короткий проміжок часу. Достатньо виражені зміни у співвідношеннях фібробласт-фіброцит зареєстровані у тканинах пухлин тих пацієнтів, що отримували дрібно фракційну променеву терапію, що можна пояснити, по-перше, досить тривалим впливом руйнуючого агента на пухлинну паренхіму, а по-друге тим, що від моменту закінчення неоад'ювантної терапії пройшло від 25 до 30 днів, і ранні та найбільш виражені зміни в паренхімі пухлини, викликані лікувальним агентом, вже закінчились і на перший план виходять залишки продуктивного запалення, під час якого волокнистий компонент значно домінує над пухлинним (паренхіматозним), реактивні неспецифічні запальні інфільтрати слабо виражені. Сполучна тканина розділяє резидуальну паренхіму в різних напрямках, ізолюючи її залишки і дрібні судини.

Висновки:

1. Використання різних видів неоад'ювантної (передопераційної) терапії (променевої та ендолімфатичної поліхіміотерапії) дає морфологічно підтвердженні індуквані лікуванням структурно-функціональні зміни в пух-

лині (лікувальний патоморфоз) і проявляється найбільш стійкими (типовими) реакціями у відповідь на пошкоджуючу дію антибластомного агента.

2. Лікувальний патоморфоз викликаний різними видами неоад'ювантного впливу (променевою терапією та ендолімфатичною поліхіміотерапією) на пухлини прямої кишки можливо цілком зіставити між собою.

3. Використання в передопераційному періоді ендолімфатичного введення цитостатичних засобів дає змогу істотно обмежити агресивний пухлинний пул зі зниженням його проліферативного, інвазивного і метастатичного потенціалу, що підтверджується морфологічними змінами в пухлинній тканині (лікувальний патоморфоз) які викликані антибластомною дією цитостатичної терапії.

Література

1. Автанділов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики в аспекте морфометрии. - М.: Медицина, 1984. - 284с.
2. Автанділов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. - М.: Медицина, 1984. - 284с.
3. Галахин В.А., Черный В.А. Юринов О.Г. и др. Количественная гистометрия злокачественных новообразований пищеварительного канала в оценке эффективности противоопухолевой терапии: //Тез. докл. II съезда онкологов СНГ, 23-26 мая 2000г., Киев.
4. Галахин К.А., Курик Е.Г. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. - Книга-Плюс.: Киев, 2000. - 176с.
5. Галахин К.А., Курик Е.Г., Юринов О.Г. Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей. // Украинський хіміотерапевтичний журнал. - №4. - 2000. - С.8-12.

6. И.А.Казанцева. Патология митоза в опухолях человека. – Изд. Сиб.Акад.Наук.: Новосибирск, 1981. – 144 с.

Gelfant S. A new concept of tissue and tumor cell proliferation // Cancer. Res. – 1997. – V. 37. – P. 3845 – 3862.

Реферат

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ ВИДОВ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ.

Чернобай А.В., Сидоренко И.И.

Ключевые слова: неоадьювантная терапия новообразований прямой кишки, лечебный патоморфоз.

Проведены исследования послеоперационных препаратов 43 больных раком прямой кишки, которые в перед операционном периоде получили разные виды неоадьювантной терапии – лучевой и цитостатической. Морфологически подтверждены индуцированные лечением структурно-морфологические изменения в опухоли (лечебный патоморфоз), которые сравнены по наиболее характерным критериям (митотический индекс, патология митозов, наличие К-митозов) в зависимости от способов проведения перед операционной (неоадьювантной) терапии.

Summary

MEDICAL PATHOMORPHISMS OF RECTUM MALIGNANT NEOPLASMS UNDER APPLY OF DIFFERENT KINDS OF NEOADJUVANT THERAPY

Chornobay A.V., Sydorenko I.I.

Key words: neoadjuvant therapy, rectum malignant neoplasms, medical pathomorphisms.

Investigations of postoperative mounts taken out from 43 patients with rectum cancer. These patients were undergone different kinds of neoadjuvant therapy – radiation and cytostatic during the operative period. Structural and morphological alterations induced by treatment were verified morphologically and compared to the most typical criteria (mitotic index, mitosis pathology, K- mitosis presence) in dependence on the method of preoperative neoadjuvant therapy.

УДК 616.34-053.2:616-092

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ У ДІТЕЙ

Шадрін О.Г.

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м.Київ.

Виявлені в результаті обстеження 82 дітей 8 – 15 років із синдромом подразненого кишечника порушення вмісту в сироватці крові основних нейротрансмітерів неадренергічної-нехолінергічної регуляції гладеньком'язової мускулатури товстого кишечника, що проявлялися зниженням рівня субстанції Р і підвищенням рівня вазоактивного інтестинального поліпептиду у дітей з закрепами і підвищенням рівня субстанції Р та зниженням рівня вазоактивного інтестинального поліпептиду у дітей з діареєю свідчать про їх суттєве значення в патогенезі захворювання. Отримані результати обґрунтовують нові патогенетичні підходи до корекції моторно-евакуаторних порушень товстого кишечника у дітей.

Синдром подразненого кишечника (СПК) належить до числа найбільш розповсюджених гастроентерологічних захворювань. Він зустрічається у людей всіх країн світу незалежно від національності та кольору шкіри. Згідно з різними джерелами 14-22% всього населення [5,6] та близько 20% дітей мають скарги, характерні для СПК [2,4]. З урахуванням зазначеного, функціональні хвороби кишечника становлять суттєву проблему, як з точки зору недостатньої вивченості їх етіології та патогенезу так і у зв'язку зі значними витратами на їх лікування.

Серед проблем патогенезу СПК, які сьогодні активно розробляються вченими клініцистами, патофізіологами, фармакологами одне з провідних місць займають питання порушеної скоротливої активності кишечника. Відомо, що в регуляції моторики кишечника значну перевагу має внутрішня іннервація, яка представлена інтрамуральними (автономними) і вставними нейронами, об'єднаними в сплетіння - підслизове і м'язове. Завдяки наявності інтрамуральних нейронів у м'язовому сплетінні, моторика кишечника може регулюватися автономно, при повному вимиканні симпатичної і парасимпатичної нервової системи. У фізіологічних умовах лише 20-40% скорочень мускулатури шлунково-кишкового тракту здійснюється через М-холінорецептори, а 60-80% - через стимуляцію

Н-холінорецепторів, які активуються нейротрансмітерами інтрамуральних гангліїв кишкової стінки.

Важливим успіхом сучасної фізіології стало відкриття „нових” нейромедіаторів інтрамуральних нейронів: субстанції Р (SP) та вазоактивного інтестинального поліпептиду (VIP). Ще у 1953 році Ф.Лембеком була висунута гіпотеза про медіаторну роль пептиду – SP, який було відкрито в 30-ті роки XX сторіччя в мозку та стінках кишечника тварин у вигляді речовини, що посилювало скорочення ізольованої кишки [1]. Зараз доведено, що SP має широкий спектр фізіологічної активності: скорочення гладенької мускулатури, секреторну дію, вивільнення гормонів травної системи, регулювання межі болювого впливу, стійкості до стресу. На базі основної структури SP отримана велика кількість хімічних похідних, які мають властивості агоністів або антагоністів тахікінінових рецепторів.

VIP вперше описаний у 1970 році [3], але темпи його досліджень вражають. Доведено, що цей нейропептид колокалізований з NO-синтетазою в моторних нейронах кишечника, в зв'язку з чим виступає в якості нейротрансмітера гальмівних волокон. При цьому фізіологічні ефекти, пов'язані з дією VIP в цих нейронах, а також зміни концентрації іонів Са не співпадають з активністю NO-синтетази та вивільненням оксиду азоту.