

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ ТА
РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р. Є. КАВЕЦЬКОГО

На правах рукопису

БОЛГОВА Лідія Севастянівна

РАК ЛЕГЕНІ І БРОНХІАЛЬНИЙ ЕПІТЕЛІЙ
(цитоморфологічні, цитометричні, цитогенетичні
та гістологічні дослідження)

14.00.14 - Онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук

Київ - 1994

АВ 31.429

Дисертацією є рукопис
Робота виконана в Українському науково-дослідному інституті онкології та радіології МОЗ України

Наукові консультанти: член-кореспондент НАН України
доктор медичних наук,
професор В.Л.Ганул
Заслужений діяч науки України
доктор медичних наук,
професор К.П.Ганіна

Офіційні опоненти: доктор медичних наук,
професор Д.Ф.Глузман
доктор медичних наук,
професор Д.В.Мясоедов
доктор медичних наук, І.В.Гомоляко

Провідна установа: Київський медичний університет
ім. О.О.Богомольця МОЗ України

Захист відбудеться *26. Чудрик* 1994р. о 13 годині
30 хв. на засіданні спеціалізованої вченої ради
Д. 016.38.01 в Інституті експериментальної патології,
онкології та радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України(252022,
м.Київ, вул.Васильківська,45)

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України

Автореферат розіслано *25 листопада* 1994р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук

Ю.В.ЯНІШ

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00777326 (W)

ЛННБ ім. В. Стефаніка
АН України

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Рак легень є найбільш розповсюдженим новоутворенням людини, яке характеризується неухильним підвищенням захворюваності, незадовільними результатами лікування і високою смертністю (В.М.Мерабішвілі та ін., 1982; О.З.Карташов та ін., 1987; В.В.Двойрин та ін.1988;Е.М.Аксель, В.В.Двойрин, 1990;1992; А.Е.Присяжнюк та інш., 1990;И.Д.Паламарчук, 1993; Е.М.Аксель та ін.,1994; М.Н.Diffie,1987; С.Brown;1988; I.Smejtkova et al.,1991; J.A. Roth, 1992; Н.Yamazaki et al., 1991).

До цього часу рак легень діагностується переважно в пізніх стадіях розвитку процесу, що значно ускладнює радикальне лікування і ставить завдання вдосконалення морфологічної діагностики, від якої здебільшого залежить своєчасне лікування і прогноз захворювання (Д.П.Березкін та ін., 1988; В.П.Смулевич та ін., 1988; Р.Азибеков, 1989; Д.Г.Зарідзе, Г.М.Земляна, 1990; В.Г.Лемехов, 1991; Г.А.Франк та ін., 1992; В.А.Хайленко, 1992; С.Braedner et al., 1988; R.K. Ibarra, 1991).

Цитологічний метод займає особливе місце серед морфологічних способів діагностики, так як дозволяє в більшості випадків одержати інформативний матеріал в будь-якій стадії розвитку ракового процесу (А.Н.Мельник, 1983; А.С.Петрова, 1985; Л.К.Куниця, 1985; А.С.Петрова, Н.Ю.Полонська, 1993; M.Partridge, 1990; S.Koji et al., 1993;) і достовірно підтвердити клінічний діагноз перед початком спеціального лікування.

За допомогою цитологічного методу можлива діагностика найбільш ранніх етапів розвитку ракового процесу, що має вирішальне значення в профілактиці і ранній діагностиці раку легень. Однак, в цитологічній діагностиці раку легень існує цілий ряд невирішених питань. Так, малодиференційовані (помірnodиференційовані та низькодиференційовані) форми раку легень, які в даний час складають більшість (В.В.Черкаський, 1988; Р.Н.Гарінов, 1992), розпізнаються тільки в 60-66% спостережень (І.М.Лазарев та ін., 1981; Н.А.Шапіро, 1985; Л.М.Горбачова, 1989; Т.М.К. Ignatius et al., 1989; J.C.Pache et al., 1992), а тільки виключно низькодиференційовані форми плоскоклітинного і

залозистого раку легень часто визначаються лише приблизно, що обумовлює необхідність розробки додаткових цитоморфологічних ознак, для уточнення не тільки гістологічної форми, але й ступеню диференціювання раку легень. Крім того, не визначена діагностична інформативність цитологічних ознак основних гістологічних типів раку легень (плоскоклітинного, залозистого і дрібноклітинного недиференційованого), а також зміненого бронхіального епітелію при раку легень, яка сприяє більш точній характеристиці вивчаючих клітин.

Одним із загальноприйнятих способів об'єктивної оцінки клітинних структур є морфометрія (Г.Г.Автанділов, 1990; Н.В.Бога-тирьов, 1991; R.A.Baak et al., 1985; I.Tadoshi et al., 1989), але в даний час в літературі відсутні сучасні зрівнювальні цито-метричні дані, що стосуються головних гістологічних типів і ступеню диференціювання раку легень, що сприяло б більш точній їх ідентифікації.

В літературі відсутні переконливі дані про те, які зміни бронхіального епітелію відносяться до загальних, що супроводжу-ють будь-який патологічний процес в легенях, а які - до фонових і передракових. Невизначеність цих питань обумовлює відсутність єдиної думки про чіткі морфологічні і цитологічні критерії пе-редраку легень. Цим обумовлюється розбіжність даних про передра-ковий стан епітелію бронхів ряду морфологів і відомостей, що представлені в цитологічній класифікації передракових станів і раку легень (Н.А.Краєвський та ін., 1986; В.В.Серов та ін., 1985; В.А.Смольяніков та ін., 1986; Н.М.Анїчков, 1986; 1988; К.А.Агамова та ін., 1983; К.М.Muller, 1988; K.Kayser et al., 1989).

Потрібно підкреслити, що успіхи у вивченні питань діагности-ки та лікування раку легень багато в чому залежить від наявності відповідної Національної програми (А.Сімеонов, 1992; Н.Yamazaki et al., 1991), яка відсутня в Україні, хоча необхідність такої особливо доцільна при складних екологічних умовах, що склалися після аварії на Чорнобильській АЕС.

Поряд із сказаним слід нагадати, що вивчення питань діаг-ностики передракового стану бронхіального епітелію має важливе значення, так як розкриває патогенетичні закономірності передра-

ку, сприяє розробці скрінінгових тестів, необхідних для ранньої діагностики раку легень, а також для морфологічного контролю за хворими в груп ризику на захворювання раку легень. Сучасний підхід у вивченні передракових змін бронхіального епітелію потребує об'єктивної їх оцінки, що передбачає вивчення кількісних характеристик, які в літературі не знайшли достатнього відображення.

Мета роботи. На основі результатів комплексного цитоморфологічного, цитометричного і цитогенетичного досліджень виділити об'єктивні критерії для вдосконалення цитологічної діагностики раку легень та патогенетичного обґрунтування передракових змін бронхіального епітелію.

Основні задачі роботи.

1. Провести якісну і кількісну оцінку складу цитограм у хворих раком і нераковими захворюваннями легень.

2. Характеризувати морфофункціональні особливості клітин головних гістологічних типів раку легень різного ступіня диференціювання і провести їх цитометричні дослідження.

3. Вивчити структурнофункціональні особливості бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень і визначити його цитометричну характеристику.

4. Визначити якісні і кількісні параметри стану ядерць в клітинах раку легень і неракових захворюваннях легень.

5. Вивчити активність ядерцевих організаторів в клітинах плоскочітинного, заловистого і дрібноклітинного недиференційованого раку легень.

6. На основі багатофакторного аналізу визначити діагностичну інформативність структурно-функціональних особливостей клітин раку легень, бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень, клітин запального інфільтрату і фонових компонентів.

7. Виділити найбільш інформативні цитоморфологічні ознаки пухлинних клітин, бронхіального епітелію, клітин запального інфільтрату і фонових компонентів для утворення диференціально-діагностичних медико-математичних таблиць.

Наукова новизна. Вперше на основі даних комплексного

дослідження, включаючого вивчення цитоморфологічних та морфометричних особливостей пухлинних клітин раку легень і прилеглого бронхіального епітелію, оцінку стану нуклеопротеїнового обміну, визначення ступеню анаплазії клітин, встановлені закономірності морфофункціональних ознак, рівня диференціювання пухлинних клітин та передракових змін бронхіального епітелію. Вперше на великому цитологічному матеріалі одержані об'єктивні порівнювальні дані різних гістологічних типів і ступенів диференціювання раку легень, клітин метapлазованого епітелію, базальних і циліндричних клітин при раку і неракових захворюваннях, які відображають рівень виразності анапластичних змін досліджених клітин, і дозволяють більш чітко ідентифікувати передраковий стан і рак легень.

Одержані морфометричні параметри являють собою інформаційний банк широкого спектру різнобічних морфометричних показників, які можна використовувати при розробці більш високого рівня визначення передракового стану і раку легень-комп'ютерної діагностики. Встановлено, що морфометричні показники залежать від гістологічного типу і ступеню диференціювання пухлин.

Виявлена залежність якісних, кількісних та цитогенетичних ядерцевих показників від гістологічного типу раку легень. Вперше на великому цитологічному матеріалі на світлооптичному рівні визначений морфофункціональний тип ядерець, характерний для основних гістологічних форм раку легень при вивченні активності ядерцеутворених районів хромосом. Установлено, що нуклеолонемні ядрця є характерними для залозистого та плоскклітинного, а компактні - для дрібноклітинного недиференційованого і плоскклітинного раку легень. Кільцеподібні і мікроядрця зустрічаються в клітинах раку легень дуже рідко. Уточнені деякі положення цитологічної класифікації пухлин легень.

При гістологічному дослідженні встановлено, що до передраку легень можна віднести тільки тяжку дисплазію. Легку дисплазію, епідермоїдну метapлазію та базальноклітинну гіперплазію можна вважати фоновими процесами для розвитку раку легень. Гіперплазія циліндричних та келихоподібних клітин являє собою загальну реакцію на патологічний процес в легенях будь-якого генезу і її не можна відносити до передракового стану. Виявлені закономірності

морфофункціональної перебудови бронхіального епітелію від характеру патологічного процесу в легенях і від відстані від нього. Встановлено, що частота зустрічі явищ дисплазії, епідермоїдної метаплазії і гіперплазії базальних клітин бронхіального епітелію зменшується по мірі віддалення від пухлин, відображаючи рівень патогенетичної перебудови бронхіального епітелію на різній відстані від ракової пухлини легень.

Вперше визначена діагностична інформативність клітинних, ядерних і ядерцевих особливостей в матеріалі з бронхів, які засвідчують ступінь вираженості атипії пухлинних клітин і їх компонентів, про кількість клітин в препаратах і їх структурних взаємовідношень, а також про характер непухлинних елементів, ступеню їх змін і міри присутності. Науково обгрунтована необхідність і перспективність застосування кількісного підходу при дослідженні цитологічного матеріалу для рішення діагностичних і профілактичних завдань онкопульмонології.

Науково-практичне значення і впровадження результатів дослідження. Отримані дані з урахуванням їх актуальності і новизни, теоретичного та практичного значення, можна кваліфікувати як науково-практичне дослідження з елементами фундаменального пошуку, результатом якого являється встановлення закономірностей характеру і ступеню змін бронхіального епітелію при раку, які можна віднести до передпухлинних процесів, розроблені їх і ракових клітин об'єктивні якісні і кількісні параметри, можна кваліфікувати як нове перспективне морфофункціональне направлення в онкоморфології, яке сприяє вдосконаленню цитологічної діагностики передраку і раку легень.

Результати проведених досліджень, за допомогою сучасної апаратури дозволили виявити порівняльні морфометричні показники головних гістологічних варіантів раку легень, які допомагають більш точній їх ідентифікації. Встановлено, що розміри клітин і ядер залозистого раку легень значно більше таких плоскоклітинного і ця тенденція зберігається при всіх рівнях диференціювання вивчених пухлин.

Розмір клітин і ядер залозистого раку значно більший таких плоскоклітинного і залежить від ступеню диференціювання пухлинних клітин. Морфометрично підтверджено, що зі зниженням ступеню

диференціювання клітин збільшуються розміри ядер плоскоклітинного і залозистого раку легень. Виявлена каріометрична неоднорідність дрібноклітинного недиференційованого раку легень та стабільність малих розмірів базальних клітин бронхіального епітелію, що являють собою об'єктивні діагностичні критерії.

На основі результатів багатофакторного аналізу, який виключає морфофункціональну оцінку клітин і їх структурних компонентів з урахуванням рівня анаплазії і ступіню присутності в цитологічних препаратах, використовуючи теорему гіпотез ймовірності хвороби, визначена квантифікована діагностична інформативність цитологічних ознак ракових клітин і зміненого бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень, направлена на об'єктивізацію цитологічної діагностики передракового стану і раку легень. Розроблені медико-математичні диференціально діагностичні таблиці (вирішальні правила), які забезпечують високу достовірність (87-89%) диференційної цитологічної діагностики раку і неракових захворювань легень. Вирішальне правило N 1 використовується для оцінки епітеліальних клітин з ознаками атипії, а вирішальне правило N2 - для оцінки рівних клітин бронхіального епітелію, неепітеліальних клітин і фонових компонентів. Гістологічне вивчення змін бронхіального епітелію в віддалених, оточуючих і прилеглих до ракової пухлини тканин, а також порівняння з такими при неракових захворюваннях легень дозволило уточнити деякі положення рубрики передракового стану в цитологічній класифікації пухлин легенів. Встановлені цитоморфологічні особливості клітин раку легень, їх якісні і кількісні параметри відображають ступінь анаплазії клітин і дозволяють скласти думку про біологічну потенцію пухлин, більш точно діагностувати передракові зміни, рак легень і його гістологічні форми.

Результати досліджень впроваджені в практику закладів охорони здоров'я шляхом видання методичних рекомендацій (1), інформаційних листів (3), затверджених МОЗ України. Матеріали дисертації входять в програму навчання лікарів на курсах інформації та стажування в науково-дослідній лабораторії цитологічної діагностики УНДІОР. Розроблені методи діагностики передракових станів і раку легень впроваджені в практику цитологічних лабора-

торій УНДІОР, Київського, Вінницького, Івано-Франківського, Полтавського, Донецького обласних онкологічних диспансерів та в КНДІРХ ім. Т.Г.Яновського, Казахського НДІОР. В процесі виконання дисертаційної роботи затверджений та впроваджений раціоналізаторський винахід за N 537 від 1.10.1990 р.

Апробація роботи. На тему дисертації опубліковано 46 робіт.

Основні положення дисертації викладені та обговорені на VIII конференції молодих вчених КНДРРОІ(Київ,1982); II з'їзді онкологів БРСР (Мінськ,1982); VII з'їзді онкологів УРСР (Київ, 1985); IV з'їзді патологоанатомів України (Донецьк, 1986); IV Всесоюзному з'їзді онкологів (Ленінград,1986); Розширеному Пленумі правління наукових товариств онкологів і патологоанатомів БРСР (Мінськ, 1987); міській науково-практичній конференції патологоанатомів (Київ,1987); Всесоюзній конференції "Актуальні питання вдосконалення поліклінічного обслуговування онкологічних хворих", (Вінниця, 1987); III Республіканській конференції "Автоматизація цитологічних досліджень" (Київ,1988); Всесоюзній онкологічній конференції (Челябінськ,1988); Всесоюзнім симпозиумі цитологів "Використання цитологічних досліджень при профоглядах" (Рига,1989); науково-практичній конференції "Нові прикладання морфометрії і медичне моделювання в медико-біологічних дослідженнях" (Харків, 1990); на науково-практичній конференції "Ефективність комплексних методів діагностики і лікування пухлин" (Полтава,1992); Республіканській науково-практичній конференції "Сучасні методи профілактики і ранньої діагностики злоякісних пухлин" (Львів,1992).

Декларація про особистий внесок та основні положення, які виносяться на захист. В результаті проведених комплексних досліджень виявлені об'єктивні цитоморфологічні, морфометричні і цитогенетичні ознаки клітин основних гістологічних типів і ступеню диференціювання, що являють собою допоміжні критерії для їх цитологічної діагностики. Виявлені закономірності змін бронхіального епітелію в залежності від наявності і характеру патологічного процесу в легенях. Знайдені початкові цитоморфологічні ознаки малігнізації клітин бронхіального епітелію, котрі можна використовувати при скрінінгу передраку легень.

Узагальнюючі результати проведених досліджень доцільно зал-

ропонувати на захист такі положення:

1. Для вдосконалення цитологічної діагностики раку легень необхідне використання не тільки якісних, але й сучасних кількісних їх параметрів.

2. Квантифіковані узагальнені ядерцеві показники характеризують гістологічний тип і рівень диференціювання раку легень, також передракову анаплазію бронхіального епітелію.

3. Морфофункціональний тип ядерцеві є цитогенетичним показником пухлинних клітин, що є додатковою морфологічною ознакою при ідентифікації гістологічних форм раку легень.

4. Ступінь вираженості морфофункціональних змін бронхіального епітелію, їх якісних і кількісних аспектів, залежить від наявності і характеру патологічного процесу в легенях і від відстані від нього і має діагностичне значення.

5. Медико-математичні вирішальні правила дозволяють з високою ймовірністю проводити по бронхоскопічному матеріалу диференційну цитологічну діагностику передракового стану і раку легень, а також раку і неракових захворювань легень.

Обсяг та структура роботи. Дисертація викладена на 298 сторінках машинопису, складається з вступу, огляду літератури, результатів власних досліджень та їх обговорення, заключення, висновків, опису літератури, що складається з 443 робіт та додатку. Робота ілюстрована 48 таблицями, 39 малюнками.

Користуючись нагодою висловлюю щире подяку Заолуженому діячу науки України, професору, доктору медичних наук К.П.Ганіній та доктору медичних наук Л.З.Поліщук за консультативну допомогу при виконанні нинішньої роботи.

ЗМІСТ РОБОТИ

Характеристика методології і методів дослідження об'єкта:
Дослідження морфологічних препаратів проведено на матеріалі 1021 хворого, які обстежувалися і лікувалися в Українському науково-дослідному інституті онкології та радіології (директор - проф. С.А.Шалимов), в Київському науково-дослідному інституті туберкульозу та грудної хірургії ім.Т.Г.Яновського (директор - член-кореспондент НАН України Ю.І.Фещенко), а також у клініці

кафедри грудної хірургії Київського державного інституту удосконалення лікарів (зав.кафедрою - проф.О.М.Авілова). Досліджені хворі віком від 24 до 76 років, чоловіків було 916, жінок - 105. Згідно з TNM класифікацією(1989) хворі раком легень розподілялись слідуочим способом $T_1-2N_0M_0$ 8(1%), $T_2N_1M_0$ 43(5,4%), $T_1-3N_0-2M_0$ 620(77,6%), $T_1-3N_0-2M_1$ 127(16%).

Матеріалом для дослідження служили шкребки з розрізів видалених під час операції ракови: пухлин (156) і слизової оболонки бронхів з різних ділянок: безпосередньо прилягаючих до ракової пухлини(108), на відстані 1,5 см від пухлини(60) і найбільш віддаленого від пухлини візуально не зміненого дольового або сегментарного інтактного бронха(52). Взяття матеріалу з слизової оболонки бронхів на відстані 1,5 см від пухлини обумовлено тим, що при фібробронхоскопії з цієї ділянки найбільш часто ендоскопіст бере мазки для цитологічного дослідження. Вивчені також цитологічні препарати, виготовлені зі шкребків, взятих з екзофітних пухлин та слизової оболонки бронхів(275). При неракових захворюваннях також брали шкребки і кусочки бронхів з ділянок, прилеглих до патологічного вогнища(47) та інтактного бронха, найбільш віддаленого від нього (на операційному матеріалі), які служили контролем(19). Паралельно з взяттям матеріалу для цитологічного дослідження з вищеназваних місць брали кусочки бронхів для гістологічного(313), гістохімічного(55) і електронномікроскопічного(13) досліджень. Проведені цитоморфологічні(1210), цитохімічні(105), цитогенетичні(55), цитометричні(231) дослідження. Вивчені також 462 пункти новоутворень легень. Загальна характеристика досліджених хворих представлена в таблиці 1.

Цитологічні препарати фарбували за методом Паппенгейма та за модифікованим (А.В.Руденко,1952: Л.К.Куниця,1952) методом Папаніколау. Пункти пухлин легень фарбували за прискореним методом А.Ф.Астраханцева і Т.Й.Нечаєвої(1978). Для вивчення цитогенетичної характеристики клітин проводили селекційне фарбування азотнокислим сріблом за методом Howell, Black(1980), який дозволяє одержати хороші стабільні результати. При цьому брали до уваги рекомендації Likovsky, Smetana(1981), для стандартизації розчину азотнокислого срібла. Цитохімічні методи дослідження застосовували для виявлення функціональної активності ракових

Таблиця 1

Зведені дані про кількість обстежених хворих з захворюваннями легень

Патологічний процес	Загальна кількість хворих	Гістологічний діагноз	Кількість обстежених хворих
Злоякісні пухлини	798	Плоскоклітинний рак	388
		Заловистий рак	315
		Дрібноклітинний рак	95
Доброякісні пухлини	55	Карциноїд	6
		Аделома	10
		Гамартома	24
		Тератома	12
		Фіброма	3
Хронічні запальні процеси	168	Туберкульоз	45
		Хронічні неспецифічні запалення	123
Всього:	1021		1021

клітин і циліндричного епітелію. Слиз визначали в клітинах циліндричного епітелію в мазках із бронхів після фіксування їх в 96° етиловому спирті і фарбували муцикарміном за Мейером, а для вивчення ШИК-позитивних речовин після фіксування в 96° градусному етиловому спирті проводили ШИК-реакцію по Мак-Манусу з ферментативним контролем (Пірс, 1962). Цитологічний діагноз ставився на основі цитоморфологічних ознак, поданих в цитологічних класифікаціях пухлин (ВОЗ, 1982;) і (РЕВ, 1983).

Оцінку гістологічних препаратів проводили згідно гістологічної класифікації пухлин легень (ВОЗ, 1984). Морфометричні дослідження виконані з допомогою цитологічного аналізатора "Інтеграл-2МТ" за програмою "Маркер" з виводом на дисплей статистичних показників і автоматичним будуванням гістограм для

кожного показника. Морфометрична інформація знімалася з цитологічних параметрів пофарбованих за методом Паппенгейма. Визначали наступні морфометричні показники: площа клітини - S^1 (мкм²), площа ядра - S^2 (мкм²), відношення площі ядра до площі клітини - S (відн. од.), периметр клітини - P^1 (мкм), периметр ядра - P^2 (мкм), відношення периметра ядра до периметра клітини - P (відн. од.), коефіцієнт форми клітини - F^1 (відн. од.), коефіцієнт форми ядра - F^2 .

Гістологічне дослідження слизової оболонки бронхів проведено у 155 хворих прооперованих з приводу раку (108) і неракових захворювань легень (47). Після парафінової проводки зрізи фарбували гематоксиліном і еозіном, а також за модифікованим вітчизняними авторами методом Папаніколау. Проводили також гістохімічні реакції за методикою Браше (Е. Пірс, 1962) для виявлення РНК в цитоплазмі і ядрах пухлинних клітин і циліндричного епітелію при раку і неракових захворюваннях легень.

Електронномікроскопічні дослідження бронхіального епітелію, прилеглого до ракової пухлини проведено у 10 хворих. Контролем служили досліджені ділянки бронхів одержані з віддаленого від доброякісної пухлини бронха (3). Для цього матеріал забирали зразу ж після операції і фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду. Потім проводили дофіксацію і спеціальну, загальноприйнятую для електронної мікроскопії проводку, потім готували напівтонкі і тонкі препарати. Мікроскопію проводили спільно з науковими співробітниками групи електронної мікроскопії Українського НДІОР кандидатами біологічних наук Т. П. Сегедю та З. М. Петренко.

Для розробки диференційно-діагностичних цитоморфологічних особливостей ядерцевих ознак проведено вивчення їх загальної кількісної і розмірної характеристики, включаючи оцінку наявності, кількості, розміру і форми в пухлинних клітинах різного гістологічного типу і ступеня анаплазії, а також в клітинах зміненого бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень. Вивчали узагальнені ядерцеві ознаки (В. М. Брамберга та ін., 1981). При цьому розміри ядерця знаходили методом порівняння з розмірами еритроцита, який має стабільний розмір - 7 мкм в діаметрі. Дрібними вважали ядерця до 2 мкм в діаметрі, тобто ті, що складалі 1/3 частину еритроцита, збільшеними вважали

ті, що мали в діаметрі 2-4 мкм, а великими - ті, що мали розмір більше 4 мкм в діаметрі, тобто становили більше половини діаметра еритроцита.

Цитогенетичні дослідження полягали у визначенні ядерцевоутворених районів хромосом та морфофункціонального типування ядерця в інтерфазних пухлинних клітинах раку легень в залежності від гістологічної форми, ґрунтуючись на класифікаціях К. Smetana, Н. Bush (1974) і П. В. Челідає, О. В. Зацепіної (1988), виділяючи головні типи: компактні, нуклеолонемні, кільцеподібні, мікроядерця.

Для визначення квантифікованої інформативності цитологічних ознак ракових клітин, епітелію бронхів, клітин запального інфільтрату і неклітинних компонентів цитологічних препаратів розроблений алгоритм створення диференційно-діагностичних медико-математичних таблиць на основі вивчення цитологічних препаратів 306 хворих (201 - рак, 105 - неракові захворювання легень). Проведений розрахунок діагностичної визначенності, так званого, діагностичного коефіцієнта (ДК) цитологічних ознак за формулою:

$DK = 10 \lg(P_{ij}^1 / P_{ij}^2)$, де P_{ij}^1 - частота діапазону ознаки в групі "рак", P_{ij}^2 - частота діапазону тієї ж ознаки в групі "не рак". Частоту діапазонів ознаки обчислювали за формулою:

$$P_{ij}^k = \frac{n_{ij}^k}{N^k},$$

де n_{ij}^k - кількість спостережень, що потрапили в і- градацію j - ознаки k - групи, N - кількість хворих, N^1 - в групі "рак", N^2 - в групі "не рак". В основу розрахунків діагностичної процедури покладена теорема гіпотез і метод послідовного аналізу Байєса і Вальда (Е. В. Гублер, 1978) і математичний метод Неймана-Пірса (О. П. Мінцер та ін., 1986).

Квантифікація цитоморфологічних ознак, з допомогою математичних методів проведена разом з кандидатом фізико-математичних наук В. О. Каневським.

Весь цифровий матеріал в абсолютних і відносних цифрах, одержаний в результаті проведених досліджень, піддавали статистичній обробці в обчисленням середньої арифметичної величини, її помилки для абсолютних та відносних числових вимірів ко-

ефіцієнту варіації і критерію вірогідності Стьюдента (Л.С. Каміньський, 1964, Г.Г. Автанділов, 1980, 1990, Р.В. Стрелков, 1980). Достовірними вважалися відмінності при $P < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Вивчення цитограм пунктатів новоутворень легень показав, що найбільш часто зустрічаються помірно- і низькодиференційовані форми плоскоклітинного (35,93%) і залозистого (51,73%) раку легень, які викликають найбільші труднощі при цитологічній ідентифікації. Значно легше розпізнаються високодиференційовані типи плоскоклітинного (1,08%) і залозистого (1,95%), а також дрібноклітинного недиференційованого (9,3%) раку легень, але вони складають малу частку опостережень. Зростання частоти малодиференційованих форм раку легень ^{викликає} необхідність розробки їх цитоморфологічних ознак. Труднощі цитологічної діагностики малодиференційованих форм раку легень обумовлена відсутністю чітких структурно-функціональних ознак, на яких базується цитологічний діагноз. Старанне вивчення цитологічних ознак малодиференційованих форм плоскоклітинного і залозистого раку легень дозволило нам виявити деякі їхні особливості. Відмічено, що кількість клітинних елементів в пунктатах плоскоклітинного раку значно більше, ніж в таких залозистого раку. Міжклітинна і вклітинна осифільна субстанція і невелика кількість лейкоцитів, чи відсутність їх в препаратах характерні для залозистого, а щільний дрібнозернистий, або у вигляді невеликих пластинок базофільний детрит зі значною чи великою кількістю нейтрофільних лейкоцитів - для плоскоклітинного раку легень. Наявність "голих" великих гіпер- і гіпохромних ядер в нерівномірно конденсованій структурі хроматину і великими 1-2 ядерцями характерні для залозистого раку. Більш рівномірна структура хроматину, ядерний поліморфізм і гіперхроматоз більшості центрально розміщених ядер, наявність в них численних відносно невеликих поліморфних ядерців і щільна базофільна, переважно неправильної форми цитоплазма - все це ознаки плоскоклітинної карциноми. Знаходження навіть деяких характерних структурно-функціональних ознак дозволяє визначити гістологічну форму раку легень. Так, при низькодиференційованому залозистому раку легень можна знайти в пунктатах клаптики тканини, які нагадують залозистоподібні, осочкоподібні

та роветкоподібні структури, а при плоскоклітинному - серед базофільних пластів і груп клітин визначались пласти паралельно розміщених клітин з витягнутими характерними гіперхромними ядрами.

В мазках з бронхів постійно визначаються клітини циліндричного епітелію, які мають різного ступеню морфологічні зміни в залежності від наявності і характеру патологічного процесу в легенях і відстані від нього.

В мазках з прилеглих до патологічного процесу слизової оболонки відмічався лізис цитоплазми, втрата кутикулярної оболонки, збільшення ядер, зміна їх тинкторіальних властивостей, структури хроматину. Однак, вказані зміни більш виражені в війчатих циліндричних клітинах при раку легень, про що достовірно свідчать кількісні методи дослідження. Так, при раку кількість клітин з великими ядрами ($43,4 \pm 2,4\%$) в 9 разів більше, ніж при неракових захворюваннях ($4,9 \pm 0,6\%$), а клітин з гіперхромними ядрами ($31,7 \pm 1,8\%$) в 2,5 раза більше, ніж при неракових процесах ($12,73 \pm 0,8\%$) при $P < 0,05$. Така ж тенденція спостерігалася і при вивченні структури хроматину. Клітини з нерівномірним грубим хроматином достовірно частіше відмічались при раку ($15,7 \pm 0,9\%$), ніж при неракових захворюваннях ($6,9 \pm 0,5\%$), а з нерівномірним поліморфним хроматином спостерігались тільки при раку легень ($2,0 \pm 0,6\%$).

Вивчення "узагальнених ознак ядерців" в клітинах циліндричного епітелію мазків зі слизової оболонки, прилеглої до патологічного процесу, показало, що поодинокі дрібні ядерця достовірно частіше спостерігались при неракових захворюваннях ($57,8 \pm 3,1\%$) порівняно з такими при раку легень ($33,5 \pm 1,7\%$), а поодинокі великі ($27,5 \pm 1,2\%$), численні дрібні ($19,3 \pm 1,0\%$) і численні великі ($11,3 \pm 0,6\%$) достовірно частіше спостерігались при раку порівняно з нераковими захворюваннями (відповідно $19,3 \pm 1,1\%$, $8,8 \pm 0,6\%$ і $3,5 \pm 0,3\%$).

Порівнювальна оцінка ступеню змін бронхіального епітелію і різновидності клітин в мазках із бронхів в залежності від наявності і характеру патологічного процесу в легенях показала значно більшу їх вираженість при раку легень ніж при неракових захворюваннях. Слід відмітити, що гіперплазія келихоподібних клітин

являється загальною реакцією на будь-який патологічний процес (Г. І. Непомнящих, 1979; Н. А. Шапиро, 1985), що підтверджується нашими дослідженнями. Зважаючи на те, що вона достовірно частіше відмічалася при неракових захворюваннях ($33,1 \pm 4,1\%$) порівняно з раком легень ($11,4 \pm 1,9\%$), можна стверджувати, що вона більш характерна для неракових уражень легень. Встановлено також, що базальноклітинна гіперплазія, метapлазований епітелій і клітини з ознаками легкої дисплазії дост. вірно частіше спостерігалися при раку, а клітини з явищами помірної і тяжкої дисплазії зустрічались тільки при раку легень.

Для уточнення ступеню проліферації і дисплазії бронхіального епітелію в залежності від відстані від пухлини (в прилеглій до пухлини слизовій оболонці, на відстані 1,5 см від еказофітної пухлини і в візуально незміненому бронху) виявлено, що вся різноманітність клітинних елементів спостерігалась на всіх досліджувальних ділянках бронхів, але частота їх знаходження прямо пропорціонально залежала від відстані від ракової пухлини. До найбільше виражених змін віднесли: базальноклітинну гіперплазію, епідермоїдну метapлазію потім явища легкої, помірної і тяжкої дисплазії, які в прилеглому до ракової пухлини бронху мали слідуєчі показники (відповідно $7,0 \pm 0,5\%$; $10,1 \pm 0,8\%$; $4,2 \pm 0,6\%$; $3,0 \pm 0,5\%$ і $2,9 \pm 0,3\%$). Такі ж зміни клітин, але рідше, траплялися в мазках слизової оболонки на відстані 1,5 см від еказофітної пухлини (відповідно $5,3 \pm 0,3\%$; $8,2 \pm 0,7\%$; $3,1 \pm 0,5\%$; $2,0 \pm 0,4\%$; і $1,7 \pm 0,3\%$) і значно рідше - в невраженому бронху (відповідно $4,7 \pm 0,4\%$; $6,9 \pm 0,6\%$; $1,7 \pm 0,4\%$; $1,0 \pm 0,3\%$ і $0,4 \pm 0,1\%$).

Кількісна оцінка елементів запального інфільтрату дозволила уточнити, що при раку достовірно частіше виявлялися лімфоцити і гістіоцити, а при неракових захворюваннях - лейкоцити і тучні клітини.

Про морфофункціональний стан клітин війчатого циліндричного епітелію склали думку завдяки кількісному обліку цитохімічних реакцій на слиз і ШИК-позитивні речовини. Виявили, що при раку легень значно знижений, або зовсім не виділяється слиз і ШИК-позитивні речовини, а при неракових захворюваннях ці речовини постійно виявляються то в більшій (при хронічних запальних захворюваннях), то в меншій кількості (при доброякісних пухлинах).

Одним із важливих і мало вивчених цитоморфологічних ознак, визначаючих ступінь анаплазії клітин раку легень являється ядрце, якому присвячені лише окремі повідомлення, оснований на поодиноких дослідженнях. Вивчення якісних і кількісних ядерцевих показників в пухлинних клітинах 55 хворих раком легень виявило, що великі ядрця найбільш часто спостерігаються в клітинах залозистого раку ($35,7 \pm 4,8\%$) порівняно з такими в плоскоклітинному ($20,6 \pm 4,2\%$) і дрібноклітинному ($9,6 \pm 5,5\%$). Збільшені ядрця характерні як для залозистого ($36,5 \pm 4,2\%$), так і для плоскоклітинного ($39,9 \pm 5,6\%$) і не характерні для дрібноклітинного раку легень ($7,7 \pm 10,9\%$). Дрібні ядрця найбільш часто зустрічаються в клітинах дрібноклітинного ($82,7 \pm 21,4\%$) і рідше в клітинах плоскоклітинного ($39,5 \pm 3,9\%$) і залозистого раку легень ($27,8 \pm 9,1\%$). Аналіз одержаних даних, який стосується кількості ядерців в клітинах різноманітних гістологічних типів і рівня диференціювання раку легень показав, що кількість клітин залозистого раку, які містять по одному ядрцю ($41,4 \pm 8,7\%$) значно більше, ніж аналогічних клітин плоскоклітинного раку легень ($23,0 \pm 5,6\%$) при $P < 0,05$. В препаратах дрібноклітинного раку легень в одному ядрці знайдено $30,1 \pm 21,0\%$ клітин, тобто по цій ознаці дрібноклітинний рак легень займає проміжне місце між плоскоклітинним і залозистим. Кількість клітин, які містять по 2-3 ядрця при плоскоклітинному раку більша ($21,6\%$), ніж при залозистому ($18,5\%$) і дрібноклітинному недиференційованому раку ($12,55\%$).

Наряду з цим відмічається достовірно більша кількість численних (4 і більше ядерців) при низькодиференційованому плоскоклітинному ($36,8 \pm 2,9\%$) порівняно з низькодиференційованим залозистим ($19,2 \pm 6,5\%$) раком легень, що несе в собі диференціально значну інформацію. Також слід підкреслити, що численні ядрця найбільш характерні для клітин дрібноклітинного раку легень ($44,8 \pm 12,8\%$), що зближує його за цією ознакою з низькодиференційованим плоскоклітинним раком легень, ускладнюючи при цьому їхню диференціальну діагностику.

Для повноти досліджень об'єктивних морфофункціональних параметрів ядерців, які можна використовувати при ідентифікації гістологічного типу раку легень, проведено їх типування за ак-

тивністю ядерцеутворюючих районів (ЯУР) хромосом. Згідно з класифікаціями Howell, Black (1974) і В.П.Челідає, О.В.Зацепіної (1988). Дослідження активності ЯУР показало, що в ядрах плоскоклітинного раку їх більше ($14,5 \pm 0,8$), ніж в таких залозистого ($10,1 \pm 1,8$), а в ядрах дрібноклітинного недиференційованого раку їх менше всього ($8,0 \pm 1,1$). Вивчення кількості аргентофільних гранул дозволило констатувати, що в ядерцях плоскоклітинного раку легень їх було дещо менше ($3,2 \pm 0,1$), ніж в ядерцях залозистого раку ($3,5 \pm 0,4$), яке пояснюється більшою кількістю ядерців в ядрах плоскоклітинного раку ($4,5 \pm 0,2$), порівняно з залозистим ($2,9 \pm 0,7$). В ядрах дрібноклітинного недиференційованого раку легень кількість аргентофільних гранул складала ($8,0 \pm 0,1$), а в ядерцях ($3,3 \pm 1,0$) при середній кількості ядерців в ядрі ($2,4 \pm 0,3$).

Морфофункціональне типування ядерців дозволило визначити, що нуклеонемний тип є головним для клітин раку легень і частіше всього спостерігався в клітинах залозистого ($73,9-78,5\%$) і плоскоклітинного ($62,5-66,5\%$) раку, а компактний - в клітинах дрібноклітинного ($73,5 \pm 2,4\%$) і плоскоклітинного ($34,5 \pm 0,6\%$) раку легень. Кільцеподібні ядерця зустрічаються в пухлинних клітинах дуже рідко, а мікроядерця - лише в поодиноких ядрах плоскоклітинного раку.

Порівнюючи одержані нами результати з окремими роботами, які виконані на малому матеріалі знайдені розбіжності, котрі можна пояснити різними рівнями об'єктів дослідження і застосуванням неодинакових класифікацій. Подальше дослідження структурно-функціонального стану ядерців на світлооптичному рівні має суттєве значення для уточнення характеру патологічного процесу і ступеню анаплазії клітин.

Виконане нами морфометричне дослідження пухлинних клітин раку легень, клітин метастазованого і базального епітелію, а також клітин війчатого циліндричного епітелію при раку і неракових захворюваннях дозволило одержати об'єктивні кількісні критерії, які відображають структурні особливості і розмірні параметри клітинних структур, які можна використовувати для диференціальної діагностики основних гістологічних форм і рівня анаплазії раку, а також неракових захворюваннях легень. Середнє значення

морфометричних показників досліджених клітин представлені в таблиці 2.

Порівнювальний аналіз одержаних морфометричних даних дозволив установити, що середні значення площі клітин злоякісного раку більше таких плоскоклітинного. Причому досліджується прямо пропорціональне збільшення площі клітин зі зниженням ступеню їх диференціювання від $583,2 \pm 81,9 \text{ мкм}^2$ при високодиференційованій формі до $738,4 \pm 73,5 \text{ мкм}^2$ при низькодиференційованій. Така ж закономірність опостерігається і в клітинах високодиференційованого ($527,9 \pm 14,2 \text{ мкм}^2$) і низькодиференційованого ($548,2 \pm 33,7 \text{ мкм}^2$) плоскоклітинного раку. Виключення складає помірnodиференційований плоскоклітинний рак, площа клітин якого дорівнює $435,2 \pm 18,2 \text{ мкм}^2$, що можна пояснити відомим вираженим поліморфізмом клітин плоскоклітинного раку легень. Виявлена закономірність являється важливим об'єктивним цитоморфологічним критерієм для диференціальної діагностики як гістологічної форми раку легень, так і ступеню їх диференціювання.

Крім того, одержані нами морфометричні дані свідчать про те, що клітини низькодиференційованого плоскоклітинного раку легень більші, ніж такі високодиференційованого і помірnodиференційованого плоскоклітинного раку, але ці дані не співпадають з трактуванням Н.А.Шапіро (1985), який запевняє, що клітини низькодиференційованого плоскоклітинного раку дрібні, дещо більші від елементів дрібноклітинного недиференційованого раку легень.

Проведені нами цитоморфологічні дослідження і відомі по цьому питанні дані літератури свідчать про те, що цитоплазма клітин дрібноклітинного раку, як правило, лізювана і тому проводили тільки каріометрію. При цьому встановлено, що ядра дрібноклітинного раку ($95,5 \pm 38,2 \text{ мкм}^2$) в 2,5 рази менші, ніж ядра низькодиференційованого плоскоклітинного раку ($248,6 \pm 15,8 \text{ мкм}^2$), що відрізняє порівнювальні типи раку легень.

Морфометричні дослідження пухлинних клітин наочно демонструють значно більші розміри (в середньому на $172,4 \text{ мкм}^2$) ядер клітин злоякісного раку порівняно з плоскоклітинним. Поряд з цим просліджується закономірність, згідно з якою розміри ядер збільшуються зі зниженням ступеню диференціювання головних гістологічних форм раку легень. Слід відмітити, що відношення

Таблиця 2

Середні морфометричні показники досліджених клітин

Патологічний процес	Площа в мкм кв.		Відношення площ	Периметр в мкм кв.	
	клітини	ядра		клітини	ядра
Плоскоклітинний рак					
Високодиференційований	527,9±14,2	215,4±11,4	0,44±0,03	88,9±3,6	56,8±1,5
Помірнодиференційований	435,2±18,2	218,4±10,0	0,48±0,01	80,4±1,4	55,6±0,9
Низькодиференційований	546,2±33,7	248,6±15,8	0,54±0,05	90,6±2,7	60,1±1,9
Залозистий рак					
Високодиференційований	583,2±81,9	340,6±49,9	0,55±0,02	92,4±6,7	69,4±5,0
Помірнодиференційований	654,6±52,1	378,1±31,5	0,56±0,03	95,5±4,2	71,6±3,2
Низькодиференційований	738,4±73,5	480,9±57,1	0,58±0,01	102,1±10,3	75,6±5,2
Дрібноклітинний рак					
		95,5±38,2			39,8±7,9
Метаплазований епітелій	622,7±37,9	145,6± 6,9	0,23±0,01	90,7±1,6	45,7±1,5
Базальний епітелій					
		53,7±11,4			27,4±2,4
Циліндричний епітелій при раку					
		141,6±35,3			45,1±5,7
Циліндричний епітелій при неракових захворюваннях					
		108,9±28,3			40,1±5,4

площі ядер до площі клітин подібне відношенню їх периметрів.

При морфометричних дослідженнях було виявлено, що модальним класом плоскоклітинного раку являються розміри клітин 300-500 μm^2 , а для залозистого раку модальним класом являються розміри клітин 700 μm^2 і більше. Модальним класом плоскоклітинного раку являються ядра розмірами 100-200 μm^2 , а для залозистого раку - 400 μm^2 і більше. Одним із важливих показників відображаючих головні клітинні параметри є ядерно-клітинне відношення. Його значення - 0,41-0,50 відн.од. найбільш часто спостерігається в клітинах плоскоклітинного раку(32,5%), а показники 0,51-0,60 відн.од. - в клітинах залозистого раку(41,7%). Величина периметра клітин змінювалася в залежності від гістологічної форми і ступеню диференціювання пухлинних клітин. Довжина периметра до 80 μm найбільш часто(48,3%) спостерігалась в клітинах помірно-диференційованого плоскоклітинного і високодиференційованого залозистого раку(43,7%), периметр розмірами 80-100 μm являється модальним класом плоскоклітинного раку рівного ступеня диференціювання і спостерігається в 50,6% клітин. Периметр 100-120 μm найбільш часто спостерігався в клітинах залозистого раку(30,9%), а периметр довжиною більше 120 μm - в клітинах плоскоклітинного раку спостерігався рідко(2,6%), а в клітинах залозистого раку спостерігався частіше, ніж 25% клітин.

Коефіцієнт форми клітин і ядер всіх гістологічних типів раку легень мав подібні значення - 1,11-1,22 відн.од. і не залежав ні від гістологічної форми раку легень, ні від ступеню їх зрілості.

Результати морфометричних досліджень дрібноклітинного недиференційованого раку легень показали, що середнє значення площі ядер складають $95,5 \pm 7,6 \mu\text{m}^2$ при коливаннях цього параметра в межах від 47 до 210 μm^2 , але головна кількість ядер (81,4%) розмішувалася в діапазоні від 80 до 140 μm^2 . Лише 18,6% ядер дрібноклітинного раку мали розміри більше 140 μm^2 . Аналіз розмірів периметрів ядер дрібноклітинного раку дозволив визначити їх середнє значення - $39,8 \pm 1,6 \mu\text{m}$ при коливаннях від 18,6 до 97,2 μm . Найбільша кількість клітин(68,5%) мала периметр розмірами 30-50 μm .

Для знаходження об'єктивних диференціально-діагностичних

морфометричних показників найбільш близьких за структурними ознаками клітин дрібноклітинного раку і базального епітелію установлено, що каріометричні дані останнього характеризуються більш вираженою мономорфністю і відсутністю широких меж показників. Так, середнє значення їх площі ядер набагато менше порівняно з такими дрібноклітинного раку і складала $53,7 \pm 2,3 \text{ мкм}^2$, а модальним класом розмірів площі ядер мали значення 50-80 мкм^2 , які спостерігались в 96% клітин. Відповідно розмірам ядер меншими були і їх периметри, і в середньому становили $27,4 \pm 0,4 \text{ мкм}$.

Подібні цитоморфологічні ознаки мали клітини високодиференційованого плоскоклітинного раку і метapлазованого епітелію, а при морфометричних дослідженнях значно відрізнялися за ядерними параметрами (відповідно $215,4 \pm 11,4$ і $145,6 \pm 6,9$) мкм^2 , ядерно-клітинними відношеннями (відповідно $0,44 \pm 0,03$ і $0,23 \pm 0,01$) і периметрами ядер (відповідно $56,8 \pm 1,5$ і $46,7 \pm 1,5 \text{ мкм}$). Установлено, що ядра метapлазованого епітелію розміром до 100 мкм^2 спостерігаються у 18% клітин, розмірами 100-200 мкм^2 складають 68%, а розмірами - 200-300 мкм^2 знайдені в 12,5% клітин, а ядра високодиференційованого плоскоклітинного раку згідно з виділеними діапазонами відповідно рівнялися - 3,0%; 50,8% і 32,1%.

Виявлені дані являються оригінальними об'єктивними параметрами двох типів клітин, що важко розпізнаються в цитологічних препаратах. Подібні дані не представлені в літературі, але вони мають певне теоретичне значення, так як підтверджують думку Д.І.Головіна (1968); В.Ф.Trump et al. (1978) про те, що метapлазія - процес прогресивний і не являючись окремою патологією, супроводжує різні захворювання в легенях. Крім того одержані дані сприяють вдосконаленню цитологічної діагностики раку і неракових захворювань легень.

Порівняльні морфометричні дослідження прилеглого до ракової пухлини циліндричного епітелію, який має найбільш виражені зміни і циліндричного епітелію при неракових захворюваннях легень дозволило одержати об'єктивні диференційно-діагностичні параметри. Враховуючи те, що цитоплазма циліндричного епітелію часто розпадається, проведена лише каріометрія. При цьому установлено, що площа ядер циліндричного епітелію при раку ($141,6 \pm 5,1 \text{ мкм}^2$) достовірно більша таких при неракових захворюваннях ле-

лень ($108,9 \pm 4,9 \text{ мкм}^2$), відповідно відрізнялися і периметри ядер ($45,1 \pm 0,8 \text{ мкм}$ і $40,1 \pm 0,9 \text{ мкм}$) при $P < 0,05$.

При більш детальному аналізі одержаних морфометричних досліджень виявлено, що дрібні ядра циліндричного епітелію площею $50-80 \text{ мкм}^2$ при раку спостерігались в 4,9%, а великі - площею $141-200 \text{ мкм}^2$ зустрічались в 43,4% клітин, порівняно з такими при неракових захворюваннях, які зустрічались відповідно в 18,8% і 20,6% клітин. Така ж закономірність спостерігалась при аналізі розмірів периметрів ядер. Зіставлення каріометричних параметрів клітин циліндричного епітелію, прилягаючого до пухлин різного гістологічного типу раку легень показало, що великі ядра ($140-200 \text{ мкм}^2$) спостерігались при плоскоклітинному в 46,0% і дрібноклітинному в 44,3% клітин порівняно з такими при залозистому раку (22,5%). Паралельно з цим кількість клітин з дрібними ядрами площею $50-80 \text{ мкм}^2$ при залозистому раку було значно більше (10,9%), ніж при плоскоклітинному (4,6%) і дрібноклітинному недиференційованому (1,3%) раку легень.

Отримані за допомогою сучасної апаратури порівнювальні морфометричні дані клітин різних гістологічних типів і ступеню зрілості раку легень, клітин метастазованого і базального епітелію, а також клітин циліндричного епітелію при раку і неракових ураженнях легень відрізняються надійністю об'єктивних даних, які сприяють вдосконаленню цитологічної діагностики передракових станів епітелію бронхів і раку легень, що відрізняє результати наших досліджень широким спектром одержаних морфометричних даних від подібних, які базуються тільки на результатах пухлинних клітин окремих гістологічних типів раку легень (А.С.Ягубов та ін., 1983; Н.А.Удалая, 1987; Н.Г.Чітіріді та ін., 1988; Z. Antanangelo et al., 1992; M. Mori et al., 1993).

Для уточнення характеру змін бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень, з приводу чого в літературі існують суперечливі думки, а також для порівняння отриманих цитоморфологічних і гістологічних даних проведено гістологічне дослідження на матеріалі 155 хворих, вивчено 286 бронхів при раку і неракових захворюваннях легень.

Вивчення компенсаторно-гіперпластичних, метастатичних і диспластичних змін бронхіального епітелію в залежності від наяв-

ності і характеру патологічного процесу в легенях, а також від відстані від патологічного вогнища показало значні відмінності, які можна використовувати при диференціальній діагностиці раку і неракових захворювань легень (табл. 3).

Слід відмітити, що названі зміни бронхіального епітелію залежали також від гістологічного типу раку легень. В прилеглій до пухлини слизовій оболонці бронха гіперплазія келихоподібних клітин і циліндричного епітелію виражена більше при плоскоклітинному раку легень (відповідно $37,7 \pm 0,81\%$ і $46,2 \pm 0,92\%$) порівняно з такими при дрібноклітинному ($30,0 \pm 0,71\%$ і $40,0 \pm 1,15\%$) і залозистому (відповідно $31,8 \pm 0,75\%$ і $28,6 \pm 0,63\%$) раку легень. Базальноклітинна гіперплазія найбільш виражена при залозистому ($66,7 \pm 0,69\%$), дещо менше - при плоскоклітинному ($62,7 \pm 0,74\%$) і дрібноклітинному ($50,0 \pm 0,61\%$) раку легень. Епідермоїдна метоплазія достовірно частіше спостерігалася при плоскоклітинному ($16,4 \pm 0,39\%$), ніж при залозистому ($9,5 \pm 0,52\%$) раку, а при дрібноклітинному не спостерігалась. Явища легкої, помірної і тяжкої дисплазії в прилеглій до ракової пухлини слизової оболонки бронха визначались частіше всього при плоскоклітинному раку відповідно ($20,8 \pm 0,65\%$; $13,4 \pm 0,75\%$ і $20,9 \pm 0,69\%$), дещо рідше - при дрібноклітинному ($15,0 \pm 0,39\%$; $15,0 \pm 0,84\%$ і $10,0 \pm 0,51\%$) і при залозистому ($14,3 \pm 0,8\%$; $9,5 \pm 0,61\%$ і $4,8 \pm 0,39\%$) раку легень.

Аналіз змін епітелію бронхів на відстані 1,5 см від ракової пухлини показав, що явище гіперплазії келихоподібних клітин і циліндричного епітелію при залозистому раку спостерігались частіше відповідно ($46,6 \pm 0,91\%$ і $80,0 \pm 0,72\%$), ніж при плоскоклітинному ($20,6 \pm 0,83\%$ і $76,5 \pm 1,0\%$) і дрібноклітинному ($18,2 \pm 0,59\%$ і $18,2 \pm 0,83\%$) раку. Базальноклітинна гіперплазія досить часто спостерігалась при всіх досліджених формах раку легень: при плоскоклітинному в $88,2 \pm 1,01\%$, при залозистому - в $86,6 \pm 0,83\%$ і при дрібноклітинному раку в $72,7 \pm 0,94\%$. Епідермоїдна метоплазія мала місце частіше при залозистому ($26,6 \pm 0,71\%$), дещо рідше при плоскоклітинному ($23,5 \pm 0,65\%$) і рідко - при дрібноклітинному ($9,0 \pm 0,58\%$) раку легень. Легка, помірна і тяжка дисплазія спостерігається частіше всього при дрібноклітинному раку відповідно ($27,3 \pm 0,61\%$; $18,2 \pm 0,85\%$ і

Таблиця 3

Характер змін епітелію бронхів при раку і неракових захворюваннях легень, % клітин (гістологічне дослідження)*

Характер змін епітелію	Епітелій			бронхів	
	Рак легень			Неракові захворювання	
	прилеглий до пухлини n-108	на відстані 1,5 см від пухлини n-80	інтактний n-52	прилеглий до неракового процесу n-47	інтактний n-19
Гіперплазія келихоподібних клітин	36,1±0,76	26,7±0,35	26,9±0,32	40,0±0,42	57,9±0,65
Гіперплазія циліндричного епітелію	41,7±0,75	66,7±0,96	55,8±0,95	53,2±0,50	47,4±0,36
Баазальноклітинна гіперплазія	62,7±0,96	85,0±0,66	71,1±0,66	17,0±0,52	15,8±0,84
Епідермоїдна метоплазія	12,0±0,81	21,7±0,63	11,5±0,36	4,2±0,88	0
Дисплазія клітин легка	18,5±0,66	20,0±0,18	21,1±0,40	8,4±0,56	5,2±0,0
помірна	12,9±0,56	11,7±0,15	11,5±0,00	0	0
тяжка	10,2±0,90	8,3±0,63	7,7±0,84	0	0
Поєднання гіперплазії, метоплазії та дисплазії	55,8±1,80	73,3±0,63	67,3±0,64	12,8±0,54	5,2±0,54

* - при всіх формах раку легень спостерігалось поєднання різних змін епітелію бронхів

27,3±0,70%) і дещо рідше - при залозистому (26,6±0,70%; 13,3±0,79% і 13,3±0,62%), і значно рідше - при плоскоклітинному (14,7±0,66%; 8,8±0,98% і 0) раку легень.

В інтактних бронхах при всіх досліджених формах раку легень відмічались також значні проліферативно-метапластичні і диспластичні зміни бронхіального епітелію. Явище гіперплазії келихоподібних клітин і циліндричного епітелію відмічались частіше всього при дрібноклітинному (40,0±0,72% і 70,0±1,0%) і залозистому (30,0±0,61% і 40,0±0,69%) і дещо менше при плоскоклітинному (21,8±0,64% і 56,2±0,91%) раку. Що ж стосується базальноклітинної гіперплазії, то вона визначалась частіше всього при дрібноклітинному (80,0±0,81%), рідше - при плоскоклітинному (60,0±0,68%) раку легень.

Епідермоїдна метаплазія була більш виражена при залозистому раку (20,0±0,84%), менше - при плоскоклітинному (12,5±0,58%) і не зустрічалась при дрібноклітинному раку легень. Легка, помірна і тяжка дисплазія спостерігалася при всіх формах раку легень, але при дрібноклітинному - відмічалася найбільш часто, відповідно (30,0±0,90%; 20,0±0,72% і 30,0±0,75%). При залозистому раку, всі рівновидності дисплазії зустрічалися з одиницевою частотою (20,0±0,49%), а при плоскоклітинному раку спостерігалась рідше, відповідно в 18,7±0,82%; 6,25±0,70%), а тяжка дисплазія не відмічалась.

При порівнянні явищ гіперплазії, метаплазії і дисплазії бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень знайдені показові відмінності. Так, встановлено, що гіперплазія келихоподібних клітин частіше спостерігалася при неракових захворюваннях (40,0-57,9%), ніж при раку (26,7- 36,1%), а гіперплазія циліндричного епітелію майже з однаковою частотою спостерігалася при раку (41,7-66,7%) і неракових захворюваннях (47,4-53,2%).

Зовсім інша тенденція знайдена при вивченні базальноклітинної гіперплазії. Остання при раку легень визначалася у всіх досліджених ділянках бронхів (62,7-85,0%) достовірно частіше, ніж при неракових захворюваннях (15,8 - 17,0%) при $P < 0,05$. Явище епідермоїдної метаплазії також достовірно частіше (11,5-21,7%) визначалася при раку, ніж при неракових захворюваннях (0-4,2%). Як виявилось, легка дисплазія також достовірно частіше

спостерігалася при раку (18,5-21,1%), ніж при неракових захворюваннях (5,2-8,4%) легень ($P < 0,05$). Вивчення помірної і тяжкої дисплазії показало, що ці найбільш виражені ознаки проліферації і атипії бронхіального епітелію мали місце тільки при раку легень. Причому найчастіше ці явища зустрічалися в слизовій оболонці бронха, прилеглій до ракової пухлини (10,2-12,9%), потім - на відстані 1,5 см від пухлини (8,3-11,7%) і дещо рідше - в інтактному бронху (7,7-11,5%). Наявність таких виражених змін бронхіального епітелію як помірної і тяжкої дисплазії в інтактному бронху говорить про глибокі перебудовні процеси у всьому бронхіальному дереві, що співпадає з даними І.Г.Ольховської (1985). Результати гістологічних досліджень підтверджують отримані дані при цитоморфологічному вивченні мазків із бронхів.

Таким чином, результати проведених досліджень дають підставу стверджувати, що явища гіперплазії келихоподібних клітин і війчатого циліндричного епітелію визначаються як при раку, так і при неракових захворюваннях і їх можна віднести до загальної реакції епітелію на патологічний процес в легенях, хоча гіперплазія келихоподібних клітин більш характерна для неракових захворювань легень. Базальноклітинна гіперплазія, плоскоклітинна метоплазія і легка дисплазія достовірно частіше спостерігалася при раку легень і їх можна віднести до фонових процесів для розвитку раку легень. Помірної і тяжкої дисплазії спостерігалася тільки при раку легень. Знайдений перехід тяжкої дисплазії в рак в 17 (15,7±0,31%) спостереженнях дозволяє не без підстав стверджувати, що важка дисплазія являється передраковим процесом.

Проведене порівняльне дослідження кількості рибонуклеопротеїдів в цитоплазмі і ядрах ракових клітин і в клітинах циліндричного і базального епітелію, прилеглого до ракової пухлини на відстані 1,5 см від пухлини, а також згаданих клітин в аналогічних ділянках при неракових захворюваннях дозволило виявити ряд особливостей. Установлено, що кількість рибонуклеопротеїдів в цитоплазмі всіх досліджених клітин мало відрізнялося між собою і не мали диференційноозначує відмінностей.

Інша ситуація виявлена при вивченні кількості РНК в ядрах досліджених клітин. Відмічається достовірне їх збільшення при раку в 2 рази (1,6±0,12у.б.) порівняно з такими при неракових

захворюваннях ($0,8 \pm 0,2$ у.б.) при $P < 0,05$. В пухлинних клітинах кількість РНК в ядрах дещо збільшена ($1,8-2,1$ у.б.) порівняно з такими в клітинах циліндричного ($1,4-1,8$ у.б.) і базального ($1,4-2,2$ у.б.) епітелію, але ці показники не мають достовірних відмінностей.

Проведені гістохімічні дослідження клітин циліндричного і базального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень дозволили встановити достовірні кількісні відмінності в двох групах спостережень. Отримані дані відображають більш високий рівень нуклеопротеїдного обміну в бронхіальному епітелії при раку, що відповідає вираженим проліферативним і анапластичним процесам і підтверджуються нашими цитоморфологічними і гістологічними дослідженнями. Порівняльне вивчення гістологічних змін бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень і доповнене гістохімічними і електронномікроскопічними дослідженнями являється пріоритетним науковим обґрунтуванням окрінгових тестів передракових процесів в легенях.

При електронномікроскопічному дослідженні олигової оболонки, прилеглої до ракової пухлини виявлені порушення тканинної і клітинної архітектоники. Відмічено збільшення радів циліндричних клітин. Губиться чітка перпендикулярність розміщення клітин і ядер по відношенню до базальної мембрани. Значно розширюються міжклітинні простори. Порівняно з контролем збільшена кількість контрастних десмосом і великих пучків тонофібріл. В багатьох місцях змінені клітинні контакти, які здійснюються за допомогою десмосом і інтердигітацій. Надмірно розвинені цитоплазматичні відростки. Структурні зміни клітин циліндричного епітелію проявлялись збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення. В багатьох клітинах відмічався ядерний поліморфізм. Контури деяких ядер деформовані і каріотека утворює глибокі інвагінації в нуклеоплазмі. В ряді ділянок спостерігається тенденція до спрощення структурної організації клітин. В деяких клітинах були відсутні ознаки ультраструктурної спеціалізації - редукція війчатого апарату, зникнення олигових гранул. В деяких ядрах базального і війчатого циліндричного епітелію спостерігається атипічна конденсація хроматину.

Часто зустрічаються клітини в стані апоптозу. В частині

клітин нагромаджуються секреторні гранули з матеріалом високої щільності, які не зустрічаються в контролі.

Таким чином, в епітелії бронхів, прилеглому до ракової пухлини, знайдено значні зміни порівняно з контролем. Визначено міжклітинні порушення взаємовідношень, ультраструктурні зміни в клітинах, в ядрах, ядерцях і органелах, що відтворюють виражені ультраструктурні ознаки атипії і узгоджуються з результатами досліджень при світлоїй мікроскопії. Отримані дані свідчать про порушення цитотипічного диференціювання клітин бронхіального епітелію при раку в бік його спрощення.

Для вдосконалення цитологічної діагностики передракових змін бронхіального епітелію і пухлинних клітин раку легень розроблений алгоритм об'єктивної квантифікованої оцінки їх цитоморфологічних ознак. Вивчений матеріал із бронхів 306 хворих, з них у 107 діагностований рак легень і у 105 - неракові захворювання легень. При цьому бралися до уваги деякі клінічні дані (вік, стать, клінічний діагноз) і докладні цитоморфологічні ознаки, які включають в себе оцінку міжклітинних зв'язків (поодинокі розміщені клітини, шари, папілярні і розеткоподібні структури, клітини, розміщені у вигляді "цугів", монетоподібних стовпців).

Морфологічно-функціональні особливості епітеліальних клітин з ознаками атипії і клітин бронхіального епітелію (розмір клітин, ядер, розміщення ядер, структура хроматину, тинкторіальні властивості, наявність, розмір, форма і кількість ядерця, ступінь щільності базофільної і оксифільної цитоплазми, наявність в ній вакуолей). Крім епітеліальних клітин брали до уваги наявність і кількість елементів запального інфільтрату (гістіоцити, нейтрофіли, лейкоцити, лімфоцити і еритроцити).

Спрямований пошук об'єктивної оцінки цитоморфологічних ознак пухлинних клітин, епітеліальних клітин з ознаками атипії, ступеню реактивної зміни епітелію бронхів при раку і неракових захворюваннях, а також характеристики неепітеліальних клітин дозволив по частоті виявлення ознак визначити їх квантифіковану оцінку, користуючись послідовно рядом формул, які подані в розділі "Матеріал і методи".

Математичний аналіз результатів цитоморфологічних досліджень клітин дозволив визначити діагностичну цінність кож-

ної ознаки, найбільш інформативні з них послужили основою для складання диференціально-діагностичних медико-математичних таблиць - вирішальних правил (ВП). До складу ВП №1 (табл.4) увійшли цитоморфологічні ознаки і їх діагностичні коефіцієнти, які характеризують епітеліальні клітини з ознаками різного ступеню вираження атипії. До ВП №2 (табл.5) увійшли цитоморфологічні ознаки з їхніми діагностичними коефіцієнтами, які відображають зміни клітин бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень. Апробація вирішальних правил на верифікованому матеріалі 100 хворих з діагнозом рак легень і 54 хворих з нераковими захворюваннями легень дозволила визначити достовірність проведеної оцінки цитологічного матеріалу за ВП №1, що склала 89% і за ВП №2, що склала 87%.

Практичне використання вирішальних правил передбачає визначення порогових значень для прийняття діагностичного рішення, використовуючи один із математичних методів, що базується на принципах послідовного статистичного аналізу Байєса і Вальда (1960), згідно з формулами:

$$\text{поріг A} \frac{1 - \alpha}{\beta} \text{ і поріг B} \frac{\alpha}{1 - \beta}, \text{ де } \alpha - \text{помилка першого роду}$$

ду, помилкова діагностика захворювання B, коли в дійсності у хворого захворювання A), β - помилка другого роду (помилкове встановлення діагнозу A, коли у хворого захворювання B).

В результаті проведених розрахунків встановлені порогові значення діагностичних коефіцієнтів для груп хворих раком легень (1) і неракових захворювань (0).

Апробація вирішальних правил на відповідних контрольних групах хворих визначила, що сума ДК у більшій кількості хворих складала великі абсолютні числа починаючи з 10. Доведено, що великі позитивні значення ДК (10 і більше) відповідають діагнозу рак, а великі негативні значення ДК (-10 і менше) відповідають діагнозу - неракові захворювання. Значення ДК від (+10) до (-10) говорять про сумнівний цитологічний діагноз. В таких випадках необхідно дослідити більш інформативні препарати або провести поглиблене клініко-морфологічне обстеження хворого.

Слід уточнити, що діагностична процедура за вирішальними

Вирішальне правило N 1
для цитологічної діагностики раку і неракових захворювань
легень за епітеліальними клітинами з ознаками атипії

Ознаки, градаці	Діагностичний коефіцієнт
Кількість клітин - одинки	- 4
більше 40 клітин	+ 8
Розміщення клітин - поодинокі, в групах	- 7
поодинокі, в шарах і скупченнях	+16
в папілярних групах	+10
Цитоплазма, розмір - велика	-14
помірно розвинена	- 8
невелика	+14
форма - кругла, овальна	- 7
поліморфна	+16
щільність - щільна	+11
тонка	- 9
Ядро, розмір - велике	+19
помірновелике	-10
мале	- 6
форма - кругле, овальне	- 6
поліморфне	+19
розміщення - крайове	+12
оболонка - рівна	-17
нерівна	+10
фарбування - нормохроматоз	-14
помірний гіперхроматоз	- 9
різкий гіперхроматоз	+11
хроматин - дрібнозернистий	-17
дрібнопетлистий	-12
великозернистий	+14
поліморфний	+17
Ядерця - збільшені	-14
великі	+13
великі, поміморфні	+5

Примітка: при загальному перегляді цитологічних препаратів звернути увагу на клітини з найбільш вираженими ознаками атипії і оцінювати саме їх за всіма параметрами ВП.

Умовні позначки: цитоплазма велика - 2,5 рази більше, ніж діаметр ядра, невелика - в 1,2-1,5 рази більше, ніж діаметр ядра. Ядро велике - в 3-5 разів більше діаметра еритроцита, помірно велике - в 2-2,5 разів більше діаметра еритроцита, мале - в 1,5 рази більше діаметра еритроцита. Ядерце збільшене - в 1,5- 2 рази більше, а велике - в 2,5-3 рази більше, ніж в нормі.

Вирішальне правило N 2
для цитологічної діагностики реактивних змін циліндричного епітелію
при раку і нераккових захворюваннях легень

Ознака, градація	Діагностичний коефіцієнт
Вік хворого до 40 років	- 6
41 рік і більше	+ 2
Фон - еритроцити- відсутні, одинокі в полі зору	- 1
покриті всі поля зору	+ 3
лейкоцити - до 25 в полі зору	+ 3
до 50 в полі зору	- 6
детрит ядерний або цитоплазматичний - відсутній	- 2
- присутній	+12
Циліндричний епітелій, структурність - нашарування ядер	
- відсутнє	- 4
- присутнє	+ 7
ядра великі- відсутні, одинокі в препараті	- 6
- відмічаються в 25-50% клітин	+ 3
- відмічаються в 75% клітин	+ 5
ядра гіперхромні - відсутні, одинокі в препараті	- 8
- відмічаються в 25-50%	+ 3
- відмічаються в 75%	+ 9
ядра гіперхромні, "голі" - відсутні в препараті	- 4
- одинокі	+ 2
- відмічаються в 25%	+ 7
ядра неправильної форми - відсутні, одинокі в препараті	- 5
- відмічаються в 25-50% клітин	+ 4
- відмічаються в 75% клітин	+10
структура хроматину - переважає - зерниста	-13
- нерівномірнозерниста	- 4
- грубозерниста	+ 8
ядерця - відмічаються в 40% ядер	- 7
ядерця - кількість - переважають одинокі дрібні	-10
одинокі великі	+ 8
численні великі	+ 7

Сума ДК

правилами заключається в алгебраїчній сумі показників ДК, устанавлених при вивченні цитологічних препаратів обстежуваних хворих. Оцінювалися тільки ознаки, занесені в ВП, всі інші - несли в собі невелику інформаційну навантаженість і тому були упущені. При вивченні матеріалу з легень раціонально починати оцінку клітин з найбільш вираженими ознаками атипії за ВП N1. Якщо ж в препараті відсутні епітеліальні клітини з ознаками атипії, проводять оцінку клітин реактивно зміненого бронхіального епітелію за ВП N2.

Оцінка реактивних змін бронхіального епітелію за допомогою ВП N2 застосовується лікарем цитологом при наявності клініко-рентгенологічних і ендоскопічних даних, які свідчать про наявність раку легень і відсутність в цитологічних препаратах клітин ракової пухлини. ВП N2 можна також рекомендувати при дослідженні мазків із бронхів у хворих з хронічними запальними захворюваннями легень, які входять в групу ризику по захворюванню раку легень. Квантифікована оцінка цитоморфологічних ознак ракових і інших епітеліальних клітин з ознаками атипії, яка відображена в ВП N1 являється об'єктивним відображенням поліморфізму і атипії досліджених клітин, яка оприяє об'єктивізації цитологічної діагностики раку і неракових захворювань легень.

Знайдений комплекс найбільш інформативних цитоморфологічних ознак змін бронхіального епітелію при раку легень являє собою найбільш ранні прояви диспластичних змін, які можуть одужити побічними маркерами наявності раку легень, і котрі можна використовувати в диференціальній цитологічній діагностиці раку і неракових захворювань.

Практичні рекомендації

1. Для вдосконалення цитологічної діагностики раку легень рекомендується використовувати кількісні морфометричні параметри клітин і ядер. До них відносяться - площа і периметр клітин і ядер, а також ядерно-цитоплазматичний індекс, які являються допоміжними критеріями в визначенні гістологічної форми і ступеню диференціювання раку легень.

2. Морфометричні параметри клітин залежного 1

плоскоклітинного раку легень мають диференціально-діагностичні відмінності. Для плоскоклітинного раку модальним класом являються розміри площі клітин ($400-500 \text{ мкм}^2$) і площі ядер ($100-200 \text{ мкм}^2$), а для залозистого раку відповідно ($700-800 \text{ мкм}^2$ і 400 мкм^2 і більше).

3. Каріометричні показники площі клітин дрібноклітинного раку ($50-210 \text{ мкм}^2$) відрізняються від таких базальних клітин бронхіального епітелію ($40-80 \text{ мкм}^2$) значно більшим розмахом їх значень. Характерним розмірним типом ядер дрібноклітинного раку являється діапазон від 80 мкм^2 до 140 мкм^2 , які складають 81,4% клітин, а для ядер базальних клітин характерний діапазон від 50 мкм^2 до 80 мкм^2 , який складає 96% клітин.

4. Селекційне фарбування розчином азотнокислого срібла дозволяє виявити морфофункціональний тип ядерця, їх якісні і кількісні показники. Нуклеолонеми ядерця характерні для залозистого і плоскоклітинного раку, а компактні - для дрібноклітинного і плоскоклітинного раку легень. Кільцеподібні і мікроядерця в пухлинних клітинах спостерігаються рідко, а останні виявляються тільки в клітинах плоскоклітинного раку.

Поодинокі великі ядерця характерні для клітин залозистого раку, численні поліморфні - для клітин плоскоклітинного раку, а численні дрібні - для клітин дрібноклітинного раку легень.

5. Для диференціальної діагностики раку і неракових захворювань легень за мазками з бронхів рекомендується використовувати медико-математичні таблиці (вирішальні правила), які з високою достовірністю (87-89%) допомагають визначити передракові зміни бронхіального епітелію, рак і неракові захворювання легень. Вирішальне правило N1 призначене для цитологічної оцінки епітеліальних клітин з ознаками атипії, а вирішальне правило N2 - для оцінки клітин бронхіального епітелію, клітин залозистого інфільтрату і фонових компонентів.

ВИСНОВКИ

1. Створений інформаційний банк морфометричних параметрів клітин і ядер основних гістологічних форм і ступенів диференціювання раку легень, а також реактивного бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень. Отримані

кількісні дані являються базою для об'єктивізації цитологічної діагностики і для розробки більш досконалого технічного рівня морфологічної діагностики раку легень.

2. Виявлені нові співвідношення морфометричних параметрів клітин залозистого і плоскоклітинного раку легень. Модальним класом клітин залозистого раку легень являються розміри 700-800 μm^2 і ядер - 400 μm^2 і більше, що значно більше, таких плоскоклітинного раку відповідно (400-500 μm^2 і 100-200 μm^2). Помірnodиференційовані і низькодиференційовані клітини двох основних зрівнювальних форм раку легень мають статистично достовірну різницю в морфометричних показниках клітин і ядер ($p < 0,05$).

3. Морфометричні дослідження подібних за цитоморфологічними і різних за функціональними і потенційними проявами двох типів клітин дозволили встановити, що для дрібноклітинного недиференційованого раку легень модальним класом являються розміри ядер 80-140 μm^2 (81,4%), а для базальних клітин бронхіального епітелію 50-80 μm^2 (96%), котрі являються об'єктивними диференціально-діагностичними параметрами.

4. Якісний і кількісний аналіз цитогам із бронхів свідчить про значно виражені диспластичні зміни циліндричного епітелію при раку легень, що проявляються в збільшенні ядер, зростанні їх гіперхроматозу, грубозернистої структури хроматину, збільшенні числа і розмірів ядерців і кількості РНК в останніх, а також в зменшенні в цитоплазмі ШИК-позитивних речовин і слизу. Відмічено збільшення числа клітин металпазованого епітелію. Виявлений комплекс цитофункціональних ознак бронхіального епітелію при раку являється основою цитологічних скрінінгових тестів передракових станів в легенях.

5. Гістологічні дослідження бронхів на різній відстані від пухлини (безпосередньо прилеглої до пухлини, на відстані 1,5 см від пухлини і в інтактному бронху) і аналогічні дослідження при неракових захворюваннях легень дозволили констатувати виражені реактивні зміни бронхіального епітелію на всіх досліджених ділянках бронхів при раку і прослідковане закономірне їх зменшення по мірі віддалення від пухлини, що несе в собі діагностичне значення.

6. При гістологічному дослідженні слизової оболонки бронхів у хворих раком і нераковими захворюваннями легень встановлено, що гіперплазія келяхоподібних і циліндричних клітин являється загальною реакцією бронхіального епітелію як на запальний, так і на пухлинний процес в легенях. Базальноклітинна гіперплазія плоскоклітинна металпазія і легка дисплазія являють собою фонові процеси для розвитку раку легень. Помірна і тяжка дисплазія клітин бронхіального епітелію спостерігається тільки при раку легень і лише останню можна віднести до передраку. Одержані дані дозволили уточнити ряд положень цитологічної класифікації про передраковий стан епітелію бронхів.

7. Різномічне вивчення ядерцевих показників в пухлинних клітинах виявило їхню залежність від гістологічного типу і ступеня диференціювання раку легень. Поодинокі великі ядра характерні для клітин залозистого раку, численні поліморфні - для плоскоклітинного, а численні дрібні - для дрібноклітинного недиференційованого раку легень. Такі ж закономірності зберігаються в клітинах малодиференційованих форм залозистого і плоскоклітинного раку легень.

8. Селекційне фарбування ядерців азотнокислим сріблом дозволило установити високу активність ядерцевих організаторів і визначити морфофункціональний тип ядерців в залежності від гістологічної форми раку легень.

9. В пухлинних клітинах раку легень виявлено чотири основних морфофункціональних типи ядерців: нуклеолонемні, які переважають в клітинах залозистого і плоскоклітинного раку, компактні, найбільш характерні для дрібноклітинного і плоскоклітинного раку; кільцеподібні і мікроядра, які зустрічаються дуже рідко. Найбільш характерні нуклеолонемні і компактні ядра являються цитогенетичними показниками трансформованих клітин і відображають змінені структурно-метаболичні особливості пухлинних клітин і можуть бути використані при диференціальній діагностиці гістологічних типів раку легень.

10. На основі кількісної оцінки цитоморфологічних і морфофункціональних ознак клітин раку і зміненого бронхіального епітелію при раку і неракових захворюваннях легень, а також клітин запального інфільтрату та фонових компонентів розроблений

алгоритм об'єктивізації цитологічної діагностики раку легень, виділені найбільш інформативні ознаки на основі яких складені два медико-математичні вирішальні правила, які забезпечують високий ступінь достовірності (87%-89%) диференційної цитологічної діагностики раку і неракових захворювань легень.

11. Отримані результати досліджень науково обґрунтовують доцільність і перспективність кількісного підходу для оцінки цитологічного матеріалу при вирішенні діагностичних і профілактичних завдань онкопульмонології.

Список наукових праць,
що відображають основні положення теми дисертації

1. Цитологическая диагностика эхинококка легких// Лаб. дело.- 1980.-№3.- С.166-168. (Соавтор А.Н.Мельник).

2. Пункционная диагностика опухолей грудной полости. Информационный листок.- Киев,1980.- 2с.

3. Цитологическая диагностика альвеолярного рака легкого по мокроте и промывным водам бронхов// Арх. патологич. -1981.-№8.-С.95.

4. Цитологические особенности бронхогенного рака//Врачеб. дело.-1981.- №8.-С.61-65. (Соавторы: А.П.Гасюк, А.Н.Мельник, В.А.Еремин,Г.Т.Толстых).

5. Пункционная цитологическая диагностика патологических образований, расположенных в периферических отделах легких//Клин. хирургия.-1982.-№10.- С.17-19. (Соавторы: А.Н.Мельник, В.И.Лобода, А.Г.Клалчук, М.В.Дорфман).

6. Дифференциальная цитологическая диагностика изменений бронхиального эпителия у больных раком и другой патологией легких//Материалы второго съезда онкологов ВССР.- Минск, 1982.-С.123-124. (Соавторы: В.И.Лобода, С.А.Сильченко, Ф.В.Фильчаков, А.Г.Клалчук).

7. Возможность цитологической диагностики доброкачественных патологических процессов в периферических отделах легких//Клиническая онкология:Респ.межвед.об.-Киев,1983.-Вып.-3.- С.6.-71. (Соавторы: А.Н.Мельник, М.В.Дорфман).

8. Эффективность цитологической диагностики рака легкого

в зависимости от способа получения материала//Новое в лабораторной диагностике хронических заболеваний внутренних органов: Тез. докл. III съезда Украинского реоп. о-ва врачей-лаборантов. - Ужгород, 1983. - С. 311-313. (Соавторы: В. И. Лобода, С. А. Сильченко, Е. А. Логинова).

9. Методика цитологической дифференциальной диагностики реактивных изменений бронхиального эпителия и рака легкого. Информационное письмо. - Киев, 1985. - 3с. (Соавторы: В. И. Лобода, С. А. Сильченко, Е. А. Логинова).

10. Некоторые гисто- и цитохимические критерии в оценке степени изменений бронхиального эпителия у больных раковой и нераковой патологией легких// Клиническая онкология: Респ. межвед. об. - Киев, 1986. Вып. 6. - С. 82-85. (Соавтор С. А. Сильченко).

11. Перспективы использования цитологических критериев изменений бронхиального эпителия при скрининге рака легкого// IV Всесоюзный съезд онкологов: Тез. докл. Л., 1986. - С. 52-53. (Соавторы: В. И. Лобода, С. А. Сильченко, Е. А. Логинова).

12. Основные цитоморфологические критерии изменений реснитчатого эпителия при раке и нераковой патологии легких// Клиническая онкология: Респ. межвед. об. Киев, 1987. - Вып. 7. - С. 77-80. (Соавторы: С. А. Сильченко, В. Е. Ищенко).

13. Критерии дифференциальной цитологической диагностики новообразований легких. Методические рекомендации. - Киев, 1988. - 24 с. (Соавторы: В. И. Лобода, С. А. Сильченко, Е. А. Логинова).

14. Современная морфологическая диагностика опухолей легких// Современные методы морфологического исследования в теоретической и практической онкологии: Материалы Всесоюз. конф. - Тбилиси, 1988. - С. 24-25. (Соавторы: Т. Н. Туганова, В. И. Лобода)

15. Морфологическое изучение распространенности рака легких по слизистой оболочке// Клиническая онкология: Респ. межвед. об. - Киев, 1988. - Вып. 8. - С. 83-86. (Соавторы: С. А. Сильченко, В. И. Лобода).

16. Возможности срочной цитологической диагностики опухолей грудной полости в условиях рентген-эндоскопических обследований// Диагностика злокачественных новообразований на догоспитальном этапе: Тез. докл. Всесоюз. онкологической конф. - Челябинск, 1988. - С. 13-14. (Соавтор Т. Н. Туганова).

17. Организация работы функциональных бригад(групп) или специализированных кабинетов для морфологической верификации диагноза при заболеваниях легких и средостения. Информационное письмо.-Киев,1989.-3 с.(Соавторы:А.И.Позмогов, Я.С.Вабий, С.А.Родаевский, А.Г.Клапчук, С.И.Гулько, А.В.Льоенко,Т.Н.Туганова).

18. Экспресс-цитологическая диагностика заболеваний органов грудной полости// IV Респ.съезд врачей-лаборантов Украины:Тез.докл.-Ворошиловград,1989.-С.28. (Соавтор Т.Н.Туганова).

19. Объективизация цитологических признаков изменений бронхиального эпителия при раке и нераковых заболеваниях легких//Лаб.дело.-1989.-№8.-С.38-40.(Соавторы: В.И.Лобода, С.А.Сильченко, Е.А.Логина).

20. Объективизация оценки бронхоскопического материала//Применение цитологических исследований при профосмотрах:Материалы Всесоюз.симпоз.цитологов.-Рига,1989.- С.9-10.

21. Стандартизация интегрированного рентгенохирургического и цитологического исследования больных с округлыми образованиями легких//Клин.хирургия.-1989.- №10.-С.47-49.(Соавторы: С.А.Родаевский, Я.С.Вабий, А.Г.Клапчук,С.И.Гулько, Т.Н.Туганова).

22. Цитологическая диагностика при опухолях грудной полости в рентгенохирургическом кабинете//Лаб.дело.-1989.-№10.-С.9-11.(Соавторы:Т.Н.Туганова, А.Г.Клапчук,С.А.Родаевский)

23. Применение математических методов в цитологической диагностике заболеваний легких//Автоматизация цитологических исследований:Сб.науч.тр.-Киев,1990.- С.33-35.(Соавторы: Е.А.Логина, В.А.Каневский).

24. Патогенетический подход к цитологической диагностике рака легкого//VII съезд онкологов УССР:Тез.докл.-Донецк.-Киев,1990.-С.179-180.

25. Срочная цитологическая диагностика опухолей легких в условиях рентгенохирургического кабинета//Клиническая онкология:Респ.межвед.сб.-1991.-Вып.11.- С.84-86.(Соавтор Т.Н.Туганова).

26. Новое направление в цитологической диагностике рака легкого//III съезд онкологов БССР:Тез.докл.-1991.-С.130-131.

27. Цитоморфологические особенности малодифференцированных

форм рака легкого// Лаб.дело.-1991.-№2.-С.32-35. (Соавтор Т.Н.Туганова).

28. Сложности оценки бронхоскопического материала при нераковых заболеваниях// Клиническая онкология:Респ.межвед.об.-Київ,1992.-С.67-71.

29. Эффективность траноторакальной пункции в диагностике и лечении рака легкого// Клин.хирургия.-1993.-№9-10.-С.47-50. (Соавторы: С.А.Родаевский, Я.С.Вабий, О.Г.Юринов, А.И.Помагов, А.Г.Клапчук, Т.Н.Туганова, К.А.Галахин).

30. Использование морфометрических исследований в диагностике плоскоклеточного и железистого рака легкого//Эксперим.онкология.-1993.-Т.15.-№2.-С.68-72. (Соавтор О.И.Рудая).

31. Изучение структуры эпителия бронхов больных раком легкого//Эксперим.онкология.- 1993.-Т.15.-№5.-С.72-74.

32. Новий підхід в цитологічній діагностиці раку легень//Шляхи підвищення ефективності діагностики та лікування злоякісних пухлин органів грудної порожнини: Матеріали наук.-практ.конф. онкологів України.-Київ,1993.-С.16-17.

Болгова Л.С. Рак легкого и бронхиальный эпителий (цитоморфологические, цитометрические, цитогенетические и гистологические исследования). Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.14 - онкология, Институт эксперим. патол., онкол. и радиобиол., Киев, 1994. Защищается рукопись диссертации, содержащая результаты комплексных цитоморфологических, цитометрических, цитогенетических и гистологических исследований клеток рака легкого и реактивного бронхиального эпителия, способствующих разработке четких объективных критериев цитологической дифференциальной диагностики рака и нераковых заболеваний легких, выявлению критериев малигнизации бронхиального эпителия и уточнению окринговых тестов по раку легкого.

Bolgova L.S. Lung cancer and bronchial epithelium (cytomorphologic, cytometric, cytogenetic and histologic investigations). The thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences on speciality 14.00.14 - Oncology, Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Kiev, 1994.

The manuscript of dissertation is defended, containing the results of complex cytologic, cytometric, cytogenetic and histologic investigations of lung cancer cells and reactive bronchial epithelium, promoting the development of the accurate objective criteria for cytologic differential diagnosis of cancer and noncancerous diseases of lung, detection of the criteria for malignization of bronchial epithelium and specification of screening tests for lung cancer.

Ключові слова: рак легень, бронхіальний епітелій, цитоморфологічні, цитометричні, цитогенетичні і гістологічні ознаки.

Підв. до друку 11.11.94 Формат 60x84/16 Папір кооп. шк. Друк. офс.

Друк. офс. Умовн. друк. арк. 2,3. Обл.-вид. арк. 1,7 Тир. 120

Зг. 4-3935

Київська книжкова друкарня наукової книги. Київ, Б. Хмельницького, 19.

45568

AB 31.429

AB 31.429