

ПЕРІОДИЧНЕ ПІДВИЩЕННЯ СМЕРТНОСТІ  
ТА ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ЗБИГАЄТЬСЯ З ПЕРІОДАМИ  
ВІДСУТНОСТІ ЗАХВОРЮВАНОСТІ МЕДИЧНОГО  
ПЕРСОНАЛУ

Дослідження динаміки захворюваності працівників Національної служби охорони здоров'я Англії свідчить про наявність унікального «переключення» тривалих періодів високої та низької захворюваності, які залежать від часу та географічної локалізації, а виразність їхніх «спалахів» має стохастичну варіативну залежність від місця, де вони виникають. Подібні залежності не детерміновані сезонними змінами та коливаннями температури. Автор пояснює визначені закономірності роллю певних інфекційних чинників. Так, можливе провідне значення має інфікування цитомегаловірусом.

**Ключові слова:** смерть, смертність від усіх причин, засновані на політиці докази, прогнози, аналіз тенденцій, медичне навантаження, відсутність хвороби.

PERIODS OF UNEXPLAINED HIGHER DEATHS  
AND MEDICAL ADMISSIONS COEXIST WITH CHANGES  
IN STAFF SICKNESS ABSENCE

National Health Service (NHS) staff sickness absence in England shows unique on/off switching leading to successive and prolonged periods of higher and lower sickness absence. This on/off switching shows evidence for spatiotemporal spread and the expected stochastic-based variation in the magnitude of the 'outbreak' in different locations. Effects due to summer/winter and temperature can be excluded. A unique type of infectious event is proposed. Based on the range of conditions affected the sub-acute effects of the immune modifying virus cytomegalovirus may be involved.

**Key words:** death, all-cause mortality, policy-based evidence, forecasts, trend analysis, medical work load, staff sickness absence.

УДК 616.65-006.6-089.87-074

Л. Г. Роша,  
В. В. Лисенко

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КАСТРАЦІЙНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

*Одеський національний медичний університет,  
Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка)*

### Вступ

Одним зі складних завдань сучасної онкоурології залишається лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (КРРПЗ), який незмінно розвивається у пацієнтів з поганим прогнозом після короткого періоду успішної гормональної терапії [1]. Терапія КРРПЗ досі не має чітких стандартів і обґрунтування, не дає стійкої ремісії. Дотепер не вивчені шляхи розвитку цього феномена. Те, що даний стан більш характерний для малодиференційованих пухлин і взаємопов'язаний з біохімічними процесами синтезу статевих гормонів, дозволяє припустити наявність особливостей метаболіч-

них процесів у тканині РПЗ. Відомо також, що в нормі холестерин міститься в тканині печінки, стінках судин і жировій клітковині [2]. Залози здорової простати не містять холестерину, у літературі не знайдено даних про склад ліпідів у тканині РПЗ. Вивчення даних характеристик аденокарциноми простати може бути цікавим для подальшого клінічного застосування.

З метою покращання діагностики і лікування у подальшому пацієнтів з РПЗ зі схильністю до розвитку кастраційної резистентності проведено патоморфологічне дослідження і глибокий аналіз для способу виявлення даного стану і ступеня його прогресування відповідно до гормональної активності РПЗ. Так, схильність до розвитку кастраційної резистентності вияв-

ляється шляхом урахування гістохімічних особливостей пухлини, а саме встановлення наявності холестерину в тканині РПЗ. Метод заснований на забарвленні заморожених зрізів тканини РПЗ за методикою Меркулова і Луппа [3; 4]. Як прогностичний фактор схильності до розвитку кастраційної резистентності РПЗ є присутність холестерину в тканині новоутворення, що було покладено в основу винаходу [5]. Саме цей показник дозволяє подовжити канцероспецифічне виживання і суттєво вплинути на вибір тактики лікування.

**Мета** роботи — визначити всі жири і жироподібні речовини, а також якісно розрізнити їхні фракції у тканинах РПЗ із різним ступенем диференціювання і порівняти отримані дані

з біохімічними характеристиками тканини простати при доброякісних патологіях.

### Матеріали та методи дослідження

Було проведено вивчення наявності ліпідів і ліпоїдних речовин у залозах ПЗ з доброякісною патологією (доброякісна гіперплазія простати, хронічний простатит),  $n=10$ , у залозах з простатичною інтраепітеліальною неоплазією (ПН) і атиповою гіперплазією (ASAP),  $n=7$ , залозах латентного РПЗ (локальний процес, за шкалою Глісона  $\leq 6$  балів),  $n=10$ , у залозах агресивного РПЗ (місцеворозповсюджений процес, за шкалою Глісона  $\geq 7$  балів,  $n=10$ ), у залозах КРРПЗ,  $n=5$ . Середній вік пацієнтів 67,2 року (наймолодшому було 56 років, найстаршому 81 рік). Усім пацієнтам виконано трансректальну поліфокальну біопсію передміхурової залози.

Для виявлення ліпідів і ліпоїдних речовин у тканинах передміхурової залози використано гістохімічне забарвлення Суданом III [3; 4]. Судан III дозволяє визначити всі жири і жироподібні речовини, а також якісно розрізнити їхні фракції. Так, найбільш інтенсивно забарвлюються нейтральні жири — у

яскраво-червоний колір, холестерин і його ефіри — у жовтувато-червоний (помаранчевий) колір, а фосфатиди і цереброзиди — у блідо-жовтий. Для забарвлення використовувалися заморожені зрізи біопатів передміхурової залози, отриманих при трансректальній поліфокальній біопсії. Біоптати тканини простати заморожувалися в мікротомі-криостаті Leica при температурі  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Зрізи завтовшки 6 мкм дозабарвлювали за загальноприйнятою методикою [4] Суданом III. Внутрішнім контролем якості реакції були великі артерії з ознаками атеросклерозу.

### Результати дослідження та їх обговорення

У всіх досліджуваних тканинах передміхурової залози не було виявлено забарвлення у жовтий, яскраво-червоний колір. У групах з РПЗ та ПН високого ступеня в залозах задокументовано забарвлення цитоплазми клітин у помаранчево-червоний колір. Така реакція оцінена як позитивна на холестерин та його ефіри.

Далі було порівняно ступінь забарвлення у помаранчево-червоний колір (що можна розцінювати як рівень холестерину та його ефірів) у залозах перед-

міхурової залози із ПН високого ступеня та дрібноацинарною атиповою гіперплазією, у залозах агресивного РПЗ і залозах КРРПЗ. У чоловіків із ПН високого ступеня відмічалось вогнищеве помаранчеве забарвлення залоз передміхурової залози незначної інтенсивності. У залозах з доброякісними змінами реакцію було розцінено як негативну.

В осіб з латентним РПЗ спостерігалася незначна вогнищева концентрація холестерину в залозах пухлини. Яскраве виразне дифузне забарвлення холестерину в клітинах пухлини за відсутності забарвлення у стромі виявлено у пацієнтів з агресивним РПЗ (рис. 1). Даний спосіб, завдяки оригінальному підходу, дозволяє підвищити якість прогнозування розвитку кастраційної резистентності пухлини з метою розробки індивідуального підходу під час моніторингу хворих, а також своєчасно змінити тактику лікування в окремих випадках.

Така сама гістохімічна картина спостерігалась у всіх хворих на КРРПЗ, причому у помаранчево-червоний колір найяскравіше були забарвлені клопи пухлинних клітин, які не мали ознак лікувального патоморфозу (рис. 2).

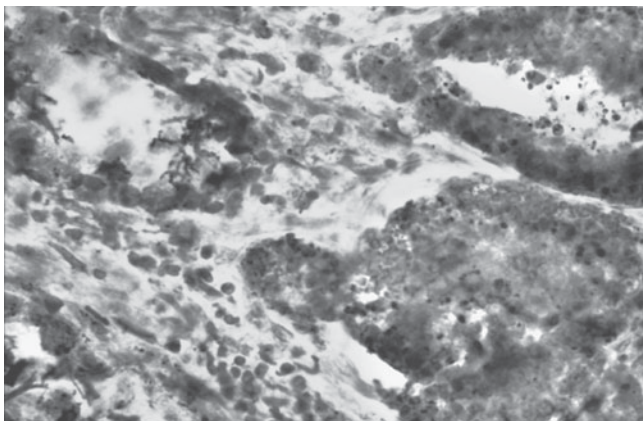


Рис. 1. Аденокарцинома передміхурової залози за шкалою Глісона 6 (3+3) балів, клінічно значущий рак передміхурової залози у пацієнта віком 49 років. Забарвлення — гістохімічний метод, Судан III.  $36\times 400$

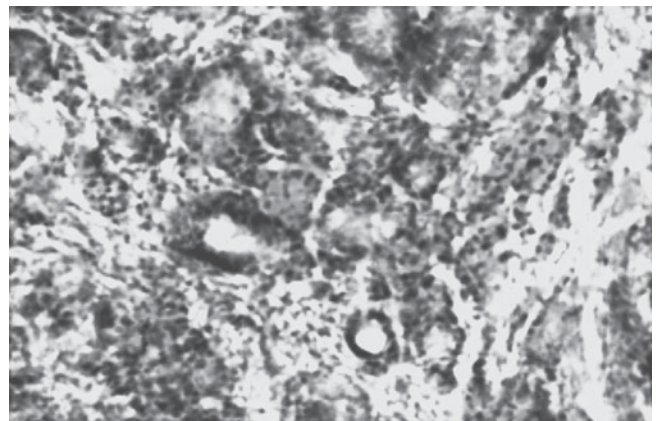


Рис. 2. Аденокарцинома передміхурової залози за шкалою Глісона 9 (4+5) балів. Забарвлення — гістохімічний метод, Судан III.  $36\times 200$

Виявлені особливості РПЗ (вміст холестерину та його ефірів у залозах) можуть призводити до автономного пухлинного росту на тлі кастраційного рівня тестостерону в периферичній крові. Оскільки попередником усіх стероїдних гормонів є холестерин, можна припустити, що його джерела в організмі пацієнта можуть бути донаторами тестостерону, необхідного для прогресії пухлини, за умови відсутності належної його концентрації в периферичній крові на тлі постійної гормональної депривації, яка, як відомо, швидше призводить до розвитку КРРПЗ, ніж інтермітуюча гормональна терапія.

Також вміст холестерину у залозах передміхурової залози при ПН високого ступеня може свідчити про початок канцерогенезу у даних залозах.

#### Висновки

1. У всіх пацієнтів з РПЗ та ПН високого ступеня у залозах

передміхурової залози виявлено позитивну реакцію на холестерин та його ефіри. Інших фракцій ліпідів і ліпоїдних речовин не виявлено в усіх групах дослідження.

2. У пацієнтів з агресивним РПЗ у клітинах пухлини завжди наявна висока концентрація холестерину порівняно із пацієнтами з доброякісною та передпухлинною патологією і латентним раком.

3. Результати дослідження свідчать про те, що наявність холестерину в клітинах пухлини може бути критерієм агресивності РПЗ і маркером початку канцерогенезу у залозах з ПН.

4. Надвисока концентрація холестерину в клітинах РПЗ може бути головною ланкою в ендогенному синтезі стероїдних гормонів, необхідних для автономного пухлинного росту, незалежно від рівня статевих гормонів у крові.

**Ключові слова:** кастраційно-резистентний рак передміхуро-

вої залози, гістохімічне забарвлення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens / S. W. Fine, M. B. Amin, D. M. Berney et al. *Eur. Urol.* 2012. № 62. P. 20–39.

2. Кнорре Д. Г., Годовикова Т. С., Мызина С. Д., Федорова О. Биоорганическая химия: учеб. пособие. Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2011. 480 с.

3. Луппа Х. Основы гистохимии. Москва: Мир, 1980. 332 с.

4. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Ленинград: Медгиз, 1961. 343 с.

5. Лисенко В. В., Роша Л. Г. Спосіб виявлення раку передміхурової залози з несприятливим прогнозом: пат. 95562 Україна. № u2014 08179; заявл. 21.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. 3 с.

*Надійшла до редакції 03.10.2018*

*Рецензент д-р мед. наук,  
проф. О. Л. Холодкова,  
дата рецензії 05.10.2018*

УДК 616.65-006.6-089.87-074

Л. Г. Роша, В. В. Лисенко

#### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КАСТРАЦІЙНО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Наявність особливостей метаболічних процесів у тканині раку передміхурової залози (РПЗ) може сприяти автономному пухлинному зростанню.

Мета роботи — вивчити особливості вмісту ліпідів і ліпоїдних речовин у тканинах РПЗ, їхній якісний склад, порівняти одержані дані з характеристиками тканини простати при доброякісних патологіях. Використовували гістохімічне забарвлення Суданом III. При латентному РПЗ спостерігалася мізерна осередкова концентрація холестерину в залозах пухлини, при агресивному РПЗ — яскраве дифузне забарвлення холестерину в клітинах пухлини за відсутності його в стромі. Схожа картина — при кастраційно-резистентному раку.

Наявність холестерину в клітинах пухлини може бути критерієм агресивності РПЗ і свідчити про автономне пухлинне зростання.

**Ключові слова:** кастраційно-резистентний рак передміхурової залози, гістохімічне забарвлення.

UDC 616.65-006.6-089.87-074

L. G. Rosh, V. V. Lysenko

#### MORPHOLOGICAL FEATURES OF CASTRATION-RESISTENT PROSTATE CANCER

The purpose of the work is to study the peculiarities of the level of lipids and lipid substances in the tissues of prostate cancer, their qualitative composition, to compare the data obtained with the characteristics of the prostate tissue for benign pathologies. Histochemical staining with Sudan III of the prostate biopsy was used. In patients with latent prostate gland there was a slight focal concentration of cholesterol in the glands of the tumor. A vivid distinct diffuse staining of cholesterol in tumor cells in the absence of stromal staining was found in patients with aggressive cancer.

The presence of cholesterol in tumor cells may be a criterion for aggressiveness of prostate cancer.

**Key words:** castration-resistant prostate cancer, histochemical staining.