

О.В. Пославська,  
І.С. Шпонька,  
Г.С. Бабій

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРА P16<sup>INK</sup> ДЛЯ ВЕРИФІКАЦІЇ ПУХЛИН НЕВІДОМОЇ ПЕРВИННОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ В ЖІНОК З ІЗОЛЬОВАНИМ УРАЖЕННЯМ ПАХОВИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра патологічної анатомії і судової медицини  
вул. В. Вернадського 9, Дніпро, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine  
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: alexandra.poslavskaya@gmail.com

**Цитування:** Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 2. С. 13-19  
**Cited:** Medicni perspektivi. 2019;24(2):13-19

**Ключові слова:** пахові лімфатичні вузли, рак шийки матки, p16<sup>INK</sup>, ImageJ  
**Ключевые слова:** паховые лимфатические узлы, рак шейки матки, p16<sup>INK</sup>, ImageJ.  
**Key words:** inguinal lymph nodes, cervical cancer, p16<sup>INK</sup>, ImageJ.

**Реферат.** Диагностическое значение маркера p16<sup>ink</sup> для верификации опухолей неизвестной первичной локализации у женщин с изолированным поражением паховых лимфатических узлов. Пославская А.В., Шпонька И.С., Бабий А.С. Карциномы с неизвестной первичной локализацией являются гетерогенной группой метастатических опухолей, насчитывающих от 3% до 5% всех злокачественных фенотипов карцином. Изолированное поражение паховых лимфатических узлов релевантно связывают с первичной локализацией опухолей в малом тазу, анальном канале, нижней части брюшной полости, нижних конечностях и, в большей степени, в репродуктивной системе (vulva, vagina и cervix для женщин, penis для мужчин). Но в случае отсутствия клинических признаков происхождения рака после тщательного исследования, диагностическим методом выбора становится гистологическое исследование биопсии лимфатического узла с дополнительным иммуногистохимическим окрашиванием органоспецифическими маркерами. В работе проведен ретроспективный анализ гистологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик биопсийного материала 59 пациентов с изолированным поражением паховых лимфатических узлов (35 женщин и 24 мужчины) в возрасте от 20 до 87 лет (среднее 59,26±15,86; медиана 62 года). Распределение вариантов изолированного поражения паховых лимфатических узлов у женщин продемонстрировало 14 из 35 (40,00%) метастатических опухолей (другие 21 - лимфолифферативные состояния, требующие фенотипирования, но не нахождения первичной локализации). Из 14 метастатических поражений у женщин 6 карцином имели p16<sup>ink</sup> (+) фенотип. Для сравнения, у мужчин из 24 случаев только 6 (25,00%) имели метастатическое происхождение, из них p16<sup>ink</sup> (+) частично оказался 1 метастаз меланомы (16,67%). После тщательного иммуногистохимического исследования с панелью органоспецифических маркеров среди изолированных метастатических поражений паховых лимфатических узлов опухолей у женщин, половина выявленных локализаций (7 из 14) относились к репродуктивным органам, а именно: 4 p16<sup>ink</sup> (+) к плоскоклеточным ракам шейки матки, 2 p16<sup>ink</sup> (+) к серозным аденокарциномам яичников, 1 p16<sup>ink</sup> (-) к лейомиосаркоме тела матки. Другие локализации не имели четкого местонахождения, так как относились к метастазам карциномы из клеток Меркеля и меланомы, в результате частой редукции первичного опухолевого очага в коже.

**Abstract.** The diagnostic value of the p16<sup>ink</sup> marker for verification of tumors of unknown primary site in women with isolated lesion of inguinal lymph nodes. Poslavska O.V., Shponka I.S., Babiy H.S. Carcinomas with an unknown primary site are a heterogeneous group of metastatic tumors, numbering from 3% to 5% of all malignant carcinoma phenotypes. An isolated lesion of the inguinal lymph nodes is relevantly associated with primary localization of tumors in the pelvis, anal canal, lower abdomen, lower limbs, and more towards in the reproductive system (vulva, vagina and cervix for women, penis for men). But in the absence of clinical signs of cancer after careful research, the histological biopsy of the lymph node with additional immunohistochemical staining with organ-specific markers becomes the diagnostic method of choice. A retrospective analysis of the histological, morphometric and immunohistological characteristics of the biopsy material of 59 patients with isolated lesions of the inguinal lymph nodes (35 women and 24 men) aged from 20 to 87 years (mean 59.26±15.86; median 62 years) was conducted. The

distribution of variants of an isolated lesion of the inguinal lymph nodes in women showed 14 of 35 (40.00%) metastatic tumors (the other 21 are lymphoproliferative conditions that require phenotyping, but not finding the primary localization). Of 14 metastatic lesions in women, 6 cases demonstrated a p16<sup>ink</sup> (+) phenotype. For comparison, of 24 cases in men, only 6 (25.00%) were of metastatic origin, of which p16<sup>ink</sup> (+/-) was partially 1 metastasis of melanoma (16.67%). After a thorough immunohistochemical study with a panel of organo-specific markers among isolated metastatic lesions of the inguinal lymph nodes of tumors in women, half of the revealed localized sites (7 out of 14) were in reproductive organs, namely: 4 p16<sup>ink</sup> (+) to squamous cervical cancers, 2 p16<sup>ink</sup> (+) to serous ovarian adenocarcinoma, 1 p16<sup>ink</sup> (-) to leiomyosarcoma of the uterus. Other localizations did not have a clear location, as they related to metastases of carcinoma from Merkel cells and melanomas, as a result of frequent reduction of the primary tumor lesion in the skin.

Карциноми з невідомою первинною локалізацією є гетерогенною групою метастатичних пухлин, що налічують від 3% до 5% усіх злоякісних фенотипів карцином [7]. Ізольоване ураження пахових лімфатичних вузлів релевантно пов'язують із первинною локалізацією пухлин у малому тазу, анальному каналі, нижній частині черевної порожнини, нижніх кінцівках та більшою мірою в репродуктивній системі (vulva, vagina та cervix для жінок, penis для чоловіків) [5]. Але у випадку відсутності клінічних ознак походження раку після ретельного дослідження, діагностичним методом вибору стає гістологічне дослідження біопсії лімфатичного вузла з додатковим імуногістохімічним зафарбовуванням органоспецифічними маркерами [3, 6].

p16<sup>ink</sup> специфічний маркер для ідентифікації ВПЛ-залежної цервікальної неоплазії. Інгібітор циклокінази p16<sup>ink</sup> є білком, який блокує клітинний цикл шляхом припинення фосфорилування ретинобластомного онкогена (Rb). У клітинах, інфікованих онкогенними ВПЛ, визначається гіперекспресія p16<sup>ink</sup>. Однак, незважаючи на це, клітини, інфіковані ВПЛ, продовжують проліферувати, тому що Rb інактивується онкобілком E7 ВПЛ. Оскільки імуногістохімічна реакція на Ki-67 і p16<sup>ink</sup> високо корелює з ВПЛ-інфекцією, виявлення цих маркерів використовують для підтвердження діагнозу у випадках підозри на інтраепітеліальне ураження високого онкогенного ризику [3]. Але у випадку метастатичних карцином жінок, p16<sup>ink</sup> набуває диференціально-діагностичного значення. За даними літератури, надекспресія p16<sup>ink</sup> є безумовним показником карцином шийки матки, зустрічається частково в аденокарциномах яєчників, до 95% карцином підшлункової залози, а також у плоскоклітинних раках ротоглотки з ВПЛ-залежним канцерогенезом [4, 6].

Мета – дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик випадків ізольованих метастазів у пахові лімфатичні вузли пацієнтів жіночої та чоловічої статі окремо для вдосконалення алгоритмів діагностики первинного джерела; з'ясувати

частоту експресії p16<sup>ink</sup> у метастазах без первинної локалізації у жінок.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі проведено ретроспективний аналіз гістологічних, морфометричних та імуногістологічних характеристик біопсійного матеріалу 59 пацієнтів з ізольованим ураженням пахових лімфатичних вузлів (35 жінок та 24 чоловіки) віком від 20 до 87 років (середнє 59,26±15,86; медіана 62 роки). Для морфометричного методу була використана камера мікроскопа Zeiss Primo Star-Axiocam ERC 5s з ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition, інформативні поля зору були зафіксовані у форматі .jpg і оброблені в програмі ImageJ з визначенням периметру, площі та круглості ядер, згідно з методикою, описаною в попередніх публікаціях [1, 2]. Імуногістохімічне дослідження проводилось згідно з протоколами компанії TermoScientific (TS), (США) на базі морфологічного відділу лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро) за період 2015 – 2018 рр. У зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Характеристики моноклональних антитіл, що були використані, занесені в таблицю 1.

Статистичний аналіз параметрів площин, периметрів та коефіцієнта круглості клітин проводили в програмах ImageJ та Microsoft Excel з розрахунком мінімального, максимального, медіани, середнього арифметичного та стандартного відхилення. Аналіз розподілу спостережень груп за середніми значеннями розмірів ядер клітин був проведений з використанням t-критерію. Статистично вірогідна різниця вважалась при p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За алгоритмом діагностики пухлин без первинної локалізації, після первинної імуногістохімічної панелі всі спостереження було розподілено на 4 групи, які продемонстрували відмінності за віком та гендерним показником (табл. 2).

Таблиця 1

## Первинні моноклональні антитіла

Первинні антитіла	Клон (розведення)	Локалізація реакції
Cytokeratin, Pan	AE1/AE3(1:50)	Цитоплазма
Vimentin	Ab-2/sp20 (1:200)	Цитоплазма
CD45	Ab-3 (1:200)	Мембрана
S100	Ab-1 (1:100)	Цитоплазма
CA125	Ab-1 (1:10)	Мембрана
Chromogranin A	sp12 (1:400)	Цитоплазма
Synaptophysin	sp11 (1:200)	Цитоплазма
Cytokeratin 7 (CK7)	RCK105 (1:100)	Цитоплазма
Cytokeratin 20 (CK20)	Ks 20.8 (1:100)	Цитоплазма
WT-1	Ab-1 (1:500)	Ядро
ER	sp1 (1:400)	Ядро

Згідно з таблицею 2, за винятком лімфо-проліферативних ушкоджень, імунофенотипи інших пухлин розглядались як метастази, походження яких ставало діагностичною задачею. Аналіз метастатичних карцином жінок виявив позитивність маркера p16<sup>ink</sup> у 6 з 7 (85,71%) спостережень. Серед них 3 (42,86%) мали помірне плоскоклітинне диференціювання

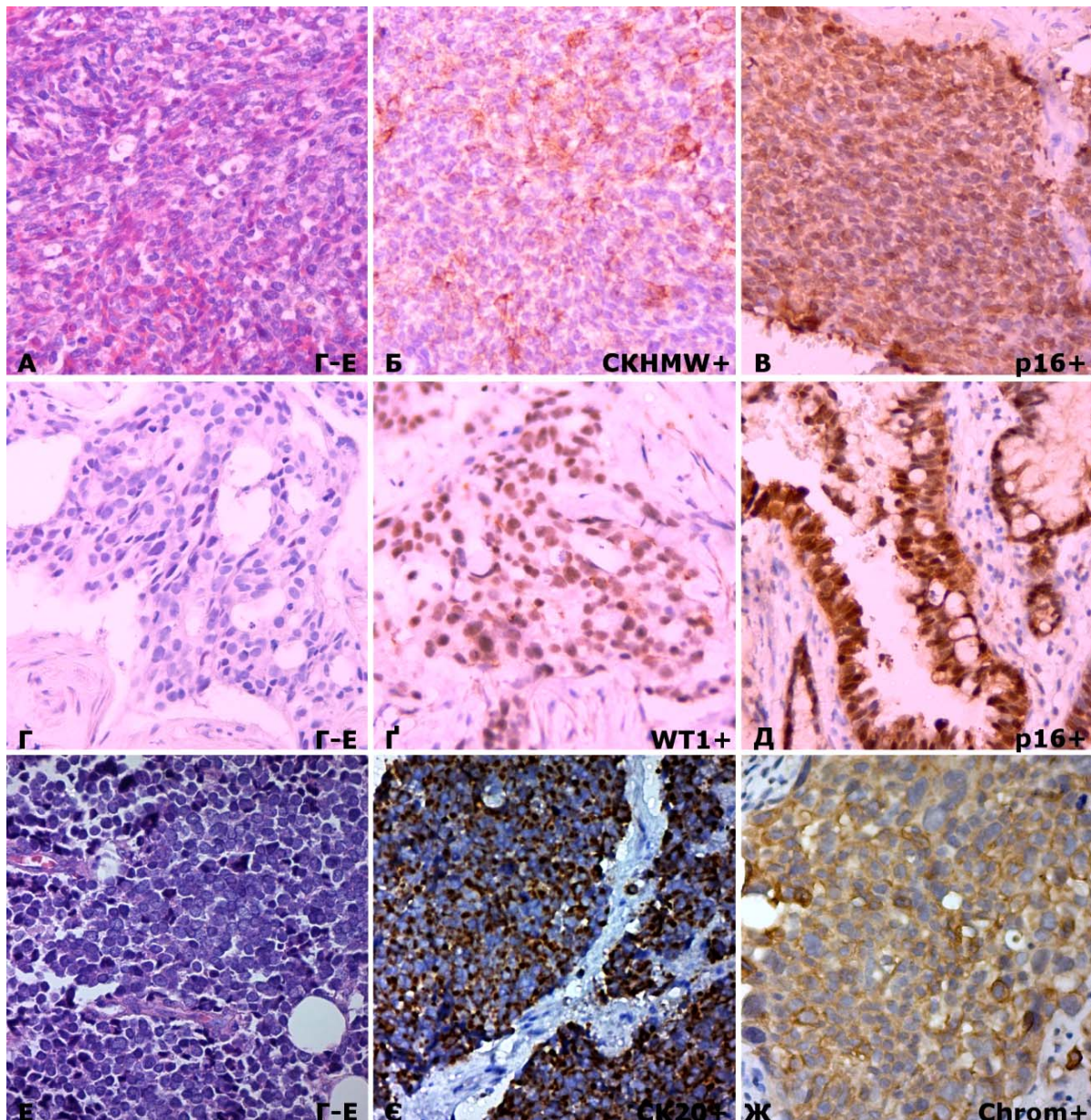
(СКНМВ+), 1 – низьке плоскоклітинне (рис. А-В), що разом з позитивним p16<sup>ink</sup> робило вірогідною первинну локалізацію цих спостережень у шийці матки, ще 2 випадки мали ознаки серозної помірно диференційованої аденокарциноми яєчника, що також, окрім p16<sup>ink</sup> +, демонстрували позитивність CA125, WT-1 та CK7 (рис. Г-Д).

Таблиця 2

Розподіл імунофенотипів уражень пахових лімфатичних вузлів після первинної імуногістохімічної панелі за статтю та віком,  $\chi \pm SD$ 

Імунофенотипи уражень пахових л/в, n (%)	Стать n (%)	Вік $\chi \pm SD$ (медіана), роки
Cyt. AE 1/3(-) / Vim.(+) / CD45(+) / S100(-), лімфопроліферативні стани, 39 (66,10)	Ж 21 з 39 (53,85)	57,085 $\pm$ 17,318 (58,75)
	Ч 18 з 39 (46,15)	55,722 $\pm$ 12,351 (58,50)
Cyt. AE 1/3(+) / Vim.(-) / CD45(-) / S100(-), метастази карцином без первинної локалізації, 11 (18,64)	Ж 7 з 11 (63,64)	64,166 $\pm$ 11,409 (64,00)
	Ч 4 з 11 (36,36)	59,750 $\pm$ 11,324 (64,00)
Cyt. AE 1/3(-) / Vim.(+) / CD45(-) / S100(+), метастази меланому, 7 (11,86)	Ж 6 з 7 (85,71)	61,500 $\pm$ 22,006 (69,5)
	Ч 1 з 7 (14,29)	70
Cyt. AE 1/3(-) / Vim.(+) / CD45(-) / S100(-), метастази мезенхімальних пухлин, 2 (3,39)	Ж 1 з 2 (50,00)	61
	Ч 1 з 2 (50,00)	42

Примітки:  $\chi \pm SD$  – середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення, ж – жінки, ч – чоловіки.



Гістологічні типи будови ізольованих метастатичних карцином жінок у пахові лімфатичні вузли. А. Метастаз низькодиференційованого плоскоклітинного рака, Г-Е, ( $\times 400$ ). Б. Слабка експресія SKHMW, ІГХ, ( $\times 400$ ). В. Позитивна ядерно-цитоплазматична реакція з p16, ІГХ, ( $\times 400$ ). Г. Метастаз помірно диференційованої АК яєчника, Г-Е, ( $\times 400$ ). Д. Позитивна інтрануклеарна реакція з WT-1, ІГХ, ( $\times 400$ ). Е. Ядерно-цитоплазматична реакція з p16+, ІГХ, ( $\times 400$ ). Ж. Метастаз карциноми з клітин Меркеля, Г-Е, ( $\times 400$ ). З. Парануклеарна експресія CK20, ІГХ, ( $\times 400$ ). АК. Ж. Слабка цитоплазматична експресія Chromogranin A, ІГХ, ( $\times 400$ )

Єдиний випадок p16<sup>ink</sup> негативного метастазу в пахові лімфатичні вузли в жінок виявився раком з клітин Меркеля, що мав специфічні риси CK20+ (парануклеарно), хромогранін+/-, синаптофізін+/-, CD117+, TTF1- (рис. Е-Ж). Відмінності гістологічної будови p16<sup>ink</sup>(+) та p16<sup>ink</sup>(-) метастатичних карцином знайшли своє відображення в показниках їх морфометричного дослідження програмою ImageJ (табл. 3).

Імуногістохімічний профіль метастатичних карцином чоловіків з ізольованим ураженням

пахових лімфатичних вузлів визначив подібний розподіл пухлинних нозологій, але негативність маркера p16<sup>ink</sup> у всіх спостереженнях. А саме: 1 з 4 (25%) спостережень мало низьке плоскоклітинне диференціювання (SKHMW+), без позитивних органоспецифічних маркерів, 1 – низькодиференційований нейроендокринний рак, 1 – метастаз карциноми з клітин Меркеля, 1 – семіному (CD117+, PLAP+, виментін) (табл. 4).

Таблиця 3

**Показники морфометричного дослідження спостережень  
метастатичних карцином пахових лімфатичних вузлів у жінок у програмі ImageJ**

Типи первинних пухлин яєчників	Площа (мкм <sup>2</sup> ) $\chi \pm SD$	Периметр (мкм) $\chi \pm SD$	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ) $\chi \pm SD$
Плоскоклітинний рак (1)	55,480±9,929	29,735±3,421	0,790±0,046
Серозна АК яєчника (2)	36,077±8,156	22,450±2,470	0,810±0,126
Карцинома з клітин Меркеля (3)	40,576±7,350	24,680±2,012	0,811±0,0542
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098
p	p(1)<0,05, p(2)<0,05, p(3)<0,05,	p(1)<0,05, p(2)<0,05, p(3)<0,05,	p(1)>0,05, p(2)>0,05, p(3)>0,05

Примітка.  $\chi \pm SD$  – середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення, статистично вірогідна різниця вважалась при  $p < 0,05$ .

У групі метастазів меланом жінок була абсолютна більшість (6:1), але треба зазначити, що поряд зі стандартом імуногістохімічних реакцій на меланоми S100+, Vimentin+, такі ураження пахових лімфатичних вузлів мали також часткову

цитоплазматичну експресію p16<sup>ink</sup>, але значно нижчу, порівняно з невусами, що доводить шлях канцерогенезу втрати або транслокації гена CDKN2A. Морфометричні показники метастазів меланом були занесені в таблицю 5.

Таблиця 4

**Показники морфометричного дослідження спостережень  
метастатичних карцином пахових лімфатичних вузлів у чоловіків у програмі ImageJ**

Типи первинних пухлин яєчників	Площа (мкм <sup>2</sup> ) $\chi \pm SD$	Периметр (мкм) $\chi \pm SD$	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ) $\chi \pm SD$
Плоскоклітинний рак (1)	55,480±9,929	29,735±3,421	0,790±0,046
Нейроендокринний рак (2)	18,735±2,075	16,500±1,128	0,839±0,052
Карцинома з клітин Меркеля (3)	49,533±8,622	27,349±3,042	0,819±0,023
Семінома (4)	47,651±4,619	32,612±4,714	0,841±0,076
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098
p	p(1)<0,05, p(2)>0,05, p(3)<0,05, p(4)<0,05	p(1)<0,05, p(2)>0,05, p(3)<0,05, p(4)<0,05	p(1)>0,05, p(2)>0,05, p(3)>0,05, p(4)>0,05

Примітка.  $\chi \pm SD$  – середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення, статистично вірогідна різниця вважалась при  $p < 0,05$ .

Третя підгрупа мезенхімальних метастатичних пухлин включала 2 випадки: 1 метастаз лейоміосаркоми в жінки та 1 – мезенхімальну пухлину з

неозначеним злоякісним потенціалом у чоловіка, обидва випадки мали p16<sup>ink</sup> – негативний статус. Морфометричні показники занесені в таблицю 6.

Таблиця 5

**Показники морфометричного дослідження метастазів меланом  
у пахові лімфатичні вузли в програмі ImageJ**

Типи первинних пухлин яєчників	Площа (мкм <sup>2</sup> ) $\chi \pm SD$	Периметр (мкм) $\chi \pm SD$	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ) $\chi \pm SD$
Метастаз меланоми	31,106±6,694	22,376±4,113	0,600±0,065
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098
p	p<0,05	p<0,05	p>0,05

Примітка.  $\chi \pm SD$  – середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення, статистично вірогідна різниця вважалась при  $p < 0,05$ .

**Показники морфометричного дослідження метастазів мезенхімальних пухлин у пахові лімфатичні вузли в програмі ImageJ**

Типи первинних пухлин яєчників	Площа (мкм <sup>2</sup> ) $\bar{x} \pm SD$	Периметр (мкм) $\bar{x} \pm SD$	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ) $\bar{x} \pm SD$
Лейоміосаркома (1)	35,254±12,831	25,168±5,643	0,467±0,130
Мезенхімальна пухлина з неозначеним злоякісним потенціалом (2)	74,293±19,595	33,476±4,060	0,816±0,123
Лімфоцити лімфатичного вузла	16,738±2,693	15,993±1,541	0,746±0,098
p	p(1)<0,05, p(2)<0,05	p(1)<0,05, p(2)<0,05	p(1) <0,05, p(2) >0,05,

Примітка.  $\bar{x} \pm SD$  – середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення, статистично вірогідна різниця вважалась при  $p < 0,05$ .

### ВИСНОВКИ

1. Розподіл варіантів ізольованого ураження пахових лімфатичних вузлів у жінок продемонстрував 14 із 35 (40,00%) метастатичних пухлин (інші 21 – лімфопрліферативні стани, що потребували фенотипування, але не знаходження первинної локалізації). З 14 метастатичних уражень жінок 6 спостережень (42,86%) продемонстрували p16<sup>ink</sup>(+) фенотип (6 метастазів карцином з репродуктивної системи). Для порівняння: у чоловіків з 24 випадків тільки 6 (25,00%) мали метастатичне походження, із них частково позитивним на p16<sup>ink</sup>(+/-) виявився 1 метастаз меланоми (16,67%).

2. Після ретельного імуногістохімічного дослідження з панеллю органоспецифічних маркерів серед ізольованих метастатичних уражень пахових лімфатичних вузлів пухлин у жінок, половина виявлених локалізацій (7 з 14)

належала до репродуктивних органів, а саме: 4 p16(+) – до плоскоклітинних раків шийки матки, 2 p16<sup>ink</sup>(+) – до серозних аденокарцином яєчників, 1 p16<sup>ink</sup>(-) – до лейоміосаркоми тіла матки. Інші локалізації не мали чіткого місцезнаходження, тому що належали до метастазів карциноми з клітин Меркеля та меланоми, внаслідок частоті редукції первинного пухлинного осередку в шкірі.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Розробка діагностичних та прогностичних критеріїв новоутворень різних локалізацій з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу» (номер державної реєстрації 0116U002827, термін виконання 2016-2018).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пославська О. В., Шпонька І. С., Гриценко П. О., Алексєнко О. А. Морфометричний аналіз панцітокератин-негативних неопластичних ушкоджень лімфатичних вузлів ший. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23, № 1. С.30-37. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124915>
2. Пославська О. В. Визначення лінійних розмірів та площ окремих морфологічних об'єктів на мікрофотографіях за допомогою програми ImageJ. *Морфологія*. 2016. Т. 10, № 3. С. 377-381. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.377-381>
3. Aslani Fatemeh Sari, Safaei Akbar, Pourjabali Masoumeh, Momtahan Mozhdan. Evaluation of Ki-67, h16 and CK17 markers in differentiationg cervical intraepithelial neoplasia and benign lesions. *Iran J. Med Sci*. 2013. Vol. 38, N 1. P. 15-21.
4. Greco F. A. Molecular diagnosis of the tissue of origin in cancer of unknown primary site: useful in patient management. *Curr Treat Options Oncol*. 2013. Vol. 14, N 4. P. 634-642. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-013-0257-1>
5. Pai V., Kattimani K., Manohar V., Ravindranath S. Inguinal lymph node squamous cell carcinoma of unknown primary site: a case report. *J. surgery and operative care*. 2016. Vol. 1, N 2. P. 208. DOI: <https://doi.org/10.15744/2455-7617.1.207>
6. Lin F., Liu H. Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm. Tumor of Uncertain Origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014. Vol. 138. P. 1583-1610. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0061-RA>
7. Vajdic C. M., Goldstein D. Cancer of unknown primary site. *Aust Fam Physician*. 2015. Vol. 44, N 9. P. 640-643.

## REFERENCES

1. Poslavska OV, Shponka IS, Gritsenko PO, Alekseenko OA. [Morphometric analysis of pancytokeratin-negative neoplastic damages of the lymphatic nodes of the neck]. *Medicni perspektivi*. 2018;23(1):30-37. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124915>
2. Poslavskaia OV. [Determination of linear dimensions and square square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morphologia*. 2016;10(3):377-81. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.377-381>
3. Fatemeh Sari Aslani, Akbar Safaei, Masoumeh Pourjabali, Mozhdan Momtahan. Evaluation of Ki-67, h16 and CK17 markers in differentiationg cervical intraepithelial neoplasia and benign lesions. *Iran J Med Sci*. 2013;38(1):15-21.
4. Greco FA. Molecular diagnosis of the tissue of origin in cancer of unknown primary site: useful in patient management. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(4):634-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s11864-013-0257-1>
5. Pai V, Kattimani K, Manohar V, Ravindranath S. Inguinal lymph node squamous cell carcinoma of unknown primary site: a case report. *Journal of surgery and operative care*. 2016;1(2):208. doi: <https://doi.org/10.15744/2455-7617.1.207>
6. Lin F, Haiyan Liu. Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm. Tumor of Uncertain Origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1583-610. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0061-RA>
7. Vajdic CM, Goldstein D. Cancer of unknown primary site. *Aust Fam Physician*. 2015;44(9):640-43.

Стаття надійшла до редакції  
04.03.2019



УДК 616.831-089.8-036.81-085:615.456

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170122>

**О.В. Кравець**

## ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ВОДНЫЙ БАЛАНС БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ЛИБЕРАЛЬНОМ РЕЖИМЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО  
(зав. – д. мед. н., проф. Е.Н. Клигуненко)  
ул. В. Вернадского, 9, Днепр, 49044, Украина  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
department of anaesthesiology, intensive care and emergency medicine of postgraduate faculty  
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: 535951@ukr.net

**Цитування:** *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 2. С. 19-23

**Cited:** *Medicni perspektivi*. 2019;24(2):19-23

**Ключевые слова:** ургентная хирургия, инфузионная терапия, либеральный режим, водный баланс, водные сектора организма

**Ключові слова:** ургентна хірургія, інфузійна терапія, ліберальний режим, водний баланс, водні сектори організму

**Key words:** urgent surgery, infusion therapy, liberal regime, warter balance, warter compartment of body