

Ю. Кошак, А. Жехонек, Ю. Савенков ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЇ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПОЄДНАНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ІЗ НЕДРІБНОКЛІТИННОЮ ФОРМОЮ РАКУ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України
Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер
Вроцлавська медична академія ім. Піастів Сілезьких, Нижньосілезький Центр хворіб легень, м. Вроцлав, Польща
ЗКЗ «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» ДОР», м. Дніпро

На сьогодні туберкульоз легень (ТБ) є головним джерелом помилок в діагностиці раку легень (РЛ), в тому числі і недрібноклітинної форми раку легень (НДКРЛ), яка є перспективною в хірургічному лікуванні та вилікуванні [1, 2]. Виявлення раку легень на тлі туберкульозу у 60–70 % хворих відмічається при запущених IIIB — IV стадіях, коли хірургічне лікування уже є неможливим [3, 4]. Частота поєднаних уражень туберкульозу і раку легень є досить розбіжною, за різними літературними джерелами поєднання складає від 3 до 18 % усіх випадків раку легень [5, 6]. Ефективність ранньої діагностики поєднаних форм не перевищує 67,9 % [7–9]. Застосування хірургічного етапу в комплексному лікуванні хворих з поєднаними формами туберкульозу і раку легень дозволяє покращити підсумкові результати лікування на 10–20 % [10, 11]. Проте, на сьогодні ще не вирішені питання ранньої діагностики та адекватної хірургічної тактики стосовно радикального лікування пацієнтів із поєднаними формами туберкульозу та раку легень, не розроблено методик оперативних резекційних втручань та медіастинальної лімфодисекції у таких пацієнтів [12, 13]. Таким чином, вивчення та розробка ранніх методів оптимальної своєчасної діагностики та методів ефективного радикального хірургічного лікування хворих із поєднаними формами туберкульозу та раку легень є високоактуальною задачею торакальної хірургії та онкології [14, 15].

Обґрунтування дослідження

З метою вирішення клінічної оцінки стандартних діагностичних методик виявлення раку легень у хворих із туберкульозом був проведений ретроспективний аналіз 78 історій хвороб поєднаних форм туберкульозу та раку легень. З'ясувалося, що ретельне вивчення скарг дозволило запідозрити появу пухлинного процесу лише у (69,2 ± 2,9) % пацієнтів ($p < 0,05$). У решти хворих скарги були відсутні або мали незначне клінічне значення. Вони не були важливим діагностичним алгоритмом для ранньої діагностики поєднаних форм туберкульозу та раку легень. Об'єктивне обстеження пацієнтів також не мало суттєвої діагностичної цінності. При проведенні спіральної КТ без контрастного підсилення вдалося виявити характерні ознаки центрального раку лише у (71,8 ± 1,9) % пацієнтів та у (82,6 ± 1,3) % хворих з периферичною пухлиною.

Діагностична цінність СКТ при локалізації пухлини в зоні метатуберкульозних змін не перевищувала 50 %. З 30 пацієнтів, яким було виконано СКТ органів грудної

порожнини, у 6 (20 %) за результатами післяопераційного дослідження діагностовано метастази в медіастинальні лімфатичні вузли. Помилкове заключення про туберкульозний характер змін при наявності метастазів раку спостерігалось у 57,8 % випадків. На нашу думку, низька діагностична цінність СКТ при діагностуванні метастатичного ураження регіональних лімфовузлів пов'язана з неможливістю відрізнити туберкульозне та пухлинне ураження. За нашими даними лише у 67,9 % хворих рак легень був вірогідно діагностований своєчасно, та ці пацієнти підлягали радикальному хірургічному лікуванню. Тому, без сучасної патогістологічної діагностики, дослідження верифікації поєднаних форм туберкульозу і раку легень, встановлення стадіювання та метастазування недрібноклітинної форми раку легень не можливе ефективне хірургічне лікування.

Мета роботи — підвищити ефективність хірургічного лікування хворих із поєднаними формами туберкульозу та раку легень шляхом удосконалення передопераційної гістологічної верифікації поєданого захворювання, уточнення стадійності та метастазування недрібноклітинної форми раку легень.

Матеріали та методи

Було проведено ретроспективний аналіз 91 випадку пацієнтів із поєднаними формами легеневого туберкульозу із недрібноклітинною формою раку легень I–II–IIIA ст., які проходили лікування у протитуберкульозних диспансерах, хірургічних відділеннях різних регіонів України. Основну групу склали 38 (28,3 %) хворих, яким застосовували методики комплексної ранньої діагностики, які ми удосконалили, включаючи спіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки (СКТ) з контрастуванням, відеоторакоскопію (VATS) з біопсією лімфатичних вузлів, а також розроблені нами методики лобектомії ($n = 9$) та пневмонектомії ($n = 29$) з повною систематичною білатеральною лімфаденектомією в межистинні із стерномедіастинального доступу. У групу порівняння увійшли 53 (71,7 %) пацієнтів, яким застосовували стандартні методи діагностики та радикальне хірургічне лікування в обсязі лобектомії ($n = 17$) та пневмонектомії ($n = 36$) із використанням стандартної бокової торакотомії та часткової медіастинальної лімфодисекції.

Серед груп хворих, яких досліджували, переважали пацієнти у віці від 55 до 65 років: 32 (84,2 ± 1,2) % в основній групі та 46 (86,8 ± 1,4) % в групі порівняння. Середній вік хворих склав 59 років для основної групи та 61,5 роки групи порівняння. Чоловіків було 34 (89,5 ±

1,8) % , жінок — 4 (10,5 ± 2,1) % в основній групі та 47 (88,7 ± 1,2) % і 6 (11,3 ± 2,4) % в групі порівняння відповідно ($p < 0,05$). Співвідношення чоловіків і жінок було 10:1. Поєднання локалізації туберкульозного та пухлинного процесів у межах однієї частки легені відмічено у більшості пацієнтів — у 24 (63,1 %) основної та у 28 (52,8 %) хворих групи порівняння. Також, частіше було ураження правої легені в обох групах в 55 (60,4 ± 0,5) % хворих, ніж лівої в 36 (39,5 ± 0,5) %. Анатомічні форми раку легень в обох групах були представлені як периферичним — у 26 (68,4 %) пацієнтів в основній групі, 34 (64,1 %) у групі порівняння; так і центральним — у 12 (31,5 %) та 19 (35,8 %) відповідно. В обох групах спостереження переважали хворі із II стадією пухлинного процесу — 28 (73,7 %) пацієнтів в основній та 43 (81,1 %) у групі порівняння.

В патогістологічних дослідженнях переважали аденокарциноми — 24 (63,1 %) випадків в основній групі та 40 (75,5 %) у групі порівняння. Також мали місце різні види плоскоклітинного раку — 12 (31,5 %) в основній та 12 (22,6 %) у групі порівняння. Крім того, у 2 випадках (5,2 %) основної групи та в одному (1,9 %) групи порівняння вірогідно визначалися інші рідкісні форми неплоскоклітинного раку легень. Частота проведених операцій лобектомій та пневмонектомій у групах хворих відображена в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота проведених операцій у хворих груп спостереження (M ± m) %

Характер проведеної операції	Основна група абс. (M ± m) %	Група порівняння абс. (M ± m) %
Лобектомія	8 (21,1 ± 0,3) %	15 (28,3 ± 0,3) % *
Білобектомія	1 (2,6 ± 0,3) %	2 (3,8 ± 0,3) % *
Пневмонектомія	29 (76,3 ± 1,3) %	36 (67,9 ± 1,3) % *
Усього	38 (100 %)	53 (100 %)

Примітка: * — рівень значимості за критерієм χ^2 -Пірсона в основній і групі порівняння — $p < 0,05$.

Результати дослідження

Проаналізовано морфологічні особливості поєднаних форм легеневого туберкульозу та недрібноклітинного раку легень у групах порівняння, яких досліджували ретроспективно. Ми провели поділ клінічних випадків на групи за ознакою активності та форми фонового патологічного процесу — туберкульозу. Так, усі випадки ми розподілили на 3 категорії:

1. Рак на тлі посттуберкульозних змін та так званий «рак у рубці».
2. Рак у туберкульомі.
3. Рак у стінці активної каверни (таблиця 2).

Гістологічно посттуберкульозні зміни були представлені переважно склерозом із поодинокими гранульомами, в препаратах переважала груба волокниста сполучна тканина. Іноді зустрічалися вогнища кальцифікації та відкладання кристалів холестерину. Важливою ознакою посттуберкульозних рубцевих змін легені є утворення поліморфних порожнин, що доволі часто об'єднуються між собою та вкриті епітелієм. Клітини епітелію є залишком альвеол та бронхіол, що замкнуті в

Таблиця 2

Морфологія поєднаних форм туберкульозу та раку легень у хворих груп спостереження (M ± m) %

Морфологічна форма	Основна група (n = 38)		Група порівняння (n = 53)	
	абс.	%	абс.	%
Рак в посттуберкульозних змінах:	31	81,6 ± 2,6*	46	86,7 ± 1,8*
– фіброз;	4	10,5 ± 2,2*	6	11,3 ± 2,7*
– цироз;	3	7,8 ± 0,1*	4	7,5 ± 0,6*
– щільні вогнища;	6	15,7 ± 1,0*	8	15,1 ± 3,2*
– конгломерати вогнищ;	5	13,1 ± 3,6*	7	13,2 ± 3,2*
– неактивні туберкульоми	8	21,0 ± 5,2*	11	20,7 ± 2,4*
– сановані каверни	5	13,1 ± 2,9*	10	18,8 ± 3,9*
Рак в активній туберкульомі	3	7,8 ± 2,1*	4	7,5 ± 2,3*
Рак у стінці каверни	4	10,5 ± 2,6*	3	5,6 ± 1,8*

Примітка: * — рівень значимості за χ^2 -критерієм Пірсона в основній та групі порівняння — $p < 0,05$.

оточені фіброзу. Крім того, виявляються розширені залишки альвеол з атиповою проліферацією епітелію у вигляді поліпів. На нашу думку, саме ці клітини епітелію відіграють основну роль в утворенні первинного пухлинного вузла.

Капсула щільних вогнищ складалася із грубоволокнистої сполучної тканини з специфічним тонким грануляційним шаром, що прилягав до ущільненого казеозного некрозу з кальцифікацією. Зустрічалися гігантські клітини Пирогова–Ланганса. Стінка туберкульом морфологічно мало відрізняється від щільних вогнищ та також була представлена грануляційним шаром із гігантськими епітеліоїдними клітинами.

Характерною ознакою посттуберкульозних змін є наявність виражених процесів склерозу в стінках дрібних бронхів та бронхіол та ознак хронічного неспецифічного запалення, лімфогістіоцитарої інфільтрації. Крім того, зустрічаються ділянки ателектазів легеневої тканини. Виявляються ознаки гіпертрофії та метаплазії епітелію бронхів, що також, на нашу думку, є джерелом виникнення пухлинного росту.

Обговорення результатів: на тлі посттуберкульозних змін виявлялися первинні пухлинні вузли з ознаками злоякісного росту. При цьому макроскопічно пухлинний вузол локалізувався переважно субплеврально при периферичному типі раку з рубцевим втягненням вісцеральної плеври характерного білосуватого або сірого кольору. При макроскопічній оцінці на розрізі пухлинний вузол був представлений залозистою тканиною, яка проростала рубці або стінку туберкульоми з інвазією в її капсулу та руйнуванням. Це зумовлювало появу у деяких пацієнтів мікобактерій туберкульозу в мокротинні під час обстеження при тому, що ці пацієнти вважалися вилікованими від туберкульозу, тобто не мали активного туберкульозного процесу та були знебациленими.

При гістологічному дослідженні операційного матеріалу доволі часто ми спостерігали утворення рубцевих втягнень стінки бронхів, що утворилися внаслідок туберкульозного ураження в стадії проліферативного запалення. Поблизу таких рубцевих змін зазвичай спо-

стерігалися підпаяні, збільшені та ущільненні за рахунок склерозу, лімфатичні вузли, часто із ознаками кальцифікації. Епітеліальний шар бронхів у цих ділянках часто змінює свою структуру, а саме трансформується в багат шаровий плоский епітелій з вираженим ступенем ороговіння. Таке зміння слизової оболонки бронхів можна побачити макроскопічно. Це, безумовно, є передраковим станом. Нерідко, метаплазія бронхіального епітелію утворювалася внаслідок туберкульозного бронхіту та виходила за межі пост-туберкульозних рубцевих змін. В деяких випадках ми спостерігали метаплазовані осифікати хрящів бронхів. На нашу думку, поява рубцевих метаберкульозних змін бронхів є причиною появи ракової пухлини.

У 4 хворих із великими залишковими змінами перенесеного туберкульозу ми виявили утворення ракової пухлини у стінці санованої каверни, що були очищені від піогенного шару та мали виражену фіброзну стінку. В усіх цих випадках мав місце плоскоклітинний рак.

Гістологічно в рубці визначали багатоморфні ракові клітини, що утруднювало верифікацію діагнозу та встановлення форми. Переважно спостерігали аденокарциноми та плоскоклітинний рак. Аденокарциноми були представлені в препаратах переважно сосочковими, трубчастими, ацинарними та солідними структурами, що продукували слиз. Диференціювання пухлин було різним, також спостерігалися декілька більш рідкісних типів — високодиференційована аденокарцинома, що також має назву «фетальна», мукозна, або колоїдна аденокарцинома та перстнеподібно-клітинна.

Макроскопічно пухлинний вузол аденокарциноми розташовувався найчастіше в безпосередній близькості від рубцевих посттуберкульозних змін та старих вогнищ і був представлений периферично сформованою залозистою тканиною. Розміри пухлинного вузла були від кількох міліметрів до 7 см. На розрізі в деяких випадках макроскопічно можна було спостерігати ділянки некрозу та крововиливи. В деяких випадках аденокарцинома була представлена солітарними вузлами, часто розташованими посеред застарілих туберкульозних вогнищ та туберкульом з їх проростанням та без. Мікроскопічна картина аденокарцином на тлі посттуберкульозних змін була дуже варіабельною. Були наявні великі кубічні, призматичні та полігональні клітини, що мали великі везикулярні ядра з чітко вираженими ядерцями.

Плоскоклітинний рак, як правило, мав центральну локалізацію та розташовувався в головних, часткових та сегментарних бронхах. В одному випадку було діагностовано утворення первинного пухлинного вузла в зоні біфуркації трахеї. Лише невелика частина плоскоклітинного раку була у вигляді периферичної форми захворювання. Макроскопічна картина була характерною: луска та поверхня пухлинного вузла, його сухість, сіруватобілий або жовтий колір та наявність крововиливів та ділянок некрозів у 25 % спостережень. Ми простежували як екзофітний, так і ендоефітний типи росту пухлини з інвазією в навколишню легеневу тканину та інші органи. Нерідко спостерігали ділянки ателектазу легеневої тканини за рахунок облітерації пухлиною просвіту дренажних бронхів. У ряді випадків в зоні виникнення ателек-

тазів були виявлені ознаки вторинного інфікування — мікроабсцеси, ділянки пневмонії. Гістологічно були наявні усі види диференціювання плоскоклітинного раку на тлі посттуберкульозних змін у легені, а саме, високо-, середньо- та низькодиференційовані форми. В одному випадку при високому диференціюванні центрального плоскоклітинного раку виникли складнощі з диференційною діагностикою із злоскісним новоутворенням — карциноїд, МАЛТ-лімфома. Ріст пухлинних клітин зазвичай мав шаруватий характер у вигляді пластів в оточенні фіброзної строми та ознак вторинного запалення. При низькодиференційованому плоскоклітинному раку ороговіння не спостерігали, проте, були відсутні шари пухлинних клітин із розсипним хаотичним ростом малігнізованих епітеліоцитів на тлі розповсюдженої інфільтрації. Така гістологічна картина може призвести до складнощів у диференційній діагностиці плоскоклітинного раку з іншими формами (злоскісна гістіоцитомою, хвороба Ходжкіна). Відмічали виражений ядерний поліморфізм та появу гігантських атипичних клітин. Шари ракових клітин часто вросли в альвеоли з їх заміною та утворенням дрібних ацинусів. У частини хворих ми зафіксували поліморфні види плоскоклітинного раку з появою базалоїдних, веретеноподібних, гігантських пухлинних клітин.

Гістологічний аналіз операційного матеріалу показав, що пухлинний раковий вузол найчастіше формувався поблизу та безпосередньо у фіброзній капсулі туберкульозу. На нашу думку, в ділянках специфічного продуктивного запалення, де вогнища дисателектазів за рахунок гіпоксії сприяють процесам фібротизації та склерозування, де виникають дистрофії та деструкції бронхіального епітелію до альвеолоцитів першого та другого порядків, грубо порушується типова морфологічна структура легеневої тканини з утворенням сприятливих умов для онкогенезу. Чим довше мало місце специфічне туберкульозне запалення, тим частіше виникала загроза появи онкологічного процесу.

Ми спостерігали поєднання туберкульозу легень переважно з аденокарциномою та плоскоклітинним раком, морфологічні особливості якого не відрізнялися від вищеописаних.

Більш рідкісною формою туберкульозу, при якій ми спостерігали появу раку, був фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Вкрай поліморфну морфологічну картину даного захворювання було представлено процесами продуктивного та ексудативного специфічного запалення одночасно, з наявністю різноманітних каверн, вогнищ, туберкульом, ділянок цирозу, фіброзу, ателектазів, казеозного некрозу тощо. Характерною особливістю даної групи спостереження є наявність складнощів при гістологічній верифікації діагнозу раку на тлі вкрай різноманітної морфологічної картини. Іноді пошук первинного пухлинного вузла був утруднений, особливо при периферичному раку, що потребувало детального гістологічного та імуногістохімічного досліджень. Морфологічна картина операційного матеріалу складалася з вогнищ склерозу, фіброзу та цирозу з наявністю у них специфічних туберкульозних ознак, які ми описували вище. Переважали ознаки активного туберкульозно-

го ураження. Більш вираженими були деструктивні та дистрофічні зміни, вторинні зміни в бронхах та периферичній легеневої тканині. Практично в усіх випадках наявні ознаки хронічного бронхіту з ураженням усіх шарів, більш виражена була метаплазія епітелію, ознаки гіперсекреції, потовщення та фібротизація базальної мембрани. Всі ці зміни мали сприятливе тло для розвитку пухлинного злоякісного процесу.

Найцікавішим, з нашої точки зору, є виникнення ракової пухлини в стінці активної фіброзної каверни. При дослідженні операційного матеріалу цих хворих було встановлено, що стінка фіброзної каверни у більшості мала типову будову з 3 шарів. Внутрішній, піогенний шар було представлено казеозним некрозом різної товщини, з помірно вираженою лейкоцитарною інфільтрацією. Середній шар є грануляційною тканиною, що складається з епітеліоїдних гігантоклітинних гранулом. Зовнішній шар — із грубоволокнистої сполучної тканини з добре зафарбованими колагеновими волокнами, містить поодинокі лейкоцити. Перикавітарно виражена специфічна запальна реакція з наявністю лімфогістіоцитарної інфільтрації, макрофагів у просвіті альвеол, гігантських клітин Пирогова — Лангханса.

Характерною локалізацією ракової пухлини є зовнішній, фіброзний шар. При цьому в більшості ми спостерігали плоскоклітинний рак, що проростав стінку фіброзної каверни з наявністю у ній пухлинних клітин. У 3 випадках було відмічено пенетрацію ракового вузла в просвіт каверни. Морфологічна картина пухлинного росту також відрізнялася різноманітністю та була представлена усіма вищеописаними формами ракових клітин.

Заключення

Рак на тлі туберкульозних змін та, так званий «рак в рубці», відмічено у 81,6 % випадків. Рак в активній туберкульозі — у 7,8 % випадків, та в 10,5 % було виникнення ракової пухлини в стінці фіброзної каверни. З метою вивчення особливостей метастазування в регіональні лімфатичні вузли, ми провели аналіз морфологічної картини видалених бронхопальмональних та середостінних лімфовузлів у хворих із поєднаними формами туберкульозу та недрібноклітинного раку легень. Метастазування

раку мало місце найчастіше в тих лімфатичних вузлах, морфологічна структура яких не була грубо порушена специфічним туберкульозним ураженням. На нашу думку, в таких неуражених лімфовузлах була збережена функція дренажу лімфи з легень, та ніщо не перешкоджало розповсюдженню метастазів злоякісної пухлини. Напроти, значні фіброзно-склеротичні зміни та, особливо, наявність «зруйнованих» лімфатичних вузлів та казеозного розплавлення в них, значно перешкоджало метастазуванню. При цьому у 23,5 % випадків мало місце порушення етапності метастатичного ураження лімфатичних вузлів кореня легень та середостіння і поява так званих «стрибаючих метастазів» при поєднаних формах, поява метастазів раку легень в N2 при відсутності метастазів в N1.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2013. WHO/HTM/TB/2013.11. Geneva, Switzerland: WHO, 2013.
2. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer / C. Wu, H. Hu, C. Pu [et al.] // *Cancer*. — 2011. — No. 117. — P. 618–624.
3. Xie B. X. Cooccurrence of pulmonary tuberculosis and carcinoma: diagnosis and the prognostic factors for surgical effects / B. X. Xie // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Sashhi*. — 2015. — Vol. 28, No. 4. — P. 230–232.
4. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study / D. F. Simonsen, D. K. Farkas, M. Seggaard [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2014. — Vol. 18 (10). — P. 1211–1219.
5. Vencevicius V. Surgical treatment of lung carcinoma in tuberculosis patients / V. Vencevicius // *Medicina (Kaunas)*. — 2014. — Vol. 40, No. 12. — P. 1170–1174.
6. Vento S. Tuberculosis and cancer: a complex and dangerous liasson / S. Vento, M. Lanzafame // *Lancet Oncol.* — 2011. — No. 12. — P. 520–522.
7. Wang X. The diagnostic value of mediastinoscopy and ins application in staging for lung cancer / X. Wang // *Zhonghua Zhong Liu Sashhi*. — 2015. — Vol. 24, No. 1. — P. 74–76.
8. VideoAssisted Toracoscopic Surgery is More Favorable Than Thoracotomy for Resection of Clinical Stage 1 NonSmall Cell Lung Cancer / B. A. Whitson, R. S. Anrade, A. Boettcher [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2017. — Vol. 83. — P. 1965–1970.
9. The value of positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer / F. Kee, S. Erridge, I. Bradbury, K. Cairns // *European Journal of Radiology*. — 2010. — Vol. 73 (1). — P. 50–58.
10. Kim Y. I. Coexisting bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis in the same lobe: radiologic findings and clinical significance / Y. I. Kim // *Korean J. Radiol.* — 2010. — Vol. 2, No. 3. — P. 138–144.
11. Liao W. Y. Bacteriology of infected cavitation lung tumor / W. Y. Liao // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 161, No. 5. — P. 1750–1753.
12. Martinez M. E. Coexistence of bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis / E. M. Martinez // *Arch. Bronconeumol.* — 2015. — Vol. 31, No. 1. — P. 32–34.
13. British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the Radical Management of Patients with Lung Cancer / E. Lim, D. Baldwin, M. Beckles [et al.] // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65 (suppl. 3). — P. iii1–27.
14. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity / G. Myrdal, G. Gustafsson, M. Lambe [et al.] *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2012. — Vol. 20 (4). — P. 694–699.
15. Postoperative Follow-Up for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. / R. Nakamura, K. Kurishima, N. Kobayashi // *Onkologie*. — 2016. — Vol. 33 (1–2). — P. 14–18.