

Б.Т. БІЛИНСЬКИЙ, Я.В. ШПАРИК

МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК З НЕВІДОМОГО ПЕРВИННОГО ВОГНИЩА

Пухлини невідомої первинної локалізації представляються великою гетерогенною популяцією новоутворів, які первинно проявляють себе метастазами. Більшість з них класифікують як низькодиференційовані неоплазми, високо диференційовані і помірно диференційовані аденокарциноми, плоскоклітинні раки, низькодиференційовані карциноми і низькодиференційовані аденокарциноми. Дискусії піддані методи оцінки вказаних гістологічних структур і шляхи виявлення можливих первинних вогнищ пухлин.

Ключові слова: пухлина, метастази

Опухли неизвестной первичной локализации представляют собой большую гетерогенную популяцию новообразований, при которой клинические проявления начинаются с появления метастазов. Большинство из них классифицируется как слабо дифференцированные неоплазмы, высоко дифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы, плоскоклеточные раки, слабо дифференцированные аденокарциномы. Дискутируются методы оценки указанных гистологических структур метастазов и пути обнаружения возможных первичных очагов опухолей.

Ключевые слова: опухоль, метастазы

Cancers of unknown primary site representes a large heterogenous population of tumors which clinical manifestation begins from the meatstasis. The moustly from them are classified as poorly differentiated neoplasms, well- differentiated and moderately-differentiated adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma. The methods of evaluation of the histological structures of meatstases and detection of the possible primary site of tumor are discussed.

Key words: tumor, metastasis

Клінічні ситуації, де метастази пухлини проявляються раніше первинного вогнища, добре відомі онкологам. Вони складають проблему як в діагностичному, так і в терапевтичному аспекті. Питання недостатньо вивчене, хоча кількість таких хворих визначається в межах 5-10% від загальної кількості онкологічних хворих. (8,9).

Найчисельніша група пацієнтів має метастатичну карциному з невідомою первинною локалізацією. Інші мають двозначні гістологічні діагнози і пухлини, що важко піддаються класифікації, використовуючи загальноприйняті методи світлової мікроскопії.(13) Необхідні спеціальні патологічні дослідження, щоб в'яснити тип пухлини, представленої в конкретному метастазові, що може сприяти і в'ясненню місця первинної пухлини. Надзвичайна гетерогенність клінічних спостережень, гістологічної структури і анамнезів затрудняє системний аналіз цієї проблеми, і тому її вирішення затягується в часі.(9,13) Тільки декілька дослідників виявилися зацікавленими у вивченні цього явища. Ретроспективне вивчення клінічного матеріалу також наштовхується на невиправдані узагальнення, і тому не може репрезентувати проблеми в цілому. (12)

В останній час наступили виражені позитивні зміни в клінічній онкології, зокрема в питанні лікування метастазів.(2) Ряд схем хіміотерапії чи комбінованого променево-медикаментозного лікування виявилися в станівилікувати окремі метастази, що істотно змінило до цього невтішну картину.(4) Крім того, загальне виживання хворих з метастатичним раком різних локалізацій значно продовжилось. Це відноситься і до пухлини з невідомим первинним вогнищем, бо частина з них виявляється чутливою до проведеного лікування.(12) Діагностичні можливості морфологів значно зросли. Все більше

застосовуються електронна мікроскопія і імуногістохімія з молекулярною генетикою, що робить діагноз пухлин більше точним і достовірним.(3) Все більше стає можливим в'яснити гістологічне походження (при невідомому первинному джерелі) метастатичної пухлини.(11) Все це дало можливість розрізнати значну кількість неопластичних синдромів, що допомагає лікарям краще розуміти біологію процесу і лікувати цих пацієнтів. Тому ряд питань стосовно лікування хворих з невідомою первинною пухлиною підлягає перегляду.(8,9) Хворий з раком невідомої первинної локалізації демонструє симптоми з боку метастазів і діагноз виставляється на основі біопсії тканини з метастазу. Ні анамнез, ні рентгенівське чи лабораторне дослідження не можуть визначити первинну пухлину. На основі світлової мікроскопії роблять висновок про наявність злоякісної пухлини і стараються визначити її приналежність до певної нозологічної одиниці прийнятої класифікації. Це дає можливість назначити більше чи менше виправдане лікування.(2) Серед великої кількості метастатичних раків з невідомою первинною локалізацією зустрічаються такі морфологічні діагнози:

1. слабо диференційована неоплазма;
2. добре диференційована або помірно диференційована аденокарцинома;
3. плоскоклітинна карцинома;
4. слабо диференційована карцинома і слабо диференційована аденокарцинома.(9)

Розглянемо кожну з названих морфологічних різновидностей.

Слабо диференційована неоплазма з невідомої первинної локалізації.

Якщо морфолог впевнений щодо діагнозу «злоякісна пухлина» але не може віддиференціювати приналежність до певних тканевих груп неоплазми (зокрема «рак», лімфома, меланома, саркома), такий випадок позначається як слабо диференційована неоплазма з неясним джерелом походження.(12) Близько 5% усіх пацієнтів з пухлинами з невідомим первинним вогнищем відносяться до цієї групи. Їх кількість буде зменшуватися з розвитком спеціальних методів морфологічного дослідження. Найчастішою пухлиною, для якої можливе застосування ефективного лікування, є Негоджкінська лімфома.(10) В літературі вказується, що серед слабо диференційованих неоплазм при детальному обстеженні 35-65% виявилися власне лімфомами. Більшість з решти пухлин – це раки. Меланома і саркома разом складають 15%.(9) Визначення окремих підвидів слабо диференційованих неоплазм вимагає спеціальних знань і вмінь. До них належать забарвлення пухлини імунопероксидазою, електронна мікроскопія і генетичний аналіз. Найчастішою причиною неможливості діагностувати точно вид пухлини світловим мікроскопом є невідповідно забраний біоптат. Тонкоголкова аспірація тканини в цих випадках не підходить, бо гістологічна структура тканини при цьому порушується і можливості провести додаткові дослідження є дуже обмежені. Швидкий і переконливий діагноз можна поставити, отримавши більший біоптат.(13) При виконанні повторної біопсії онколог повинен співпрацювати з патологом, який може вимагати особливої тактики щодо тканини. Ряд пухлин залишаються нерозпізнаними при застосуванні світлової мікроскопії, навіть коли біоптат взятий за усіма правилами. В таких випадках показані додаткові спеціальні методи. Для цього найкраще надається імунопероксидазне забарвлення препарату.(11) Вони можуть включати ензими (простатичну кислоту фосфатазу, нейрон-специфічну енолазу), нормальні тканеві компоненти (кератин, десмін, віметин, нейрофіламенти, загальний лімфоцитарний антиген), гормони і їх рецептори, РЕА, АФП, ХГЛ і інші субстанції.(2) В лабораторній діагностиці появляються все нові антитіла, що

перетворює дану область знань на динамічну дослідну ділянку, самостійно імуногістологічне дослідження не може дати кінцевої відповіді про природу пухлини. Отримані дані треба співставляти зі світловою мікроскопічною картиною і клінікою, включаючи клінічний досвід і мислення лікаря.(4)

Аденокарцинома невідомого походження

Добре диференційована або помірно диференційована аденокарцинома є найчастішим морфологічним діагнозом, отриманим за допомогою світлового мікроскопу у випадку дослідження пухлин з невідомою первинною локалізацією. Такі випадки зустрічаються майже в 60% пухлин, що обговорюються. В типових випадках – це старші люди з множинними метастазами. Клінічні прояви визначаються локалізацією метастазів, найчастіше це печінка, легені, кістки. Первинне вогнище вдається встановити прижиттєво тільки у 15-20%. В 70-80% випадках первинне вогнище знаходять тільки підчас аутопсії. Найчастіше ідентифікують пухлини легень, і підшлункової залози.(24) Частими є і інші органи травного тракту (шлунок, кишки, печінка). Хоч аденокарцинома зустрічається і в багатьох інших органах, скриті пухлини в них є випадкові. Аденокарциноми грудних залоз, простати, яєчників в цій групі хворих зустрічаються рідко.(4,5) Група хворих з метастатичними аденокарциномами неясного первинного походження характеризуються швидкою прогресією, поганим прогнозом і коротким періодом виживання. Багато з цих пацієнтів на момент діагнозу мають множинні метастази і незадовільний загальний стан. Але трапляються винятки: пацієнти із неочікувано добрим прогнозом, яких треба знаходити і окремо обговорювати. Диференціювати вказану групу на основі даних світлової мікроскопії неможливо. На допомогу стають такі методи як забарвлення на PSA (рак простати), імунопероксидазні тести на естрогенні рецептори (рак грудної залози), рецептори (рак грудної залози), визначення нейроендокринного статусу (хромогранін) може вказувати на можливість нейроендокринних пухлин.(12)

Діагноз слабо диференційованих аденокарцином має розглядатися окремо, бо деякі пацієнти цієї групи добре реагують на системну терапію. (9)

Не рекомендується надто настирливий пошук первинного пухлинного вузла, бо його рідко коли знаходять. Тому клінічний розгляд скеровується на підозрілі симптоми, що можуть виявити розповсюдження метастатичного процесу. Хворі підлягають обстеженню за прийнятими схемами, що в основному не відрізняються від стереотипу.(6) Серед вказаної групи пацієнтів доцільно окремо розглядати жінок з перитонеальним карциноматозом невідомого походження, жінок з аксілярними метастазами, чоловіків з метастазами в кістки. Щодо першої із згаданих груп хворих – з карциноматозом очеревини, то джерелом його звичайно є яєчник, але часом аналогічну картину створюють аденокарциноми травного тракту або грудної залози. Навіть підчас лапаротомії у деяких хворих з карциноматозом очеревини первинного вогнища не знаходять.(2) Для визначення таких ситуацій введено навіть спеціальні терміни: «multifocal extraovarian serous carcinoma» або «peritoneal papillary serous carcinoma». Описані випадки прекрасних результатів застосованої хіміотерапії (основаної на цисплатині) у таких хворих.(9) У багатьох з подібних хворих визначали підвищений рівень СА-125. Частина з цих пухлин може походити з епітелію очеревини, де також можуть знаходитися клітини, подібні до яєчникових. Що стосується другої групи жінок з метастатичним ураженням аксілярних вузлів, то найвірогіднішою первинною локалізацією є безумовно грудна залоза.(2,5) Чоловіки з такою клінічною ситуацією зустрічаються рідко. Необхідною діагностичною процедурою в такому випадку є біопсія лімфатичного вузла з наступним визначенням естрогенових і прогестрогенових рецепторів.

При підвищених рівнях вказаних рецепторів логічно думати про рак грудної залози і застосувати відповідне лікування, включаючи хірургічне. Є дані, що до 60% випадків мастектомії в таких ситуаціях дозволили виявити скриті пухлини грудної залози. Якщо крім аксиллярних лімфовузлів маємо ще інші віддаленні метастази, то слід трактувати такий випадок як метастатичний рак грудної залози і діяти згідно з прийнятим алгоритмом.(2,4)

Що стосується чоловіків із скелетними метастазами, то підвищений рівень PSA вказує на необхідність трактувати такі випадки, як метастатичний рак простати.(14)

Плоскоклітинний рак з невідомим первинним джерелом.

Такий діагноз зустрічаємо в 5% випадків усіх метастатичних уражень з невідомим первинним вогнищем. Існують певні синдроми, при яких лікування може бути перспективним.

Плоскоклітинний рак, що поражає шийні і підключичні вузли.

Відомо, що шийні лімфовузли є звичайним місцем метастазування багатьох пухлин. Переважно пацієнти – це чоловіки середнього і старшого віку з наявністю шкідливих звичок в анамнезі (алкоголь, куріння). Першим, що необхідно взяти до уваги, особливо при ураженні верхніх шийних лімфовузлів, це можливість пухлин голови і шиї. Необхідно детально обстежити ротову порожнину, глотку, гортань, верхню частину стравоходу.(7) Бажана пряма ендоскопія з біопсією підозрілої ділянки. Якщо ураженні лімфовузли шиї знаходяться в її нижній частині, то логічніше думати про первинний рак легень, і тому необхідне бронхоскопічне дослідження. Якщо первинне джерело не знайдено, то лікування треба зосередити на патологічних проявах на шиї: радикальна лімфодисекція шиї, променева терапія. Спостереження показують досить високий (до 40%) позитивний ефект лікування. При низькому розташуванні пухлин шиї результати лікування є гіршими, бо звичайно їх джерелом є рак легені, що є прогностично гіршою локалізацією, ніж голова і шия. Тому на позитивний результат тут не можна розраховувати більше, ніж 15%. Роль хіміотерапії є неоднозначною і недостатньо доказаною.(6,7,9)

Плоскоклітинний метастатичний рак в пахвинних лімфатичних вузлах.

Більшість хворих з метастазами плоскоклітинного раку мають явний рак генітальної або аноректальної ділянки.(2) Тому, у випадку виявлення метастатичних пахвинних вузлів, необхідне детальне дослідження жіночих статевих органів; у чоловіків – пальцеве дослідження прямої кишки і аноскопія. При виявленні патологічних змін необхідна біопсія і морфологічне дослідження. У випадках, коли первинного вогнища виявити не вдалося, активна тактика щодо лімфатичних вузлів (хірургічна і променева) може дати тривалу ремісію хвороби.

Плоскоклітинні метастази рака зустрічаються і в інших місцях, зазвичай це метастази скритого раку легені. В такому випадку необхідне прискіпливе обстеження органів грудної порожнини згідно з існуючими алгоритмами і тільки при відсутності патології в легенях допустимо трактувати випадок як метастатичний рак без первинної локалізації.(6) Це ж може відноситися до раку грудної залози, який може давати метастази не в пахвові (що звичайно), а у віддалені пахвинні лімфатичні вузли.

Дуже часто морфологічний діагноз метастатичного раку базується на мінімальних даних, тому у випадку відсутності первинного вогнища необхідна додаткова патоморфологічна оцінка матеріалу із застосуванням імуноморфологічних методик з імунопероксидазою або електронної мікроскопії.(11) Якщо і в цьому випадку не вдається наблизитися до в'яснення можливого джерела пухлини, поступають як при терапії слабо диференційованого раку, про що мова була вище.

Хворі з низько диференційованою карциномою або аденокарциномою з неясним первинним вогнищем складають особливу підгрупу з потребою окремого терапевтичного підходу. Вони охоплюють 30% усіх хворих з карциномою неясного походження, біля 20% мають слабо диференційовану аденокарциному. Хіміотерапевтичні програми в минулому часто включали цих хворих поряд з більше розповсюдженим високо диференційованим раком невідомого походження. Усі ці пацієнти в загальному вважалися подібними і вони проявляли слабу чутливість до хіміотерапії і мали короткий період виживання. Ці хіміотерапевтичні протоколи включали медикаменти, які правдоподібно могли бути корисними для паліативної терапії раків травного тракту і грудної залози. Деякі пацієнти з низько диференційованими раками мають нечутливі до хіміотерапії раки, а деяких можна лікувати комбінованою хіміотерапією, що базується на цисплатині. Тому, клінічне і патологічне трактування пухлини стає вузловим для хворих з низько диференційованою карциномою.(4) Клінічна характеристика цієї неоднорідної групи хворих суттєво, відрізняється від такої у пацієнтів з добре диференційованими аденокарциномами. Середній вік у них молодший, хоч вікові межі в обох групах є доволі широкими. Пацієнти з низько диференційованими карциномами вказують здебільшого на швидке наростання симптомів (протягом місяця!) і у них можна об'єктивно виявити швидкий ріст пухлини. Локалізація метастазів у хворих цієї групи є різною, переважно це лімфатичні вузли, середостіння, заочеревинний простір, які спостерігаються частіше, ніж у хворих з високо диференційованою аденокарциномою.(9)

Морфологічний аспект

Світловий мікроскоп не може відповісти на питання про чутливість пухлини до хіміотерапії. Тому необхідні додаткові дослідження з застосуванням імунопероксидазного методу, електронної мікроскопії і генетичного аналізу. Таке дослідження може виділити із групи хворих низько диференційованої карциномою такі діагнози як метастази меланому, лімфоми, рак простати, рак жовтушного мішка.(11)

Діагностичний алгоритм у хворих з недиференційованими метастазами раку невідомого походження є подібним, як у пацієнтів з диференційованими: підкреслюємо важливість анамнезу, загальноклінічного фізикального дослідження – пальпації, перкусії, аускультатії, загальноживаних лабораторних досліджень, рентген-дослідження грудної клітки. Комп'ютерна томографія грудної і черевної порожнини є також необхідною у всіх згаданих пацієнтів. Необхідно дослідити і ряд доступних маркерів (АФП, ХГЛ та інші). Треба пам'ятати, що рівень КЕА, СА-125, СА 19-9 і СА 15-3 не дають відповіді про чутливість метастазів до хіміотерапії.(12)

Нейроендокринні карциноми з невідомим первинним вогнищем

Електронна мікроскопія низько диференційованих раків може в 10% випадків виявити в протиплазмі клітин нейросекреторні гранули. Такі утвори прийнято називати низько диференційованими пухлинами або примітивними нейроектодермальними. В літературі повідомляється, що в більшості випадків йдеться про високо злоякісні пухлини з множинними метастазами.(10) Найчастіше поражаються лімфатичні вузли, заочеревинний простір і середостіння. Далі дослідження хворих цієї групи (включаючи дані аутопсії) показує, що серед вказаних пацієнтів виявляють таких з карциноїдними пухлинами з низькою диференціацією росту, хворих з дрібноклітинним раком легені, з екстрагонадним зародковоклітинним раком, пухлинами голови і шиї, слинних залоз, стравоходу, сечового міхура. В рідких випадках зустрічаються пацієнти з метастатичними типовими карциноїдними пухлинами з невідомого первинного вогнища. Звичайно це множинні

метастази в печінку зі скритого первинного вогнища в тонкій або прямій кишці. У таких хворих можна знайти додаткові метастази в кістки чи легені. Часто первинна пухлина не проявляється до кінця життя чи періоду спостереження. В окремих рідких випадках у хворих виявляють типовий карциноїдний метастаз з невідомого первинного вогнища. Найчастіше це множинні метастази в печінку зі скритим первинним кишковим тумором, звичайно локалізованим в прямій або тонкій кишці. Ці хворі повинні бути трактовані аналогічно з тими, у кого первинне вогнище відоме. У випадках, коли наявне солітарне ураження лімфатичного вузла, кістки, печінки, легені чи іншого органу, показане агресивне локальне лікування (резекція або радіаційна терапія), що виправдається можливим тривалим продовженням життя. Коли гістологічно пухлина слабо диференційована, більше доцільно застосувати хіміотерапію, основу на цистплатині. Більшість цих пацієнтів з типовими карциноїдами (добре диференційованими) мають безсимптомні пухлини і рецидиви через декілька років. Первинна пухлина у багатьох пацієнтів так ніколи і не проявляється. Все ж бронхи і травний тракт найчастіше є місцем знаходження первинного карциноїда.

Зародкові пухлини з метастазами різної гістологічної будови

Часом у хворих зародково-клітинними пухлинами, особливо розташованими екстрагонадно, виявляють метастази, що складаються виключно з соматичних пухлинних клітин. Це можуть бути тканини з нейроендокринною частиною чи саркоматозною диференціацією. Таких хворих треба трактувати як пацієнтів з нейроендокринними пухлинами чи саркомами. Такий діагноз поставити важко. Підозра може спиратися на підвищений рівень АФП і ХГЛ. При цьому можлива наявність метастазів в середостінні, ретроперитоніальному просторі або яечку. Хромосомний аналіз може показати специфічні зміни в 12-й хромосомі. Такі пацієнти мають гірший прогноз, ніж інші з типовими зародковоклітинними пухлинами, тому що соматичноклітинні метастази є звичайно стійки до медикаментозного лікування.

Оцінюючи практичне значення вивчення проблеми метастатичного рака з невідомого первинного вогнища, усвідомлюємо, що найважливішим завданням є вибрати серед цієї гетерогенної групи пацієнтів тих, які мають перспективу успішного медикаментозного лікування. Такі хворі можуть бути виявлені на основі клінічних і морфологічних даних. Тільки терапевтичні спроби можуть дати достовірну відповідь в кожному конкретному випадку. Нажаль залишається велика група хворих, у яких хіміотерапія залишається безперспективною. Покращення ситуації зв'язано з успіхами в лікуванні недрібноклітинного раку легені, раку підшлункової залози і інших пухлин травного тракту, що на сьогодні не мають достатньо ефективної хіміотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ред.: И.Б.Щепотин, Г.В.Бондарь, «Алгоритмы современной онкологии» В.Л.Ганул. Київ. 204с.
2. Б.Т.Білінський, Ю.М.Стернюк, «Онкологія». Київ «Здоров'я». 2004. 527с. Я.В.Шпарик
3. Б.Т.Білінський, Я.В.Шпарик «Сучасні проблеми медикаментозної терапії раку грудної залози». Львів. Галицька видавнича спілка. 2001. 156с.
4. Б.Т.Білінський «Медичні помилки в онкології». Львів. 2013. «Афіша» 327с.
5. С.М. Слинчак, А.И.Миляновский, «Онкология». И.А.Клименко Київ. Вища школа. 1989. 397с.

6. Ред.: Г.П.Олійниченка, О.В.Войтка «Стандарти діагностики та лікування Хворих на злоякісні новоутворення основних локалізацій». Київ. 2003. 72с.
7. Мін.ОЗУ 17.09.2007 «Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих».
8. Я.В.Шпарик «Метастази пухлин невідомого походження». Народне здоров'я. Львів. Червень 1992. с.2
9. F.A.Greco, J.H.Hainsworth Cancer of unknown primary site. В кн. V.T.Devita, S.Hellman, S.A.Rosenberg, Ed. Philadelphia. 1993. p. 2072-2091.
10. Horning S.J., Carrier E.K., Lymphomas presenting as histologically Rouse R.V. unclassified neoplasms. Characteristics and response to treatment. J.Clin. Oncol. 1980, 7. 1281-1287.
11. Battifora H., Trowbridge I.S. A monoclonal antibody useful for the differential diagnosis between malignant lymphoma and nonhematopoietic neoplasms. Cancer. 1983. 51, 816-821
12. Schildi R.A., Kennedy P.S., Management of patients with metastatic Chen T.T. et al adenocarcinoma of unknown origin. A Southwest Oncology Group study: Cancer Treat Rep. 1983, 67, 77-79.
13. Nystrom J.S., Weiner J.M. et al. Metastatic and hystologic presentations in Unknown primary cancer. Semin. Oncol. 1977, 4,53-58.
14. Tell D.T., Khoury J.M., Taylor H.G. Atypical metastasis from prostate cancer. Clinical utility of the immunoperoxidase technigue for PSA. Jama 1985, 253, 3574-3575.

А.Л. ВАСИЛЬЧУК

ЕНІОАНАТОМІЯ СВІТЛОСЯЮЧОГО ОРАНЖЕВОГО ТОНКОМАТЕРІАЛЬНОГО ТІЛА ЛЮДИНИ

Вперше у світі даються основні анатомічні характеристики світлосяючого оранжевого тонкоматеріального тіла людини

Ключові слова: еніоанатомія; світлосяюче оранжеве тонкоматеріальне тіло; внутрішня частина; зовнішня частина; оболонка; основні характеристики; голографічна інтеграція.

Впервые в мире представлены основные эниоанатомические характеристики светлярко оранжевого тонкоматериального тела человека.

Ключевые слова: эниоанатомия; светлярко оранжевое тонкоматериальное тело; внутренняя часть; внешняя часть; оболочка; основные характеристики; голографическая интеграция.

For the first in the world, enioanatomic characteristics of the bright orange subtle body are introduced.

Key world: enioanatomy; bright orange subtle body; inner part; outer part; coatings; basic characteristics; holographic integration.

Продовження з випуску 27(93) – 32(98)

Світлосяюче оранжеве тонкоматеріальне тіло займає простір фізичного тіла, червоного, світлосяючого червоного і оранжевого тонкоматеріальних тіл та простір навколо оранжевого тонкоматеріального тіла (Мал.1). Його розміри більші, ніж розміри оранжевого тіла і воно побудоване і сформоване менш щільними світлосяючими інформаційно-енергетичними матеріями, ніж оранжеве, світлосяюче червоне і червоне тіла. Світлосяюче оранжеве тонкоматеріальне тіло анатомо-морфологічно подібне до фізичного, червоного, світлосяючого червоного і оранжевого тонкоматеріального тіла. Має внутрішню та зовнішню частини. У структурі його зовнішньої частини не представлено фізичне тіло ані будь-які його анатомічні структури, а у внутрішній частині фізичне тіло представлено 7 разів на усіх структурно-функціональних рівнях, що потрібно мати на увазі при вихованні, навчанні, розвитку,