

# МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТУБУЛЯРНИХ ТА ТУБУЛО-ОСТРІВЦЕВИХ КОМПЛЕКСІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ПАНКРЕАТИЧНІЙ АДЕНОКАРЦИНОМІ

Коваленко І.С., Калмикова А.В.

Запорізький державний медичний університет

**Вступ.** Традиційно вважалось, що процес диференціювання йде лише в одному напрямку від недиференційованих клітин-попередників до високодиференційованих клітин з обмеженим спектром функцій. Не виключенням з цього твердження є й клітини підшлункової залози (ПЗ). Однак, дуктулоподібні структури в ПЗ можуть з'являтися не лише в ембріональному періоді, але й спостерігаються при деяких патологічних станах. При прогресуючому заміщенні паренхіми органу сполучною тканиною, коли в атрофічних ацинарних дольках більшість ензим-продукуючих ацинарних клітин ПЗ вже відсутня, з'являються стиснуті дуктулоподібні структури часто з гіперпластичним протоковим епітелієм, а також острівці чи дрібні групи інсулін-продукуючих клітин, оточені колагеновою стромою, які отримали назву тубулярних та тубуло-острівцевих комплексів [1]. Тубулярні комплекси з'являються в ПЗ людини як тимчасові або кінцеві утворення при гострому та хронічному панкреатиті (ХП), при кістозному фіброзі (муковісцидозі) ПЗ та при панкреатичній аденокарциномі (ПАК), що вказує на те, що вони є неспецифічним проявом уражень ПЗ різного генезу [ 2,3]. Згідно деяких літературних джерел, наявність таких комплексів, поряд з гіперпластичними змінами протокового епітелію по типу інтраепітеліальної неоплазії, найчастіше свідчить про високу вірогідність розвитку раку підшлункової залози [4,5].

**Мета роботи** – порівняльна патоморфологічна характеристика тубулярних та тубуло-острівцевих комплексів при хронічному панкреатиті і панкреатичній аденокарциномі.

**Матеріали і методи дослідження.** Комплексне гістологічне і гістохімічне дослідження проведено на післяопераційному матеріалі 15 пацієнтів віком 51- 68 років з ПАК, а також на матеріалі, який отримано при інтраопераційних панкреатобіопсіях у 20 хворих на ХП з тяжким фіброзом ПЗ віком 48-65 років. Шматочки тканини з голівки, тіла і хвоста ПЗ фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні і заливали в парафін. При мікроскопії мікропрепаратів, забарвлених

гематоксиліном та еозином, визначали основні патогістологічні зміни в ПЗ; в мікропрепаратах, забарвлених за Ван-Гизон і трихром-Масон, аналізували наявність, вираженість і гістотопографічні різновиди фіброзу ПЗ, а також визначали ознаки перебудови протокового та острівцевого апарату у хворих на ХП і ПАК.

**Результати і їх обговорення.** При мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів тканини ПЗ з ознаками тяжкого фіброзу при ХП та тканини ПЗ при ПАК виявляються схожі морфологічні ознаки перебудови ацинарно-тубулярних структур. При ХП ацинарні дольки, невеликі протоки та острівці не повністю заміщуються фіброзною тканиною, вони частково зберігаються в залозі і в різній мірі деформуються в оточенні колагенової строми. Схожа морфологічна картина може виявлятися також при високодиференційованій аденокарциномі ПЗ, в якій представлені переважно великі залозисті структури, що нагадують протоки і кріброзні структури, нерівномірно розташовані в склерозованій колагеновій стромі, а також спостерігаються поодинокі незмінні протоки і острівці залози. До того ж, в перитуморозних зонах ПАК часто виявляються ознаки ХП з наявністю тубулярних комплексів та інтраепітеліальної неоплазії в епітеліоцитах великих та дрібних проток.

Проведені дослідження гістологічних мікропрепаратів панкреобіоптатів, забарвлених гематоксиліном і еозином, за Ван Гизон і трихром-Масон, показали, що при тяжкому панкреатичному інтер-, інтралобулярному, перидуктальному фіброзі та субтотальному фіброзі/цирозі у хворих на ХП в ПЗ залишаються лише невеликі фокуси збереженої екзокринної та ендокринної функціональної тканини найчастіше з явищами атрофії. У поширених полях фіброзу визначаються лише дрібні панкреатичні дольки, представлені замурованою ацинарною або ацинарно-острівцевою тканиною, окремі групи острівцевих клітин, зони активної перебудови ацинарної тканини, а також сформовані тубулярні та тубуло-острівцеві комплекси на тлі дилатованих панкреатичних

проток та звужених чи облітерованих судин. Зони активної перебудови ацинарної тканини представлені дрібними дольками з дуже малим числом ензим-продукуючих ацинарних клітин і ацинусів, в яких розташовані розширені дрібні протоки, вистелені епітелієм з ознаками дисплазії та гіперплазії, а також скупчення ендокринних острівців і ендокринних клітин окремо або в суміжних з протоками зонах, які й отримали назву тубулярні (ТК) та тубуло-острівцеві комплекси (ТОК).

Відомо, що морфологічні зміни ацинарної тканини ПЗ з формуванням ТК і ТОК, які виявляються при тяжкому фіброзу у хворих на ХП, є результатом значних регресивних змін ацинарних клітин у відповідь на значне ушкодження нормальних панкреатичних структур [6,7]. Встановлено, що першими ознаками формування ТК є дилатація ацинарного отвору та сплюснення ацинарних клітин з наступною прогресивною втратою ними секреторних гранул [6]. Коли зимогенні гранули зникають остаточно, ацинус набуває вигляду циліндричної дуктулоподібної трубки з широким порожнистим просвітом, а супутнє грубе порушення упорядкованої архітекtonіки позаклітинного волокнисто-молекулярного матриксу, що визначається при тяжкому фіброзі ПЗ у хворих на ХП, виключає можливість регенерації типових панкреатичних ацинусів та сприяє втраті ацинарної тканини і формуванню афункціональних тубулярних комплексів [8].

Іноді тубулярні комплекси при тяжкому фіброзі ПЗ важко відрізнити від неопластичних дрібних проток при протоковій аденокарциномі ПЗ. Патоморфологічний аналіз біоптатів ПЗ хворих на ПАК показав, що на відміну від щільно розташованих, рівномірно сформованих, переважно дрібних скупчень однакових ТК в зонах активної перебудови ацинарної тканини при ХП, що зустрічаються при тяжкому фіброзі залози, основними мікроскопічними ознаками протокової аденокарциноми є значна кількість нерівномірних та переважно щільно розташованих великих чи дрібних скупчень дуктулоподібних структур. В цих зонах виявляються різні за розміром та будовою атипів тубулоподібні комплекси зі значно розширеним отвором, а іноді – без сформованого отвору, вистелені темними сплюсненими проліферуючими епітеліальними клітинами, або світлими циліндричними муцин-продукуючими епітеліальними клітинами найчастіше з поліморфними ядрами. В більшості ділянок панкреатичної пухлини

неопластичні дуктулоподібні структури розташовані хаотично поодинокі або групами близько одна до одної, оточені рясною десмопластичною стромою з великою кількістю фібробластів та значною дифузною чи вогнищевою імуноклітинною інфільтрацією. Атипів дуктулоподібні структури при ПАК, на відміну від рівних, чітких з округлим просвітом ТК при ХП, мають нерівні контури з виступами та ознаки «розірваної протоки» з частковою відсутністю епітелію протоки, заміщеного мезенхімальними клітинами, а також можуть містити в середині такої протоки некротичний детрит («luminal necrosis»). В протоках середнього та великого калібру визначаються папілярні та мікропапілярні зміни протокового епітелію з виразними ознаками клітинної атипії та, іноді, – з накопиченням слизу в цитоплазмі епітеліальних клітин. Епітеліоцити проток часто мають вигляд великих подовжених призматичних клітин з еозинофільною цитоплазмою та апікальним накопиченням слизу, мають подовжені овальні ядра з чіткими ядерцями та фігурами мітозів.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що перебудова ацинарної тканини при тяжкому фіброзі ПЗ проявляється формуванням не тільки ТК, а й ТОК. У хворих на ХП з тяжким або цирозоподібним фіброзом ПЗ при мікроскопічному дослідженні панкреобіоптатів в полях, практично позбавлених ацинарних клітин, виявляються так звані тубуло-острівцеві комплекси, оточені колагеновою стромою. Ці комплекси являють собою окремі «аденоматоїдні» структури, що представлені збереженими острівцями Лангергансу або скупченнями гіперплазованих ендокринних клітинних комплексів. Групи проліферуючих острівцевих ендокринних клітин можуть зустрічатись також в суміжних з ацинусами зонах з ознаками ацинарно-протокової метаплазії або поряд з дрібними дуктулоподібними ТК.

У деяких хворих на ХП з тяжким фіброзом ПЗ ТОК можуть нагадувати тубуло-острівцеві структури при протоковій аденокарциномі ПЗ. На відміну від ХП з фіброзом ПЗ в протоковій аденокарциномі визначались «аденоматоїдні» агрегати, що відрізнялись поєднанням великих ендокринних острівців з неопластичними ТК, побудованими атипівими протоковими клітинами.

В окремих полях зору виявлялись невеликі групи незмінних проток та занадто великі псевдо-гіперпластичні агрегати

ендокринних островців поруч з атипovими тубулярними структурами, що нагадували ендокринну неоплазію. Гігантські островці Лангергансу немов охоплювали дрібні неопластичні тубулярні структури, розташовані всередині атипovих тубуло-острівцевих комплексів. В інших ділянках групи ендокринних клітин були оточені атипovими тубулярними структурами та склерозованою стромою з рясною дифузною імуноклітинною інфільтрацією.

#### **Висновки**

1. ТК та ТОК при ХП за деякими характеристиками імітують неопластичні зміни при протоковій аденокарциномі ПЗ. Мікроскопічний порівняльний аналіз показав, що при протоковій аденокарциномі ПЗ виявляється значна кількість дуктулоподібних комплексів, у яких, на відмінність від ХП,

визначається атипovий епітелій з мітозами, а також темний сплющений та світлий циліндричний муцин-продукуючий епітелій з поліморфними ядрами. Пухлинні дуктулоподібні комплекси оточені рясною фібропластичною стромою з великою кількістю фібробластів (на відмінність від малоклітинного фіброзу при ХП).

2. В протоковій аденокарциномі ПЗ визначаються гігантські «аденоматоїдні» агрегати з великих і гігантських островців Лангерганса та атипovих протокових комплексів, оточені рясною десмопластичною стромою, в той час як в зонах фіброзу при ХП спостерігаються збережені островці Лангерганса поряд з ацинусами або поряд з дрібними дуктулоподібними тубулярними комплексами.

#### **Список літератури**

1. Hypothetical progression model of pancreatic cancer with origin in the centroacinar-acinar compartment / I. Esposito, C. Seiler, F. Bergmann, [et al.] // *Pancreas*. – 2007. – Vol. 35. – P. 212-217.
2. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development / B. Farrow, Y. Sugiyama, A. Chen, [et al.] // *Ann Surg*. – 2004. – Vol. 239(6). – P. 763-769.
3. Recapitulation of elements of embryonic development in adult mouse pancreatic regeneration / J.N. Jensen, E. Cameron, M.V. Garay, [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 728-741.
4. Miyazaki S. Acinar-to-Ductal Metaplasia Induced by Adenovirus-Mediated Pancreatic Expression of Isl1 / S. Miyazaki, F. Tashiro, J. Fujikura et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (10). – e47536.
5. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions / R.H. Hruban, N.V. Adsay, J. Albores-Saavedra, [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2001. – Vol. 25(5). – P. 579-586.
6. Pancreatic epithelial plasticity mediated by acinar cell transdifferentiation and generation of nestin-positive intermediates / A.L. Means, I.M. Meszoely, K. Suzuki [et al.] // *Development*. – 2005. – Vol. 132. – P. 3767-3776.
7. Differentiation of affinity-purified human pancreatic duct cells to beta-cells / S. Yatoh, R. Dodge, T. Akashi [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1802-1809.
8. Туманский В.А. Цирроз печени: пути прогрессии и возможности репаративной регенерации / В.А. Туманский, А.С. Тугушев, Ю.А. Шебеко // *Патология*. – 2009. – Т.6. – №3. – С.17-25.