

**И.С.Коваленко**

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье

**Ключевые слова:** фиброз поджелудочной железы, система протоков поджелудочной железы, хронический панкреатит.

Надійшла: 25.08.2013

Прийнята: 23.09.2013

УДК: 616.37-006.327-06:616.37-002-036.1]-091.8

## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕСТРОЙКИ ПРОТОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

*Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Морфогенез и ранняя диагностика онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, фиброза печени и поджелудочной железы» (номер государственной регистрации 0111U005859).*

**Реферат.** Цель – патоморфологическая характеристика структурной перестройки протокового аппарата поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом с учетом особенностей протоковой гипертензии, пролиферативных и апоптотических процессов в эпителии протоков. Было проведено комплексное патоморфологическое исследование биопсии поджелудочной железы 16 пациентов с тяжелым фиброзом поджелудочной железы при хроническом панкреатите. 10 пациентов имели признаки дилатации протока поджелудочной железы, подтвержденные ультразвуковой диагностикой, в то время как у остальных больных протоковая гипертензия не сопровождалась расширением протока. Иммуногистохимические маркеры Ki-67 и каспазы-3 были использованы для выявления пролиферативных и апоптотических процессов, соответственно. Главные морфологические изменения состояли в: концентрическом перидуктальном фиброзе и местном стенозе, диспластических изменениях эпителия протоков с низким уровнем пролиферативной активности и экспрессии каспазы-3 (у больных с расширением протоков поджелудочной железы); кистозном расширении мелких и средних внутривидольковых протоков с низким уровнем экспрессии Ki-67 и каспазы-3 (у больных с протоковой гипертензией, но без расширения протока поджелудочной железы); интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы (PanIN) сопровождается чрезмерной ядерной экспрессией Ki-67 и низким цитоплазматическим уровнем caspase-3. Структурная реконструкция системы протоков поджелудочной железы при хроническом панкреатите не сопровождалась повышением уровней экспрессии Ki-67 или каспазы-3, за исключением панкреатической интраэпителиальной неоплазии.

**Morphologia.** – 2013. – Т. VII, № 3. – С. 54-59.

© И.С.Коваленко, 2013

✉ inna.zp.83@mail.ru

**Kovalenko I.S. Pathomorphological characteristics of the restructuring of pancreatic ductal system in chronic pancreatitis.**

**ABSTRACT. Background.** Processes that could precede the development of pancreatic ductal adenocarcinoma are not well understood. **Objective.** Pathomorphological characteristics of the structural remodeling of the ductal apparatus of pancreas in patients with chronic pancreatitis, considering features of the ductal hypertension, proliferative and apoptotic activity of ductal epithelium. **Methods.** Complex pathomorphological study of pancreatic biopsies of 16 patients with severe pancreatic fibrosis at a chronic pancreatitis was performed. 10 patients had signs of pancreatic duct dilation, confirmed by ultrasound diagnostic, while in other patients ductal hypertension was not accompanied with the duct dilation. Immunohistochemical markers Ki-67 and Caspase-3 were used to detect proliferative and apoptotic activity, respectively. **Results.** Main morphological changes were manifested as: the concentric periductal fibrosis and local stenosis, the dysplastic changes of ductal epithelium with low level of proliferative activity and caspase -3 expression (in patients with pancreatic duct dilation); the cystic dilation of small and medium-sized intralobular ducts with low levels of Ki-67 and caspase-3 expression (in patients with ductal hypertension, but without pancreatic duct dilation); pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) is accompanied with the excessive nuclear Ki-67 expression and the low cytoplasmic caspase-3 levels. **Conclusion.** Structural remodeling of the pancreatic ductal system during chronic pancreatitis were not associated with rising of Ki-67 or Caspase-3 expression levels, unless in case of pancreatic intraepithelial neoplasia.

**Key words:** pancreatic fibrosis, pancreatic ductal system, chronic pancreatitis.

### Citation:

Kovalenko IS. [Pathomorphological characteristics of the restructuring of pancreatic ductal system in chronic pancreatitis]. *Morphologia*. 2013; 7(3):54-9. Russian.

## Введение

Характерной патоморфологической особенностью хронического панкреатита (ХП) является прогрессирующее поражение ацинарной ткани и протоковой системы поджелудочной железы (ПЖ) с метапластическими и гиперпластическими изменениями эпителия крупных протоков [1]. При хроническом алкогольном панкреатите с обструкцией конкрементами главного панкреатического протока наблюдается кистозная трансформация протоков с атрофией их эпителия и формированием протеиновых пробок [1].

Пока не дифференцированы структурные изменения в протоках ПЖ при клинически выделяемой протоковой гипертензии с расширением и без расширения протоков. Наименее изучены при хроническом панкреатите остаются гиперпластические изменения эпителия крупных протоков по типу панкреатической внутриэпителиальной неоплазии (PanIN 1 A/B, 2 и 3), которые также обнаруживаются при аутопсиях в ПЖ нормальной гистоархитектоники как возрастные изменения, а также могут предшествовать развитию панкреатической протоковой аденокарциномы [2].

**Цель исследования:** патоморфологическая характеристика структурной перестройки протокового аппарата поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом с учетом особенностей протоковой гипертензии, а также пролиферативной и апоптотической активности протокового эпителия.

## Материалы и методы

Комплексное гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование было проведено на материале ПЖ, полученном при интраоперационных инцизионных панкреатобиопсиях у 16 пациентов в возрасте от 48 до 70 лет, больных хроническим панкреатитом с тяжелым фиброзом ПЖ и симптомами протоковой гипертензии. У 10 больных при ультразвуковом исследовании ПЖ зарегистрированы признаки протоковой дилатации, у 6 больных протоковая гипертензия не сопровождалась расширением протоков ПЖ. Кусочки ткани из головки, тела и хвоста ПЖ фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. При микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли основные патогистологические изменения в ПЖ, в микропрепаратах, окрашенных по Ван-Гизон и Массон-триколор анализировали выраженность и гистотопографические разновидности фиброза ПЖ. В парафиновых срезах ПЖ непрямым иммунопероксидазным методом определяли пролиферативную активность клеток (мкломональными антителами *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1*, («DAKO» – Дания)) и уровень апоптоза клеток ПЖ (мкломональными антителами *Mo a-Hu Caspase 3 Ab-3, Clone 3CSP03* («Thermo Fisher

Scientific Inc.» – США)) и использованием системы визуализации DAKO En Vision+ с диаминобензидином.

Оценку результатов иммуногистохимического исследования путем подсчета в каждом случае процента положительно окрашенных клеток в 5 полях зрения микроскопа Axioplan 2 («Carl Zeiss» - Германия) при увеличении  $\times 200$  (анализировали по 200 клеток). Пролиферативную активность клеток ПЖ определяли по ядерной экспрессии Ki-67 в баллах: 0 баллов = 0-5% клеток с иммунопозитивными ядрами, 1 балл = 6-25%, 2 балла = 26-50 %, 3 балла = 51-75%, 4 балла = 76-100% клеток с иммунопозитивными ядрами. Уровень ядерной экспрессии 0 и 1 балл – оценивали как низкий, 2 и 3 балла – как умеренный и 4 балла - как высокий уровень экспрессии. Уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 расценивали как слабый при наличии 0-33% иммунопозитивных клеток, как умеренный - при наличии 34-66% иммунопозитивных клеток и как выраженный - при наличии 67-100% иммунопозитивных клеток ПЖ.

## Результаты и их обсуждение

По клиническим данным для ХП с протоковой гипертензией и протоковой дилатацией характерны ярко выраженный болевой синдром, обусловленный протоковой гипертензией, а также значительное (более чем на 5мм) увеличение диаметра главного панкреатического протока, содержащего конкременты, при ультразвуковом исследовании ПЖ [3].

При микроскопическом исследовании панкреатобиоптатов у таких больных ХП патогистологические изменения протокового аппарата ПЖ заключались в кистозном расширении главного панкреатического протока и его ветвей с наличием в их просветах белковых пробок, наличием в расширенных протоках очагов плоскоклеточной метаплазии и папиллярной внутриэпителиальной гиперплазии протокового эпителия по типу так называемой панкреатической внутриэпителиальной неоплазии (PanIN), в концентрическом перидуктальном фиброзе вокруг крупных протоков с фокальным их стенозом и очагами дисплазии протокового эпителия, а также комбинацией таких изменений.

При ХП с протоковой гипертензией и протоковой дилатацией вокруг расширенного главного панкреатического протока и его ветвей выявляется слабо выраженный перидуктальный фиброз, обнаруживается обструкция конкрементами протоков с их фокальным кистозным расширением, очаги плоскоклеточной метаплазии и папиллярной гиперплазии протокового эпителия (PanIN). При прогрессировании фиброза на поздних стадиях ХП вокруг главного панкреатического протока обнаруживается значительный циркулярный фиброз, развитие которого может стимулировать нарастающая протоковая гипер-

тензия, приводящая к более значительной дилатации просвета главного панкреатического протока [2].

В панкреатических внутридольковых протоках мелкого и среднего калибра у таких больных ХП наиболее часто регистрировалась кистозная трансформация протоков. Такие протоки в ацинарных дольках обычно окружены интенсивным концентрическим фиброзом, который по мнению К. Suda [1] приводит к формированию участков неравномерного сужения и расширения протоков, а также к образованию «ретенционных» кист, нередко содержащих белковые пробки и мелкие конкременты [2]. Локальное кистозное расширение протоков способствует уплощению в этих участках протокового эпителия, а впоследствии – его атрофии [1]. Некоторые мелкие кистозно расширенные протоки выстланы неизменным протоковым эпителием.

При иммуногистохимическом анализе биоптатов ПЖ больных ХП с кистозной трансформацией протоков была установлена неравномерность экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 протоковым эпителием. Одиночные протоковые клетки с ядерной экспрессией Ki-67 чередовались с иммунонегативными по данному антигену эпителиальными клетками и с группами иммунопозитивных протоковых эпителиальных клеток. В кистозно расширенных протоках определялся низкий уровень экспрессии Ki-67 в ядрах протоковых эпителиоцитов, который составлял 0–1 балл (определялось 0–25% клеток с Ki-67 иммунопозитивными ядрами). Средний уровень экспрессии Ki-67 составил  $0,3 \pm 0,48$  балла. При параллельном иммуногистохимическом исследовании уровня апоптоза в протоковом эпителии было установлено, что в кистозно-расширенных протоках экспрессия маркера апоптоза каспазы-3 определялась в цитоплазме единичных эпителиоцитов, слабый уровень цитоплазматической экспрессии этого фермента составлял  $1,56 \pm 0,89\%$ .

В ранее проведенных нами исследованиях [3] было установлено, что ХП с протоковой гипертензией без протоковой дилатации клинически протекает с выраженным болевым синдромом, но при ультразвуковом исследовании ПЖ расширения главного панкреатического протока не отмечается (его диаметр составляет 3–5 мм). При микроскопическом исследовании ПЖ данной группы больных выявлено, что отсутствие выраженного расширения главного панкреатического протока объясняется значительным и пространственным муфтоподобным перидуктальным фиброзом, формирующим жесткий соединительно-тканый футляр, который с одной стороны препятствует расширению протока (иногда даже формирует локусы протокового стеноза), а с другой стороны – является причиной выраженной протоковой гипертензии [3]. При микроско-

пии в зонах муфтоподобного фиброза наблюдались очаги гипертрофии протокового эпителия, его гиперплазии и метаплазии, чередующиеся с очагами атрофии протокового эпителия, обусловленной перидуктальным фиброзом. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 наблюдалась в ядрах единичных эпителиоцитов в зонах гипертрофии и гиперплазии протокового эпителия и отсутствовала в зонах атрофии эпителия. Уровень ядерной экспрессии Ki-67 не превышал 1 балла (определялось менее 25% протоковых эпителиоцитов с иммунопозитивными ядрами), а средний уровень экспрессии Ki-67 протоковым эпителием составил  $0,38 \pm 0,52$  балла. При параллельном исследовании уровня апоптоза протоковых клеток в зонах гиперплазии и атрофии эпителия главного панкреатического протока определялся слабый уровень цитоплазматической экспрессии фермента апоптотической дегградации каспазы-3, который составил  $3,58 \pm 2,06\%$ .

При значительном фиброзе ПЖ и атрофии ее ацинарной ткани у 8 из 16 пациентов в мелких панкреатических протоках и в новообразованных тубулярных комплексах определялись диспластические изменения протокового эпителия, которые заключались в удлинении эпителиоцитов с формированием высоких, цилиндрических, муцин-содержащих клеток с овальными или округлыми базально-расположенными ядрами, что соответствовало панкреатической внутриэпителиальной неоплазии стадии PanIN-1A. В других участках ПЖ обнаруживались более крупные протоки с микропапиллярной архитектурой муцин-содержащего цилиндрического протокового эпителия без признаков структурного атипизма. Такие изменения соответствовали панкреатической внутриэпителиальной неоплазии стадии PanIN-1B. Некоторые исследователи считают, что такого типа морфологические изменения не являются неопластическими и вполне допустимы при ХП [4].

В панкреатобиоптатах 2-х пациентов с циррозом ПЖ в крупных панкреатических протоках выявлялись внутрипротоковые микропапиллярные разрастания эпителиоцитов с увеличенными гиперхромными ядрами, расположенными в клетках на разной высоте от базальной мембраны, что создавало феномен нарушения стратификации и псевдомногорядности эпителия. В ядрах некоторых единичных эпителиальных клеток наблюдались нормальные митозы. Изменения протокового эпителия такого типа классифицируются как панкреатическая внутриэпителиальная неоплазия стадии PanIN-2 [5].

При иммуногистохимическом анализе пролиферативной активности эпителия в локусах панкреатической внутриэпителиальной неоплазии стадии PanIN-1a и PanIN-1B средний уровень ядерной экспрессии маркера клеточной проли-

ферации Ki-67 составил  $0,75 \pm 0,46$  балла (определялось менее 25% клеток с иммунопозитивными ядрами). В локусах панкреатической внутриэпителиальной неоплазии стадии PanIN-2 уровень пролиферативной активности эпителия достигал 2-х баллов (определялось более 26% протоковых клеток с Ki-67 иммунопозитивными ядрами), что расценивалось как умеренный уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации. При параллельном иммуногистохимическом исследовании уровня апоптоза протокового эпителия в локусах панкреатической внутриэпителиальной неоплазии стадии PanIN-1 и PanIN-2 установлено, что экспрессия маркера апоптоза каспазы-3 определялась в цитоплазме единичных эпителиоцитов, т.е. выявлялся минимальный уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3, составивший  $1,33 \pm 1,75\%$ .

Изменения протокового эпителия при ХП по типу PanIN в настоящее время связывают с укорочением теломер [6] и мутацией гена K-ras, которая практически не встречается в нормальном протоковом эпителии, но обнаруживается у пациентов с ХП [9]. Мутация протоонкогена K-ras является ранним событием и может быть обнаружена на начальных стадиях PanIN. Частота мутаций K-ras прогрессирует по мере нарастания клеточной атипии при PanIN и при панкреатической протоковой аденокарциноме она обнаруживается почти у 100% пациентов [8]. В дополнение к генным мутациям K-ras, при PanIN часто наблюдается альтерация генов-супрессоров онкогеназа (INK4A (9p21), TP53 (17p13), и DPC4/SMAD4 и др.), а также гена p53, что ведет к угнетению апоптоза и является сигналом перехода доброкачественного процесса в злокачественную протоковую карциному [2].

При ХП с панкреатическим фиброзом некоторые исследователи также выявили определенные изменения ацинарной ткани ПЖ, которые сопровождают панкреатические внутриэпителиальные неоплазии. Установлено, что у некоторых пациентов PanIN ассоциируется с атрофией ацинарной ткани ПЖ, колеблющейся от незначительной дилатации ацинарного просвета и потери зернистости в ацинарных клетках до значительной атрофии ацинарной ткани с наличием групп островковых клеток, окруженных фиброзной тканью [9]. У исследованных нами пациентов с протоковыми изменениями по типу PanIN также определялась значительная атрофия ацинарной ткани, преимущественно ее центральнобульбарных отделов. Такие морфологические изменения связаны с локальной обструкцией мелких панкреатических протоков в локусах PanIN и распространением атрофии ацинарных клеток от

центра к периферии долек с одновременным развитием в них заместительного фиброза.

#### **Выводы**

1. При ХП с протоковой гипертензией и протоковой дилатацией вокруг расширенного главного панкреатического протока и его ветвей выявляется слабо выраженный перидуктальный фиброз, обнаруживается обструкция конкрементами протоков с их фокальным кистозным расширением, очаги плоскоклеточной метаплазии и папиллярной гиперплазии протокового эпителия (PanIN). В мелких и средних внутريدольковых протоках, окруженных перидуктальным фиброзом, отмечается фокальная кистозная трансформация, а также уплощение и атрофия протокового эпителия, в котором определяется низкий уровень ядерной экспрессии Ki-67 ( $0,3 \pm 0,48$  балла) и слабый уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 ( $1,56 \pm 0,89\%$ ).

2. При ХП с протоковой гипертензией без выраженной протоковой дилатации в ПЖ обнаруживается значительный муфтоподобный перидуктальный фиброз вокруг главного панкреатического протока, а также фокальный стеноз крупных протоков ПЖ с очагами гипертрофии протокового эпителия, его гиперплазии и метаплазии (PanIN), чередующиеся с очагами атрофии протокового эпителия. В протоковом эпителии определяется низкий уровень ядерной экспрессии Ki-67 ( $0,38 \pm 0,52$  балла) и слабый уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 ( $3,58 \pm 2,06\%$ ).

3. Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (PanIN) при хроническом панкреатите проявляется наличием цилиндрических муцинодерживающих клеток, формирующих папиллярные и микропапиллярные структуры без признаков структурного атипизма, с нарушенной стратификацией и псевдомногорядностью эпителия и наличием в нём митозов. При этом в ядрах эпителиоцитов увеличивается уровень экспрессии Ki-67 (более 26% Ki-67 иммунопозитивных клеток), свидетельствующий о локально повышенной пролиферативной активности протокового эпителия, а также определяется минимальный уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 ( $1,33 \pm 1,75\%$ ).

**Перспективой дальнейших исследований** патоморфологических изменений протоковой системы поджелудочной железы при хроническом панкреатите является выяснение возможностей трансформации панкреатической внутриэпителиальной неоплазии в протоковую аденокарциному, а также разработка патоморфологических параметров онкотрансформации протокового эпителия в рак поджелудочной железы.

## Литературные источники References

1. Suda K. Pancreas – Pathological Practice and Research / K. Suda // Karger, Tokyo. – 2007. – 318 p.

Suda K, editor. Pancreas – pathological practice and research. Tokyo: Karger; 2007. 318 p.

2. The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine, and surgery, second edition. / H. Beger, A. Warshaw, M. Buchler [et al.] // Blackwell Publishing Limited. – 2008. – 1006 p.

Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Kozarek RA, Lerch MM, Neoptolemos JP, Shiratori K, Whitcomb DC, Rau BM. The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. 2nd ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing Limited; 2008. 1006 p. DOI: 10.1002/9781444300123.

3. Хирургическое лечение хронического панкреатита с протоковой гипертензией без протоковой дилатации / А.В. Клименко, В.Н. Клименко, А.А. Стешенко, В.А. Туманский, И.С. Коваленко // Украинский журнал хірургії. – 2013. – №1(20). – С.22-27.

Klivenko AV, Klivenko VN, Steshenko AA, Tumansky VA, Kovalenko IS. [Surgical treatment of chronic pancreatitis with ductal hypertension without ductal dilatation]. Ukrainian journal of surgery. 2013; (1): 22-7. Russian.

4. 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.

Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Klöppel G, Longnecker DS, Lüttges J, Offerhaus GJ. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol. 2001 May;25(5):579-86. Cited in: PubMed; PMID: 11342768.

5. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia / S. Detlefsen, B. Sipos, B. Feyerabend, [et al.] // Virchows Arch. – 2005. – Vol. 447(5). – P. 800–805.

Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, Klöppel G. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia. Virchows Arch. 2005 Nov;447(5):800-5. Epub

2005 Jul 14. DOI:10.1007/s00428-005-0032-1 Cited in: PubMed; PMID: 16021508.

6. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. / N.T. van Heek, A.K. Meeker, S.E. Kern [et al.] // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol. 161. – P.1541–1547.

van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, Yeo CJ, Lillemoe KD, Cameron JL, Offerhaus GJ, Hicks JL, Wilentz RE, Goggins MG, De Marzo AM, Hruban RH, Maitra A. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. Am J Pathol. 2002 Nov;161(5):1541-7. Cited in: PubMed; PMID: 12414502; PMCID: PMC1850788.

7. Duct changes and K-ras mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution / J. Lüttges, A. Reinecke-Lüthge, B. Mollmann [et al.] // Virchows Arch. – 1999. Vol. 435. – P. 461–468.

Lüttges J, Reinecke-Lüthge A, Möllmann B, Menke MA, Clemens A, Klimpfinger M, Sipos B, Klöppel G. Duct changes and K-ras mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution. Virchows Arch. 1999 Nov;435(5):461-8. Cited in: PubMed; PMID: 10592048.

8. Deramandt T. Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer / T. Deramandt, A.K. Rustgi // Biochim. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1756. – P. 97–101.

Deramandt T, Rustgi AK. Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer. Biochim Biophys Acta. 2005 Nov 25;1756(2):97-101. Epub 2005 Sep 7. . Cited in: PubMed; PMID: 16169155.

9. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. / K.A. Brune, T. Abe, M.I. Canto, [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. . – 2006. – Vol. 30(9). – P.1067–1076.

Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, Volkan Adsay N, Fishman EK, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Goggins M, Hruban RH. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. Am J Surg Pathol. 2006 Sep;30(9):1067-76. Cited in: PubMed; PMID: 16931950; PMCID: PMC2746409.

**Коваленко І.С. Патоморфологічна характеристика перебудови протокового апарату підшлункової залози при хронічному панкреатиті.**

**Реферат.** Мета – патоморфологічна характеристика структурної перебудови протокового апарату підшлункової залози у пацієнтів з хронічним панкреатитом з урахуванням особливостей протокової гіпертензії, проліферативних і апоптотичних процесів в епітелії проток. Було проведено комплексне патоморфологічне дослідження біопсій підшлункової залози 16 пацієнтів з важким фіброзом підшлункової залози при хронічному панкреатиті. 10 пацієнтів мали ознаки дилатации протоки підшлункової залози, підтверджені ультразвуковою діагностикою, у той час як у решти хворих протокова гіпертензія не супроводжувалась розширенням протоки. Імуногістохімічні маркери Ki-67 і каспаза-3 були використані для виявлення проліферативних і апоптотичних процесів, відповідно. Головні морфологічні зміни полягали в: концентричному перидуктальному фіброзі та місцевому стенозі, диспластичних змінах епітелію проток з низьким рівнем проліферативної активності та експресії каспази-3 (у хворих з розширенням протоків підшлункової залози); кістозному розширенні дрібних і середніх внутрішньодолькових проток з низьким рівнем експресії Ki-67 і каспази-3 (у хворих з протоковою, але без розширення протоки підшлункової залози); інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози (PanIN) супроводжується надмірною ядерної

експресією Ki-67 і низьким цитоплазматическим рівнем каспази-3. Структурна реконструкція системи протоків підшлункової залози при хронічному панкреатиті не супроводжувалася підвищенням рівнів експресії Ki-67 або каспази-3, за винятком панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії.

**Ключові слова:** фіброз підшлункової залози, система протоків підшлункової залози, хронічний панкреатит .