

# ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ПРЕПАРАТУ АМІТОЗИНУ

Дронов О.І., Сусак Я.М., Денека Є.Р.

Кафедра загальної хірургії № 1 НМУ імені О.О.Богомольця, Київ, Україна  
Київська міська клінічна лікарня № 10, Київ, Україна

**Вступ.** Протокова аденокарцинома підшлункової залози входить в десятку найбільш частих причин смертності від онкологічних захворювань в країнах Західної Європи і США (40000 померлих в рік в Європі і 30000 – в США). Однак, незважаючи на різноманітність схем хіміотерапії терапевтичний патоморфоз в літературі не висвітлений [1].

Велика кількість публікацій, що стосуються медичних препаратів алкалоїдів Чистотілу великого, зокрема амітозину, свідчить про накопичення цього препарату в онкологічно змінених тканинах [2], що і спонукало нас до дослідження терапевтичного патоморфозу після його застосування у хворих на рак підшлункової залози.

**Матеріали і методи.** Вивчення терапевтичного патоморфозу раку підшлункової залози (РПЗ) під впливом амітозину досліджено у 16 хворих, які проходили лікування в Київському центрі хірургії печінки, жовчних проток та підшлункової залози на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1 НМУ імені О.О.Богомольця [3]. З них у 12 хворих які були повторно прооперовані з приводу дуоденальної непрохідності в період  $5\pm 2$  місяців, та у 4 випадках наступив летальний наслідок. Хворі отримали  $3\pm 1$  курси терапії амітозином. Препарат вводили кожний день внутрішньовенно по 25 мг, сумарна доза амітозину на один курс склала  $\Sigma=250$ мг внутрішньовенно.

Перерва між курсами склала в середньому 1,5 місяці. У всіх хворих зміни мали однотипний характер, що дало нам змогу зробити висновки про певні особливості ознаки патоморфозу.

Терапевтичний патоморфоз вивчали шляхом порівняння гістологічного матеріалу, отриманого після першої операції, та матеріалу,

отриманого після другої операції чи на секції. Гістологічні препарати, опрацьовані стандартним способом, зафарбовували гематоксиліном та еозином, трихромом по Масону, мукополісахариди у зрізах виявляли PAS-реакцію, слизові субстанції – муцикарміном.

**Результати дослідження.** Явища терапевтичного патоморфозу РПЗ під впливом амітозину ми спостерігали як на тканинному, так і на клітинному рівні.

На тканинному рівні виявлено такі зміни. Збільшення площ полів некрозу пухлинної тканини в порівнянні з явищами спонтанних некрозів в  $1,5 \pm 0,5$  разів; явища склерозу зустрічали скрізь, в тому числі в периваскулярних зонах, де їх не спостерігають при спонтанних процесах в підшлунковій залозі (ПЗ); більше некрозів було там, де мало місце переважання паренхіми над стромою. Стромальні елементи некротизувались значно рідше, а в деяких випадках значні сполучнотканинні тяжі служили тим бар'єром, який відмежовував життєздатну тканину від полів некрозу; деколи така межа була дуже чіткою. Постановка PAS-реакції на гістологічному препараті при раку ПЗ дає нам змогу чітко розрізнити життєздатні тканини, що продукують PAS-позитивні субстанції, PAS-слабко-позитивні волокна сполучної тканини, PAS-негативні поля некрозу.

Надзвичайно інформативним було зафарбовування трихромом за Масоном. Для вивчення патоморфозу ця методика є однією з найбільш інформативних. Завдяки їй чітко прослідковували розлади кровообігу у вигляді периваскулярних та периневральних крововиливів, геморагічне просочування тканин, дезагрегацію сполучнотканинних волокон, крайове розміщення формених елементів крові, варикозні зміни судин, аневризми їх стінок. Спостерігали також фібриноїдне просочування судинних стінок та навколишніх пучків сполучної тканини.

Слід зауважити, що саме явище фібриноїдного просочування, яке іноді спостерігали при спонтанних вторинних змінах при раку ПЗ, зустрічали при терапевтичному патоморфозі і виявляли досить часто. Вважаємо за

необхідне на цьому зупинитися детальніше.

При проростанні раку ПЗ в навколишні тканини, зокрема туди, де знаходять парапанкреатичні лімфатичні вузли. Однак, в самих лімфовузлах, хоча вони й оточені тканиною раку ПЗ, ми не знаходимо жодних ознак метастазування чи вrostання раку ПЗ ззовні, через капсулу лімфатичного вузла. В той же час сполучнотканинна капсула лімфатичного вузла має усі ознаки її фібриноїдного просочування. На наш погляд, фібриноїдно змінена сполучнотканинна капсула служить тим бар'єром, який перешкоджає експансивному росту тканин раку ПЗ в лімфовузол чи запобігає метастазуванню у нього шляхом блоку циркуляції лімфи на рівні фібриноїдно зміненої капсули лімфовузла.

Явища позасудинного фібриноутворення і просочення фібрином та фібриноїдами стромальних і паренхіматозних компонентів раку ПЗ слід розглядати як один із універсальних проявів терапевтичного патоморфозу. Позасудинні поля фібрину, що “осідають” в паренхімі раку ПЗ, призводять до “замуровування” паренхіматозних компонентів пухлини в цих масах фібрину. Зрозуміло, що з ділянок, які охоплені фібриновими нитками, метастазування неможливе.

З часом, (коли на фібриноїдно змінених ділянках іде неколагеногенез), поодинокі розміщені ракові клітини чи навіть невеликі групи клітин втрачають здатність до притаманного їм за звичайних умов синтезу нейтральних мукополісахаридів. В той же час за межами новоутворених сполучнотканинних полів здатність до слизоутворення в ідентичних препаратах зберігається.

Цікавим, не дуже частим, але завжди демонстративним проявом терапевтичного патоморфозу раку ПЗ під впливом препаратів Чистотілу великого є утворення базofilних структур, названих нами “гематоксиліновими тільцями” [4]. Ці структури зустрічали серед вогнищ некротизованої пухлинної паренхіми, коли пухлинні клітини стають округлими, втрачають контакт між собою, дещо збільшуються. Цитоплазма

інтенсивно сприймала кислі барвники. Ядра знаходились в стані пікнозу і рексису, набуваючи вираженої спорідненості до основних барвників і, зокрема, - до гематоксиліну. З часом лункоподібні структури ракових компонентів набували характерного вигляду: периферія кожної окремої лунки представлена еозинофільним вінчиком, який утворився всередині базальної мембрани самої лунки з цитоплазматичного детриту.

Гістохімічні особливості „гематоксилінових тілець” дають можливість стверджувати, що ці тільця –вогнища злиття нативної ДНК ядер пухлинних клітин при некрозі, що протікає дуже швидко.

Ще одним важливим проявом терапевтичного патоморфозу раку ПЗ під впливом Амітозину є явище підвищення диференціації першопочатково низькодиференційованих структур. Це явище, яке можна охарактеризувати як *прозоплазія*, зустрічали частіше в раках з переважанням паренхіматозного компонента і багатою васкуляризацією. На тлі масивних некротичних полів та окремих низькодиференційованих ракових лунок серед некротичних мас зустрічають смуги епітеліальних структур вздовж стромального каркасу. Ці смуги нагадують одношаровий циліндричний епітелій з чіткою полярністю ядер, що розміщений ближче до стромального каркасу, з ознаками високого диференціювання.

Цей епітелій зберігає (можливо – набуває) здатність до секреції нейтральних мукополісахаридів через апікальну частину клітини, що проявляється на великому збільшенні при зафарбуванні муцикарміном.

**Висновок.** Таким чином, терапевтичний патоморфоз раку ПЗ під впливом алкалоїдів Чистотілу великого є позитивним і об’єктивним явищем, що має свої прояви та особливості. Безумовно, як і всякий патоморфоз, описані нами явища носять параспецифічний характер. В той же час, повторюваність, систематичність і пізнаваність змін, які морфологічно описані і досліджені нами, дає нам право зробити висновки про канцеростатичний вплив Амітозину на рак ПЗ.

## Література

1. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны //Практическая онкология.-Т.5.-№ 2.-2004.-с.94-104.
2. Потопальский А. И. Препараты чистотела в биологии и медицине // К.: Наук. думка. – 1992. – 237 с.
3. Сусак Я.М. Діагностика та лікування незапальних захворювань підшлункової залози, ускладнених жовтяницею //Автореф.дис. докт.мед.н..-Київ.-2004.-Наук.світ.-с. 35
4. Денека Е.Р. Морфогенез вторичных изменений в опухолевых узлах и влияние на их развитие некоторых физических факторов //Автореф. дис.канд.мед.н., -Ленинград.-1988.- 28 с.