

УДК 611-018+616.37-002

Ю.А. Гайдар<sup>1</sup>, М.С. Оныхайло<sup>1</sup>, Е.А. Крылова<sup>1</sup>, И.Н. Кононов<sup>2</sup>**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО КИСТОЗНОГО, АУТОИММУННОГО И ОБСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТОВ**<sup>1</sup>ГП Институт гастроэнтерологии НАМН Украины<sup>2</sup>Днепропетровская государственная медицинская академия

Дана сравнительная оценка трех форм хронического панкреатита: кистозного, аутоиммунного и обструктивного. Кистозную форму панкреатита характеризовали мультифокальное воспаление, наличие псевдокист, преимущественно перилобулярный фиброз, расширение протоковой системы, наличие в ней камней, диффузная и протоковая эндокринная пролиферация. Обязательным элементом вновь образованной эндокринной ткани являлись эндонуклеаза-G-позитивные эндокринные клетки. Различали два типа аутоиммунного панкреатита: лимфоплазмацитарный склерозирующий и протоковоцентрический или ХАП с гранулоцитарной инфильтрацией протоков. При обструктивном ХП наблюдалось расширение протоков и атрофия ацинарной ткани, развитие фиброза и агрегация эндокринных островков.

**Ключевые слова:** гистологические особенности, хронический панкреатит: кистозный, аутоиммунный, обструктивный.

Хронический панкреатит (ХП) сопровождается фиброзно-воспалительными изменениями в поджелудочной железе (ПЖ). Заболевание ассоциировано со злоупотреблением алкоголем, генными мутациями, аутоиммунными синдромами, метаболическими расстройствами, факторами окружающей среды и анатомическими отклонениями. ХП является относительно редким заболеванием поражающим 7-10 человек на 100000 в год. В развитых индустриальных странах 80% ХП имеют алкогольную природу [1]. Алкогольный панкреатит (АП) является наиболее распространенной формой ХП. Одним из важных признаков АП является наличие в ткани ПЖ псевдокист [1].

Хронический аутоиммунный панкреатит (ХАП) – это сравнительно редкая форма ХП. Гистологическая диагностика этой формы ХП в клинической практике представляет определенные трудности. Различают два типа ХАП (Гонолулу, 2009). I тип ХАП – это лимфоплазмацитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСЦП). Он сопровождался повышением уровня IgG, IgG4 в крови. В крови определялись антинуклеарные аутоантитела. Протоковый эпителий не поражен. Выявляется выраженный флебит, перидуктальная лимфоплазмацитарная инфильтрация и перидуктальный фиброз. Этот тип ХАП может быть ассоциированным с неспецифическим язвенным колитом, фиброзирующим холангитом, сиало-

аденитом, ретроперитонеальным фиброзом. II-тип ХАП – это идиопатический протоковоцентрический панкреатит (ИПЦП) или ХАП с гранулоцитарной инфильтрацией протоков. Он характеризовался нормальным уровнем IgG, IgG4 в крови. В крови отсутствуют антинуклеарные аутоантитела. Патогномоничными признаками являются перидуктальная лимфоплазмацитарная инфильтрация, гранулоцитарная деструкция протокового эпителия. Флебит слабовыраженный, ХАП может быть ассоциирован с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото.

Оба типа ХАП положительно реагируют на кортикостероидную терапию [2].

Обструкция протоков ПЖ обусловлена многими причинами. Наиболее частая и важная из них – это протоковая аденокарцинома ПЖ. В других случаях – это папиллярно-мукозная неоплазия, иногда пузырьные и эндокринные неоплазии, приобретенные фиброзные стриктуры панкреатического протока, протоковые папиллярные гиперплазии, а также вязкая слизь, желчные камни или камни, содержащие карбонат кальция [1].

Эффект всех перечисленных механизмов обструкции сравним с наблюдаемыми после лигирования главного панкреатического протока у лабораторных животных. На ранней фазе после лигирования происходит атрофия ацинарной ткани с образованием расширенных трубчатых протоков. Эти изменения со-

проводятся воспалением и меж- и внутридольковым фиброзом с вовлечением в процесс множества макрофагов [4].

Учитывая существование различных этиопатогенетических форм хронического панкреатита и необходимость совершенствования гистологической диагностики заболевания, целью настоящей работы является сравнительная оценка гистологических особенностей хронического кистозного панкреатита, аутоиммунного и обструктивного панкреатитов.

**Задачи работы:** 1) изучить гистологические особенности хронического кистозного панкреатита, 2) изучить гистологические особенности аутоиммунного панкреатита, 3) изучить гистологические особенности обструктивного панкреатита.

#### **Материал и методы**

Обследовано 40 больных ХП (16 больных с хроническим кистозным панкреатитом (ХКП) и 24 больных с ХП). Биоптаты ПЗ забирали во время плановых операций на органе. Тканевой материал фиксировали в жидкости Bown, проводили через ряд спиртов, заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методике Маллори-Слинченко. Особенности фиброза ПЖ оценивали по Stolt [3]. Диффузный или сегментарный фиброз разделяли по следующим стадиям: I стадия – лёгкий фиброз (преимущественно вокругдольковый); II стадия – умеренный фиброз (фиброз распространяется внутрь долек, сегментарный фиброз); III стадия – высокая степень фиброза (зоны внутридолькового фиброза сливаются, образуя широкие поля фиброза); IV стадия – полный фиброз (значительная фиброзная реконструкция ПЖ с полной деструкцией экзокринной паренхимы). При этом каждая стадия фиброза имеет определённую связь со степенью атрофии, воспаления и некроза. Иммуногистохимическое выявление проапоптотической эндонуклеазы-G проводили на депарафинированных гистологических срезах ПЗ. Для ингибирования эндогенной пероксидазы хрена срезы обрабатывали 3%-ным раствором перекиси водорода с экспозицией 30 мин. После промывания, на срезы наносили раствор антител против эндонуклеазы – G (“Chemicon”, USA) в разведе-

нии 1:1000, на ночь, при +4°C. После промывания, на срезы наносили раствор авидин-биотин-пероксидазного комплекса (“Elite”, USA) на 30 мин. Пероксидазу хрена выявляли раствором 3,3'-диаминобензидина тетрагидрохлорида (0,01%) с перекисью водорода (0,06%). Продукт иммуногистохимической реакции коричневого цвета маркировал места расположения эндонуклеазы. Аутоантитела к ткани ПЖ, ядрам клеток выявляли с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции на криосрезах ПЖ человека и с помощью иммуноблоттинга.

#### **Результаты и обсуждение**

На ранних стадиях ХКП фиброз ПЖ очаговый и неравномерный. Поражённая часть железы уплотнена и может быть удлинённой, дольки грубые, с фибротическими узлами на поверхности разреза. Только протоки, окутанные фиброзной тканью, располагаются нерегулярно и иногда содержат камни (обызвестлённый белковый секрет). Во всех случаях наблюдаются псевдокисты, расположенные вне железы и обычно встречающиеся вокруг тела и хвоста ПЖ. Регулярно выявляются фокусы свежих некрозов в окружении грубой фиброзной ткани и псевдокист. Гистологически на этой стадии ХП выявлен фиброз I и II степени. Поражённые внутридольковые протоки расширены и местами содержат эозинофильный секрет. В эпителии наблюдаются гиперпластические и метапластические изменения. Умеренное количество лимфоцитов, плазмочитов и макрофагов локально расположенных или разбросанных диффузно в фиброзной ткани. В вокругдольковой ткани наблюдаются очаги жирового некроза и большое количество вакуолизированных (пенистых) макрофагов в близости и в окружающей фиброзной ткани.

При развитии ХКП ПЖ имеет плотную консистенцию и обычно неровные контуры без нормальной дольчатой структуры. Фиброз диффузный, распространённый, грубый. В некоторых участках железы выявлены дольки, сохранившие свою гистоструктуру. Выраженность повреждения протоков определялась выраженностью перидуктального фиброза. Главный панкреатический проток локально перекрыт и/или расширен или поражен диффузно с нерегулярными расширениями и су-

Таблица.

Диагностические критерии	ХКП		ХАП		ОП
			ЛПСП	ИПЦП	
<i>Воспаление</i>					
Диффузное	-	++	+++	+++	+++
Фокальное	+	-	-	-	-
Некроз	++	-	-	-	-
Псевдокисты	+++	-	-	-	-
Аутодигестивный некроз	+	-	-	-	-
<i>Фиброз</i>					
Диффузный	+	+++	+++	+++	+++
Фокальный	++	+	+	-	-
Перилобулярный	+++	+++	+++	++	++
Интралобулярный	+	+++	++	++	++
Перидуктальный	-	++	+++	+	+
<i>Просвет протока</i>					
Расширенный	+++	-	-	+++	+++
Суженный	-	+++	+++	-	-
“Бусовидный”	+++	-	-	-	-
<i>Содержимое протока</i>					
Преципитаты	+	-	-	-	-
Камни	++	-	-	-	-
<i>Эпителий протоков</i>					
Гиперплазия	+	-	-	++	++
Разрушение	+	-	++	-	-
Регенерация	+	-	-	-	-
<i>Эндокринная ткань</i>					
Диффузная эндокринная пролиферация	+++	-	-	-	-
Образование тубуло-инсулярных комплексов	+	-	-	+	+

**Примечание:** +++ – часто/распространенно; + – редко/немного; \* – в процессе регенерации железы после восстановления проходимости протоков

жениями. Толстостенные псевдокисты прилегли к железе и имели варьирующий размер (3-10 см в диаметре) и были заполнены некро-

тическим материалом и/или жидкостью. Псевдокисты в ряде случаев сообщались с протоковой системой.

Фиброз, варьирующий по своей степени, охватывал большую часть паренхимы ПЗ. Хотя некоторые поля имели только перилобулярный фиброз, в других наблюдался диффузный интралобулярный фиброз с редкой лимфоцитарной инфильтрацией. Перилобулярный фиброз вызывал искривление и расширение протоков с редким образованием кист. Просвет междольковых протоков часто заполнен белковыми пломбами и камнями. Дуктальный эпителий атрофирован или замещен полиморфноклеточной воспалительной тканью. В полях с внутридольковым фиброзом наблюдались островки, толстостенные кровеносные сосуды, нервы и остатки протоковой системы. Эндокринные островки формировали широкие (“аденоматоидные”) агрегаты, которые находились в тесном контакте с протоками, что свидетельствовало о доброкачественном новообразовании островковых клеток.

В ряде случаев наблюдается образование тубуло-инсулярных комплексов.

Обязательным элементом вновь образованной эндокринной ткани являлись эндонуклеаза-G-позитивные эндокринные клетки, диффузно расположенные в ткани. Распространенный фиброз III и IV степени с расширением просвета протоковой системы характеризовал заключительную стадию ХКП.

У 4 больных (10% от общего количества больных) выявлен ХАП. У 3 из них был обнаружен выраженный вокругдольковый и внутридольковый фиброз, лимфоплазматическая вокругдольковая инфильтрация, облитерирующий флебит, одиночные лимфоидные фолликулы. В крови выявлены антинуклеарные аутоантитела. Эти случаи соответствовали лимфоплазматическому склерозирующему ХАП. У 1 больного определялась лимфоплазматическая вокругпротоковая инфильтрация, выраженный перидуктальный и перидуктулярный фиброз, нейтрофильная инфильтрация протоков, лимфоидная ткань в строме.

При обструктивном ХП, выявленном у 20 больных (50%), происходило полное перекрытие просвета главного панкреатического протока или одного из вторичных протоков, которые лежали в междольковой ткани, что вело к расширению протоков и атрофии ацинарной ткани, развитию фиброза и агрегации эндокринных островков. В процессе регенерации ткани, после восстановления проходимости

протоковой системы, наблюдалось новообразование небольших эндокринных островков из протокового эпителия.

Таким образом, каждая из изученных форм ХП имела свои характерные морфологические признаки. Кистозную форму панкреатита отличало мультифокальное воспаление, наличие псевдокист, преимущественно вокругдольковый фиброз, расширение протоковой системы, наличие в ней камней, диффузная эндокринная пролиферация. Обязательным элементом вновь образованной эндокринной ткани являлись эндонуклеаза-G-позитивные эндокринные клетки (табл. 1). С помощью гистологического и иммуносерологических методов распознаны два типа аутоиммунного панкреатита: лимфоплазматический склерозирующий и протоковоцентрический (табл. 1). Обструктивный ХП отличает расширение протоков и атрофия ацинарной ткани, развитие фиброза и агрегация эндокринных островков в ткани ПЖ (см. табл.).

#### **Выводы**

1 Гистологические особенности хронического кистозного панкреатита: мультифокальное воспаление, наличие псевдокист, преимущественно перилобулярный фиброз, расширение протоковой системы, наличие в ней камней, диффузная и протоковая эндокринная пролиферация. Обязательным элементом вновь образованной эндокринной ткани являлись эндокринные клетки экспрессирующие проапоптотическую эндонуклеазу-G.

2. Выявляется два гистологических типа аутоиммунного панкреатита: лимфоплазматический склерозирующий и идиопатический протоковоцентрический или ХАП с гранулоцитарной инфильтрацией протоков.

3. При обструктивном ХП происходит расширение протоков и атрофия ацинарной ткани, развитие фиброза и агрегация эндокринных островков.

#### **ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО КІСТОЗНОГО, АУТОІМУННОГО І ОБСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТІВ**

*Ю.А. Гайдар, М.С. Опихало, О.А. Крилова, И.М. Кононов*

Дана порівняльна оцінка трьох форм хронічного панкреатиту: кистозного, аутоімунного та обструктивного. Кистозну форму панкреатиту характеризує мультифокальне запалення, наявність псевдокист, примусово перилобулярний фіброз, розши-

рення протокової системи, присутність в ній каменів, дифузна та протокова ендокринна проліферація. Обов'язковим елементом новоутворенної ендокринної тканини є ендонуклеаза-G-позитивні ендокринні клітини. Існує два типи аутоімунного панкреатиту: лімфоплазмочитарний склерозуючий та протоковоцентричний або ХАП з гранулоцитарним ураженням протоків. При обструктивному ХП спостерігається розширення протоків та атрофія ацинарної тканини, розвиток фіброзу та агрегація ендокринних острівців. В процесі регенерації тканини, після відновлення прохідності проток, новоутворенні островці утворюються з протокового епітелію.

**Ключові слова:** гістологічні особливості, хронічний панкреатит: кістозний, аутоімунний, обструктивний.

#### **HISTOLOGICAL FEATURES OF CYSTIC, AUTOIMMUNE AND OBSTRUCTIVE FORMS OF CHRONIC PANCREATITIS**

*Yu.A. Gaidar, M.S. Opykhailo, E.A. Krylova, I.N. Kononov*

The comparative histological analysis of three forms of chronic pancreatitis (pseudocystous, autoimmune and obstructive) was conducted. The perilobular fibrosis,

the dilatation of main pancreatic ductus, the atrophy of acinar cells were characteristics of pseudocystous form. The islets may form aggregates, which are in close contact with ductules that show islet neofor- mation. The autoimmune pancreatitis has two types: lymphoplasmatic sclerosing and ductocentric. The atrophy of acinar tissue, the dilatation of ductus and ductules, the fibrosis, the aggregation of islets were the features of obstructive pancreatitis.

**Key words:** histology, pancreatitis: cystous, autoimmune, obstructive forms.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions / G. Kloppel // *Modern pathology*. – 2007. – Vol. 20. – P. 113-131.
2. Histopathologic and clinic subtypes of autoimmune pancreatitis: Honolulu consensus document / S.T. Chari, V. Deshpande, F. del Castillo [et al.] // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39 (5). – P. 540-54.
3. Stolte M. Chronische Pancreatitis. / M. Stolte // *Verh. Dtsch. Ges. Path.* – 1987. – Vol. 71. – P. 175.
4. An Immunocytochemical Profile of the Endocrine Pancreas Using an Occlusive Duct Ligation Model / B.J. Page, D.F. du Toit, C.J.F. Muller [et al.] // *Journal of the Pancreas*. – 2000. – Vol. 1 (4). – P. 191-203.

---

Стаття надійшла 21.03.2011