



О. Є. Каніковський,
І. В. Павлик,
Ю. А. Пунько,
І. В. Олійник

Вінницький національний
медичний університет
імені М. І. Пирогова

© Колектив авторів

ОЦІНКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ТКАНИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Реферат. Дана стаття ґрунтується на проведеному детальному патоморфологічному аналізі змін тканини підшлункової залози, що базується на отриманих результатах під час виконання інтраопераційної біопсії у хворих з хронічним панкреатитом на різних етапах перебігу захворювання з подальшим встановленням ступеня фіброзу паренхіми підшлункової залози, спираючись на її морфологічні зміни на клітинному рівні.

Ключові слова: хронічний панкреатит, фіброз, патоморфологічні зміни.

Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) – захворювання, що характеризується прогресивним запаленням та незворотними морфологічними змінами тканини підшлункової залози (ПЗ). Подальші зміни паренхіми ПЗ призводять до появи у пацієнтів хронічного стійкого болювого синдрому, екзокринної та ендокринної недостатності, що, у свою чергу, значно погіршує якість життя [1-3]. Однією з провідних патоморфологічних ознак при ХП є фіброз, що носить стадійний і перманентний характер внаслідок активації фібробластів, трансформації контрактильних міофібробластів в секреторні міофібробласти з порушенням стромально-епітеліальної клітинної взаємодії.

Мета роботи

Встановлення стадійної залежності патоморфологічних змін паренхіми ПЗ на різних етапах перебігу захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом.

Матеріали і методи

Проведено детальний патоморфологічний аналіз змін тканини підшлункової залози внаслідок виконання інтраопераційної біопсії при проведенні оперативного втручання у хворих із приводу захворювання на хронічний панкреатит на різних етапах перебігу захворювання. При цьому використовували біоптат тканини підшлункової залози 43 пацієнтів, які лікувалися в період з 2010 по 2020 роки в клініці хірургії медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова.

Ступінь фіброзу ПЗ в нашому дослідженні оцінювали за Stolt (1987). Дифузний або сегментарний фіброз ПЗ поділяли на: 1 ступінь – легкий фіброз (переважно навколо часточок); 2 ступінь – помірний фіброз (фіброз поширюється всередину часточок, сегментарний фіброз); 3 ступінь – висока ступінь фіброзу (зони внутрішньо часточкового фіброзу зливаються,

утворюючи широкі поля фіброзу); 4 ступінь – тотальний фіброз: значна фіброзна реконструкція ПЗ з повною деструкцією екзокринної паренхіми [4] (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл фіброзу підшлункової залози за Stolte (1987)

Ступінь фіброзу	Стадії фіброзу
1 ступінь	перилобулярний фіброз
2 ступінь	інтерлобулярний фіброз
3 ступінь	зливні поля сполучної тканини
4 ступінь	тотальний і субтотальний фіброз

Для морфологічного дослідження використовували біоптат тканини підшлункової залози 43 хворих при проведенні оперативного втручання із приводу захворювання на хронічний панкреатит, які лікувалися в період з 2010 по 2020 роки в клініці хірургії медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном, еозином та за ван-Гізеном, у подальшому вивчали за допомогою 100- та 200-кратного збільшення при мікроскопічному дослідженні.

Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою стандартного пакету статистичного аналізу даних «STATISTICA 6,0».

Результати дослідження

У 12 % випадків виявляли легкий перилобулярний фіброз (I ступінь за M. Stolte), який характеризувався розростанням сполучнотканних волокон переважно навколо часточок, місцями з формуванням неповних інтралобулярних септ (рис. 1).

Атрофія екзокринної тканини була незначною та зустрічалася у 20 %, в дуктальній системі спостерігали дистрофічні зміни епітелію, розширення просвіту окремих протоків. У 80 % спостерігався перилобулярний фіброз з відсутністю атрофії ацинарного апарату ПЗ. При гістологічному дослідженні на фоні нормальних часточок з незміненими ацинусами, клітини яких багаті на зимоген, чітко визначалися час-

точки, де клітини ацинусів дисконкомплексовані, з незначною кількістю зимогену, гранули якого розташовуються в базальних відділах клітин, цитоплазма їх вакуолізована, багата ліпідами. Інкреторний відділ представлений острівцями Лангерганса, що розташовані між ацинусами. Острівкові α -клітини були малочисельні, локалізувалися переважно в периферичних відділах острівців.

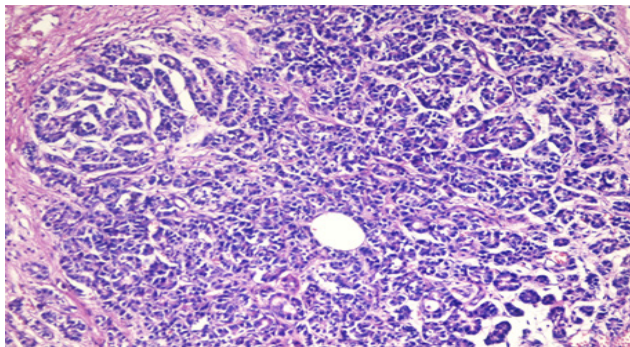


Рис. 1. Перилобулярний фіброз ПЗ з формуванням неповних інтралобулярних септ. Хворий Н., I ступінь фіброзу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

Острівці Лангерганса в початкові строки страждали менше за екзокринну паренхіму. Можливо, їх більша толерантність пояснюється особливостями кровопостачання. Надалі в острівцях відбувається склероз, наростання кількості грубоволокнистої сполучної тканини.

Морфометрія I стадії фіброзу визначалася відповідно площею сполучнотканинних полів ($18,59 \pm 15,78$) %, збереженні екзокринні частки підшлункової залози – ($75,61 \pm 9,65$) %, ендокринні частки – ($78,25 \pm 14,51$) %, загальна площа протоків ($1,09 \pm 0,81$) %.

Другий ступінь фіброзу спостерігався у 12 % випадків та проявлявся формуванням фіброзної тканини, що розповсюджувалася від перидуктальних зон, з поступовим заповненням міжчасточкового простору і проникненням всередину часточок, при цьому фіброзні септи повністю зросталися між собою з формуванням несправжніх часточок, що було добре помітно при забарвленні пікрофуксином за ван-Гізоном (рис. 2).

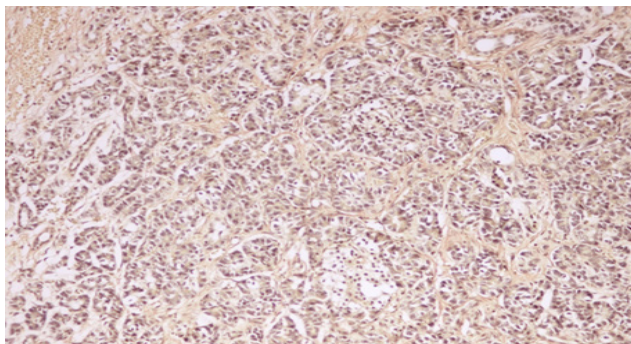


Рис. 2. Перилобулярний фіброз 2 ступеню з формуванням несправжніх часточок, вогнищевий крововилів. Забарвлення за ван-Гізоном. $\times 200$

При патогістологічному дослідженні строма залози виглядала, як тонкі прошарки сполучної тканини з помірно повнокровними кровонесними судинами та периваскулярними осередковими крововиливами. Екскреторний апарат був представлений різної величини та форми залозистими часточками, між якими зустрічалися вивідні протоки різного калібру, вислані однорядним призматичним та кубічним епітелієм.

Ендокринна частина ПЗ була представлена панкреатичними острівцями з дистрофічними змінами α - та β -ендокриноцитів.

Морфометричні характеристики II стадії фіброзу були такими: площа сполучнотканинних полів ($41,7 \pm 12,65$) %, збереженні екзокринні частки підшлункової залози – ($62,9 \pm 15,7$) %, ендокринні частки – ($73,25 \pm 21,2$) %, загальна площа протоків ($1,23 \pm 0,76$) %.

У 73 % випадків спостерігалася повна атрофія частини часточок, на місці яких розташовані зливні поля щільної фіброзної тканини, що відповідало III ступеню фіброзу з порушення гістоархітектоніки ПЗ, подекуди інтенсивними вогнищами хронічного запалення, гіпертрофією нервових волокон, інколи з вакуольною дистрофією нейроцитів (рис. 3).

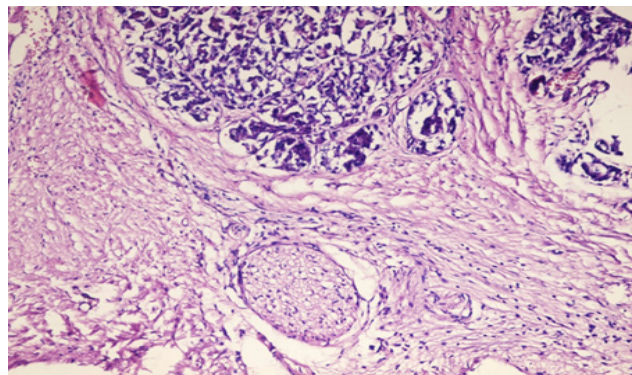


Рис. 3. Перилобулярний та інтралобулярний фіброз 3 ступеня. Вакуольна дистрофія міжчасточкового нерву. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

Інсулярний апарат ПЗ складався з острівців, контури яких ставали нерівними та втрачали чіткість. У 77 % з них був виявлений виражений навколопротоковий, перидуктулярний і внутрішньочасточковий фіброз, лімфо-плазмотичарна перилобулярна інфільтрація з формуванням поодиноких лімфоїдних фолікулів. Атрофія ПЗ при гістологічному дослідженні проявлялася різким зменшенням її часточок, наявністю дегенеративних змін в ацинарних клітинах та масивним розростанням сполучної тканини.

Зустрічали клітини, що можна характеризувати як апоптотично змінені. Такі клітини мали чіткі контури, еозинофільну цитоплазму та різко базофільні фрагменти ядра. Також, на цьому етапі фіброзної трансформації ПЗ відмі-

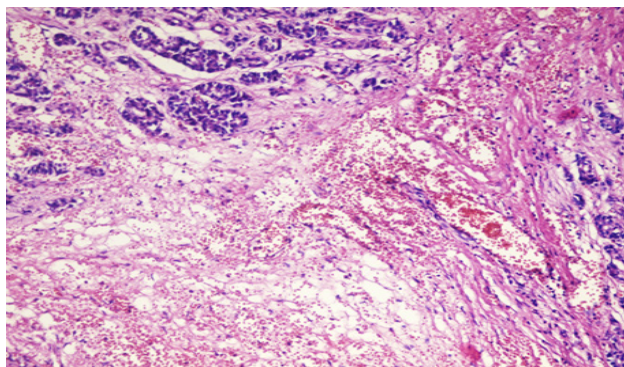


Рис. 4. Формування тубуло-острівцевих комплексів серед дифузного розростання сполучної та жирової тканини. 3 ступінь фіброзу. Розширені та повнокровні венули, вогнищеві крововиливи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

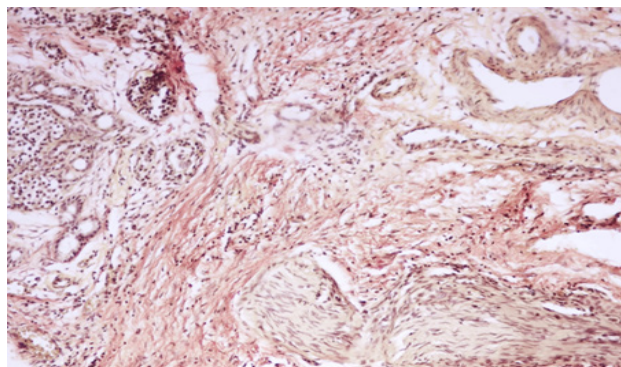


Рис. 5. Дифузне розростання сполучнотканинних волокон з деформацією артеріол, артерій, між часточкового нерва. Формування тубуло-острівцевих комплексів. 4 ступінь фіброзу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

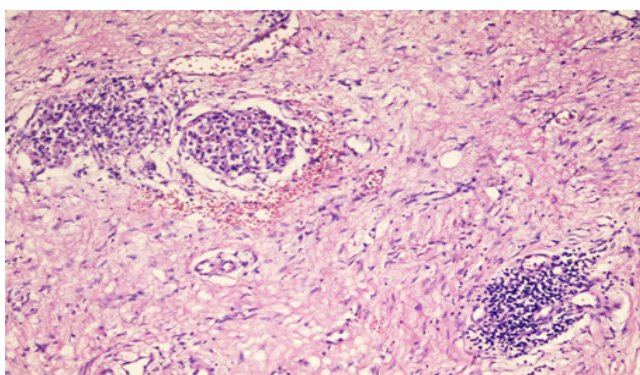


Рис. 6. Проліферація міофібробластів з формуванням широких полів фіброзної тканини, атрофія острівців, осередок хронічного запалення. 4 ступінь фіброзу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

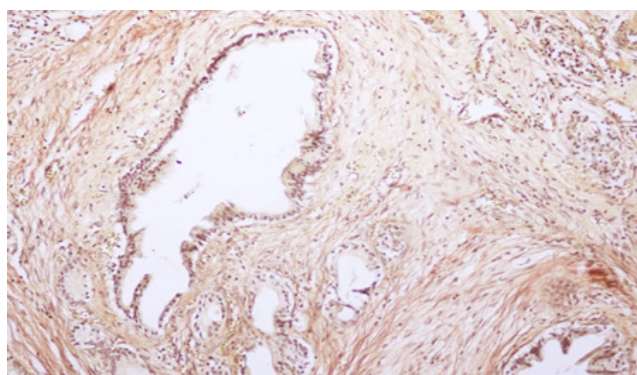


Рис. 7. Перидуктальне розростання сполучної тканини, кистозно розширені просвіти міжчасточкових протоків з дистрофічними змінами епітелію. 4 ступінь фіброзу. Забарвлення за ван-Гізоном, $\times 200$

чалися ознаки активного процесу формування тубулярних комплексів, що часто займали місце зруйнованих часточок (рис. 4).

Фіброз ПЗ розвивався як за рахунок огрубіння й розширення міжчасточкових септ, розростання колагенових волокон із їх складу між ацинусами з утворенням псевдочасточок, так і за рахунок збільшення кількості внутрішньочасточкової сполучної тканини, що супроводжувала дрібні судини.

При морфометрії гістологічних зразків для III стадії фіброзу були характерні: площа сполучнотканинних полів ($69,7 \pm 8,5$ %), збережені екзокринні частки підшлункової залози — ($12,6 \pm 4,12$ %), ендокринні частки — ($3,4 \pm 0,91$ %), загальна площа протоків ($3,41 \pm 0,98$ %).

При четвертому ступені фіброзу реєстрували значне розростання сполучнотканинних волокон з формуванням полів склерозу, що супроводжувалося практично повним зникненням паренхіми залози, місцями з перидуктальними крововиливами, осередками некрозу та лімфоцитарної інфільтрації, пучки фіброзної тканини здавлювали інтиму артерій, артеріол, протоків, нервів з деформацією останніх, заміщення ацинарної тканини відбувалося за рахунок фі-

брозної трансформації (проліферації міофібробластів/зірчастих клітин з розвитком тотального фіброзу) і ліпоматозу (рис. 5-6).

Міжчасточкові протоки у 80 % випадків мали розширений просвіт, що свідчило про порушення дренажної функції залози (рис. 7).

Частина проток була зруйнована пухкою фіброзною тканиною. Серед полів фіброзної тканини та залишків часточок розташовувалися інсулярні острівці різного розміру — як зруйновані, так й інтактні. У паренхімі серед ацинарної тканини спостерігалось формування тубулярних та тубулоострівцевих комплексів, що склалися із дрібних проліферуючих проток з мета пластичними та диспластичними змінами епітелію. Кількість острівців Лангерганса значно зменшена, вони овальної або неправильної форми, оточені ніжною сполучнотканиною капсулою, яка зливається з проміжною сполучною тканиною. В окремих випадках вони були представлені у вигляді груп дрібних клітин, які погано обмежені від сусідньої тканини. Окремі острівці компенсаторно гіпертрофовані. В α - та β -ендокриноцитах знаходили дегрануляцію цитоплазми з гідропічною дистрофією, такі клітини мали світлу — «пусту» — цито-



плазму, в якій гранули заміщені вакуолями. У 79 % випадків відмічали гіаліноз острівців з субендотеліальним відкладанням гомогенного ацидофільного гіаліну. Одночасно з гіалінозом спостерігалася і жирова інфільтрація β -клітин.

У розширених протоках виявляли еозинофільний секрет з формуванням білково-слизових пробок, десквамацією призматичного епітелію. У фіброзованій стромі реєстрували помірну кількість лімфоцитів, плазмоцитів та макрофагів, осередки жирового некрозу. Поряд із дифузним склерозом спостерігали надлишкове розростання жирової тканини, яка заповнювала як прошарки між часточками, так і вросла всередину часточок. З боку судинного русла відмічається виражена перебудова як артеріальних, так і венозних судин у вигляді перекалібровки їх просвіту за рахунок склерозу. В міжчасточкових артеріолах поряд з гіалінозом стінок спостерігали виражений склероз із звуженням просвіту судин.

При 4 стадії фіброзу підшлункової залози комп'ютерна морфометрія гістологічних зразків відображала наступні показники: площа сполучнотканинних полів складала $(81,4 \pm 6,62) \%$, збереженні екзокринні частки підшлункової залози – $(4,87 \pm 1,62) \%$, ендокринні частки – $(1,92 \pm 0,12) \%$, загальна площа протоків $(6,47 \pm 1,12) \%$.

Морфометричні дослідження операційного біоптату підшлункової залози відіграють важливу роль в констатації фіброзу та атрофії підшлункової залози. Однак, для хронічного панкреатиту, як і будь якого іншого фібротичного процесу в організмі людини, характерна неоднорідність ураження тканини. Так, під час дослідження різних відділів підшлункової залози може визначатися різна ступінь фіброзу. Най-

вища, 4 ступінь, фіброзу характерна для так званого пейс-мейкера хронічного панкреатиту. У попередніх дослідженнях ми неодноразово вказували, що пейс-мейкером хронічного панкреатиту є не обов'язково головка підшлункової залози, а так звана стриктура головної панкреатичної протоки – місце сформованого рубця після раніше перенесеного панкреонекрозу. Хоча неможна забувати, що головка підшлункової залози є пейсмейкером у 83,8 % хворих на хронічний панкреатит [5].

З клінічної точки зору для виконання патогенетично обґрунтованої операції потрібно виконувати локальну резекцію підшлункової залози разом з стриктурами в модифікації Фрея-Ізбіцкі з подальшим формуванням поздовжнього панкреато-єюноанастомоза на виключеній по Ру петлі [5].

Никогда такого не было (в статье), и вот — опять. В статье это не упоминалось.

Висновки

Провідною патоморфологічною ознакою при ХП являється фіброз, що носить стадійний і перманентний характер внаслідок активації фібробластів, трансформації контрактильних міофібробластів в секреторні міофібробласти з порушенням стромально-епітеліальної клітинної взаємодії.

При IV ступені фіброзу відмічається формування полів склерозу, що супроводжуються практично повним зникненням паренхіми ПЗ, наявністю осередків некрозу, перидуктальних крововиливів, лімфоцитарної інфільтрації, деформації протоків та нервів. У 80 % випадків наявне порушення дренажної функції ПЗ, внаслідок розширення просвіту міжчасточкових протоків.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014;43(8):1143–62.
2. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. NAPS2 consortium. Type of pain, pain associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011;60:77–84
3. Steinkohl E., Olesen SS., Drewes AM., Friskjaer JB. Progression of pancreatic morphology in chronic pancreatitis is not associated with changes in quality of life and pain. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2020;V(N):1-9.
4. Stolte M. Chronische Pancreatitis. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 1987;71:175-86.
5. Каніковський ОЕ, Павлік ІВ, Олійник ІВ. Клінічна та морфологічна характеристика пейсмейкера хронічного панкреатиту. *Клінічна хірургія*, 2018;85,№ 9:11-4.

REFERENCES

1. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014;43(8):1143–62.
2. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. NAPS2 consortium. Type of pain, pain associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011;60:77–84
3. Steinkohl E., Olesen SS., Drewes AM., Friskjaer JB. Progression of pancreatic morphology in chronic pancreatitis is not associated with changes in quality of life and pain. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2020;V(N):1-9.
4. Stolte M. Chronische Pancreatitis. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 1987;71:175-86.
5. Kanikovskiy OE, Pavlik IV, Oliinyk IV. Klinichna ta morfolohichna kharakterystyka peismeykera khronichnoho pankreatytu. *Klinichnakhirurgiia*. 2018;85,№ 9:11-4. [In Ukr.]



EVALUATION OF
PATHOMORPHOLOGICAL
CHANGES OF PANCREATIC
TISSUE IN PATIENTS WITH
CHRONIC PANCREATITIS

*O. E. Kanikovskiy, I. V. Pavlyk,
Yu. A. Punko, I. V. Oliinyk*

Summary. This article is based on a detailed pathomorphological analysis of pancreatic tissue, which was obtained as a result of performing a biopsy during surgery in patients with chronic pancreatitis at different stages of disease, with the subsequent determination of stages of fibrosis of the pancreatic parenchyma, based on its morphological changes at the cellular level.

Key words: *chronic pancreatitis, fibrosis, pathomorphological changes.*