

# Особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите

**Н. Б. Губергриц**, д.м.н., проф. кафедры внутренней медицины № 2<sup>1</sup>  
**Е. А. Крылова**, к.м.н., с.н.с., врач-эндоскопист<sup>2</sup>  
**Ю. А. Гайдар**, д.м.н., с.н.с., зав. лабораторией патоморфологии<sup>3</sup>  
**А. А. Бурка**, врач функциональной диагностики<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГВУЗ «Донецкий национальный медицинский университет», г. Лиман, Донецкая область, Украина

<sup>2</sup>ООО «Эндотехномед», г. Днепр, Украина

<sup>3</sup>ГУ «Институт гастроэнтерологии» НАМН Украины, г. Днепр, Украина

<sup>4</sup>ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 38» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

## Features of pathogenesis, progression and structure of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis

N. B. Gubergričs, E. A. Krylova, Y. A. Gaidar, A. A. Burka

Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine; Endotechnomed Co., Dnipro, Ukraine; Institute of Gastroenterology, Dnipro, Ukraine; City Children's Polyclinic No. 38, Moscow, Russia



Н. Б. Губергриц



Е. А. Крылова



Ю. А. Гайдар

### Резюме

Статья посвящена результатам собственного исследования структурных и фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Показано, что формирование фиброзной ткани при хроническом панкреатите начинается от протоков и постепенно охватывает междолевое пространство и проникает внутрь долек поджелудочной железы. По мере прогрессирования фиброза уменьшается объемная доля экзокринной ткани за счет активации механизмов апоптоза и вследствие жировой дистрофии. При высокой степени фиброза очаговая вакуолярная дистрофия выявлялась в ацинарной ткани долек поджелудочной железы всех больных, очаговый апоптоз и апоптоз долек наблюдался в 45,4% случаев. При полной атрофии ацинарной ткани долек поджелудочной железы наблюдалась гиперплазия эпителия междолевых и внутридольковых протоков. Выявляли адаптационное новообразование эндокринных островков (незидиогенез) из эпителия внутридольковых протоков поджелудочной железы.

Ключевые слова: **хронический панкреатит, поджелудочная железа, фиброз, звездчатые клетки.**

### Summary

The article is devoted to the results of our own study of structural and fibrotic changes in the pancreatic parenchyma in patients with chronic pancreatitis. It was shown that the formation of fibrous tissue in chronic pancreatitis begins from the ducts and gradually covers the interlobar space and penetrates into the lobes of the pancreas. As fibrosis progresses, the volume fraction of exocrine tissue decreases due to the activation of apoptosis mechanisms and due to fatty degeneration. With a high degree of fibrosis, focal vacuolar dystrophy was detected in the acinar tissue of the pancreatic lobules of all patients, focal apoptosis and lobular apoptosis was observed in 45.4%. With complete atrophy of the acinar tissue of the pancreatic lobes, hyperplasia of the epithelium of the interlobar and intralobar ducts was observed. The adaptive neoplasm of the endocrine islets (non-idiogenesis) from the epithelium of the intralobular ducts of the pancreas was revealed.

Key words: **chronic pancreatitis, pancreas, fibrosis, stellate cells.**

Хронический панкреатит (ХП) — группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной (внешнесекреторной) и эндокринной недостаточности ПЖ [1, 2, 3, 4].

Фиброз железы является ведущим морфологическим проявлением при ХП, имеет стадийный характер. При тя-

желых формах ХП наблюдается последовательное развитие перидуктального, перилобулярного и внутрилобулярного видов фиброза, сопровождающееся нарастанием экспрессии гладкомышечного актина, свидетельствующего о перманентном характере процесса, приводящего в конечном итоге к циррозу паренхимы железы [5, 6].

По современным представлениям, панкреатические звездчатые клетки являются ключевыми в процессе фиброгенеза ПЖ, активируются провоспалительными цитокинами (тромбоцитарный фактор роста, трансфор-

мирующий ростовой фактор-β1, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α) или под действием токсических факторов (метаболиты, оксидантный стресс), которые стимулируют рост клеток мезенхимального происхождения и усиливают синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген, фибронектин и протеогликаны [1, 4, 7].

**Цель работы** — определить особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброзных изменений паренхимы ПЖ у больных ХП.

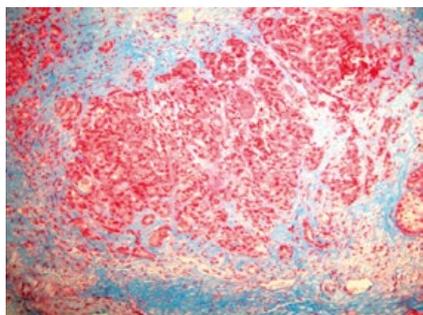


Рисунок 1. III-IV степени фиброза ПЖ. Пучки коллагеновых фибрилл расположены между дольками и проникают в дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100×.

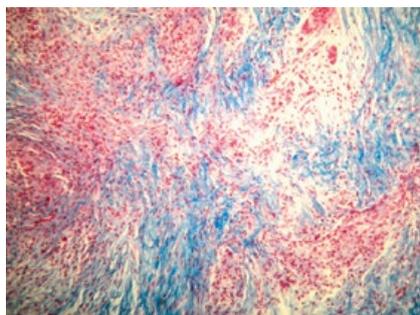


Рисунок 2. IV степень фиброза ПЖ. Пучки коллагеновых фибрилл расположены между дольками и проникают в дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100×.

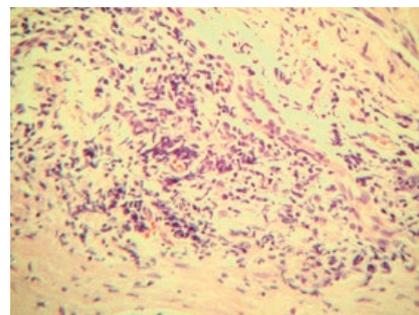


Рисунок 3. IV степень фиброза ПЖ. Пучки рыхлой фиброзной ткани окутывают остатки дольки ПЖ. Плотная фиброзная ткань проникает в дольки ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100×.

## Материал и методы

Обследовано 60 больных ХП. В соответствии с Марсельской-Римской классификацией (1998) пациенты были распределены на четыре клинические группы. I группу составили 10 больных обструктивной формой ХП, II — 21 с кальцифицирующей, III — 13 с фиброзно-паренхиматозной формой, IV — 16 пациентов с ХП, осложненным псевдокистой.

Биоптаты ПЖ получали во время плановых операций на органе и с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии под УЗИ-контролем. Тканевую материал фиксировали в жидкости Буэна, проводили через ряд спиртов, заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори-Слинченко. Особенности гистоструктуры ПЖ оценивали согласно Stolte [8], при этом классифицировали диффузный или сегментарный фиброз, который разделяли

на степени: I — легкий фиброз (это преимущественно перилобулярный фиброз с легкой атрофией или без атрофии экзокринной паренхимы); II — умеренный фиброз (фиброз распространяется в дольки ПЖ; сопровождается умеренной атрофией экзокринной паренхимы), III — высокая степень фиброза (зоны интрадолюлярного фиброза, сливаясь, формируют широкие поля фиброза; характерна тяжелая атрофия экзокринной паренхимы), IV — полный фиброз (значительная фиброзная реконструкция ПЖ с полной деструкцией экзокринной паренхимы).

Имуногистохимическое типирование коллагена I типа, альфа-актина, рецепторов соматостатина, ядер клеток с помощью DAPI-реактива проводили на депарафинированных гистологических срезах ПЖ. Для ингибирования эндогенной пероксидазы хрена срезы обрабатывали 3%-ным раствором перекиси водорода в течение 30 мин. После промывки в забуференном физио-

логическом растворе (pH = 7,4) в течение 15 мин. (три смены по 5 мин.), на срезы наносили раствор антител (Chemicon, США) в разведении 1:1000 на ночь при 4 °C. После промывки на срезы наносили раствор стрептавидин-биотин-техас красный, или стрептавидин-ФИТЦ, или стрептавидин-биотин пероксидазного комплекса (Elite, США) на 30 мВ. Пероксидазу хрена выявляли раствором 3,3'-диаминобензидином тетрагидрохлорида (0,01 %) с перекисью водорода (0,06 %) (ДАБ-реакция). Продукт иммуногистохимической реакции коричневого цвета маркировал место нахождения эндонуклеаз. Препараты с флуорохромами просматривали на эпифлуоресцентном конфокальном микроскопе Olympus (Япония), этот раздел работы выполнен в Арканзасском медицинском университете (США).

## Результаты исследования

Установлено, что морфологическая картина фиброзных изменений

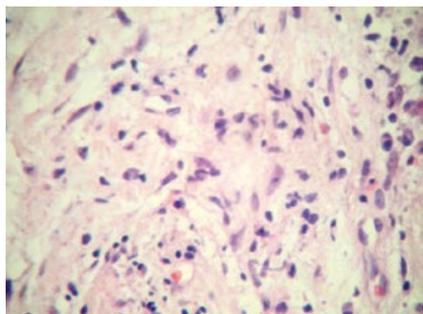


Рисунок 4. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань. Веретенообразные клетки миофибробласты формируют клеточную основу фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400×.

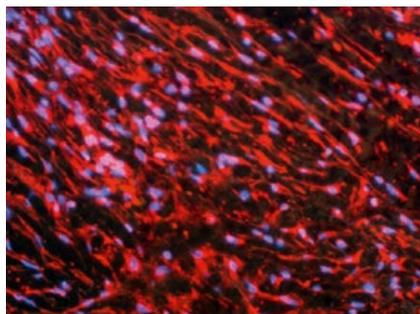


Рисунок 5. IV степень фиброза ПЖ. Миофибробласты формируют основу рыхлой фиброзной ткани и имеют веретенообразную форму. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 200×.

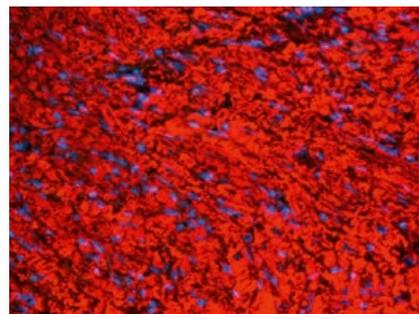


Рисунок 6. IV степень фиброза ПЖ. Пучки коллагена I типа заполняют межклеточное пространство рыхлой фиброзной ткани. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 100×.

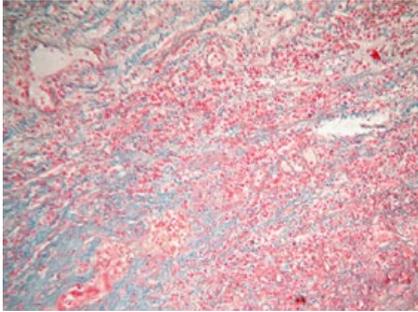


Рисунок 7. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань инфильтрирована мононуклеарными клетками. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100х.

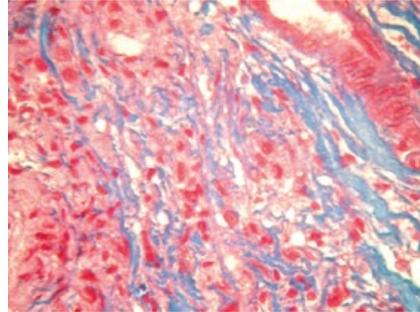


Рисунок 8. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань инфильтрирует остатки протоков атрофированной дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 400х.

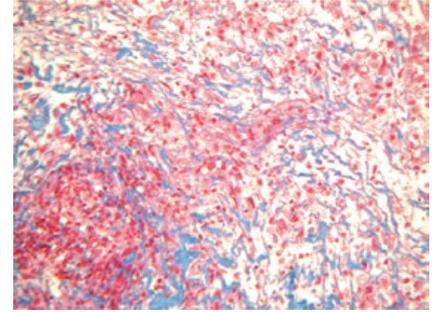


Рисунок 9. IV степень фиброза ПЖ. Рыхлая фиброзная ткань инфильтрирует остатки атрофированной дольки ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 200х.

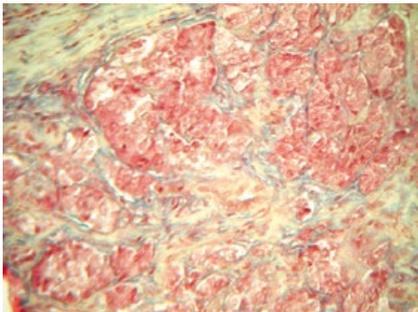


Рисунок 10. III-IV степени фиброза ПЖ. Диффузная дистрофия ацинусов долек ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 200х.

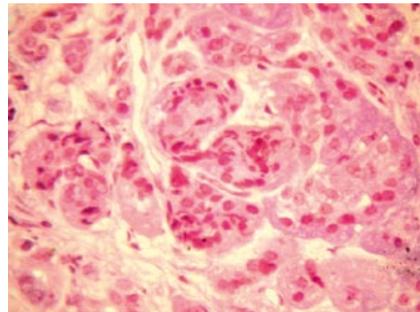


Рисунок 11. IV степень фиброза ПЖ. Очаговый апоптоз дольки ПЖ. Многочисленные апоптотические тельца наблюдаются в атрофированных ацинусах дольки ПЖ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

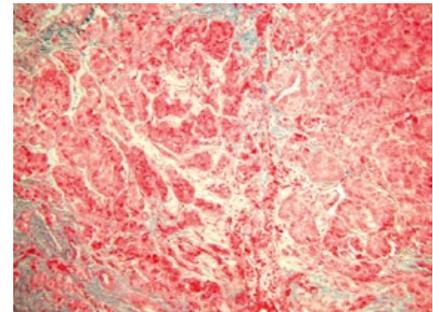


Рисунок 12. Зона апоптотических изменений паренхимы ПЖ. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 100х.

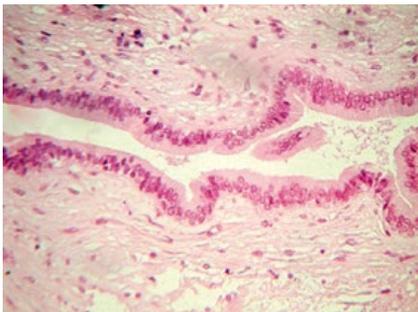


Рисунок 13. IV степень фиброза ПЖ. Гиперплазированный эпителий междолевых протоков. Рыхлая фиброзная ткань окружает протоки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400х.

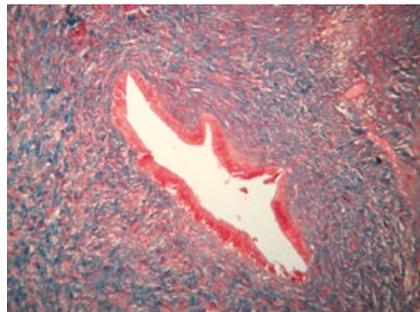


Рисунок 14. IV степень фиброза ПЖ. Гиперплазированный эпителий междолевого протока окружает рыхлая фиброзная ткань. Окраска по Маллори-Слинченко. Ув. 200х.

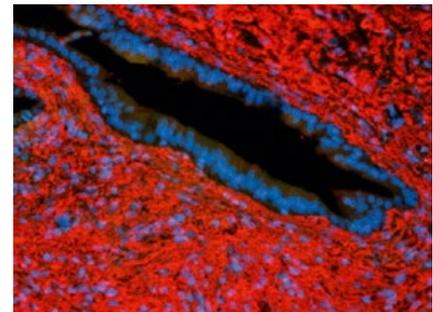


Рисунок 15. IV степень фиброза ПЖ. Коллаген I типа (окрашенный красным цветом) формирует матрикс фиброзной ткани вокруг междолевых протоков ПЖ. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 500х.

ПЖ не зависит от формы заболевания и характеризуется легкой степенью фиброза у 6,6%, умеренной — у 20,0%, выраженной — у 16,7%, полным фиброзом — у 56,7% больных. Выявлены фиброзные изменения ПЖ двух видов — рыхлый и плотный фиброз, что отражает качественное состояние соединительной ткани при разных формах ХП. Рыхлое фиброзирование характерно для легкого и умеренной тяжести фиброзного панкреатита, а плотное

фиброзирование выявлялось только при фиброзе высокой степени и полном фиброзе.

Рыхлая фиброзная ткань заполняла внутридолевого и междолевого пространство (рис. 1, 2). В условиях полной атрофии ацинарной ткани плотная фиброзная ткань окутывала остатки долек ПЖ (рис. 3). Установлено, что клеточной основой фиброзной ткани у больных ХП являются фиброциты и миофибробласты — звездчатые клетки (рис. 4, 5).

При иммуногистохимическом окрашивании альфа-актина цитоплазма миофибробластов приобретала красный цвет, при этом ядра клеток были светло-голубого цвета (рис. 5). Миофибробласты формировали стенку для пучков коллагеновых фибрилл, что упорядочивало структуру рыхлой фиброзной ткани (рис. 6).

Только у трети больных обнаруживали перидуктальную и периневральную лимфоцитарную ин-

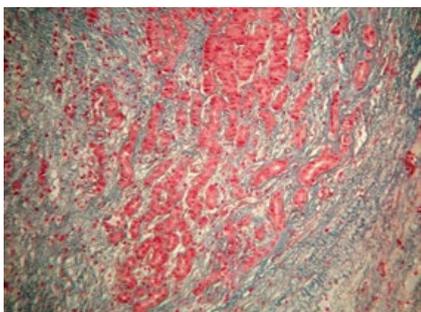


Рисунок 16. IV степень фиброза ПЖ. Полная атрофия ацинарной ткани дольки ПЖ. Рост внутридольковых протоков ПЖ. Окраска по Маллори-Слигдену. Ув. 100×.

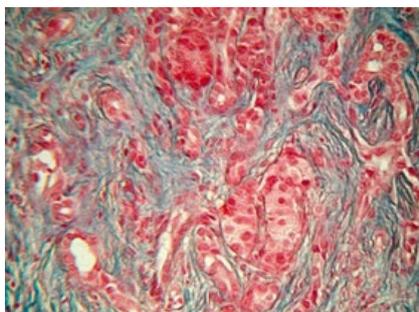


Рисунок 17. IV степень фиброза ПЖ. Полная атрофия ацинарной ткани дольки. Зона роста внутридольковых протоков. Окраска по Маллори-Слигдену. Ув. 200×.

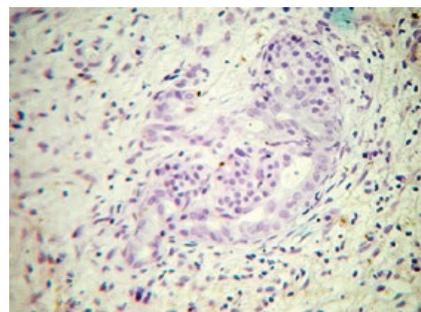


Рисунок 18. ПЖ больного хроническим панкреатитом. Фиброз IV степени. Тубуло-инсулярный комплекс в области внутридолькового протока. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 200×.

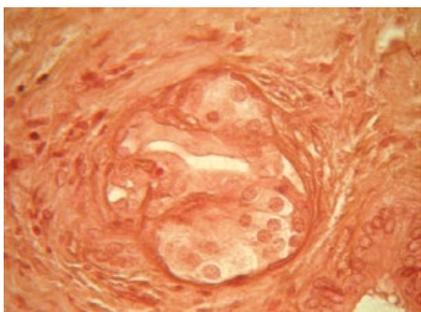


Рисунок 19. Фиброз IV степени. Тубуло-инсулярный комплекс, окруженный рыхлой фиброзной тканью. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400×.

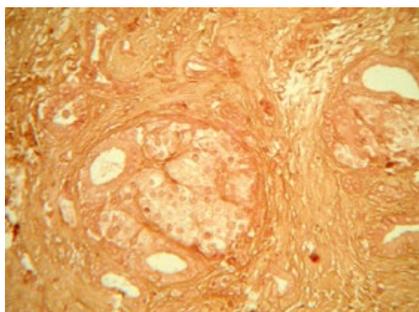


Рисунок 20. Фиброз IV степени. Группа тубуло-инсулярных комплексов. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 200×.

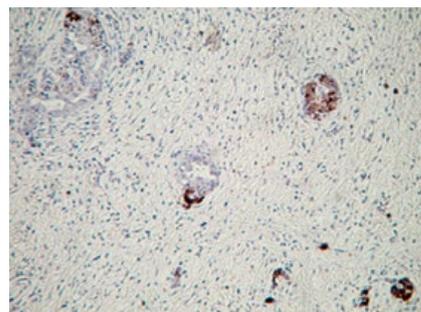


Рисунок 21. Фиброз III-IV степени. Эндокринные островки имеют подавляющее большинство инсулинпродуцирующих В-клеток. Косвенная иммунопероксидазная реакция. Ув. 200×.

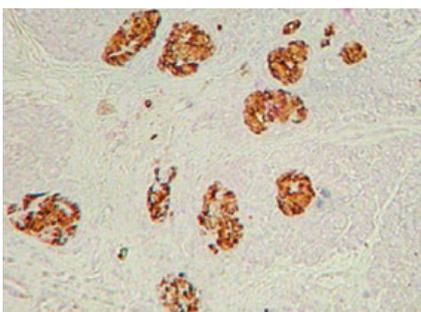


Рисунок 22. IV степень фиброза ПЖ. Вновь образованные островки небольшие, с малым количеством В-клеток. Косвенная иммунопероксидазная реакция. Ув. 200×.

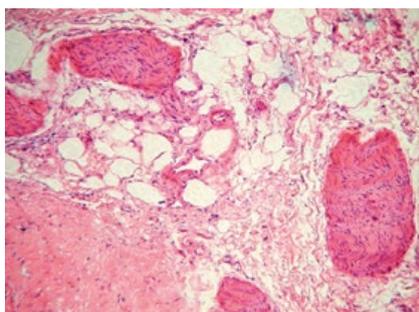


Рисунок 23. IV степень фиброза ПЖ. Многочисленные профили безмиелиновых нервных волокон в строме ПЖ. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400×.

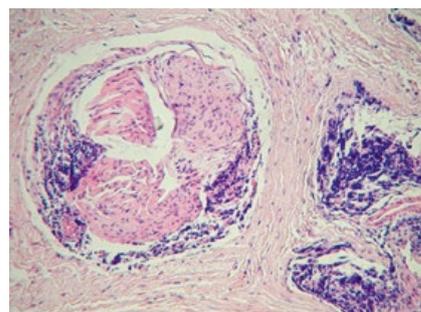


Рисунок 24. IV степень фиброза ПЖ. Ячейки рыхлого и плотного (склерозного) фиброза. Периневральный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200×.

фильтрацию, которая подтверждала наличие воспаления. Очаговый воспалительный инфильтрат составляли многочисленные макрофаги, лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты, которые выявляли вокруг долек ПЖ (рис. 7), протоков (рис. 8), остатков атрофированных долек ПЖ (рис. 9).

При III и IV степенях фиброза ПЖ очаговая вакуолярная дистрофия обнаружена в ацинарной ткани долек ПЖ всех больных (рис. 10).

Очаговый апоптоз и апоптоз долек наблюдались в 45,4% случаев ХП при III и IV степенях фиброза ПЖ (рис. 11, 12).

Таким образом, фиброз и атрофия ацинарной ткани приводят к перестройке ПЖ. При III и IV степенях фиброз ПЖ имеет главным образом нежно-волокнистую структуру. В создании фиброзной ткани ключевую роль играют миофибробласты (звездчатые клетки), а также коллаген I типа.

На завершающей стадии атрофии долек ПЖ фиброзная ткань сформирована только фиброцитами. В условиях III и IV степеней фиброза ПЖ в большинстве случаев наблюдалась гиперплазия эпителия междольковых и магистральных протоков (рис. 13).

В отличие от нормального кубического эпителия, выявляли гиперпластический призматический эпителий с ядрами, налегающими друг на друга. Перидуктальный фиброз при этом

рыхлый, состоящий из звездчатых клеток, а коллаген I типа составлял внеклеточную основу фиброза (рис. 14, 15).

При развитии структурных изменений ПЖ у больных ХП характерно относительное сохранение эндокринной части ПЖ. Это происходит за счет большей устойчивости эндокринной ткани к поражению и активных процессов регенерации [9]. При фиброзе III и IV степени резидуальные эндокринные островки обнаружены в толщине рыхлой фиброзной ткани группами (кластерами) в результате агрегации островков.

В условиях полной атрофии ацинарной ткани (рис. 16, 17) в отдельных участках внутридолевых протоков наблюдались новообразования эндокринных островков из эпителия протоков, формировались тубуло-инсулярные комплексы (рис. 18, 19, 20). Эти островки построены из инсулинпродуцирующих клеток, но, по сравнению с конституционными (рис. 21), имеют в своем составе меньшее количество инсулинпродуцирующих клеток, то есть имеют явный дефицит В-клеток (рис. 22).

При III и IV степени фиброза ПЖ в 18,2% случаев встречались разрастания безмиелиновых нервов в рыхлой фиброзной ткани ПЖ (рис. 23). В одном случае наблюдался периневральный фиброз (рис. 24).

Нервы окружены рыхлой фиброзной тканью, сформированной из звездчатых клеток (рис. 25) и экстрацеллюлярного матрикса, представленного главным образом коллагеном I типа (рис. 26).

## Заключение

Таким образом, формирование фиброзной ткани при ХП начинается от протоков и постепенно охватывает междолевое пространство и проникает внутрь долек ПЖ. По мере прогрессирования фиброза уменьшается объемная доля экзокринной ткани за счет активации механизмов апоптоза и вследствие жировой дистрофии.

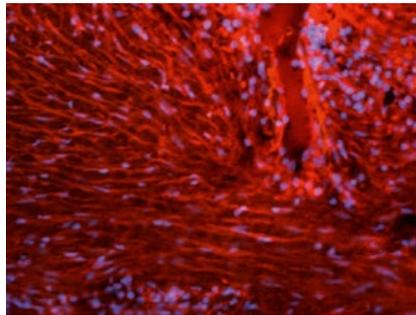


Рисунок 25. IV степень фиброза ПЖ. Ячейки рыхлого фиброза сформированы миофибробластами, собранными в пучки коллагеновых фибрилл. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 100×.

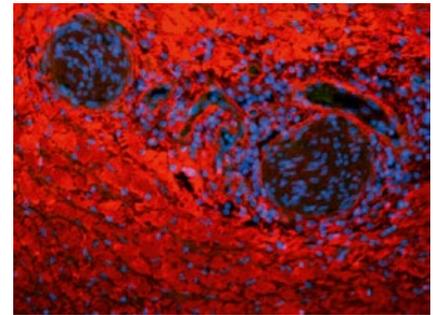


Рисунок 26. IV степень фиброза ПЖ. Коллаген I типа формирует матрикс фиброзной ткани вокруг сосудов и нервов паренхимы ПЖ. Конфокальная компьютерная люминесцентная микроскопия. Ув. 100×.

При высокой степени фиброза у больных ХП очаговая вакуолярная дистрофия выявлялась в ацинарной ткани долек ПЖ всех больных, очаговый апоптоз и апоптоз долек наблюдались в 45,4% случаев. Некроз клеток ацинусов и протоков долек ПЖ выявляли в 36,3% случаев. Выраженная активация хронического воспаления наблюдалась в 36,3%, а легкая или умеренная активация — в 63,4% случаев.

У больных ХП III и IV степени фиброза ПЖ сопровождаются активацией регенерации эпителиальной, эндокринной и нервной тканей. В условиях полной атрофии ацинарной ткани долек ПЖ наблюдалась гиперплазия эпителия междолевых и внутридолевых протоков. В условиях регенерации протоков происходило доброкачественное адаптационное новообразование эндокринных островков (незидиогенез) из эпителия внутридолевых протоков ПЖ. В некоторых случаях наблюдался рост безмиелиновых нервов в рыхлой фиброзной ткани ПЖ.

Перспективы исследования состоят в изучении возможностей лекарственных средств в отношении торможения фиброобразования ПЖ и замедления прогрессирования ХП.

## Список литературы

1. Губергриц Н. Б., Линева К. Ю., Беляева Н. В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии. От симптома и синдрома к диагнозу и лечению: практ. рук. — Киев: Труш Е. Н. [изд.], 2018. — 623 с.

2. Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р., Алексеенко С. А., Алиева Э. И., Алиханов Р. Б., Бакулин И. Г., Барановский А. Ю., Белоородова Е. В., Белоусова Е. А., Буриев И. М., Быстровская Е. В., Вертянкин С. В., Винокурова Л. В., Гальперин Э. И., Горелов А. В., Гриневич В. Б., Данилов М. В., Дарвин В. В., Дубцова Е. А., Дюжева Т. Г., Егоров В. И., Ефанов М. Г., Захарова Н. В., Загайнов В. Е., Ивашкин В. Т., Израйлов Р. Е., Корочанская Н. В., Корниенко Е. А., Коробка В. Л., Н. Ю. Коханенко, Кучерявый Ю. А., Ливзан М. А., Лоранская И. Д., Никольская К. А., Осипенко М. Ф., Охлобыстин А. В., Пасечников В. Д., Плотникова Е. Ю., Полякова С. И., Саблин О. А., Симаненков В. И., Урсова Н. И., Цвиркун В. В., Цуканов В. В., Шабунин А. В., Бордин Д. С. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89, № 2. — С. 105–113.
3. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Шифрин О. С., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Хлынов И. Б., Алексеенко С. А., Алексеева О. П., Чикунова М. В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. Т. 24 [4]. — С. 70–97.
4. Beger HG, editors. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery.* — Oxford: Willey Blackwell, 2018. — 1173 p.
5. Паклина О. В. Характеристика фиброза при хроническом панкреатите / О. В. Паклина, И. А. Чекмарева, Е. Л. Туманова // *Арх. пат.* — 2009. — № 3. — С. 7–11.
6. Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Опихайло М. С. Особенности гистоструктуры поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* — 2019. — № 3 (163).
7. Царегородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии. — М.: Анахарсис. — 2003. — 96 с.
8. Stolte M. *Chronische Pancreatitis.* // *Verh. Dtsch. Ges. Path.* — 1987. — V. 71. — P. 175–86.
9. Kobayashi T., Manivel J. C., Bellin V. D., Carlson A. M., Moran A., Freeman M. L., Hering B. J., Sutherland D. E. Correlation of pancreatic histopathologic findings and islet in children with chronic pancreatitis undergoing total pancreatectomy and islet autotransplantation. — *Pancreatology.* — 2009. — № 9. — P. 57–63.

**Для цитирования.** Губергриц Н. Б., Крылова Е. А., Гайдар Ю. А., Бурка А. А. Особенности патогенеза, прогрессирования и структуры фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 11–15