

УДК 616.37: 616.43-018



ОШМЯНСЬКА Н.Ю., ГАЙДАР Ю.А., ГАЛЕНКО А.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

ГІСТОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННИХ ОСТРІВЦІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Резюме. Довгостроково існуючий хронічний панкреатит (ХП) на останніх стадіях розвитку призводить до руйнування ендокринної тканини залози, однак механізми цих змін недостатньо вивчені. Метою роботи було вивчення якісних і кількісних особливостей гістоструктури острівцевого апарату підшлункової залози (ПЗ) на різних стадіях розвитку фіброзу у хворих на ХП. На підставі комплексного морфологічного та імуногістохімічного дослідження операційного матеріалу підшлункової залози хворих на хронічний панкреатит встановлено, що на пізніх стадіях розвитку фіброзу ПЗ відзначається хронічна гіпоксія паренхіми й компенсаторна реакція на неї у вигляді атрофії та метаплазії. Перебіг хронічного панкреатиту характеризується послідовним розвитком перидуктального, перилобулярного та внутрішньолобулярного фіброзу, що супроводжується атрофією ацинарної тканини. Усе це комплексно впливає на ендокринну тканину. На пізніх стадіях розвитку фіброзу ПЗ зміни острівцевого апарату відбуваються за типом атрофії, що знаходить відображення в зменшенні кількості середніх острівців і зменшенні загальної площі ендокринної тканини, та проліферації, що виражається в збільшенні кількості малих (у більшості своїй новостворених) острівців і тубулоострівцевих комплексів.

Ключові слова: острівці підшлункової залози, хронічний панкреатит, фіброз, гістометрія.

Хронічний панкреатит (ХП) — це запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що характеризується деструкцією головних анатомічних структур і необоротним порушенням функції навіть після того, як причина ліквідована [1, 2]. У морфогенезі ХП найважливішу роль відіграє фіброз підшлункової залози, при цьому точні механізми, що ініціюють і підтримують розвиток фіброзу, вивчені недостатньо [3]. Згідно з Марсельсько-Римською класифікацією, що прийнята ще в 1988 році, довгостроково існуючий ХП на останніх стадіях розвитку призводить також до руйнування ендокринної тканини залози, однак механізми цих змін також вивчені недостатньо [4]. У зв'язку з цим, а також через поширеність, зростання захворюваності, тимчасової непрацездатності та інвалідизації ХП актуальний як із соціальної, так і з

економічної точки зору, що підтверджується даними епідеміологічного аналізу. Так, у структурі патології органів шлунково-кишкового тракту ХП становить від 5,1 до 9 %, а в загальній клінічній практиці — від 0,2 до 0,6 %. Зберігається загальносвітова тенденція до збільшення захворюваності на гострий і хронічний панкреатит, що обумовлено зростанням поширеності ХП не тільки серед дорослих (27,4–50 випадків на 100 тис. населення), але й серед підлітків та осіб молодого віку [5]. За останні 30 років спостерігається збільшення захворюваності на гострий і хронічний панкреатит більше ніж удвічі [3, 5]. Острівцевий апа-

© Опшмянська Н.Ю., Гайдар Ю.А., Галенко А.П., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Таблиця 1 — Об'ємна частка структурних елементів підшлункової залози у хворих на ХП залежно від стадії фіброзу

Ступінь фіброзу	Сполучна тканина/загальна площа, %	Протоки/загальна площа, %	Екзокринна тканина/загальна площа, %	Ендокринна тканина/загальна площа, %
II	25,86 ± 4,25	2,27 ± 0,53	66,66 ± 4,81	1,23 ± 0,19
III	54,27 ± 10,91	2,87 ± 0,55	21,64 ± 1,85	1,99 ± 0,37
IV	77,54 ± 7,07	5,12 ± 0,85	3,83 ± 1,49	1,19 ± 0,17

рат підшлункової залози є складною системою, із практично незалежним кровообігом і величезними можливостями до саморегуляції та самовідновлення. Острівці розташовані в товщі екзокринної тканини ПЗ і складаються з декількох типів ендокринних клітин. У зв'язку з особливостями будови й розташування острівців дослідження їх структурних та функціональних особливостей являє собою складну задачу [6]. Кількісне морфометричне дослідження ПЗ являє собою важливий аспект у діагностиці фіброзуючих захворювань цього органа. Установлення зв'язку між стадією розвитку фіброзу та морфофункціональними змінами структурних елементів ПЗ впливає на ефективність лікування та відіграє важливу роль як для визначення тяжкості захворювання, так і для прогнозу можливих ускладнень або уточнення відомостей, отриманих неінвазивними методами.

Мета та задачі роботи: вивчити якісні і кількісні особливості гістоструктури острівцевого апарату ПЗ на різних стадіях розвитку фіброзу у хворих на фіброзно-паренхіматозний ХП.

Матеріали і методи

Обстежено 15 хворих на ХП, які проходили лікування в хірургічному відділенні ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Біоптати ПЗ забирали під час планових операцій на органі. Тканинний матеріал фіксували в рідині Bown або в 10% ней-

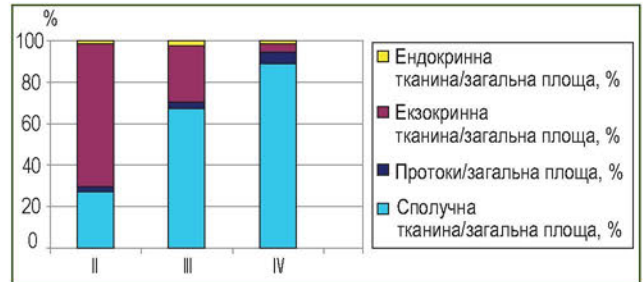


Рисунок 1 — Об'ємна частка структурних елементів підшлункової залози у хворих на ХП залежно від стадії фіброзу

тральному формаліні, проводили через ряд спиртів, поміщали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 3–5 мкм забарвлювали за методом Маллорі в модифікації Слінченко. Особливості гістоструктури ПЗ оцінювали згідно із Stolt [1]: I стадія — легкий фіброз (переважно перилобулярний); II стадія — помірний фіброз (фіброз поширюється в середину часточок, сегментарний фіброз); III стадія — високий ступінь фіброзу (зони деструкції часточок зливаються, утворюючи широкі поля фіброзу); IV стадія — повний фіброз (значна фіброзна реконструкція ПЗ із повною деструкцією екзокринної паренхіми). Для систематизації враженості фіброзом після визначення ступеня хворих розділили на три групи: із II стадією фіброзу (n = 5), із III стадією фіброзу (n = 5) і з IV стадією (n = 5). Було

Таблиця 2 — Кількісна оцінка острівцевого апарату ПЗ у хворих на ХП залежно від стадії фіброзу

	Загальна кількість острівців	Sm	Md	Bg	Кількість острівців/мм ²	Sm/мм ²	Md/мм ²	Bg/мм ²
1	5	2	3	0	2	0,83202	1,24803	0
2	21	14	6	1	2,205444	1,470296	0,630127	0,105021
3	20	15	5	0	2,304635	1,728476	0,576159	0
4	16	11	5	0	2,008481	1,380831	0,62765	0
5	7	5	2	0	2,060187	1,471562	0,588625	0
6	25	9	11	5	2,838679	1,021925	1,249019	0,567736
7	17	14	3	2	2,712525	2,233844	0,478681	0,319121
8	27	20	7	0	1,819371	1,347682	0,471689	0
9	19	16	3	0	3,027789	2,549717	0,478072	0
10	23	21	2	0	2,608002	2,38122	0,226783	0
11	21	19	2	0	3,07528	2,782396	0,292884	0
12	29	28	1	0	3,053057	2,947779	0,105278	0
13	28	28	0	0	3,123666	3,123666	0	0
14	31	27	3	1	2,552549	2,223188	0,247021	0,08234
15	36	35	1	0	2,523134	2,453047	0,070087	0

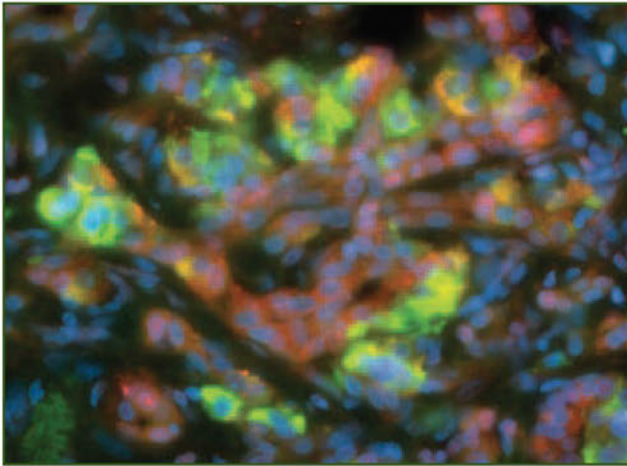


Рисунок 2 — Нейрогенні стовбурові клітини (попередники інсулін-продукуючих клітин) у внутрішньочасточкових протоках, що візуалізуються за допомогою конфокальної епіфлюоресцентної мікроскопії. Зб. х 200

також проведено імуногістологічне дослідження на спеціально підготовлених гістологічних препаратах ПЗ із використанням маркерів інсуліну, результат оцінювали за допомогою фотомікроскопічного дослідження, комп'ютерна морфометрія проведена за допомогою програми Image Pro Plus version 3.0.00.00. Статистичну обробку було виконано методом багатфакторного кореляційного аналізу даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Перед початком імуногістологічного дослідження хворим усіх трьох груп була проведена комп'ютерна морфометрія анатомічних структур і були виявлені зміни, характерні для розвитку фіброзу (табл. 1).

Як видно з табл. 1, у якій указані середні значення, існує пряма залежність між руйнуванням екзокринної тканини ПЗ і розвитком фіброзу (рис. 1).

Також на пізніх стадіях унаслідок прогресуючого фіброзу структура протокової системи залози помітно змінюється. Вірогідне ($p = 0,009$) збільшення співвід-

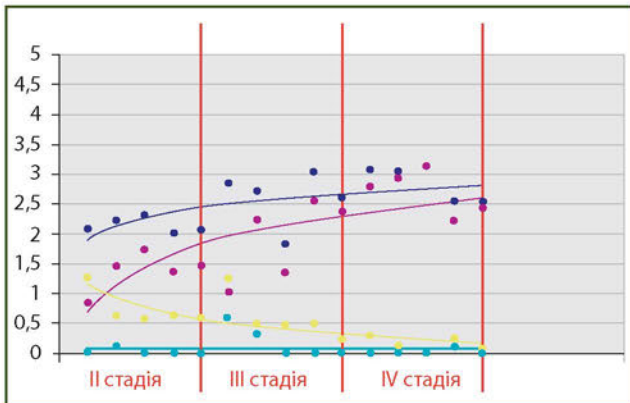


Рисунок 3 — Кількісна оцінка острівцевого апарату ПЗ у хворих на ХП залежно від стадії фіброзу

ношення площі проток і загальної площі залози пояснюється активним формуванням тубулоострівцевих і тубулярних комплексів (рис. 2).

Острівцевий апарат ПЗ оцінювався кількісно і якісно на гістологічних препаратах з імуногістохімічним забарвленням на інсулін. При підрахунку острівці були розділені на три умовні групи — великі (Bg) $\geq 0,05$ мм²; середні (Md) $\geq 0,01$ мм²; та малі (Sm) $< 0,01$ мм².

На всіх стадіях розвитку фіброзу пошкодження ендокринної тканини були незначними порівняно з ушкодженнями екзокринної. Однак при багатфакторному кореляційному аналізі досліджуваних показників було зафіксовано наявність взаємозв'язку між стадією фіброзу і зменшенням загальної площі острівців ($p = 0,009$). В одному випадку (III стадія фіброзу) були виявлені великі скупчення острівців серед полів фіброзної тканини. Як видно на рис. 3, загальна кількість острівців на 1 мм² площі та кількість великих острівців залишається практично постійною, у той час як щільність середніх вірогідно знижується до IV стадії розвитку фіброзу, а щільність малих — вірогідно підвищується.

Таким чином, звичайна гістологічна картина IV стадії — великі поля фіброзу, у товщі якого розташовуються проліферуючі протоки з дисплазією епітелію, малі острівці (що часто складаються з декількох клітин) і тубулоострівцеві комплекси у вигляді структур із дрібних проток у тісному зв'язку з ендокринними острівцями (рис. 2).

Висновки

1. На підставі комплексного морфологічного та імуноморфологічного дослідження операційного матеріалу підшлункової залози хворих на хронічний панкреатит встановлено, що на пізніх стадіях розвитку фіброзу ПЗ відзначається хронічна гіпоксія паренхіми й комплексна компенсаторна реакція на неї залишків ацинарної тканини та протокової системи.

2. Перебіг хронічного панкреатиту характеризується послідовним розвитком перидуктального, пери-

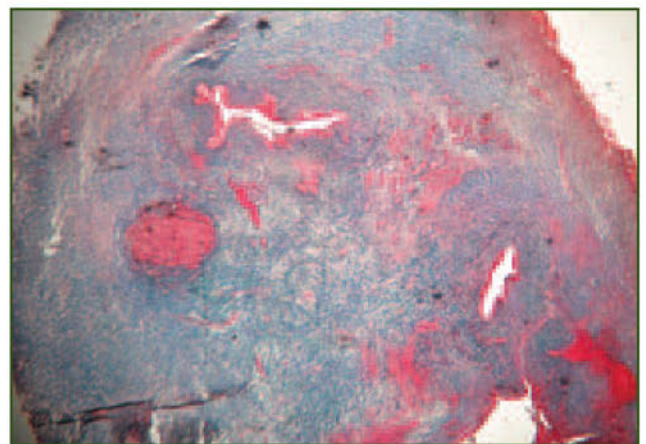


Рисунок 4 — ХП, IV стадія фіброзу ПЗ. Широкі поля фіброзної тканини, проліферуючі протоки, дрібні острівці. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченко. Зб. х 40

лобулярного та внутрішньолобулярного фіброзу, що супроводжується атрофією ацинарної тканини. Усе це комплексно впливає на ендокринну тканину.

3. На пізніх стадіях розвитку фіброзу ПЗ зміни острівцевого апарату відбуваються за типом атрофії, що знаходить відображення в зменшенні кількості середніх острівців і зменшенні загальної площі ендокринної тканини, та проліферації, що виражається в збільшенні кількості малих (у більшості своїй новостворених) острівців і тубулоострівцевих комплексів.

Список літератури

1. Stolte M. *Chronische Pancreatitis* / M. Stolte // *Verh. Dtsch. Ges. Path.* — 1987. — Vol. 71. — P. 175.
2. Morgenroth K. *Pancreatitis* / K. Morgenroth, W. Kozuschek. — Berlin; New York, 1991. — 120 p.

3. *A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis* / [W. Markus, W. Markus, Büchler et al.] // *VMC Gastroenterology*. — 2009. — P. 9.

4. *О классификации хронического панкреатита* / [В.Т. Ивашкин, А.И. Хазанов, Г.Г. Пискунов и др.] // *Клінічна медицина*. — 1990. — № 10. — С. 96-99.

5. *Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита* / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый [и др.] // *Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Мат-лы Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции* / Под ред. проф. В.В. Цуканова. — Красноярск, 2003. — С. 9-52.

6. Sarles H. *Pathogenesis of chronic pancreatitis* / H. Sarles, J.P. Bernard, I. Gullo // *Gut*. — 1990. — P. 629-632.

Отримано 09.10.13 □

Ошмянская Н.Ю., Гайдар Ю.А., Галенко А.П.
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины»,
г. Днепропетровск

Oshmyanska N.Yu., Gaidar Yu.A., Galenko A.P.
State Institution «Institute of Gastroenterology of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Dnipropetrovsk, Ukraine

ГИСТОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННЫХ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Резюме. Длительно существующий хронический панкреатит (ХП) на последних стадиях развития приводит к разрушению эндокринной ткани железы, однако механизмы этих изменений недостаточно изучены. Целью работы было изучение качественных и количественных особенностей гистоструктуры островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖ) на разных стадиях развития фиброза у больных ХП. На основании комплексного морфологического и иммуногистохимического исследования операционного материала поджелудочной железы больных хроническим панкреатитом установлено, что на поздних стадиях развития фиброза ПЖ отмечается хроническая гипоксия паренхимы и компенсаторная реакция на нее в виде атрофии и метаплазии. Течение хронического панкреатита характеризуется последовательным развитием перидуктального, перилобулярного и внутрислобулярного фиброза, который сопровождается атрофией ацинарной ткани. Все это комплексно воздействует на эндокринную ткань. На поздних стадиях развития фиброза ПЖ изменения островкового аппарата происходят по типу атрофии, что находит отражение в уменьшении количества средних островков и уменьшении общей площади эндокринной ткани, и пролиферации, что выражается в увеличении количества малых (в большинстве своем вновь образованных) островков и тубулоостровковых комплексов.

Ключевые слова: островки поджелудочной железы, хронический панкреатит, фиброз, гистометрия.

HISTOMETRIC FEATURES OF ENDOCRINE ISLETS OF THE PANCREAS IN CHRONIC PANCREATITIS

Summary. Long-existing chronic pancreatitis (CP) in the last stages of development leads to the destruction of the endocrine pancreatic tissue, but the mechanisms of these changes are not well understood. The aim of the study was to examine the qualitative and quantitative features of the histostucture of insular apparatus of the pancreas at different stages of fibrosis in patients with CP. On the basis of comprehensive morphological and immunohistochemical study of surgical samples of the pancreas in patients with chronic pancreatitis we found that in the later stages of pancreatic fibrosis there are detected chronic hypoxia of parenchyma and compensatory reaction to it in the form of atrophy and metaplasia. Clinical course of chronic pancreatitis is characterized by consistent development of periductal, perilobular and intralobular fibrosis, which is accompanied by atrophy of acinar tissue. All this is a complex effect on the endocrine tissue. At later stages of pancreatic fibrosis, islet apparatus changes occur by type of atrophy, which is reflected in a decrease in the number of average islets and reduction of the total area of endocrine tissue and proliferation, resulting in an increasing number of small (mostly newly created) islets and tubular islet complexes.

Key words: pancreatic islets, chronic pancreatitis, fibrosis, histometry.