

УДК 616.37-002:611.37

А. Ч. ШУЛЕЙКО¹, А. В. ВОРОБЕЙ¹, С. А. НОВАКОВСКАЯ², Л. И. АРЧАКОВА²

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ТКАНЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

¹*Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь, e-mail: shuleika1961@gmail.com*

²*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, e-mail: novakovskaya@tut.by*

Представлены результаты изучения препаратов поджелудочной железы (ПЖ) 20 оперированных пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) с помощью электронной микроскопии. Установлено, что при ХП в ПЖ на клеточном уровне происходит непрерывный процесс некробиоза с вовлечением всех структур железы: протоков, ацинарной ткани, нервов. Выявлено большое количество звездчатых клеток, определяющих развитие фиброза ПЖ. На основании результатов исследования установлено, что причиной прогрессирования перидуктального фиброза может быть стимуляция звездчатых клеток вторичной ишемией ткани ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, морфологическое исследование, электронная микроскопия, звездчатые клетки.

A. Ch. SHULEIKA¹, A. V. VARABEI¹, S. A. NOVAKOVSKAYA², L. I. ARCHAKOVA²

ULTRASTRUCTURAL RESTRUCTURING THE PANCREATIC TISSUE IN CHRONIC PANCREATITIS

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus, e-mail: shuleika1961@gmail.com*

²*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: novakovskaya@tut.by*

In this article we showed the results of electron microscopy of 20 pancreatic specimens from patients with chronic pancreatitis. It was established that in the pancreas in chronic pancreatitis there is a continuous cellular necrobiosis involving all structures: ductal, acinar tissue, nerves. A large number of stellate cells responsible for the development of pancreatic fibrosis are revealed. Periductal fibrosis is a cause of tissue ischemia and pancreatic stellate cells could be a reason of its progression.

Keywords: chronic pancreatitis, morphological study, electron microscopy, stellate cells.

Введение. Хронический панкреатит (ХП) является прогрессирующим воспалительным заболеванием, при котором панкреатическая секреторная паренхима разрушается и замещается фиброзной тканью, что приводит к экзо- и эндокринной недостаточности. Злоупотребление алкоголем [1–3] и курение [4] являются основными причинами развития ХП. Однако только у 10 % алкоголиков развивается ХП. Предположительно, в развитии алкогольного ХП есть дополнительные, возможно генетические, факторы (мутации гена регулятора трансмембранного муковисцидоза – CFTR) [5].

Существует несколько теорий патогенеза алкогольного хронического панкреатита. Sarles и др. [6–8] предположили, что хроническое потребление этанола повышает концентрацию белка литостатина в секрете поджелудочной железы (ПЖ) с последующим осаждением белковых пробок в протоках и кальцификацией. Образование камней, в свою очередь, приводит к обструкции протоков, атрофии ацинарной ткани, фиброзу и перидуктальному воспалению дистальнее обструкции.

Токсико-метаболическая гипотеза, выдвинутая Bordalo и Noronha [9], предполагает, что хроническое потребление алкоголя оказывает прямые токсическое и метаболические эффекты на ацинарные клетки, вызывая прогрессивное отложение липидов, атрофию ацинусов и интрапанкреатический фиброз. Описанные изменения ПЖ, в частности жировая дистрофия ацинарных

клеток, не были подтверждены другими исследователями. Согласно гипотезе окислительного стресса, последний создает в ацинарных клетках ПЖ избыточные свободные радикалы, которые вызывает блокаду клеточных ферментов и окисление мембранных липидов [10].

В последние годы ведущей является концепция последовательности некроза-фиброза [11, 12]. Эта теория постулирует, что алкогольный ХП инициируется рецидивирующим тяжелым острым панкреатитом [13]. Резорбция больших площадей жирового и геморрагического некроза, которые являются главными событиями при тяжелом панкреатите, вызывает индукцию фиброза [14, 15], в основном в междольковом пространстве [16, 17]. Междольковый фиброз, в свою очередь, влияет на структуру интерлобулярных протоков, постепенно приводя к их дилатации и стриктурам [18]. В этих измененных протоках нарушается пассаж панкреатического секрета, что может вызвать самопроизвольное выпадение белка с последующей кальцификацией. В конечном итоге нарушение функции панкреатической секреции приводит к фиброзной замене ацинарных клеток и внутридольковому фиброзу.

Патоморфологической особенностью ХП является развитие фиброза ПЖ, в основе которого лежит накопление коллагена и других протеинов внеклеточного матрикса, продуцируемых активированными панкреатическими звездчатыми клетками (ПЗК). Впервые эти клетки описаны Karl von Kupffer в 1876 г., обнаружены в 1980-х годах [19–21] и выделены в культуре в 1998 г. [22, 23]. В нормальной ПЖ они расположены в непосредственной близости от ацинарных клеток. В покое ПЗК могут рассматриваться как клетки с центральным телом и длинными цитоплазматическими выступами, простирающимися вдоль основания смежных ацинарных клеток, содержащих липидные капли в их цитоплазме с витамином А, который исчезает после их активации [26, 27]. Подсчитано, что в состоянии покоя ПЗК составляют 4–7 % от всех паренхиматозных клеток в нормальной ПЖ [22, 23]. В норме функция этих клеток заключается в поддержании нормальной анатомии ПЖ, т. е. активированные ПЗК участвуют в процессах восстановления тканей после повреждений, в том числе после панкреонекроза [3, 24, 25].

В последние годы накоплены убедительные доказательства о ключевой роли ПЗК в фиброгенезе ПЖ при ХП [22, 23, 28–31]. В ответ на повреждение ПЗК переходят из неактивного состояния в активированный фенотип миофибробластов, которые синтезируют и выделяют избыточное количество белков экстрацеллюлярного матрикса, что ведет к фиброзным изменениям ПЖ.

К потенциальным возбудителям ПЗК в естественных условиях относятся этанол и его метаболиты (ацетальдегид), активные формы кислорода; паракринные факторы, такие как цитокины (IL-1, IL-6, IL-8 и TNF- α); факторы роста: тромбоцит-производный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), ангиотензин II, образованные при повреждении клеток ПЖ и лейкоцитов [32–38]. ПЗК могут самостоятельно синтезировать данные факторы роста, аутокринно поддерживая активный миофибробластный фенотип, что проявляется в прогрессировании панкреатического фиброза даже при прекращении действия панкреатит-провоцирующих факторов. Активированные ПЗК синтезируют аутокринные факторы, такие как PDGF, TGF-1, активин-A, цитокины (IL-1, IL-6 и TRAIL) и провоспалительные молекул (ЦОГ-2), эндотелин-1, что закрепляет активированный фенотип [35, 37, 39–42].

Активный фенотип ПЗК характеризуется синтезом α -гладкомышечного актина, глиального фибриллярного кислого белка, коллагена I и III типа, десмина, виментина, металлопротеиназ (MMP-1, MMP-2) тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1, TIMP-2), а также синтезом протеогликанов и гиалуроновой кислоты.

Развитие фиброгенеза начинается с некроза ткани и аутопереваривания, за которыми следуют воспаление и индукция фиброзной реакции [43, 44]. На начальной стадии развития острого панкреатита ПЗК находятся в тесной связи с макрофагами вокруг участков некроза, а при формировании фиброза они концентрируются в перилобарных пространствах. В период стабилизации воспалительного процесса количество ПЗК заметно уменьшается – они обнаруживаются в основном рядом с поврежденными протоками [44].

В дополнение к производству компонентов внеклеточного матрикса ПЗК обладают широким спектром клеточных функций, связанных с реализацией местного иммунитета, воспаления, ангиогенеза, а по последним данным, еще и с фагоцитарной функцией. Они могут регулировать

экзокринные функции в ПЖ через холецистокинин-индуцированное высвобождение ацетилхолина. ПЗК индуцируют апоптоз и снижают экспрессию инсулина в бета-клетках, что является новым механизмом развития диабета у пациентов с ХП [45, 46].

Механизм поддержания процесса фиброза в ПЖ, особенно после прекращения повреждающего действия, не ясен. Считается, что он зависит от гипертензии в ткани ПЖ, гипергликемии, внутриклеточной реактивной продукции активных форм кислорода, активации протеаз-активированного рецептора 2. Индукция циклооксигеназы 2, бактериальная инфекция, самоактивация ПЗК играют определенную роль в поддержании панкреатического фиброза [46].

Проведены многочисленные морфологические исследования препаратов ПЖ пациентов, страдающих ХП. Перспективным является изучение ультраструктурной патологии ПЖ при ХП с помощью электронной микроскопии [47].

Цель исследования – оценить ультраструктурные изменения ткани поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью электронной микроскопии.

Материалы и методы исследования. Проведено изучение ультраструктурных морфологических изменений ткани ПЖ у 20 пациентов, оперированных в Минской областной клинической больнице в 2014–2015 гг. по поводу осложнений ХП. Всем пациентам выполняли резекционно-дренирующие вмешательства: Бернскую модификацию операции Бегера ($n = 18$) и операцию Фрея ($n = 2$). В 3 случаях эти вмешательства сочетали с операцией цилиндрической вирсунгэктомии. Исследовано 20 препаратов тканей головки ПЖ и 3 препарата Вирсунгова протока. Проведено сравнение полученных морфологических данных с ультраструктурой нормальной ПЖ ($n = 2$).

В работе использован электронно-микроскопический метод исследования. Препараты ткани ПЖ фиксировали в растворе, состоящем из 3 % глутарового альдегида и 1 % параформа, затем материал измельчали и обрабатывали 2 %-ным раствором четырехокси осмия. После промывания 0,1 М фосфатным буфером материал обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заключали в аралдит по общепринятой методике (Н. Н. Боголепов, 1976). Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM-100 В (Япония).

Результаты и их обсуждение. Электронная микроскопия поджелудочной железы (контроль). Экзокринная часть ПЖ состоит из панкреатических ацинусов, вставочных, внутридольковых и междольковых протоков, а также главного панкреатического протока – Вирсунгова, открывающегося в двенадцатиперстную кишку. Ацинусы состоят из экзокринных панкреатоцитов, или ациноцитов, которые секретируют пищеварительные ферменты панкреатического сока (трипсин, амилазу, липазу). Ациноциты представлены клетками с широкими основаниями – гомогенными зонами, а также с суженными апикальными частями – гомогенными зонами, в которых содержатся секреторные гранулы с ферментами. В базальных частях клетки выявляется густо усеянная рибосомами гранулярная эндоплазматическая сеть, в которой осуществляется синтез ферментов. В надъядерной области клетки выявляется хорошо развитый аппарат Гольджи, а рядом – многочисленные митохондрии.

К ациноцитам сбоку примыкают мелкие клетки стенки вставочного протока, имеющие с ними общую базальную мембрану. Часть клеток протокового эпителия проникает в центр ацинуса, примыкая к апикальной части ациноцита. Это центроацинозные эпителиоциты, имеющие уплощенную форму, овальное ядро, узкий слой цитоплазмы с малочисленными органеллами. Вставочные протоки впадают в межаацинозные протоки, выстланные однослойным кубическим эпителием. В цитоплазме клеток выявляется множество цистерн аппарата Гольджи и большое количество митохондрий. Межаацинозные протоки впадают в более крупные внутридольковые, а те, в свою очередь, в междольковые протоки, а затем в общий проток ПЖ.

Вокруг протоков расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань, в которой расположены кровеносные капилляры. Между ациноцитами и эпителиальными протоковыми клетками выявляются длинные цитоплазматические отростки звездчатых клеток, которые в норме накапливают липиды и витамин А.

Электронная микроскопия экзокринной ткани поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом. Электронно-микроскопическое исследование экзокринной ча-

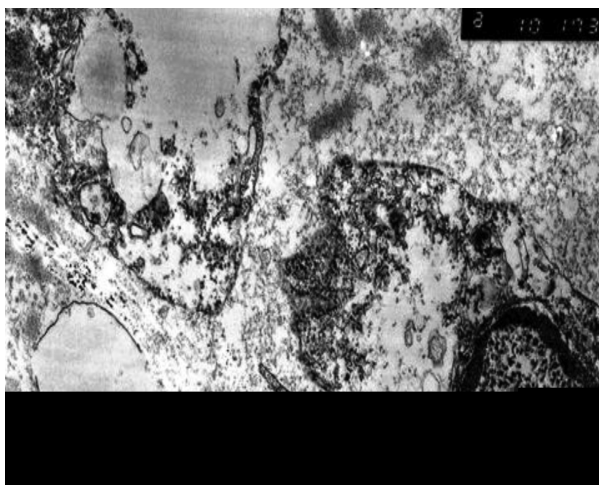


Рис. 1. Разрушение цитоплазматического матрикса ациноцитов. $\times 10\,000$

Рис. 2. Очаги деструкции и миелинизации в цитоплазме деструктивно измененных ациноцитов. $\times 6\,000$

сти резецированных участков головки ПЖ у пациентов с хроническим панкреатитом показало картину прогрессирующего разрушения железистой ткани органа. В поле зрения панкреатических ацинусов отмечаются немногочисленные ациноциты с сохраненной структурной организацией, которые чередуются с деструктивно измененными ациноцитами. Последние характеризуются просветлением цитоплазматического матрикса, гиперплазией и разрушением цистерн гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, частичным или полным разрушением митохондрий, зимогенных гранул, появлением электронноплотных фагосом.

Большая часть панкреатических ацинусов пораженной ПЖ претерпевает необратимые изменения некробиотического характера. В ациноцитах выявляются зоны полного разрушения цитоплазматического матрикса, распада цитоплазматических органелл и зимогенных гранул (рис. 1). На месте разрушенных клеток формируются объемные вакуоли (представлены электроннопрозрачными зонами), которые ограничены мембраной и заполнены ламеллярными фрагментами.

Разрушение ацинарных клеток сопровождается образованием многочисленных внутриклеточных гигантских миелиноподобных структур, которые формируются в результате избыточного синтеза гиалина. Образование подобных структур является результатом развития в ациноцитах дистрофии и протекания извращенного синтеза гиалина под воздействием этанола. Вокруг очагов миелинизации ацинарной клетки выявляются многочисленные очаги деструкции, заполненные гипертрофированными отечными митохондриями с просветленным матриксом и электронноплотными ламеллярными структурами (рис. 2).

Деструктивные процессы в паренхиме ПЖ протекают также по типу колликовационного некроза. В некоторых ациноцитах наблюдаются многочисленные аутофагосомы, заполненные аморфным содержимым и электронноплотными включениями. В области некротического распада клеток аутофагосомы образуют объемные скопления, а вокруг них концентрируются фрагменты разрушенных органелл (рис. 3).

Наряду с вышеописанными процессами в панкреатических ацинусах наблюдается апоптоз ациноцитов. В поле зрения выявляются апоптотические тельца, состоящие из апоптотически измененных ядер, незначительного числа измененных органелл, окруженных цитоплазматической мембраной. Большая часть апоптотических телец подвергается вторичному некротическому распаду.

По мере прогрессирования заболевания активируются процессы коллагенизации паренхимы железы. В зоны деструкции ацинусов активно прорастают коллагеновые волокна, которые, окружая фрагменты ациноцитов, формируют вокруг них плотный каркас (рис. 4).

Полностью разрушенные ациноциты замещаются соединительной тканью, в результате чего формируются обширные зоны фиброза (рис. 5). Деструктивные процессы охватывают стенку

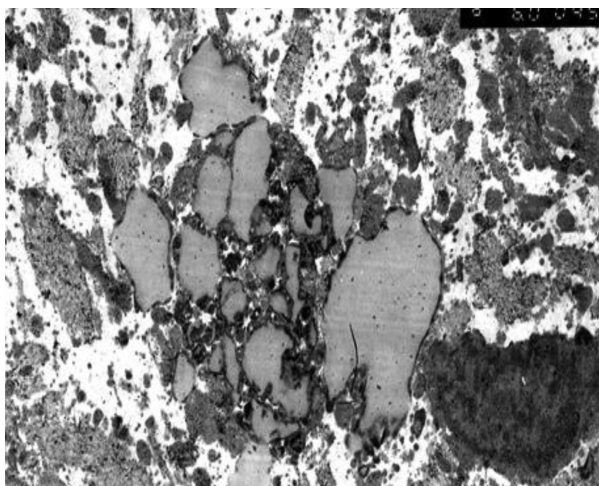


Рис. 3. Скопления аутофагосом в области некротического распада ациноцита. $\times 6\ 000$

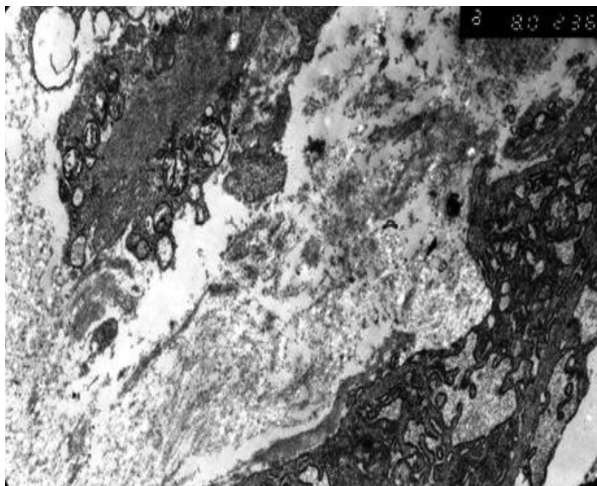


Рис. 4. Разрастания коллагеновых волокон вокруг разрушенных ациноцитов. $\times 8\ 000$

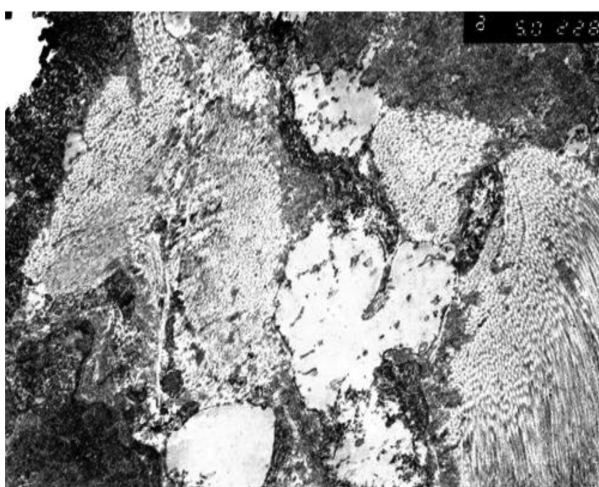


Рис. 5. Коллагенизация панкреатических ацинусов поджелудочной железы и формирование обширных зон фиброза. $\times 6\ 000$

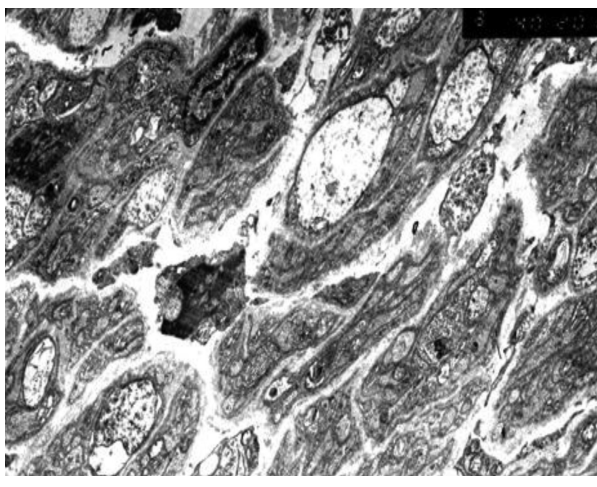


Рис. 6. Интрамуральное нервное сплетение в околопротоковом пространстве поджелудочной железы в виде гипертрофированных отечных нервных волокон, лишенных медиаторных везикул. $\times 4\ 000$

межацинозных протоков и околопротоковое пространство, состоящее из соединительной ткани и кровеносных капилляров и нервных волокон. В результате прогрессирующего фиброза перидуктальная область замещается грубой волокнистой соединительной тканью, которая, разрастаясь, суживает просвет протоков и сдавливает проходящие в ней сосуды микроциркуляторного русла ПЖ. Интрамуральные нервные сплетения представлены как неизменными пучками нервных волокон, локализованных в соединительной ткани околопротоковой области, примыкающей к сохранным ацинусам, так и гипертрофированными пучками нервных волокон с измененной структурой в зонах выраженного повреждения ПЖ (рис. 6).

В развитии прогрессирующего фиброза экзокринной части ПЖ большую роль играют звездчатые клетки, которые при повреждении органа активизируются и дифференцируются в миофибробластоподобные клетки, продуцирующие белки внеклеточного матрикса. Выявляются звездчатые клетки в зонах фиброза перидуктального пространства вставочных протоков, примыкающих к базальной мембране ациноцитов, а также среди коллагеновых волокон, разрастающихся в околопротоковой области межацинарных, междольковых и основного протоков ПЖ. Они представлены клетками продолговатой формы с длинными цитоплазматическими отростками, содержащими электронноплотные гетерохромные ядра и небольшое количество цитоплазматических органелл (рис. 7).

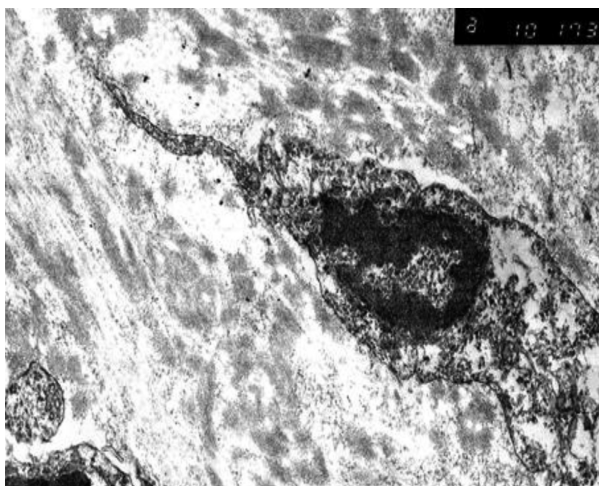


Рис. 7. Звездчатые клетки в зоне фиброза перидуктального пространства поджелудочной железы. $\times 10\,000$

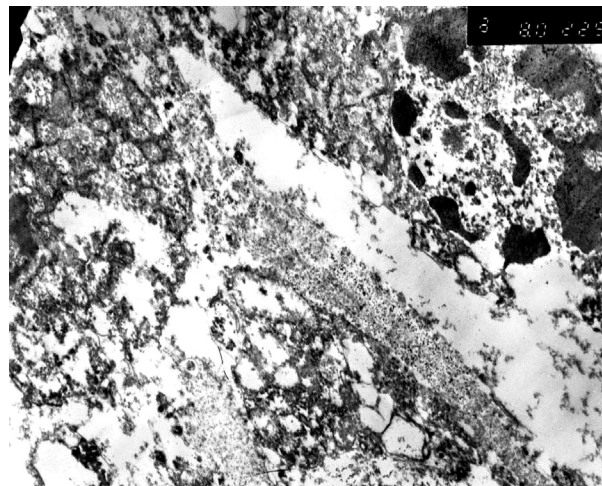


Рис. 8. Очаговая деструкция протокового эпителия поджелудочной железы. $\times 8\,000$

Таким образом, электронно-микроскопические исследования структурных изменений в экзокринной части ПЖ при хроническом воспалении указывают на прогрессирующий характер разрушения ткани органа. Панкреатические ацинусы претерпевают необратимые изменения с последующим разрушением. Деструктивные процессы протекают по типу некробиоза, колликативного некроза, аутофагии и апоптоза. Характерным признаком разрушения ткани железы является гиалинизация панкреатических ацинусов и формирование вокруг них обширных зон деструкции.

Описанные выше структурные преобразования в ПЖ сопровождаются прогрессирующим фиброзом органа, решающую роль в развитии которого играют звездчатые клетки. При прогрессировании заболевания они меняют свой фенотип и дифференцируются в миофибробластоподобные клетки, усиленно секретирующие белки внеклеточного матрикса, из которых формируются соединительная ткань, коллагены первого и второго типов.

Коллагенизация участков железы с разрушенными ацинусами и прилегающими перидуктальными пространствами вследствие активно протекающего фиброза приводит к полной ультраструктурной перестройке экзокринной части железы. В поле зрения выявляются склерозированные участки ткани, полностью утратившие свою функциональную активность.

Электронная микроскопия протоков. Электронно-микроскопические исследования стенки основного протока ПЖ (Вирсунгова) показали протекание в ее толще деструктивно-некротических процессов, охватывающих как единичные эпителиальные клетки, так и группы клеток с окружающей их перидуктулярной областью. Деструктивным изменениям (как правило, диффузного характера) подвергается эпителиальный слой стенки протока, в то время как патологическим изменениям — непосредственно призматический эпителий слизистой оболочки, выстилающий просвет протока, собственная соединительнотканная пластинка, а также экзокринные и эндокринные клетки, входящие в состав эпителия протока.

Эпителиальные клетки слизистой оболочки протока имеют крупные, неправильной формы ядра, окруженные перинуклеарной зоной просветления цитоплазмы, очагами лизиса, крупными вакуолями средней электронной плотности. Цитоплазматический матрикс подвержен некробиотическим изменениям, отмечается тотальное разрушение органелл и заполнение цитоплазматического пространства скоплениями ламеллярных структур и гетерогенными осmioфильными включениями (рис. 8). В цитоплазме некоторых эпителиальных клеток выявляются сливные гигантские очаги секрета, а также обширные очаги некроза цитоплазматического матрикса, окаймленные электронноплотной капсулой и содержащие клеточный детрит. Во многих клетках протокового эпителия деструктивный процесс носит распространенный характер, в результате которого большая часть цитоплазматических органелл подвергается распаду и лизису (рис. 9).

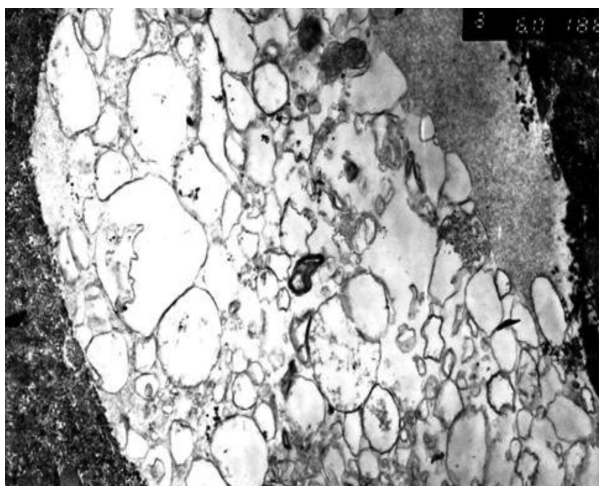


Рис. 9. Тотальная деструкция протокового эпителия поджелудочной железы. $\times 6\,000$

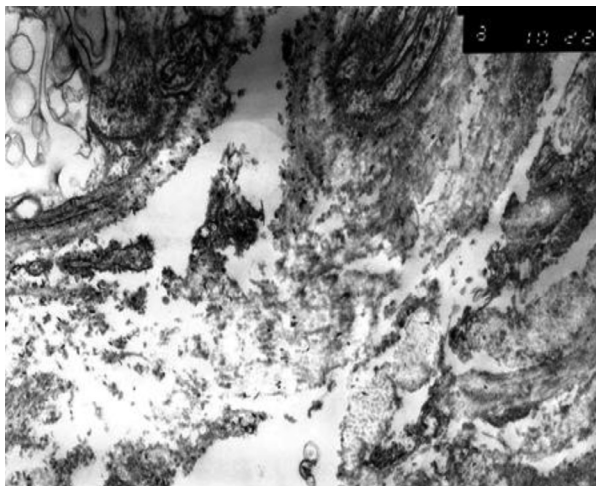


Рис. 10. Фиброз перидуктальной области поджелудочной железы. $\times 10\,000$

Собственная соединительнотканная пластинка слизистой оболочки протокового эпителия утолщена за счет разрастания рыхлой соединительной ткани и отека перидуктальной области. По мере прогрессирования патологического процесса отмечается разрастание коллагеновых волокон и замещение ими соединительной ткани собственной пластинки (перидуктальный фиброз).

Деструктивные изменения претерпевают эндокринные клетки эпителия слизистой оболочки, выстилающей проток. В их цитоплазме выявляются обширные зоны некроза, содержащие ламеллярные структуры разрушенных органелл и распадающиеся эндокринные секреторные гранулы различной электронной плотности. Некоторые эндокринные клетки слизистой оболочки протока утрачивают свою секреторную активность, накапливая в цитоплазме небольшое количество мелких секреторных гранул, которые по мере развития деструктивного процесса разрушаются.

Бокаловидные экзокриноциты эпителия протока сохраняют свою функциональную активность, они переполнены слизистым секретом, а после его выброса в просвет потока вновь сокращаются.

Ациноциты, прилежащие к протоковому эпителию, претерпевают деструктивные изменения, характеризующиеся вакуолизацией цитоплазмы и появлением крупных внутриклеточных очагов некроза, состоящих из электронноплотных ламеллярных структур распавшихся органелл и разрушенных секреторных гранул. При прогрессировании патологического процесса часть ациноцитов данной области подвергается тотальному разрушению.

Разрушению подвергаются CENTROACINOSYTES эпителиоциты, которые формируют стенку вставочных протоков, проникающих в центр ацинусов. В клетках выявляются очаги деструкции цитоплазмы и клеточной оболочки, которые, сливаясь, формируют обширные зоны некроза.

Электронно-микроскопические исследования стенки Вирсунгова и периферических протоков ПЖ выявили прогрессирующую деструкцию клеток протокового эпителия и входящих в его состав эндокринных клеток, которые вырабатывают гормоны ПЖ (холецистокинин и панкреозимин) и стимулируют секреторную активность ациноцитов. Наблюдается чередование участков протокового эпителия с очаговыми разрушениями с полностью разрушенными участками слизистой протоков. На месте распавшихся эпителиальных клеток выявляются ламеллярные фрагменты органелл и электронноплотные включения.

Активируются процессы коллагенизации перидуктального пространства, в результате которых вокруг деструктивно измененного эпителия протоков отмечаются обширные разрастания соединительной ткани. Разрушенный протоковый эпителий полностью замещается соединительной тканью, которая, по мере прогрессирования заболевания, уплотняется, коллагенизируется, приобретает признаки рубцовой ткани, характерные для фиброза (рис. 10).

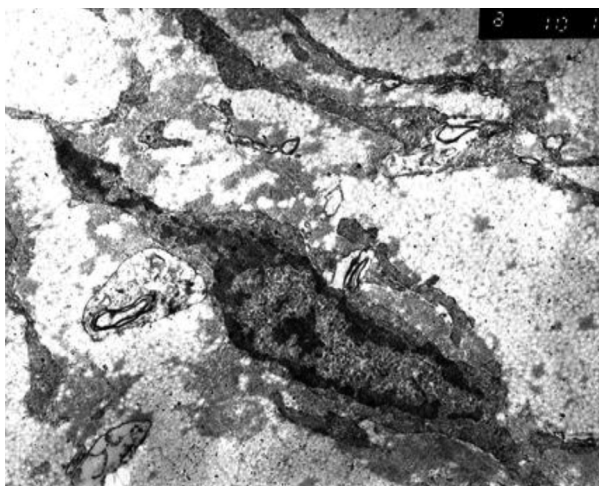


Рис. 11. Звездчатые клетки в области перидуктального фиброза поджелудочной железы. $\times 10\,000$

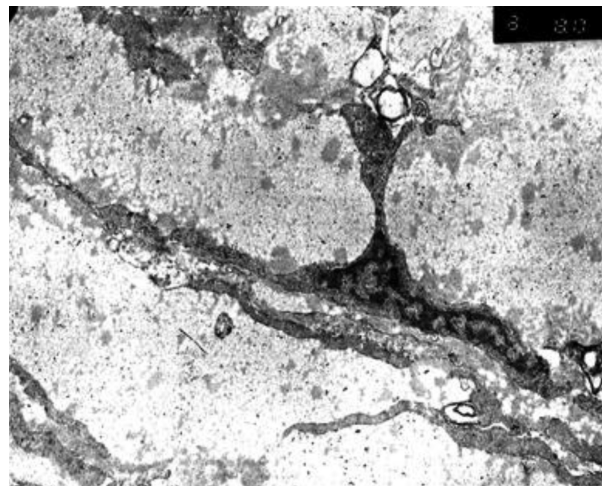


Рис. 12. Звездчатые клетки в очагах тотального фиброза поджелудочной железы. $\times 8\,000$

Решающую роль в развитии перидуктального фиброза играют звездчатые клетки ПЖ, которые при прогрессировании патологического процесса дифференцируются в миофибробластоподобные клетки. Последние синтезируют большое количество белков внеклеточного матрикса, формирующих соединительную ткань, глиальный фибриллярный белок, коллагены I, III, IV типов, десмин, металлопротеиназы, протеогликаны.

В сохранившихся вставочных протоках звездчатые клетки выявляются у апикальной поверхности ациноцитов, имеют крупное ядро и узкий ободок цитоплазмы с длинными цитоплазматическими отростками. Вокруг них отмечаются разрастания коллагеновых волокон, которые суживают просвет протоков, нарушая их проходимость.

В зонах тотального разрушения протокового эпителия ПЖ выявляется большое количество звездчатых клеток, в которых отмечается прогрессирующий фиброз перидуктального пространства (рис. 11).

Активность звездчатых клеток ПЖ увеличивается на поздних стадиях заболевания, когда фиброз ПЖ принимает распространенный характер, а в поле зрения отмечаются объемные участки протокового эпителия, перидуктального пространства и прилежащей к ним экзокринной части железы, полностью замещенные соединительной тканью. В центре описанных участков выявляются скопления фибробластоподобных звездчатых клеток с уплощенными ядрами и длинными цитоплазматическими отростками (рис. 12).

Фиброз протокового эпителия и окружающего его пространства сопровождается формированием электронноплотных скоплений как в стенке, так и в просвете протоков. Данные образования следует рассматривать как очаги гиалинизации, из которых в дальнейшем формируются конкременты, закупоривающие просвет протоков.

Деструктивные изменения претерпевает интрамуральный нервный аппарат ПЖ, расположенный в соединительной ткани перидуктального пространства. Нервные волокна выявляются в виде гипертрофированных образований с поврежденной структурой, частично или полностью лишенных медиаторных везикул и заполненных электроннопрозрачной аксоплазмой, содержащей редуцированные нейрофиламенты. Отдельные нервные волокна тотально разрушены. Согласно ультраструктурным характеристикам, подобные нервные волокна находятся в состоянии деградации.

Заключение. В ПЖ при ХП на клеточном уровне происходит непрерывный процесс некробиоза с вовлечением всех структур железы: протоков, ацинарной ткани, нервов.

Деструктивные процессы в ацинарной ткани ПЖ протекают по типу некробиоза, колликвационного некроза, аутофагоцитоза и апоптоза.

Звездчатые клетки ПЖ являются причиной развития фиброза и образования белковой стро-
мы для конкрементов через очаги миелинизации. Деструктивные процессы охватывают стенку межацинарных протоков и околопротоковое пространство, состоящее из соединительной ткани

и проходящих в ней кровеносных капилляров и нервных волокон. В результате прогрессирующего фиброза перидуктальная область замещается грубой волокнистой соединительной тканью, которая, разрастаясь, суживает просвет протоков и сдавливает проходящие в ней сосуды микроциркуляторного русла ПЖ. Развивающаяся вторичная ишемия ткани ПЖ через стимуляцию звездчатых клеток может быть причиной непрерывного прогрессирования фиброза в ПЖ.

Таким образом, просвет периферических протоков суживается вплоть до стриктур, а в просвете формируются конкременты. Создаются условия для развития периферической протоковой гипертензии, что является дополнительным патогенетическим фактором стойкой абдоминалгии при ХП. Усиливают периферическую протоковую гипертензию процессы фиброза в эпителии протоков всех уровней. На основании проведенного исследования установлено, что протоковая гипертензия формируется за счет трех компонентов: фиброза самой стенки протоков, сдавления протоков извне перидуктальным фиброзом, формирования конкрементов в просвете протоков.

Для ликвидации периферической протоковой гипертензии, которая через механизмы гипоксии ПЖ является основным фактором поддержания процесса фиброза после прекращения действия повреждающих факторов, нами обоснован новый вид хирургического вмешательства – «цилиндрическая вирсунгэктомия» [48].

Нервные элементы ПЖ находятся в различной степени дегенерации, вплоть до распада, и носят вторичный характер, связанный с основной патологией.

Разрушение ацинарных клеток сопровождается образованием многочисленных внутриклеточных гигантских миелоноподобных структур, которые формируются в результате избыточного синтеза гиалина. Образование подобных структур является результатом развития в ацинарных дистрофии и протекания извращенного синтеза гиалина под воздействием этанола. Гигантские миелоноподобные структуры могут быть матрицей для последующего формирования конкрементов в протоках ПЖ.

Список использованной литературы

1. *Worning, H.* Incidence and prevalence of chronic pancreatitis / H. Worning // *Chronic Pancreatitis* / eds: H. G. Beger, M. Büchler, H. Ditschuneit, P. Malfertheiner. – Berlin: Heidelberg Springer, 1990. – P. 8–14.
2. *Mössner, J.* Epidemiology of chronic pancreatitis / H. Worning // *Standards in Pancreatic Surgery* / eds: H. G. Beger, M. Büchler, P. Malfertheiner. – Berlin: Springer, 1993. – P. 263–271.
3. *Apte, M.* The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // *Antioxid Redox. Signal.* – 2011. – Vol. 15. – P. 2711–2722.
4. *Lankisch, P. G.* Pancreatitis / P. G. Lankisch, P. A. Banks. – Berlin: Springer, 1998. – P. 22–35.
5. *Dreiling, D. A.* The natural history of alcoholic pancreatitis / D. A. Dreiling, M. Koller // *Mt. Sinai J. Med.* – 1985. – Vol. 52. – P. 340–342.
6. *Chronic pancreatitis, relapsing pancreatitis, calcification of the pancreas* / H. Sarles [et al.] // *Gastroenterology* / ed.: H. L. Bockus. – 2nd ed. – Philadelphia: WB Saunders, 1976. – P. 1040–1051.
7. *Pancreatic stone protein II: implication in stone formation during the course of chronic calcifying pancreatitis* / I. Multigner [et al.] // *Gastroenterology*. – 1985. – Vol. 89. – P. 387–391.
8. *Sarles, H.* Pathogenesis of chronic pancreatitis / H. Sarles, J. P. Bernard, L. Gullo // *Gut*. – 1990. – Vol. 31. – P. 629–632.
9. *Noronha, M.* Alcohol and the pancreas. II. Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis / M. Noronha, O. Bordalo, D. A. Dreiling // *Am. J. Gastroenterol.* – 1981. – Vol. 76. – P. 120–124.
10. *Braganza, J. M.* Pancreatic disease: a casualty of hepatic "detoxification"? / J. M. Braganza // *Lancet*. – 1983. – Vol. 29. – P. 1000–1003.
11. *Klöppel, G.* Pathology of acute and chronic pancreatitis / G. Klöppel, B. Maillet // *Pancreas*. – 1993. – Vol. 8. – P. 659–670.
12. *Comfort, M. W.* Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract / M. W. Comfort, E. E. Gambill, A. H. Baggenstoss // *Gastroenterology*. – 1946. – Vol. 6. – P. 239–285, 376–408.
13. *Ammann, R. W.* Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study / R. W. Ammann, P. U. Heitz, G. Klöppel // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 111. – P. 224–231.
14. *Chronic pancreatitis is associated with increased concentrations of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor, and phospholipase C gamma* / M. Korc [et al.] // *Gut*. – 1994. – Vol. 35. – P. 1468–1473.
15. *Localizing of transforming growth factor β -1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis* / J. L. van Laethem [et al.] // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108. – P. 1873–1881.
16. *Klöppel, G.* Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern / G. Klöppel, S. Detlefsen, B. Feyereabend // *Virchows Arch.* – 2004. – Vol. 445. – P. 1–8.

17. Klöppel, G. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis / G. Klöppel, B. Maillet // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1992. – Vol. 420. – P. 1–4.
18. Klöppel, G. Chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin / G. Klöppel // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2004. – Vol. 21. – P. 227–236.
19. Friedman, S. L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver / S. L. Friedman // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88. – P. 125–172.
20. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. B. Omary [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 50–59.
21. Watari, N. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration / N. Watari, Y. Hotta, Y. Mabuchi // *Okajimas Folia Anat. Jpn.* – 1982. – Vol. 58. – P. 837–858.
22. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture / M. V. Apte [et al.] // *Gut.* – 1998. – Vol. 43. – P. 128–133.
23. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. G. Bachem [et al.] // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115. – P. 421–432.
24. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotising pancreatitis in humans / A. Zimmermann [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 574–578.
25. Pancreas recovery following cerulein-induced pancreatitis is impaired in plasminogen-deficient mice // A. Lugea [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 885–899.
26. Jaster, R. Regulation of pancreatic stellate cell function in vitro: biological and molecular effects of all-transretinoic acid / R. Jaster, I. Hilgendorf, B. Fitzner // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66. – P. 633–641.
27. Talukdar, R. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 34–41.
28. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells / M. G. Bachem [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 907–921.
29. Klöppel, G. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern / G. Klöppel, S. Detlefsen, B. Feyerabend // *Virchows Arch.* – 2004. – Vol. 445. – P. 1–8.
30. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover / P. A. Phillips [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 275–282.
31. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells / A. Vonlaufen [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 2085–2093.
32. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis / M. V. Apte [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol. 44. – P. 534–541.
33. Luttenberger, T. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis / T. A. Luttenberger, Schmid-Kotsas, A. Menke // *Lab. Invest.* – 2000. – Vol. 80. – P. 47–55.
34. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells / E. Schneider [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 532–543.
35. Expression of transforming growth factor-beta 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis / F. W. Shek [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160. – P. 1787–1798.
36. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 50. – P. 535–541.
37. Cell migration: a novel aspect of pancreatic stellate cell biology / P. A. Phillips [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 677–682.
38. Angiotensin II promotes the proliferation of activated pancreatic stellate cells by Smad7 induction through a protein kinase C pathway // K. Hama [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 340. – P. 742–750.
39. Gao, R. Connective tissue growth factor (CCN2) in rat pancreatic stellate cell function: integrin alpha5beta1 as a novel CCN2 receptor / R. Gao, D. R. Brigstock // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129. – P. 1019–1030.
40. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to pro-inflammatory cytokines / H. Aoki [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 259–268.
41. Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis / N. Ohnishi [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1487–1493.
42. Endothelin-1 stimulates contraction and migration of rat pancreatic stellate cells / A. Masamune [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6144–6151.
43. Ammann, R. W. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study / R. W. Ammann, P. U. Heitz, G. Klöppel // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 224–231.
44. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines / S. Detlefsen [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 1019–1026.
45. Masamune, A. Pancreatic stellate cells – multi-functional cells in the pancreas / A. Masamune, T. Shimosegawa // *Pancreatol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 102–105.
46. Shimizu, K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu // *J. Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 43. – P. 823–832.
47. Боголепов, Н. Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга / Н. Н. Боголепов. – М., 1976. – 71 с.
48. Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита / А. В. Воробей [и др.] // *Вестн. хирургии.* – 2014. – Т. 173. – С. 36–43.

Поступила в редакцию 11.07.2017