

УДК 616.37-002:577,152.344:615.919:57.084

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Васильев А.В., Бакарев М.А., Лапий Г.А., Проценко С.И.*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучены патоморфологические особенности двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите паренхиматозной и дуктальной форм. При светооптическом исследовании дуоденальных биоптатов выявлены катаральные, катарально-склерозирующие и склерозирующие изменения слизистой оболочки. Установлена значительная стереотипность структурных перестроек, включающих диффузную дистрофию кишечного эпителия, нарушение структуры и функции бrunnerовых желез, склероз и лимфоплазматическую инфильтрацию собственной пластинки. Ультраструктурные модификации эпителия двенадцатиперстной кишки заключались в расширении межклеточных пространств, деформации микроворсинок, деструкции цитоплазматических органелл, появлении крупных лизосом и миелопоподобных образований, что отражало нарушение транспортных и метаболических процессов в энтероцитах. Показано, что спектр структурных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите включает патологические и компенсаторные реакции, что патогенетически связано с развитием хронического патологического процесса в поджелудочной железе.

Ключевые слова: хронический панкреатит (паренхиматозный и дуктальный), двенадцатиперстная кишка, энтероциты, морфология, ультраструктура

STRUCTURAL REORGANIZATION OF DUODENAL MUCOSA IN CHRONIC PANCREATITIS

Vasilyev A.V., Bakarev M.A., Lapii G.A., Protsenko S.I.*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Pathomorphological features of duodenal mucosa have been studied in patients with parenchymatous and ductal forms of chronic pancreatitis. Light microscopical examination of duodenal biopsies revealed catarrhal, catarrhal-sclerotic and sclerotic types of mucosal alterations. To a large degree, mucosal rearrangements were stereotypical, manifested by diffuse dystrophy of intestinal epithelium, structural and functional changes of Brunner's glands, sclerosis and lymphoplasmocytic infiltration of lamina propria. Ultrastructural modifications of duodenal epithelium included the dilation of intercellular spaces, deformation of microvilli, destruction of cytoplasmic organelles, and appearance of large lysosomes and myeloid bodies, which reflected the disturbances of transport and metabolic processes in enterocytes. It has been shown that the spectrum of structural alterations of duodenal mucosa in chronic pancreatitis encompasses pathological and compensatory reactions associated with the development of the chronic pathological process in the pancreas.

Keywords: chronic pancreatitis (parenchymatous and ductal), duodenum, enterocytes, morphology, ultrastructure

Хронический панкреатит в настоящее время относится к численно возрастающим видам патологии, что объективно связывают с распространением злоупотребления алкоголем, увеличением числа случаев заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, ростом вирусных инфекций и, в определенной степени, с улучшением диагностики заболеваний поджелудочной железы вследствие усовершенствования методов инструментального исследования. В экономически развитых странах число больных хроническим панкреатитом за последние десятилетия увеличилось в 1,5–2 раза и составило 6,5 % от числа всех заболеваний органов пищеварения, ежегодно регистрируются 8,5–10 новых случаев заболевания на 100 000 населения [1, 3, 5, 7].

Одной из важнейших клинических характеристик как острого, так и хроническо-

го панкреатита является то, что он протекает не только с характерными поражениями поджелудочной железы, но и с комплексом местных и системных поражений [4, 5, 8]. Наименее изученными остаются вопросы сопряженной патологии органов панкреатодуоденальной зоны. Тесная анатомо-физиологическая взаимосвязь поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки обуславливает вовлечение последней в патологический процесс у больных хроническим панкреатитом [6, 9, 10].

Несмотря на расширение клинических исследований по сочетанной панкреатодуоденальной патологии, структурно-функциональные маркеры этих заболеваний описаны лишь в виде отдельных наблюдений. Имеются единичные сообщения, в которых анализируются морфофункциональные нарушения двенадцатиперстной кишки при панкреатитах [6, 10].

Цель данной работы – изучить патоморфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите паренхиматозной и дуктальной форм на основе светооптического и ультраструктурного исследования биоптатов.

Материал и методы исследования

В период с 1998 по 2007 г. проанализировано 138 клинических наблюдений хронического панкреатита. По классификации Б.М. Даценко и А.П. Мартыненко (1984) [2] все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 68 пациентов с паренхиматозной формой хронического панкреатита (43 мужчины и 25 женщин в возрасте от 26 до 76 лет); 2-я группа – 70 пациентов с дуктальной, или протоковой формой (35 мужчин и 35 женщин в возрасте от 21 до 80 лет). Длительность заболевания в исследуемых группах составляла от 5 до 10 лет.

Хронический панкреатит являлся основным заболеванием у преобладающего числа пациентов обеих групп. Наиболее часто панкреатит сочетался с заболеваниями органов пищеварения – патологией желчевыводящей системы (24 наблюдения в 1-й и 45 – во 2-й группе), хроническим гастритом (25 и 52 случая), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (2 и 14 случаев соответственно). Во 2-й группе 7 пациентов страдали циррозом печени.

Терапевтическая коррекция хронического панкреатита в исследуемых группах проводилась одинаково и была направлена на купирование болевого синдрома, воспалительных изменений в гепатопанкреатодуоденальной зоне, предотвращение их прогрессирования, ликвидацию субъективных проявлений патологического процесса.

Биоптаты слизистой оболочки брали из луковицы и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки во время эндоскопического исследования, проводившегося с диагностической целью до начала лечения в 1–2-е сутки после поступления в стационар. Изучено 92 образца ткани при хроническом паренхиматозном и 17 – при дуктальном панкреатите.

Образцы двенадцатиперстной кишки фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону, PAS-методом. Для получения ультратонких срезов образцы ткани фиксировали в 4%-м параформальдегиде, постфиксировали в 1%-м четырехокиси осмия, после дегидратации заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали азуром II, ультратонкие – контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Исследования парафиновых и полутонких срезов проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B. Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 и компьютерной программы Leica Qwin V3.0. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе JEM 1400 (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВт. Результаты измерений выражали в виде средних значений и сравнивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании патоморфологического анализа биоптатов выделено три типа (стадии) структурных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки – хронические катаральные, катарально-склерозирующие и склерозирующие. При этом ультраструктура слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при различных формах хронического панкреатита характеризовалась стереотипными изменениями, в значительной степени определявшимися интенсивностью и распространением патологического процесса в стенке органа.

У пациентов 1-й группы признаки хронического *катарального повреждения* слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки найдены в 36% случаев, во 2-й группе они встречались несколько реже – в 29,4% наблюдений. Независимо от формы хронического панкреатита такие изменения чаще находили в биоптатах больных с алкогольной этиологией.

Микроскопически слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки сохраняла общий план строения, характеризуясь высокими ворсинками и значительной глубиной крипт. Обращала на себя внимание дистрофия кишечного эпителия в сочетании с гиперплазией и гиперсекрецией бокаловидных клеток, бrunnerовых желез, реже клеток Панета. Энтероциты эпителиального пласта сохраняли цилиндрическую форму, местами располагались псевдомногорядно. В строении нерезко выраженный отек и гиперемия сопровождалась лимфоплазматической инфильтрацией с примесью эозинофилов, что более характерно для дуктальной формы панкреатита.

На ультраструктурном уровне дуоденальный эпителий характеризовался минимальными нарушениями в сочетании с усилением функциональной активности энтероцитов. Базальная мембрана дифференцировалась в виде четкой, непрерывной полосы тонкофибрилярного строения. Всасывающие энтероциты в целом сохраняли нормальное строение, были соединены по латеральной поверхности посредством десмосом и сложной системы интердигитаций. Межклеточные промежутки выглядели достаточно узкими. Апикальную поверхность всасывающих энтероцитов формировали многочисленные высокие микроворсинки, покрытые слоем гликокаликса. Крупные ядра овальной формы в базальной части клеток содержали диспергированный хроматин и ядрыш-

ки с хорошо выраженным гранулярным и фибриллярным компонентами.

Бокаловидные экзокриноциты были представлены в большом количестве и имели довольно крупные размеры. Цитоплазма переполнена тесно расположенными секреторными гранулами, ядра резко уплощены и оттеснены в базальные отделы клетки. Гландулоциты бруннеровых желез чаще характеризовались признаками гиперсекреции и содержали обилие секреторных пузырьков, что могло приводить к деформации апикальной плазмолеммы с утратой микроворсинок. В некоторых эпителиоцитах профили цитоплазматической сети были слегка расширены.

В строме слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки определялась клеточная инфильтрация, основу которой составляли лимфоидные и плазматические клетки. Из других клеточных элементов соединительной ткани выявляли макрофаги с разнообразными лизосомами и фагосомами в цитоплазме, периваскулярно располагались тучные клетки с множеством гранул, часть из которых были опустошены, изредка встречались лейкоциты.

Микроциркуляторное русло слизистой оболочки характеризовалось большим числом капилляров, часть из которых были заполнены эритроцитами или содержали мелкозернистую субстанцию. В эндотелиоцитах ядра с преимущественным содержанием эухроматина иногда имели глубокие инвагинации нуклеолеммы. В перинуклеарной зоне цитоплазмы определялись немногочисленные каналцы цитоплазматической сети, единичные мелкие митохондрии, отдельные элементы пластинчатого комплекса. Периферические отростки цитоплазмы эндотелиальных клеток, формирующие капиллярную стенку, в большом количестве содержали пиноцитозные везикулы.

Прогрессирование патологического процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки приводило к развитию *катарально-склерозирующих изменений*, которые преобладали в обеих группах и определялись у 56% больных с хроническим паренхиматозным панкреатитом и у 47,1% пациентов с дуодальной формой заболевания.

Кишечные ворсинки в дуоденобиоптатах варьировались по высоте, часто были деформированы, крипты укорочены и частично редуцированы. Нарастала степень дистрофии эпителия и желез, в эпителиальном слое сокращалось число секретообразующих клеток. В собственной пластинке наблюдали разрастание утолщенных пучков коллагеновых волокон, начинающееся с глубоких отделов стромы.

При электронной микроскопии базальная мембрана эпителия местами выглядела набухшей, имела разреженную структуру и была слегка утолщена, иногда отмечали усиление ее извилистости. В эпителиальном слое обнаруживали очаги межклеточного отека, что выражалось в резком расширении межклеточных пространств и нарушении взаимосвязи латеральных поверхностей соседних энтероцитов, главным образом в средней и нижней частях клеток при сохранении апикальных комплексов клеточных контактов. Плазмолеммальные отростки при этом располагались свободно, иногда формировались узкие выступы в виде межклеточных мостиков. В расширенных интерцеллюлярных пространствах визуализировались единичные лимфоидные клетки, изредка выявлялись лейкоциты и эритроциты.

Микроворсинки всасывающих энтероцитов располагались несколько хаотично и были деформированы, толщина слоя гликокаликса над ними варьировалась. Клеточные ядра иногда приобретали выраженную изрезанность контуров, наблюдалась повышенная конденсация хроматина вдоль нуклеолеммы, расширение перинуклеарных пространств. В цитоплазме клеток сохранялось большое число полиморфных митохондрий, отдельные из них с очагами просветления матрикса и деструкции крист. Наблюдалось расширение цистерн гранулярной цитоплазматической сети и элементов пластинчатого комплекса, которые приобретали вид вакуолей. В супрануклеарных отделах энтероцитов нередко встречались крупные лизосомы, остаточные тельца с миелоноподобными структурами.

Интенсивность секретообразования в экзокриноцитах варьировалась: в одних клетках цитоплазма была перерастянута обильным секреторным материалом, в других – число секреторных гранул уменьшено, они выглядели полиморфными, различаясь по размеру и электронной плотности содержимого. В очагах желудочной метаплазии эпителиоциты были лишены микроворсинок и содержали характерные гранулы мукоида. В свободной от них цитоплазме дифференцировались небольшие округлые митохондрии с редкими кристами, отдельные профили цитоплазматической сети и фрагменты пластинчатого комплекса.

В эпителиальном слое регулярно обнаруживали энтероциты с признаками дегенерации, отличающиеся повышенной прозрачностью ядра и цитоплазмы, деструктивными изменениями митохондрий. Цитоплазматическая сеть подвергалась фрагментации с дегрануляцией мембран.

Реже в эпителии встречались клетки с электронно-плотной цитоплазмой, внутриклеточная организация которых практически не идентифицировалась.

Наиболее значительной перестройке слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки подвергалась в случаях *склерозирующего повреждения*. Такие изменения редко обнаруживали в биоптатах 1-й группы (8% наблюдений), тогда как во в 2-й группе частота их встречаемости составила 23,5% случаев.

Микроскопически характерным было выраженное истончение слизистой оболочки, сглаживание поверхностного рельефа за счет резкого укорочения кишечных ворсин, неглубокие и редуцированные в количестве крипты. Эпителий подвергался частичной десквамации вследствие несостоятельности клеточных контактов с подлежащей базальной мембраной. Высота эпителиального пласта снижалась, при этом отмечали гипоплазию бокаловидных экзокриноцитов, клеток Панета, нечеткость щеточной каймы и нарушение полярности каемчатых энтероцитов. Бруннеровы железы в состоянии атрофии часто были представлены одиночными мелкими ацинусами. В собственной пластинке сохранялись очаги нерезко выраженного полнокровия, интенсивность лимфоплазмоцитарной инфильтрации варьировалась от слабой до умеренной. Повсеместно наблюдалось разрастание пучков коллагеновых волокон, наиболее значительное в глубоких отделах стромы.

На ультраструктурном уровне нарастала гетерогенность клеток эпителия ворсин и крипт. На протяжении всего эпителиального пласта выявлялись энтероциты как с относительно сохраненной ультраструктурой, так и клетки с дистрофическими изменениями различной степени выраженности, вплоть до полной деструкции. Значительная часть популяции всасывающих клеток характеризовалась уменьшением объема надъядерной цитоплазмы, вследствие чего они приобретали низкую кубическую форму. Цилиарный аппарат клеток чаще сохранен, но микроворсинки деформированы и расположены менее регулярно. Количество митохондрий в цитоплазме энтероцитов имело тенденцию к сокращению, цистерны цитоплазматической сети и элементы пластинчатого комплекса были частично редуцированы, везикулярные частицы единичны.

Бокаловидные клетки обнаруживались достаточно редко, отличались полиморфизмом и уменьшением числа секреторных гранул, что указывало на нарушение процесса секретобразования. Гландулоциты

бруннеровых желез также характеризовались уменьшением численности гранул секрета и признаками дегенерации в виде фрагментации мембранных органелл, появления крупных вакуолей, лизосом и остаточных телец.

В собственной пластинке слизистой оболочки наряду с элементами полиморфноклеточного инфильтрата нередко встречались крупные фибробласты. Увеличивалось количество волокнистых компонентов стромы, утолщенных пучков коллагеновых фибрилл.

Отмечены различия в ультраструктурной организации эндотелиальной выстилки кровеносных капилляров. Эндотелиоциты одних микрососудов имели признаки высокой функциональной активности: множество коротких выступов и инвагинаций люминальной плазмолеммы, обилие пиноцитозных везикул в цитоплазме. В перинуклеарном пространстве дифференцировались структуры цитоплазматической сети, небольшой пластинчатый комплекс, округлые митохондрии, иногда с локально просветленным матриксом. В других микрососудах пиноцитозная активность эндотелиоцитов была заметно снижена. Микровезикулы в электронно-плотной цитоплазме обнаруживали намного реже, апикальная клеточная мембрана имела сглаженный рельеф с редкими выступами и неглубокими инвагинациями.

Таким образом, результаты исследования показали, что при хроническом панкреатите происходит постоянное вовлечение в патологический процесс двенадцатиперстной кишки. Изменения ее слизистой оболочки регистрируются на всех уровнях структурной организации, сопровождаясь нарушением транспортных и метаболических процессов в энтероцитах.

Кишечный эпителий отличается высокой скоростью обновления, динамически тесно связанной с функциональным состоянием органов пищеварения. Одним из механизмов компенсаторных изменений эпителия, оказывающих стимулирующее действие на клеточную пролиферацию, является панкреатобилиарная секреция [6, 10]. Можно полагать, что нарушение поступления панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку в условиях хронического панкреатита приводит к атрофии эпителия и реактивному склерозу стромы, которые лежат в основе склерозирующего поражения слизистой оболочки.

Заключение

Спектр структурных изменений двенадцатиперстной кишки при хроническом

панкреатите включает патологические и, вместе с тем, компенсаторные реакции, что патогенетически связано с развитием хронического патологического процесса и нарушением экзокринной функции поджелудочной железы. Такой характер структурной реорганизации слизистой оболочки, имеющий фенотип хронического дуоденита различной степени выраженности, по-видимому, можно определить как панкреатическую дуоденопатию, основу которой составляет первично дистрофически-атрофический процесс.

В дуоденобиоптатах при хроническом паренхиматозном и дуктальном панкреатите доминируют катарально-склерозирующая и склерозирующая формы изменений слизистой оболочки, характеризующиеся диффузной дистрофией кишечного эпителия, нарушением структуры и функции бруннеровых желез, умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией и склерозом собственной пластинки. Интенсивность структурных перестроек более значительна при хроническом дуктальном панкреатите, чаще сопровождающемся атрофией желез, фиброзом стромы и, в ряде случаев, присоединением воспалительной реакции.

Список литературы

1. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. XVI, № 6. – С. 79–86.
2. Даченко Б.М., Мартыненко Ф.П. Классификация хронического панкреатита // Хирургия. – 1984. – № 2. – С. 101–103.
3. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 21–26.
4. Луцевич Э.В., Чепленко Г.В. Поджелудочная железа как одна из мишеней «аутоферментного взрыва» при панкреатите // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 57–60.
5. Хронический панкреатит / А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Д. Горовиц и др. – Киев: Изд-во «Здоровье», 2000. – 256 с.
6. Функционально-морфологические изменения в двенадцатиперстной кишке при хроническом панкреатите / О.И. Яхонтова, Л.Н. Валенкевич, Э.Э. Шепп и др. // Врачеб. дело. – 1992. – № 8. – С. 33–36.
6. Beger H.G., Warshaw A.L., Buchler M.W. (Eds.) *The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery*. 2nd ed. Blackwell Publishing, 2008. – 1006 p.
7. Forsmark C.E. (Ed.) *Pancreatitis and its complications*. Humana Press, 2005. – 338 p.
8. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, No 14. – P. 1673–1676.
9. Senegas-Balas F., Bastie M.J., Balas D. et al. Histological variations of the duodenal mucosa in chronic human pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1982. – Vol. 27, №10. – P. 917–922.

References

1. Buklis E.R., Ivashkin V.T. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2006. Vol. XVI, no 6. pp. 79–86.
2. Datsenko B.M., Martynenko F.P. *Khirurgiya*. 1984. no 2. pp. 101–103.
2. Lopatkina T.N. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2005. Vol. 14, no 1. pp. 21–26.
3. Lutsevich E.V., Cheplenko G.V. *Khirurgiya*. 2001. no 9. pp. 57–60.
4. Shalimov A.A., Grubnik V.V., Gorovits D. et al. *Khronicheskiy pankreatit* [Chronic pancreatitis]. Kiev, Zdorov'e, 2000. 256 p.
5. Yakhontova O.I., Valenkevich L.N., Shepp E.E. et al. *Vrachebnoye delo*. 1992. no 8. pp. 33–36.
6. Beger H.G., Warshaw A.L., Buchler M.W. (Eds.) *The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery*. 2nd ed. Blackwell Publishing, 2008. 1006 p.
7. Forsmark C.E. (Ed.) *Pancreatitis and its complications*. Humana Press, 2005. 338 p.
8. Pezzilli R. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, no 14. pp. 1673–1676.
9. Senegas-Balas F., Bastie M.J., Balas D. et al. *Dig. Dis. Sci.* 1982. Vol. 27, no 10. pp. 917–922.

Рецензенты:

Любарский М.С., д.м.н., профессор, зав. отделом клинической лимфологии и зам. директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии и зам. директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт биохимии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 18.06.2012.