

И.А. КРИВОРУЧКО, Н.Н. ГОНЧАРОВА, И.А. ТАРАБАН, И.В. СОРОКИНА

ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ОСЛОЖНЕННЫХ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,
Украина

Цель. Изучить особенности морфологического строения стенок разных типов осложненных псевдокист поджелудочной железы и ее паренхимы с использованием иммуногистохимических методик.

Материал и методы. На биопсийном материале пациентов с осложненными псевдокистами поджелудочной железы изучены особенности их морфогенеза с использованием иммуногистохимических методик.

Результаты. В стенках псевдокист I типа и прилежащей паренхиме в соединительнотканном компоненте выявлены преобладание коллагена III типа и дефицит коллагена I типа; в сосудистом компоненте – дефицит коллагена IV типа и слабая способность эндотелиоцитов экспрессировать рецепторы к эндотелину-1. Преобладание CD18 в составе воспалительных инфильтратов свидетельствовало в пользу острой воспалительной реакции со склонностью к нагноению. Способность клеточного компонента железы экспрессировать рецепторы к HLADR-антигену была низкой. В соединительнотканном компоненте псевдокист II типа были выявлены оба типа коллагенов с преобладанием коллагена III типа над коллагеном I типа.

Стенки микрососудов псевдокист II типа были представлены базальными мембранами, содержащими коллаген IV типа, с расположенными на них эндотелиоцитами, способными экспрессировать рецепторы к эндотелину-1; преобладали лимфоциты CD3 и CD20.

Степень экспрессии рецепторов к HLADR-антигену оказалась невысокой. Особенностью псевдокист III типа являлось преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа. Базальные мембраны микрососудов стенок псевдокист III типа были утолщены вследствие избыточного накопления коллагена IV типа, что приводило к снижению способности эндотелиальной выстилки экспрессировать рецепторы к эндотелину-1.

Заключение. Появление коллагена I типа в стенках псевдокист II типа связано с созреванием коллагена III типа в коллаген I типа, что свидетельствовало о хронизации процесса, т.е. по мере созревания соединительной ткани в стенках псевдокист I типа формировалась псевдокиста II типа. Высокая степень экспрессии клетками HLADR-антигена указывала на наличие аутоиммунного звена в морфогенезе псевдокист III типа.

Ключевые слова: псевдокиста, поджелудочная железа, соединительная ткань, коллаген, иммунные клетки, хронический процесс, морфогенез

Objectives. To study the specific wall structural features of complicated pancreatic pseudocyst and pancreatic pseudocysts located within the pancreatic parenchyma by immunohistochemical techniques.

Methods. The features of pseudocyst morphogenesis using immunohistochemical methods have been studied in biopsies of patients (n=47) with complicated pancreatic pseudocysts.

Results. The predominance of type III collagen and the deficiency of type I collagen in the walls of type I pseudocysts and adjacent pancreatic parenchyma in the connective tissue component have been revealed; in the vascular component – deficiency of type IV collagen and weak capacity of endothelial cells to express receptors for endothelin-1. Predominance CD18 in the inflammatory infiltrates testified to favour of an acute inflammatory reaction with a marked tendency to fester. The ability of cellular pancreatic component to express receptors to HLADR-antigen was low. In the connective tissue component of pseudocysts type II the both types of collagens with a predominance of type III collagen over type I collagen have been identified. The microvessel walls of pseudocysts type II were presented by the basal membranes, containing type IV collagen and endotheliocytes located on the surface were able to express receptors for endothelin-1; lymphocytes CD3 and CD20 were dominated. The degree of receptor expression to HLADR-antigen was low. The predominance of type I collagen over type III collagen was considered to be the feature of pseudocysts type III. Basal membranes of microvessel walls of type III pseudocysts were thickened due to excessive accumulation of type IV collagen, leading to the reduced ability of the endothelial lining to express receptors for endothelin-1.

Conclusion. The appearance of type I collagen in the walls of pseudocysts type II is binded with maturation phase – type I collagen replaces type III, indicating a chronic process, i.e. as maturation continues pseudocyst type II developed in the connective tissue wall of pseudocysts type I. The high degree of expression of HLA DR-antigen indicated to the presence of an autoimmune link in the morphogenesis of type III pseudocysts.

Keywords: pseudocyst, pancreas, connective tissue, collagen, immune cells, chronic process, morphogenesis

Novosti Khirurgii. 2016 Jan-Feb; Vol 24 (1): 47-54

The Features of Morphogenesis of Complicated Pancreatic Pseudocysts

I.A. Kryvoruchko, N.M. Goncharova, I.A. Taraban, I.V. Sorokina

Введение

Приоритетными направлениями современных изысканий в панкреатологии являются исследования механизмов потери функционирующей ткани поджелудочной железы (ПЖ) и ее замещения соединительной тканью [1, 2]. В развитии повреждения ацинарных клеток ПЖ ведущая роль отводится сложным процессам межклеточных взаимодействий, которые активируются под влиянием иммунных и неиммунных факторов [3, 4]. В последние годы активно проводится изучение эндотелиальной дисфункции у пациентов при остром [4] и хроническом панкреатитах (ХП) [5], а также их осложнениях, таких, как псевдокисты ПЖ [6]. Возникая на фоне нарушения продукции эндотелиальных факторов, эндотелиальная дисфункция приводит к изменениям функций органа, которые возникают на фоне дисбаланса между продукцией сосудосуживающих, ангиопротекторных, ангиопротекторных факторов, с одной стороны, и содержанием сосудосуживающих, протромботических, пролиферативных – с другой [7].

Ряд авторов считают, что основным патогенетическим механизмом образования псевдокист ПЖ является повреждение панкреатических протоков вследствие гипертензии или обширного некроза ткани ПЖ, с образованием капсулы вокруг излившегося панкреатического секрета [6]. Существующая концепция патогенеза не обладает ясностью в понимании роли различных патологических субстратов (панкреатический некроз, инфильтрат ПЖ), инициирующих образование псевдокист. До конца является неизученным морфологическое строение стенок псевдокист ПЖ в зависимости от степени зрелости, от чего чаще всего и зависит лечебно-тактический подход к разным хирургическим вмешательствам. Поэтому **целью** исследования было определение особенностей морфологического строения стенок разных типов псевдокист ПЖ, ее паренхимы в зависимости от сроков возникновения и наличия осложнений с использованием иммуногистохимических (ИГХ) методик.

Материал и методы

Проанализированы результаты морфологических исследований интраоперационно резецированных стенок ПЖ и ее паренхимы у 47 пациентов с осложненными псевдокистами ПЖ, находившихся на лечении в хирургических отделениях Коммунального учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница

– Центр экстренной неотложной помощи и медицины катастроф», г. Харьков. Все пациенты были обследованы с использованием как клинико-лабораторных, так и инструментальных методов исследования, и с учетом полученных данных до операции были распределены на 3 группы согласно существующей и адаптированной для клинического использования этиопатогенетической классификации D'Egidio A. и Schein M. (1991 г.) [8]. К первой группе (псевдокисты I типа) были отнесены 14 пациентов с постнекротическими кистами, которые возникли после 4 недель от начала острого панкреатита. Ко второй группе (псевдокисты II типа) были отнесены 16 пациентов с постнекротическими осложненными кистами, которые развились при ХП вследствие атак заболевания. К третьей группе (III тип) были отнесены 17 пациентов, у которых псевдокисты возникли на фоне фиброзно-дегенеративного ХП как следствие закупорки протоковой системы ПЖ. У всех этих больных с целью изучения морфологических особенностей псевдокист ПЖ проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование интраоперационно резецированных стенок ПЖ и ее паренхимы.

ИГХ исследование проводили на парафинных срезах толщиной 5-6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brosman (1979 г.). Коллагены типировали моноклональными антигенами (МКА) к коллагенам I, III и IV типов (Novocastra Laboratories Ltd.) Экспрессия эндотелиоцитами эндотелина-1 определялась при помощи МКА к эндотелину-1, клетки, экспрессирующие рецепторы к HLADR-антигену; иммунные клетки типировали МКА CD3, CD20, CD18, CD16 (Novocastra Laboratories Ltd.).

Препараты изучали в люминесцентном микроскопе «Axioskop 40». Цифровые данные обрабатывали при помощи программного обеспечения Biostat.exe. Оптическую плотность иммунофлюоресценции коллагенов и эндотелия определяли по методу Г.И. Губиной-Вакулик с соавт. [9]. Количество иммунных клеток определяли в поле зрения $\times 400$ и выражали в процентах (%). Количество клеток, экспрессирующих рецепторы к HLADR-антигену, определяли в поле зрения $\times 400$ и выражали в абсолютных единицах.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета StatSoft Statistica 6.0 и Microsoft® Office Excel. Определяли среднее арифметическое вариационного ряда (M) и стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Все сравнения прово-

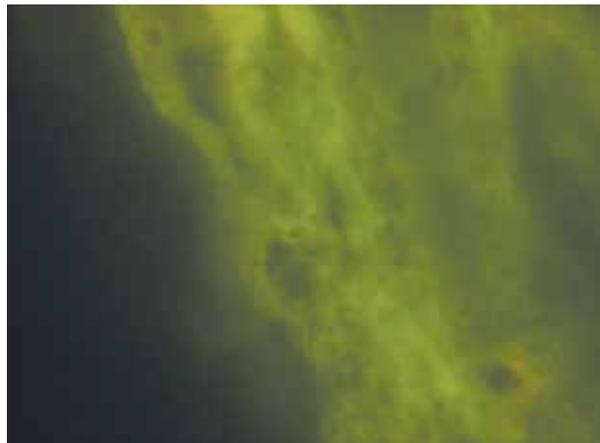


Рис. 1. Неравномерное свечение коллагена III типа в стенке псевдокисты первого типа. Прямой метод Кунса с МКА к коллагену III типа. Ув. $\times 600$.

дилься при выбранной доверительной вероятности 95%, следовательно, при вычисленном уровне значимости $p < 0,05$ различия между группами признавались значимыми.

Результаты

При микроскопическом исследовании интраоперационно резецированных участков ПЖ у пациентов первой группы в ткани ПЖ обнаруживались ложные кисты, лишенные эпителиальной выстилки, заполненные некротическими массами с примесью эритроцитов и лейкоцитов. Стенка псевдокисты была представлена тканью ПЖ с участками деструкции стромы и ацинусов. При ИГХ исследовании с МКА к коллагенам I и III типов в структуре коллагеновых волокон определялось неравномерной интенсивности свечение обоих типов

коллагенов. При этом преобладало свечение слабой интенсивности без четких границ (рис. 1). Основное вещество было инфильтрировано преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, макрофагами, с примесью многочисленных лимфоцитов и фибробластов. При ИГХ исследовании в составе клеточных инфильтратов выявлялись все основные клоны иммунных клеток: CD3, CD20, CD18, CD16. Обращало на себя внимание преобладание CD18 (таблица 1).

В базальных мембранах выявлялось слабое, без четких границ свечение коллагена IV типа. Очаги ацинарного некроза были окружены зоной демаркационного воспаления, представленной преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами, макрофагами, немногочисленными лимфоцитами, фибробластами, единичными базофилами и плазматическими клетками. ИГХ исследование выявило преобладание CD18; CD3, CD20 и CD16 были представлены слабее (таблица 1). В стенке кисты, по периферии зон некроза встречались мелкие островки грануляционной ткани, представленной новообразованными сосудами. В составе грануляционной ткани выявлялось слабое, местами умеренной интенсивности свечение коллагена III типа. Коллаген I типа не определялся. В составе базальных мембран сосудов отмечалось слабое равномерное свечение коллагена IV типа (таблица 2).

При ИГХ исследовании с МКА к эндотелину-1 выявлялось неравномерной интенсивности очаговое свечение. Оптическая плотность свечения эндотелиоцитов в препаратах, обработанных МКА к эндотелину-1 представлена в таблице 2. При ИГХ исследовании с МКА к

Таблица 1

Относительные объемы иммунных клеток в стенках псевдокист разных типов и в прилежащем интерстиции поджелудочной железы (%) ($M \pm m$)

Типы псевдокист	Стенка псевдокисты				Интерстициальный компонент поджелудочной железы			
	CD3	CD20	CD18	CD16	CD3	CD20	CD18	CD16
Псевдокисты I типа	9 \pm 0,54	11 \pm 1,40	58 \pm 5,0	22 \pm 2,0	15 \pm 2,0	20 \pm 3,0	44 \pm 4,0	21 \pm 3,0
Псевдокисты II типа	29 \pm 2,8*	37 \pm 2,9*	14 \pm 1,9*	20 \pm 2,3	38 \pm 3,6*	33 \pm 2,5*	11 \pm 1,4*	18 \pm 1,4
Псевдокисты III типа	28 \pm 2,4*	30 \pm 2,0**	19 \pm 1,3**	23 \pm 1,6	39 \pm 3,0*	26 \pm 2,2*	10 \pm 0,9*	25 \pm 2,2

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с псевдокистами I типа, ** – $p \leq 0,05$ по сравнению с псевдокистами II типа.

Таблица 2

Оптическая плотность иммунофлюоресценции коллагенов в стенках разных типов псевдокист поджелудочной железы (усл. ед. оптич. плотн.) ($M \pm m$)

Типы псевдокист	Коллаген I типа	Коллаген III типа	Коллаген IV типа	Эндотелин-1 в сосудах
Псевдокисты I типа	0,024 \pm 0,044	0,419 \pm 0,055	0,099 \pm 0,027	0,056 \pm 0,012
Псевдокисты II типа	0,267 \pm 0,066*	0,503 \pm 0,0076*	0,124 \pm 0,026*	0,084 \pm 0,018*
Псевдокисты III типа	0,456 \pm 0,022**	0,281 \pm 0,044**	0,137 \pm 0,033**	0,062 \pm 0,043**

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с псевдокистами I типа, ** – $p \leq 0,05$ по сравнению с псевдокистами II типа.

Таблица 3
Количество клеток, экспрессирующих рецепторы к HLADR-антигену в паренхиме поджелудочной железы при разных типах псевдокист (в поле зрения, $\times 400$) ($M \pm m$)

Типы псевдокист	Количество клеток в поле зрения, $\times 400$
Псевдокисты I типа	$14,0 \pm 0,7$
Псевдокисты II типа	$16,0 \pm 1,1^*$
Псевдокисты III типа	$25 \pm 2,8^{**}$

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с псевдокистами I типа, ** – $p \leq 0,05$ по сравнению с псевдокистами II типа.

HLADR-антигену выявлялись клетки, экспрессирующие рецепторы к указанному антигену. Эти клетки обнаруживались преимущественно в интерстициальном компоненте железы в количестве $14,0 \pm 0,7$ экз. в поле зрения $\times 400$ (таблица 3).

При морфологическом исследовании интраоперационно взятых участков стенок псевдокист II типа внутренний слой был лишен эпителиальной выстилки, представлен грануляционной тканью, в составе которой визуализировалось обилие новообразованных тонкостенных сосудов, выстланных эндотелиоцитами. В составе грануляционной ткани выявлялся коллаген III типа в виде очагового свечения умеренной, местами слабой интенсивности. В базальных мембранах сосудов отмечался коллаген IV типа. Оптическая плотность интенсивности свечения коллагена IV типа представлена в таблице 2. Эндотелиоциты были способны экспрессировать рецепторы к эндотелину-1 (рис. 2), показатель оптической плотности свечения приведен в таблице 2. Между сосудами обнаруживались многочисленные синтетически активные фибробласты, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, тонкие пучки коллагеновых волокон. В составе коллагеновых

Рис. 2. Эндотелиоциты, экспрессирующие рецепторы к эндотелину-1 в сосуде стенки псевдокисты второго типа. Прямой метод Кунса с МКА к эндотелину-1. Ув. $\times 600$



волокон преобладал коллаген III типа, а также отмечался более зрелый коллаген I типа. В коллагеновых волокнах наружного слоя преобладал коллаген I типа над коллагеном III типа (рис. 3). Усредненный показатель оптической плотности интерстициальных коллагенов в стенках псевдокист II типа представлен в таблице 2. Как следует из таблицы 2, при псевдокистах II типа преобладал молодой коллаген III типа над зрелым коллагеном I типа. Среди клеточных элементов в стенках псевдокист II типа отмечались иммунные клетки, а именно CD3, CD20, CD18 и CD16. При этом количество CD18 было небольшим, тогда как преобладали T- и B-лимфоциты (CD3 и CD20), довольно часто отмечались и CD16 (таблица 1). В ткани ПЖ вне псевдокисты междольковый, внутридольковый и перидуктальный интерстиций был избыточно развит вследствие разрастания пластов соединительной ткани разной степени зрелости. Среди иммунных клеток в интерстициальном компоненте железы преобладали CD3 лимфоциты над CD20 лимфоцитами. Нейтрофильные гранулоциты CD18 и макрофаги CD16 были представлены в меньшем количестве (таблица 1). Выявлены также клетки, экспрессирующие рецепторы к HLADR-антигену – $16,0 \pm 0,9$ экз. в поле зрения (таблица 3).

При микроскопическом исследовании препаратов ПЖ третьей группы пациентов обнаруживались кистовидно расширенные междольковые протоки разного калибра. Просвет кист был заполнен белковым слоистым детритом, десквамированным эпителием, в 13 наблюдениях с наличием интенсивно базофильных глыбчатых кальцификатов. Выстилающий стенку эпителий большей частью был уплощен, очагово десквамирован, очагово гиперплазирован с появлением цилиндриче-

Рис. 3. Яркое свечение коллагена I типа в наружном слое стенки псевдокисты второго типа. Прямой метод Кунса с МКА к коллагену I типа. Ув. $\times 600$



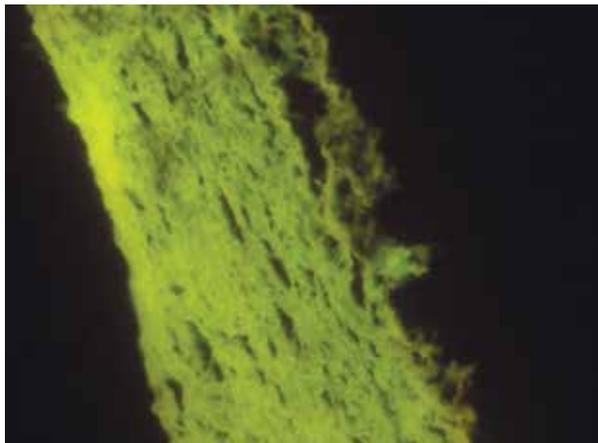


Рис. 4. Коллаген I типа в стенке псевдокисты третьего типа. Яркое свечение линейного характера. Прямой метод Кунса с МКА к коллагену I. Ув. $\times 400$

ских слизеобразующих синтетически активных клеток, местами формирующих сосочковидные разрастания или аденоматозные структуры. При ИГХ исследовании в составе коллагеновых волокон выявлялись оба типа интерстициальных коллагенов: как зрелый коллаген I типа, так и более молодой коллаген III типа. При этом выявлялось заметное преобладание коллагена I типа, о чем свидетельствовала оптическая плотность интенсивности иммунофлюоресценции (таблица 2). Коллаген I типа выявлялся в виде свечения линейного характера, тогда как свечение коллагена III типа чаще было очаговым, в некоторых полях зрения — линейным (рис. 4). В сосудистых базальных мембранах отмечалось чаще яркое свечение коллагена IV типа (рис. 5). В то же время наблюдались зоны с умеренной интенсивностью свечения. Показатель оптической плотности иммунофлюоресценции этого коллагена превышал подобный в предыдущих

Рис. 5. Неравномерной интенсивности, преимущественно яркое свечение коллагена IV типа в базальной мембране сосуда в стенке псевдокисты третьего типа. Прямой метод Кунса с МКА к коллагену IV типа. Ув. $\times 900$



группах наблюдения (таблица 2). Эндотелиальная выстилка экспрессировала рецепторы к эндотелину-1, однако по сравнению с псевдокистами II типа эта способность клеток была снижена, о чем свидетельствовал показатель оптической плотности интенсивности свечения эндотелиоцитов в препаратах, обработанных МКА к эндотелину-1 (таблица 2). Клеточный состав стенок псевдокист III типа был представлен как фиброцитами и фибробластами, так и иммунными клетками: CD3, CD20, CD18 и CD16. При этом, несмотря на то, что преобладали CD3 и CD20, количество нейтрофильных гранулоцитов CD18 было большим по сравнению с псевдокистами II типа (таблица 1). В прилежащей к псевдокистам ткани интерстиций был представлен мощными разрастаниями грубоволокнистой соединительной ткани. Среди иммунных клеток преобладали CD3 и CD20, достаточно хорошо была представлена популяция CD16, тогда как количество нейтрофильных гранулоцитов CD18 было небольшим (таблица 1). В части полей зрения воспалительная инфильтрация практически отсутствовала. При ИГХ исследовании с МКА к HLA-DR-антигену обращало на себя внимание достоверное увеличение количества клеток, способных экспрессировать рецепторы к этому антигену, по сравнению с псевдокистами I и II типов. Количество клеток, экспрессирующих рецепторы к HLA-DR-антигену в паренхиме ПЖ оказалось равным $25 \pm 1,8$ экз. в поле зрения (таблица 3).

Обсуждение

ИГХ исследование позволило выявить отдельные звенья морфогенеза кистообразования, определить степень зрелости соединительнотканного компонента в стенках разных типов псевдокист ПЖ, а также оценить степень выраженности склеротических изменений в интерстициальном компоненте железы. Как следует из таблицы 2, в стенках псевдокист I типа преобладал молодой интерстициальный коллаген III типа, тогда как зрелый коллаген I типа был представлен в небольшом объеме. По мере созревания соединительной ткани в стенке псевдокисты формировалась хроническая киста — псевдокиста II типа. В стенке хронической псевдокисты II типа отмечалось также, как и в стенке острой псевдокисты I типа, преобладание коллагена III типа. Однако обращало на себя внимание достоверное увеличение содержания зрелого интерстициального коллагена I типа. Вышеуказанное свидетельствовало о том, что соединительнотканый компонент хронической кисты более зрелый, чем острый.

В то же время преобладание коллагена III типа указывало на более активный синтез фибробластами и фиброцитами именно коллагена III типа, тогда как эти клетки менее активно синтезировали коллаген I типа. Возможно, появление коллагена I типа в составе соединительнотканного компонента стенки псевдокисты II типа было связано с созреванием молодого коллагена III типа в более зрелый I типа. В стенках псевдокист III группы заметно преобладал коллаген I типа, что указывало на наличие зрелой волокнистой соединительной ткани. Особенности коллагенообразования выявлены нами и в базальных мембранах микрососудов, расположенных в стенках псевдокист III типа. Обращало на себя внимание нарастание содержания коллагена IV типа в базальных мембранах сосудов от псевдокист I типа к псевдокистам III типа (таблица 2). Указанная особенность совпадала с активностью синтеза интерстициальных коллагенов I и III типов. Базальные мембраны оказались утолщенными в стенках сосудов псевдокист III типа, что было связано, по нашему мнению, с особенностями местной иммунной реакции как в стенке кисты, так и в интерстиции. Коллаген IV типа является одной из постоянных составляющих базальных мембран сосудов. Именно состоянием базальных мембран, в том числе и уровнем содержания в них коллагена IV типа, объясняют дисфункцию эндотелиальной выстилки сосудов [10]. Наши исследования подтверждают вышесказанное. Так, степень экспрессии рецепторов к эндотелину-1 эндотелием микрососудов стенок псевдокист минимальной оказалась в группе псевдокист I типа, по-видимому, в том числе и вследствие дефицита коллагена IV типа. В группе псевдокист II типа показатель оптической плотности иммунофлюоресценции эндотелия в препаратах, обработанных МКА к эндотелину-1, оказался максимальным, хотя при этом в базальных мембранах количество коллагена IV типа было умеренным. Тогда как при максимальном содержании коллагена IV типа в базальных мембранах сосудов стенки псевдокист III типа уровень экспрессии рецепторов к эндотелину-1 снижался по сравнению с псевдокистами II типа. Таким образом, как дефицит, так и избыток коллагена IV типа в составе базальных мембран сосудов стенок псевдокист проявлялся нарушением процессов экспрессии эндотелина-1 рецепторами эндотелиоцитов.

Анализируя характер клеточной инфильтрации в стенках разных типов псевдокист, отметим, что преобладание нейтрофильных гранулоцитов в стенках псевдокист I типа свиде-

тельствовало о наличии острого воспалительного процесса со склонностью к нагноению. При этом была выражена макрофагальная реакция, что объяснялось, с одной стороны, фагоцитарной активностью макрофагов в отношении клеточного детрита [11], а с другой стороны, участием макрофагов в процессах коллагенеза, неизбежно активизирующихся при формировании стенки кисты. При хронизации процесса (псевдокисты II типа) среди иммунных клеток в стенке кисты нарастало количество лимфоцитов как Т, так и В. Резко снижалась активность нейтрофильных гранулоцитов, тогда как макрофагальная реакция была достаточно хорошо выражена. Среди лимфоцитов преобладающей популяцией являлась В-популяция (CD20). Возможно, именно преобладание В-лимфоцитов, уменьшало популяцию нейтрофильных гранулоцитов, т.к. вырабатываемый В-лимфоцитами фактор торможения миграции нейтрофилов, способствует снижению их количества в очаге воспаления. Максимально выраженной макрофагальная реакция как в стенке кисты, так и в паренхиме железы оказалась при псевдокистах III типа. Выраженная макрофагальная реакция, возможно, является одним из важных звеньев в морфогенезе выраженного склероза паренхимы железы, равно как и максимальной (по сравнению с псевдокистами I и II типов) степени зрелости соединительнотканного компонента стенки кисты. В пользу высокой степени зрелости стенки псевдокисты III типа свидетельствовало достоверное превышение содержания I типа над молодым коллагеном III типа. Во 2 и 3 группах как в стенках псевдокист, так и в паренхиме органа среди элементов иммунной инфильтрации значительно возросло количество лимфоцитов, в том числе и Т-лимфоцитов (CD3). Это также способствовало активизации коллагенообразования фибробластами и, как результат, разрастанию вначале молодой, а затем зрелой соединительной ткани. В паренхиме железы при гистологическом исследовании кроме склероза выявлены также признаки патологической регенерации, а именно: атрофия паренхимы и перестройка всех структурных компонентов ПЖ с формированием ложных ацинарных долек с ацинодуктулярной перестройкой ацинусов, протоковой системы железы с формированием ретенционных кист с фиброзной стенкой, высланных эпителием с явлениями гиперплазии и метаплазии. При этом в местных иммунных реакциях преобладали лимфоциты, и в первую очередь, Т-популяция этих клеток, что является одним из звеньев патологической регенерации паренхимы ПЖ.

Обращала на себя внимание более выраженная патологическая регенерация в наблюдениях 3 группы. С целью изучения морфогенетических механизмов вышеуказанного процесса нами изучена популяция клеток, способных экспрессировать рецепторы к HLADR-антигену. Количество клеток в поле зрения в препаратах, обработанных МКА к HLADR-антигену, приведено в таблице 3. Обращало внимание резкое увеличение количества этих клеток в стенке псевдокисты и в паренхиме железы в наблюдениях 3 группы. Как известно, повышенная экспрессия HLADR-антигена свидетельствует о наличии аутоиммунного звена в морфогенезе того или иного патологического процесса [12, 13, 14]. В нашем случае имеет место, по-видимому, иммунное воспаление и в связи с этим более грубая перестройка паренхимы ПЖ в виде патологической регенерации.

Выводы

1. Основными звеньями в морфогенезе псевдокист ПЖ первого типа являются альтернативные изменения паренхиматозного компонента, ответная реакция в виде развития острого воспаления со склонностью к нагноению, репаративный процесс в виде образования стенки кисты, представленной незрелой соединительной тканью, на что указывает преобладание коллагена III типа.

2. В морфогенезе псевдокист ПЖ второго типа одним из основных звеньев является развитие продуктивного воспаления с преобладанием лимфоцитов, в первую очередь CD20, а также макрофагов. Такой состав клеточной инфильтрации, с одной стороны, тормозит процессы миграции нейтрофильных гранулоцитов – CD18 в зону повреждения, а с другой стороны, стимулирует коллагенообразование. Как результат, в стенке псевдокисты увеличивается содержание зрелого коллагена I типа.

3. Основным звеном в морфогенезе псевдокист III типа, по-видимому, является развитие продуктивного воспаления с аутоиммунным компонентом, на что указывает высокая степень экспрессии клетками HLADR-антигена. При этом среди иммунных клеток возросла популяция T-лимфоцитов (CD3), достаточно широко представлены CD20, а также макрофаги – CD16. Такой клеточный состав способствует активному коллагенообразованию, вследствие чего в стенке кисты преобладал коллаген I типа, что характерно для зрелой соединительной ткани.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Nov 15;15(10):2711-22. doi: 10.1089/ars.2011.4079.
2. Ничитайло МЕ, Кравченко ДА, Шпонька ИС, Медвецкий ЕБ, Савицкая ИМ, Булик ИИ, и др. Ингибирование звездчатых клеток поджелудочной железы лизиноприлом и ловастатином для предупреждения фиброза ее культуры после дистальной резекции в модели хронического алкогольного панкреатита. *Клінін хірургія*. 2013;(2):65-66.
3. Запорожченко БС, Шевченко ВГ. Иммунологическая реактивность у больных псевдокистами поджелудочной железы в различных условиях хирургического лечения. *Харків Хірург Шк*. 2012;(2):45-47.
4. Криворучко ІА, Тесленко СМ, Тесленко ММ, Чеверда ВМ, Андрещев СА. Роль маркерів пошкодження ендотелію в прогнозуванні гострого післяопераційного панкреатиту після прямих втручань на підшлунковій залозі з переважних ураженням її головки. *Клінін Хірургія*. 2014;(9.2):25-28.
5. Шевченко БФ, Бабій ОМ, Татарчук ОМ, Кудрявцева В. Визначення активності запального процесу в підшлунковій залозі при хронічному панкреатиті. *Клінін Хірургія*. 2014;(7):10-13.
6. Дорошкевич СВ, Пивченко ПГ, Дорошкевич ЕЮ. Патогенетические механизмы формирования псевдокист поджелудочной железы в эксперименте. *Новости Хирургии*. 2009;17(2):8-13.
7. Каде АХ, Занин СА, Губарева ЕА, Турова АЮ, Богданова ЮА, Апсалямова СО. Физиологические функции сосудистого эндотелия. *Фундам Исследования*. 2011;(11):611-17.
8. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. *Br J Surg*. 1991 Aug;78(8):981-4.
9. Губина-Вакулик ГИ, Сорокина ИВ, Марковский ВД, Куприянова Л С, Сидоренко РВ. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах. Патент України №46489 G01N 33/00. 25.12.2009.
10. Liliensiek SJ, Nealey P, Murphy CJ. Characterization of endothelial basement membrane nanotopography in rhesus macaque as a guide for vessel tissue engineering. *Tissue Eng Part A*. 2009 Sep;15(9):2643-51. doi: 10.1089/ten. TEA.2008.0284.
11. Arias JI, Aller MA, Arias J. Surgical inflammation: a pathophysiological rainbow. *J Transl Med*. 2009;7:19. doi: 10.1186/1479-5876-7-19.
12. Shankarkumar U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System. *Int J Hum Genet*. 2004;4(2): 91-103.
13. Рейс АБ, Морозов СВ, Полуэктов ВЛ, Рейс Б.А., Самойлов ВА, Дегтярева НС, и др. Новые технологии в диагностике и оперативном лечении постнекротических осложнений острого панкреатита. *Омский Науч Вестн*. 2013;(1):156-59.
14. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *JOP*. 2005 Jan 13;6(1 Suppl):89-96.

Адрес для корреспонденции

61022, Украина, г. Харьков,
пр. Ленина, д. 4,
Харьковский национальный

медицинский университет,
кафедра хирургии № 2,
тел. раб.: +38 050 301-90-90,
e-mail: ikryvoruchko@mail.ru,
Криворучко Игорь Андреевич

Сведения об авторах

Криворучко И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии № 2 Харьковского национального медицинского университета.
Гончарова Н.Н., к.м.н., докторант кафедры хирургии № 2 Харьковского национального медицинского университета.

Тарабан И.А., д.м.н., профессор кафедры хирургии № 1 Харьковского национального медицинского университета.
Сорокина И.В., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета.

Поступила 10.11.2015 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Организационный комитет и Правление Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ имеет честь пригласить Вас для участия в работе XXIII КОНГРЕССА АССОЦИАЦИИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНЫХ ХИРУРГОВ СТРАН СНГ, который будет проходить 14-16 сентября 2016 года в г. Минске, Республика Беларусь

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА:

1. Новое в хирургической гепатологии и панкреатологии.
2. Реконструктивные операции при стриктурах желчных протоков (посвящается памяти академика БелАМН Игоря Николаевича Гришина).
3. Трансплантационные технологии в лечении опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны.
4. Хирургическая тактика при хроническом панкреатите.
5. Секция молодых ученых (в возрасте до 35 лет): «Проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы».
6. Хирургические методы профилактики пострезекционной печеночной недостаточности.
7. Выбор шунтирующих операций при циррозе печени с портальной гипертензией (TIPS или порто-кавальное шунтирование).
8. Лапароскопические резекции печени и поджелудочной железы.

Тезисы докладов и регистрационную информацию необходимо разместить на сайте Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ по адресу www.hepatoassociation.ru (раздел прием тезисов). Начало приема тезисов **1 января 2015 года**, окончание приема **15 мая 2016 года**.

Оргкомитет