

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.37–091:616.523–022

**ЗУБРИЦКИЙ Михаил Григорьевич**

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ  
ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.15 – патологическая анатомия

Минск 2006

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** Недзьведь Михаил Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** Швед Иван Адамович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник патоморфологической группы Центральной научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Полещук Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и иммунопрофилактики инфекционных заболеваний ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии»

**Оппонирующая организация:** УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 19 января 2007 года в 15.30 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 в УО «Белорусский государственный медицинский университет» (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98), e-mail: rector@bsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Герасимович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Диссертация выполнялась в рамках темы: «Частота и морфологическая характеристика наиболее важных инфекционных заболеваний у детей и взрослых в условиях Республики Беларусь» Белорусского государственного медицинского университета, № государственной регистрации 20004080 от 05.12.2000 г.

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* установить особенности и определить морфологические критерии оценки герпетического поражения структурных компонентов поджелудочной железы (ПЖ) при различных формах герпетической инфекции (ГИ), выяснить их взаимосвязь с клиническими проявлениями, оценить их значение в танатогенезе.

*Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:*

1. Изучить морфологические изменения поджелудочной железы при различных вариантах генерализованной герпетической инфекции (ГГИ).
2. Дать морфологическую характеристику изменений поджелудочной железы при остром (ОГМЭ) и хроническом герпетическом менингоэнцефалите (ХГМЭ).
3. Определить морфологический субстрат клинических проявлений герпетического поражения поджелудочной железы.
4. Выяснить клиническое значение повреждения островковых клеток при сочетании герпетической инфекции и сахарного диабета I и II типов (СД I и II).

Объектом исследования послужили поджелудочные железы 117 наблюдений герпетической инфекции. Предметом исследования явились результаты морфологических, клинических исследований поджелудочной железы и их статистический анализ в 117 случаях смерти от ГИ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Морфологическим маркером (качественным и часто количественным) поражения поджелудочной железы вирусом простого герпеса (ВПГ) является появление внутриядерных герпетических включений в клетках эндокринного и экзокринного отделов поджелудочной железы, эндотелиоцитах сосудов (в различном сочетании), что обуславливает полиморфизм ядер поражённых клеток.

2. Динамика развития и исход поражения поджелудочной железы зависят от соотношения количества пораженных и неизмененных клеток, а также типа внутриядерных герпетических включений.

3. При ГГИ имеет место поражение ПЖ в ранние сроки развития заболевания, что морфологически проявляется наибольшим количеством (по сравнению с другими вариантами ГИ) герпетических включений в ядрах островковых и ацинарных клеток, и, нередко, тяжесть патоморфологических изменений влияет на прогноз и исход заболевания.

4. Прижизненно выставляемый диагноз «сахарный диабет» при ГГИ является проявлением гипергликемического синдрома и обусловлен герпетическим поражением  $\beta$ -клеток островков Лангерганса (ОЛ).

### **Личный вклад соискателя**

Лично автором проведены клиничко-анатомический анализ историй болезней и протоколов вскрытия; морфологическое исследование поджелудочных желез в аутопсийном материале и оценка гистологических изменений в них; морфометрическое исследование ОЛ и их клеток; статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов морфологических методов исследования; написание диссертации, изготовление иллюстраций. Опубликовано 11 работ, из которых 5 работ написано лично автором, 3 — в соавторстве с научным руководителем, 3 — совместно с научным руководителем и другими соавторами.

### **Апробация результатов диссертации**

Основные положения и материалы диссертации доложены на научно-практических конференциях врачей-патологоанатомов Гродненской области (Гродно, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005 гг.), на заседании Минского городского научного общества патологоанатомов (Минск, 2004г.), на научной конференции БГМУ, посвященной 50-летию Белорусской науки (Минск, 2003 г.), на ежегодных научных конференциях БГМУ (Минск, 2004, 2005, 2006 гг.), на научной сессии, посвященной 85-летию БГМУ (Минск, 2006 г.), клиничко-анатомических конференциях в стационарах г. Гродно (Гродно, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005 гг.), на I съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Минск, 2006 г.).

### **Опубликованность результатов**

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в которых изложены основные положения выполненного исследования. Из них: 6 статей в рецензируемых журналах; 3 статьи в сборниках научных работ; 2 — в сборнике тезисов; 5 работ опубликовано лично автором; 6 — в соавторстве. Общий объем опубликованных материалов по теме диссертации — 4,34 авторских

листа. Объём публикаций по теме диссертации в соответствии с пунктом 18 «Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь» — 2,58 авторских листа.

### **Структура и объём диссертации**

Текст диссертации изложен на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 7 глав, заключения, списка использованной литературы, включающего 43 русскоязычных и 115 иностранных источников. Работа иллюстрирована 27-ю таблицами, 57-ю рисунками, занимающими 25 страниц.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБОРУДОВАНИЕ**

В соответствии с целью и задачами исследования в работе использован клинико-морфологический анализ, гистологический, гистохимический, иммуногистохимический, морфометрический методы исследования поджелудочной железы.

Для получения количественных и качественных критериев изучен аутопсийный материал, истории болезней, протоколы вскрытий в 117 случаях смерти (48 мужчин и 69 женщин в возрасте от 16 до 87 лет (средний возраст  $48 \pm 4$  года)), где основным патологоанатомическим диагнозом были выставлены различные формы герпетической инфекции. В 25 случаях аутопсии произведены лично автором, в 92 — использованы текущие и архивные наблюдения. Материал исследования составили три группы: первично генерализованная герпетическая инфекция — 47, острый герпетический менингоэнцефалит — 5, хронический герпетический менингоэнцефалит — 65. Морфологическая характеристика и отличительные признаки первичной ГГИ, ОГМЭ и ХГМЭ приведены в работах М. К. Недзьведя, И. И. Протаса, М. В. Фридмана [Недзьведь, М. К. и соавт., 1995; Недзьведь, М. К. и соавт., 1996; Недзьведь, М. К. и соавт., 1998; Недзьведь, М. К. и соавт., 1999; Протас И. И. и соавт., 1990; Фридман М. В. и соавт., 1998; Фридман М. В. и соавт., 1999]. В частности, первичная ГГИ характеризуется одномоментным поражением трёх и более систем организма, что даёт основание рассматривать её в качестве основного заболевания в патологоанатомическом диагнозе [Фридман М. В. и соавт., 1998].

В качестве групп сравнения исследовалась поджелудочная железа у 10 погибших в ДТП (группа сравнения I — контроль I) и у 10 больных, умерших в стационарах г. Гродно от заболеваний сердечно-сосудистой

системы (группа сравнения II — контроль II), а также в 50 случаях сахарного диабета I и II типов (группа сравнения III).

В основе работы лежит комплексное исследование ПЖ с использованием морфологического метода, который являлся основным методом исследования. После макроскопического исследования из поджелудочной железы для гистологического исследования бралось по 3–4 кусочка из головки, тела и хвоста. Материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина, проводился в спиртах возрастающей концентрации. После заливки в парафин, изготавливались срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, конго-рот на амилоид. Использовалась ШИК-реакция, окраска MSB (марциус алый голубой) на фибрин и соединительную ткань, альдегид-фуксином по Gabe для выявления  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Железы изучались микроскопически: определялись характер гистологической структуры, вид патологии, степень лимфоидноклеточной инфильтрации стромы, наличие склеротических изменений, внутридерных герпетических включений, изменение размеров и количества ОЛ. Оценка этих показателей производилась качественным и полуколичественным методом.

Выявление вируса простого герпеса проводилось путём обнаружения антигенов ВПГ с помощью прямого метода иммунофлюоресценции с моноклональными антителами к ВПГ-1 (МФА) и иммуногистохимического окрашивания. Иммуногистохимическое окрашивание препаратов производилось стрептавидин-биотиновым методом с антителами к ВПГ-1 (Novocastra). В качестве хромогена использовался диаминобензидин.

МФА проводилось в лаборатории бактериологии и вирусологии Городского патологоанатомического бюро г. Минска (МГПАБ) — заведующая И. В. Куличковская. Иммуногистохимическое исследование проводилось на кафедре патологической анатомии БГМУ канд. мед. наук А. С. Портянко (заведующий кафедрой профессор Е. Д. Чёрствый).

Морфометрическое исследование поджелудочной железы проводилось на микроскопе «Аxioplan» (ув. 20, ок. 10) с применением программы «Bioscan NT». В каждом случае подсчитывали количество клеток с внутридерными герпетическими включениями в островках, строме и ацинусах в 50 полях зрения в разных отделах ПЖ. Для морфологического исследования применялся световой микроскоп, статистическая обработка данных проводилась на компьютере Pentium III.

Полученные результаты обрабатывались статистическими методами. Для проверки гипотезы о равенстве средних величин использовался однофакторный дисперсионный анализ (критерий F) и непараметрический критерий Крускала–Уоллиса. Для сравнения двух средних показателей применялся метод t-критерия Стьюдента (различия считались достоверными при

$p < 0,05$ ). Для множественных сравнений средних показателей количественных признаков применялся метод критерия Ньюмена–Кейлса, порядковых признаков — непараметрического критерия Данна (различия считались достоверными при  $p < 0,05$ ). Взаимосвязь между порядковыми показателями определялась методом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ БИОСТАТ и STATISTICA 6.0 [Гланц С., 1999].

### **Морфологические изменения в поджелудочной железе при генерализованной герпетической инфекции**

Морфологическое исследование поджелудочной железы выполнено в 47 наблюдениях первичной генерализованной герпетической инфекции. Среди исследованных было 22 мужчины и 25 женщин в возрасте 25–87 лет. Среди умерших преобладали женщины — 53,2 %. Развитие внутри- и междолькового склероза было отмечено у 91,5 % умерших. Артериолосклероз выявлен у 83 % умерших, причём в возрасте старше 49 лет он был в 100 % случаев. Липоматоз имел место в 72,3 % наблюдений. Воспалительные изменения обнаружены в 76,6 % наблюдений. Герпетические включения в ацинарных клетках экзокринного отдела поджелудочной железы были обнаружены в 25 случаях (53,2 %). Изменения в островковом аппарате ПЖ включают в себя: уменьшение числа островков (70,2 %) и уменьшение размеров островков (59,6 %). Герпетические включения обнаружены в 72,3 % случаев. Особый интерес вызывают 7 случаев панкреонекроза (14,9 %), 4 из которых не было распознано при жизни. Проведен корреляционный анализ по Спирмену морфологических изменений ПЖ при ГГИ. У умерших установлены прямые корреляционные связи между герпетическими включениями в экзокринных клетках и воспалительными изменениями ( $r_s = 0,512$ ;  $p < 0,001$ ), герпетическими включениями в экзокринных клетках и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,476$ ;  $p < 0,001$ ), уменьшением числа островков и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,411$ ;  $p < 0,01$ ), между уменьшением размеров островков и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,347$ ;  $p < 0,05$ ).

При морфометрическом исследовании установлено, что диаметр островков при ГГИ достоверно ниже, чем в контрольной группе I ( $p < 0,001$ ). Количество клеток в островке при ГГИ достоверно ниже, чем в контрольной группе I ( $p < 0,001$ ) и контрольной группе II ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 1). Имеются отличия в структуре островков Лангерганса, которые нельзя объяснить возрастными изменениями. По сравнению с контрольными случая-

ми имеется заметное уменьшение размеров островков Лангерганса и количества клеток в островке. Количество внутриядерных герпетических включений на 100 клеток островка при ГГИ составляет  $70,90 \pm 5,35$ . То есть практически  $\frac{2}{3}$  клеток островка поражены вирусом. Что, несомненно, указывает на то, что в большинстве случаев вирус в клетках находится уже длительное время, месяцы, и даже годы, об этом также свидетельствует большое количество включений II типа. При окрашивании альдегид-фуксином было установлено, что  $\beta$ -клетки, в норме представляющие 60–70 % клеточного состава островка, составляли 45–55 % клеток, также имелось уменьшение количества зимогенных гранул.

Таблица 1 – Изменения клеточного состава островков Лангерганса при ГГИ

Показатель	Группы наблюдения		
	Больные, умершие от ГГИ	Контроль I	Контроль II
Диаметр островков, мкм	$53,7 \pm 7,37^{*KI}$	$69,8 \pm 17,64$	$61,6 \pm 24,49$
Кол-во клеток в островке на площади $100 \times 100$ мкм <sup>2</sup>	$133 \pm 25,0$	$181 \pm 19,9$	$164 \pm 22,5$
Общее количество герпетических включений на 100 клеток островка Лангерганса	$70,9 \pm 5,35^{*KI, KII}$	0	0
Кол-во герпетических включений I типа на 100 клеток островка Лангерганса	$10,4 \pm 4,07^{*KI, KII}$	0	0
Кол-во герпетических включений II типа на 100 клеток островка Лангерганса	$47,6 \pm 16,43^{*KI, KII}$	0	0
Кол-во эозинофильных включений на 100 клеток островка Лангерганса	$3,2 \pm 1,48^{*KI, KII}$	0	0
Кол-во «тутовых ягод» на 100 клеток островка Лангерганса	$6,1 \pm 2,23^{*KI, KII}$	0	0
Кол-во пустых ядер на 100 клеток островка Лангерганса	$3,6 \pm 2,55^{*KI, KII}$	0	0

*Примечание:* \*  $p < 0,001$ . Уровень значения  $p$  приведён по отношению к контролю. KI — контроль I; KII — контроль II.

Таким образом, снижение количества  $\beta$ -клеток ОЛ при ВПГ-поражении ПЖ до 45–55 % лежит в основе инсулиновой недостаточности, развития гипергликемии и клинической манифестации СД. В 19,9 % случаев при ГГИ в клетках эндотелия сосудов также обнаружены внутриядерные герпетические включения.

У многих из этих больных в поджелудочной железе имеются изменения, характерные для хронического герпетического панкреатита. При гистологическом исследовании в ПЖ этих умерших отмечается внутри- и междольковый липоматоз, уменьшение числа островков Лангерганса, в сохранившихся островках — склероз и гиалиноз центров, или разрежение центров, вследствие чего островки принимают вид кольцевидных структур. Отмечается полиморфизм ядер клеток островков за счёт появления в них вакуолей с базофильными включениями (включения II типа), также большое количество клеток с гиперхромными крупными ядрами (включения I типа). Местами такие включения встречаются в клетках экзокринных отделов. В некоторых островках имелись кровоизлияния. Отмечен умеренно выраженный склероз стромы ПЖ с лимфоидными инфильтратами, наличием внутриядерных герпетических включений в фибробластах. Встречается некроз ОЛ как сегментарный, так и тотальный.

### **Выводы**

1. При первичной ГГИ с вовлечением в процесс поджелудочной железы наблюдается воспалительная инфильтрация её паренхимы и стромы, а также появление внутриядерных герпетических включений в клетках островков, в первую очередь в  $\beta$ -клетках. Также отмечается уменьшение числа и размеров островков за счёт замещения их соединительной тканью. Перечисленные изменения ПЖ характерны для хронического герпетического панкреатита.

2. Дегенеративно-дистрофические изменения клеток ОЛ, как исход герпетического их поражения, лежат в основе инсулиновой недостаточности, развития гипергликемического синдрома, что в клинике расценивается как сахарный диабет (СД).

### **Морфологические изменения в поджелудочной железе при остром герпетическом менингоэнцефалите, осложнённом генерализацией процесса**

Произведено морфологическое исследование ПЖ пяти умерших от ОГМЭ, трое мужчин и две женщины в возрасте 47–72 года. Развитие внутри- и междолькового склероза, артериолосклероза, липоматоза было отмечено у 4 умерших. Внутриядерные герпетические включения в экзокринном отделе поджелудочной железы обнаружены в 2 случаях. Уменьшение количества и размеров островков отмечено у 3 умерших. Во всех случаях оно было слабо выражено. Воспалительные изменения встречались в 4 наблюдениях. Внутриядерные герпетические включения обнаружены у 4 человек. При корреляционном анализе по Спирмену у умерших установлены прямые корреляционные связи между атеросклерозом и уменьшением раз-

меров островков ( $r_s = 0,883$ ;  $p < 0,05$ ), между герпетическими включениями в экзокринных клетках и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,913$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, в четырёх из пяти наблюдений морфологические изменения поджелудочной железы соответствовали проявлениям острого герпетического панкреатита. Количество и размеры островков Лангерганса были практически не изменены, липоматоз, склероз, артериолосклероз были слабо выражены, либо вовсе отсутствовали. Воспалительные изменения и наличие внутриядерных герпетических включений в достаточно большом количестве в островковых клетках, а также связь с клиникой ОГМЭ и соответствующими морфологическими изменениями в ЦНС, указывают на герпетический характер поражения и являются проявлением генерализации вирусной инфекции.

При проведении ШИК-реакции отмечено, что гликоген в клетках ОЛ выявлен в умеренном количестве, что свидетельствует о том, что секреторная активность поджелудочной железы незначительно снижена.

Таблица 2 – Изменения клеточного состава островков Лангерганса при ОГМЭ

Показатель	Группы наблюдения		
	Больные, умершие от ОГМЭ	Контроль I	Контроль II
Диаметр островков, мкм	63,8±16,81	69,8±17,64	61,6±24,49
Кол-во клеток в островке на площади 100 × 100 мкм <sup>2</sup>	155±19,02	181±19,9	164±22,5
Общее количество герпетических включений на 100 клеток островка Лангерганса	55,5±2,01* <sup>КI, КII</sup>	0	0
Кол-во герпетических включений I типа на 100 клеток островка Лангерганса	27,8±7,30* <sup>КI, КII</sup>	0	0
Кол-во герпетических включений II типа на 100 клеток островка Лангерганса	16,1±0,30* <sup>КI, КII</sup>	0	0
Кол-во эозинофильных включений на 100 клеток островка Лангерганса	2,9±0,16* <sup>КI, КII</sup>	0	0
Кол-во «тутовых ягод» на 100 клеток островка Лангерганса	4,6±2,0* <sup>КI, КII</sup>	0	0
Кол-во пустых ядер на 100 клеток островка Лангерганса	4,1±0,32* <sup>КI, КII</sup>	0	0

*Примечание:* \*  $p < 0,001$ . Уровень значения  $p$  приведён по отношению к контролю. КI — контроль I; КII — контроль II.

Морфометрическое исследование клеточного состава и параметров островков Лангерганса при ОГМЭ показало их определённое отличие от контрольных групп и представлено в таблице 2. Клеточный состав островков Лангерганса при ОГМЭ меняется достаточно характерным образом. Размеры островков и количество клеток в островке у контрольных групп I, II и ОГМЭ существенно не отличается, что вполне естественно из-за быстрого течения заболевания.

Количество внутриядерных герпетических включений на сто клеток островка значительно отличается. Если у погибших от ДТП (контроль I) и у больных, умерших от сердечно-сосудистой патологии (контроль II), включений в клетках островка не обнаружено, то у умерших от ОГМЭ —  $55,5 \pm 2,01$  на 100 клеток.

Достоверных различий диаметра островков между группами не выявлено, что свидетельствует о быстром течении болезни. Количество клеток в островке при ОГМЭ достоверно ниже, чем в контрольной группе II ( $p < 0,01$ ).

Обращает на себя внимание высокий процент герпетических включений I типа в клетках островков Лангерганса, говорящий о том, что процесс в ПЖ быстротекущий.

По литературным данным при ОГМЭ в 60–70 % случаев отмечается поражение поджелудочной железы [Коломиец А. Г. и соавт., 1992]. Оно, как правило, проявляется клиникой сахарного диабета. Морфологическая трактовка этих патологических процессов, как считает М. К. Недзьведь, довольно сложна [Коломиец А. Г. и соавт., 1992]. В поджелудочной железе при ОГМЭ развиваются признаки острого поражения: явления гидропической дистрофии клеток эндокринного и экзокринного отделов, очаги некроза, сопровождающиеся лимфоплазмочитарной инфильтрацией. В 70 % случаев ГГИ были обнаружены внутриядерные герпетические включения, которые имелись как в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса, так и в эпителии экзокринных желез, иногда в клетках эпителия выводных протоков.

### **Выводы**

1. При ОГМЭ в четырёх случаях из пяти имело место поражение поджелудочной железы в виде острого герпетического панкреатита (80 % случаев), с преимущественным герпетическим повреждением  $\beta$ -клеток ОЛ ( $55,5 \pm 2,01$  % клеток островка), что клинически проявлялось картиной гипергликемического синдрома.

2. По данным литературы герпетический панкреатит при ОГМЭ встречается в 60–70 % случаев. Таким образом, с учётом литературных данных можно заключить о 60–80 % вовлечения в герпетический процесс ПЖ при ОГМЭ.

**Морфологические изменения в поджелудочной железе  
при хроническом герпетическом менингоэнцефалите,  
осложнённом генерализацией процесса**

В 65 наблюдениях ХГМЭ (23 мужчины и 42 женщины, в возрасте 16–87 лет) обнаружены значительные структурные изменения ПЖ. Почти в половине наблюдений отмечено уменьшение количества и размеров островков Лангерганса. В 70,77 % наблюдений в строме поджелудочной железы обнаружены воспалительные изменения. В 6,2 % случаев в поджелудочной железе обнаружены массивные очаги некрозов, распространяющиеся на прилежащую жировую клетчатку.

Почти во всех наблюдениях имели место признаки артериолосклероза (92,31 %) и склероза стромы (90,77 %), реже — липоматоза (72,31 %).

В 29 наблюдениях (44,6 %) герпетические внутриядерные включения выявлялись в единичных клетках экзокринного отдела поджелудочной железы, более чем в 1/3 клеток — в 9 случаях (13,85 %). Значительно чаще герпетические включения обнаруживались в клетках островков Лангерганса. В 26,2 % наблюдений включения отмечены более чем в 1/3 клеток. Воспалительные изменения в 34 случаях (52,3 %) были слабо выражены, в 11 случаях (16,9 %) — умеренно, и лишь в 1 случае (1,6 %) — резко выражены. В 17 наблюдениях (26,15 %) отмечено резкое уменьшение числа островков.

При корреляционном анализе по Спирмену установлены прямые корреляционные связи между герпетическими включениями в экзокринных клетках и воспалительными изменениями ( $r_s = 0,524$ ;  $p < 0,001$ ), герпетическими включениями в экзокринных клетках и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,590$ ;  $p < 0,001$ ), между уменьшением числа ОЛ и уменьшением размеров ОЛ ( $r_s = 0,772$ ;  $p < 0,001$ ), между воспалительными изменениями и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,513$ ;  $p < 0,001$ ), между панкреонекрозом и герпетическими включениями в островковых клетках ( $r_s = 0,445$ ;  $p < 0,001$ ).

Из таблицы 3 видно, что диаметр островков при ХГМЭ достоверно ниже, чем в контрольной группе I ( $p < 0,01$ ). Количество клеток в островке при ХГМЭ достоверно ниже, чем в контрольной группе I ( $p < 0,001$ ) и контрольной группе II ( $p < 0,001$ ).

По сравнению с контрольными случаями имеется заметное уменьшение размеров островков Лангерганса и количества клеток в каждом островке. Результаты морфометрического исследования свидетельствуют о том, что в структуре островков Лангерганса при ХГМЭ имеются измене-

ния, которые трудно объяснить возрастной перестройкой органа. Количество внутриядерных герпетических включений на 100 клеток островка при ХГМЭ составляет  $65,7 \pm 5,69$ . Высок процент включений I и II типа, что возможно при генерализации процесса на завершающем этапе заболевания.

Таблица 3 – Изменение клеточного состава островков Лангерганса при ХГМЭ

Показатель	Группы наблюдения		
	Больные, умершие от ХГМЭ	Контроль I	Контроль II
Диаметр островков, мкм	$55,4 \pm 14,11$	$69,8 \pm 17,64$	$61,6 \pm 24,49$
Кол-во клеток в островке на площади $100 \times 100$ мкм <sup>2</sup>	$126 \pm 19,8$	$181,0 \pm 19,9$	$164,0 \pm 22,5$
Общее количество герпетических включений на 100 клеток островка Лангерганса	$65,7 \pm 5,69^*_{KI, KII}$	0	0
Кол-во герпетических включений I типа на 100 клеток островка Лангерганса	$12,05 \pm 3,30^*_{KI, KII}$	0	0
Кол-во герпетических включений II типа на 100 клеток островка Лангерганса	$41,5 \pm 19,05^*_{KI, KII}$	0	0
Кол-во эозинофильных включений на 100 клеток островка Лангерганса	$3,0 \pm 1,59^*_{KI, KII}$	0	0
Кол-во «тутовых ягод» на 100 клеток островка Лангерганса	$5,6 \pm 2,40^*_{KI, KII}$	0	0
Кол-во пустых ядер на 100 клеток островка Лангерганса	$1,8 \pm 0,9^*_{KI, KII}$	0	0

*Примечание:* \*  $p < 0,001$ . Уровень значения  $p$  приведён по отношению к контролю. KI — контроль I; KII — контроль II.

При окраске препаратов альдегид-фуксином было замечено, что  $\beta$ -клетки, в норме представляющие 60–70 % клеточного состава островка, составляли лишь 40–50 % клеток, также отмечалось уменьшение количества зимогенных гранул.

Обнаруженные морфологические изменения поджелудочной железы и в частности островков Лангерганса, несомненно, являются структурной основой гипергликемии, которая нередко в случаях ХГМЭ в клинике ошибочно расценивается как впервые выявленный сахарный диабет.

### Выводы

1. Морфологические изменения поджелудочной железы наблюдаются в  $65,7 \pm 5,69$  % случаев ХГМЭ в виде лимфоидно-клеточной инфильтрации

стромы, наличия внутриядерных герпетических включений в клетках островков и ацинусов. Отек ОЛ, атрофические процессы островкового аппарата свидетельствуют в пользу хронического герпетического панкреатита.

2. Гипергликемический синдром при ХГМЭ является проявлением морфологических изменений  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, обусловленных репродукцией ВПГ в их ядрах.

### **Морфологические признаки воспалительного процесса в поджелудочной железе при сахарном диабете I и II типа**

Для общего представления о состоянии патологии поджелудочной железы отобраны истории болезни, протоколы вскрытия 50-ти умерших, в заключительном клиническом диагнозе у которых выставлялся сахарный диабет.

#### ***Морфологические изменения в поджелудочной железе при сахарном диабете I типа***

Эту группу составили 9 наблюдений летальных исходов (4 мужчины и 5 женщин в возрасте от 40 до 78 лет), где основным или сопутствующим диагнозом был выставлен сахарный диабет I типа.

Во всех случаях в ПЖ, умерших от СД I, отмечалось уменьшение числа и размеров островков Лангерганса. При гистологическом исследовании отмечалась атрофия и дегрануляция островковых клеток. При окраске альдегид-фуксином по Gabe при больших сроках течения диабета количество  $\beta$ -клеток в 4-х случаях было резко уменьшено, в 2-х случаях  $\beta$ -клетки вообще не определялись. Инсулит обнаружен в 3 наблюдениях. В 2-х случаях были выявлены признаки геморрагического панкреонекроза. В одном наблюдении имелись признаки генерализации герпетической инфекции, что морфологически выразилось в появлении большого количества герпетических включений I и II типа в клетках поджелудочной железы, печени, различных отделов головного мозга. Герпетические включения были обнаружены в 4 наблюдениях сахарного диабета I типа.

При корреляционном анализе по Спирмену у умерших установлены прямые корреляционные связи склерозом и уменьшением размеров островков ( $r_s = 0,671$ ;  $p < 0,05$ ), между уменьшением числа островков и уменьшением размеров островков ( $r_s = 0,847$ ;  $p < 0,005$ ), между воспалительными изменениями и панкреонекрозом ( $r_s = 0,783$ ;  $p < 0,05$ ).

#### ***Морфологические изменения в поджелудочной железе при сахарном диабете II типа***

В 41 наблюдение в заключительном клиническом диагнозе которых основным заболеванием был выставлен сахарный диабет II типа, включены 18 мужчин и 23 женщины в возрасте 39–85 лет. В 20 наблюдениях

(48,8 %) после детального морфологического исследования патологоанатомический диагноз был изменен на хронический панкреатит.

Возраст умерших с верифицированным диагнозом сахарный диабет II типа колеблется от 47 до 81 года, и в среднем составил 64 года. Из них 8 (38,1 %) женщины и 13 мужчин (61,9 %). Склероз в основном был умеренно выражен — 14 (66,7 %). Уменьшение числа ОЛ у 6 умерших (28,6 %) — умеренно выражено, а у 11 человек (52,4 %) — резко выражено. У 9 человек (45,9 %) отмечено значительное уменьшение размеров островков Лангерганса. Герпетические включения в ОЛ обнаружены у 10 человек (47,6 %). Количество клеток в островке при СД II достоверно ниже, чем в контрольных группах ( $p < 0,01$ ).

У больных СД II типа установлены прямые корреляционные связи между склерозом и уменьшением числа островков ( $r_s = 0,557$ ;  $p < 0,01$ ), между склерозом и уменьшением размеров островков ( $r_s = 0,627$ ;  $p < 0,01$ ), между воспалительными изменениями и герпетическими включениями ( $r_s = 0,638$ ;  $p < 0,01$ ), а также между уменьшением числа островков и уменьшением размеров островков ( $r_s = 0,829$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 4 – Изменение клеточного состава островков Лангерганса при сахарном диабете II типа

Показатель	Группы наблюдения		
	Больные, умершие от сахарного диабета II типа	Контроль I	Контроль II
Диаметр островков, мкм	52,6±20,0	69,8±17,64	61,6±24,49
Кол-во клеток в островке на площади 100×100 мкм <sup>2</sup>	134,0±26,3	181,0±19,9	164,0±22,5
Общее количество герпетических включений на 100 клеток островка Лангерганса	23,7±2,74* <sup>KI, KII</sup>	0	0
Кол-во герпетических включений I типа на 100 клеток островка Лангерганса	4,0±0,31* <sup>KI, KII</sup>	0	0
Кол-во герпетических включений II типа на 100 клеток островка Лангерганса	13,1±1,48* <sup>KI, KII</sup>	0	0
Кол-во эозинофильных включений на 100 клеток островка Лангерганса	1,3±0,46* <sup>KI, KII</sup>	0	0
Кол-во «тутовых ягод» на 100 клеток островка Лангерганса	3,5±1,60* <sup>KI, KII</sup>	0	0
Кол-во пустых ядер на 100 клеток островка Лангерганса	1,8±0,9* <sup>KI, KII</sup>	0	0

*Примечание:* \*  $p < 0,001$ . Уровень значения  $p$  приведён по отношению к контролю. KI — контроль I; KII — контроль II.

Результаты морфометрического исследования отражены в таблице 4, из которой видно, что определённое количество внутриядерных герпетических включений обнаруживается при сахарном диабете.

В выделенной группе хронического панкреатита преобладали женщины — 15 из 20 (75 %), мужчин 5 (25 %). Возраст умерших варьировал от 39 до 85 лет. Развитие внутри- и междолькового склероза было отмечено во всех случаях. Число островков Лангерганса во всех случаях было уменьшено. Размеры островков были уменьшены в 6 случаях умеренно, в 6 — признак был выражен резко. Воспаление было умеренно выражено в 9 случаях (45 %), и в 7 случаях (35 %) — резко выражено. В 13 из 20 (65 %) случаев хронического панкреатита были обнаружены внутриядерные герпетические включения I и II типа, которые обнаруживались в фибробластах, клетках экзо- и эндокринного отделов поджелудочной железы и нередко даже в лимфоцитах. При окраске альдегид-фуксином отмечено резкое уменьшение количества  $\beta$ -клеток в ОЛ.

При хроническом панкреатите с гипергликемическим синдромом установлены прямые корреляционные связи между уменьшением числа островков и уменьшением их размеров ( $r_s = 0,862$ ;  $p < 0,001$ ), между герпетическими включениями в клетках островков и панкреонекрозом ( $r_s = 0,735$ ;  $p < 0,001$ ).

### **Выводы**

1. Определенную роль в патогенезе сахарного диабета I и II типов в некоторых случаях, очевидно, играет вирус простого герпеса, что проявляется наличием признаков хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе и внутриядерных вирусных включений в клетках этого органа.

2. Клинический диагноз «сахарный диабет» II типа, после детального морфологического исследования, часто (48,8 %) оказывается проявлением гипергликемического синдрома, вызванного хроническим панкреатитом, панкреонекрозом.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты**

1. Поражение поджелудочной железы при ГГИ происходит в 60–70 % случаев. Признаки поражения ПЖ проявляются наличием внутриядерных герпетических включений, воспалительной инфильтрации, некрозов, сосудистых нарушений в островках Лангерганса и ацинусах. Установлены достоверные прямые связи между герпетическими включениями в островковых и экзокринных клетках и воспалительными изменениями в поджелудочной железе, а также между герпетическими включениями и уменьше-

нием размеров и количества островков. В 20 % случаев при ГГИ и ХГМЭ в клетках эндотелия сосудов также обнаружены внутриядерные герпетические включения [2, 3, 9, 11].

2. Выявленные в поджелудочной железе склероз, артериолосклероз, амилоидоз, уменьшение количества и размера островков Лангерганса не являются специфичными и могут быть обнаружены при сахарном диабете и хроническом панкреатите. При сахарном диабете I и II типа установлены прямые корреляционные связи между склерозом, артериолосклерозом с одной стороны и уменьшением размеров и количества островков с другой стороны. При хроническом панкреатите с гипергликемическим синдромом выявлены прямые корреляционные связи между герпетическими включениями в клетках островков и панкреонекрозом, а также отрицательная корреляционная связь между уменьшением размеров и количества островков и воспалительными изменениями в поджелудочной железе [1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11].

3. Преобладание внутриядерных герпетических включений I типа в клетках островков Лангерганса при ОГМЭ, слабая выраженность воспалительного процесса свидетельствуют о быстром течении процесса. Об этом же свидетельствует и наличие прямой корреляции между герпетическими включениями в экзокринных и островковых клетках, и обратной корреляционной связи между уменьшением количества островков и герпетическими включениями в их клетках [4].

4. При ХГМЭ по сравнению с ГГИ обнаружено на 5,2 % меньше герпетических включений в ядрах островковых клеток, что может свидетельствовать о том, что при ХГМЭ генерализация процесса происходит на завершающем этапе болезни [2, 3, 5, 6, 11].

5. Поражение  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, их редукция до 45–55 % лежит в основе проявления гипергликемического синдрома при ГГИ [1, 7, 8, 9, 10].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Проведенное исследование позволило составить объективное представление о роли вируса простого герпеса в формировании патологии поджелудочной железы. Выявленные морфологические особенности поражения поджелудочной железы при ГИ позволят определить тяжесть поражения ПЖ и предполагаемый исход заболевания. Использование морфометрических показателей обеспечит объективную оценку степени развития герпетического поражения ПЖ. Систематизация вариантов течения ГИ поможет в полной мере охарактеризовать особенности развития этой инфекции в ПЖ. Помимо этого, использование в практической работе полученных данных даст возможность оценить частоту поражения ПЖ ГИ, а

также её сочетание с различными заболеваниями, вызывающими развитие гипергликемического синдрома. Внедрение результатов исследования в практическую работу патологоанатома усовершенствует дифференциальную диагностику гипергликемического синдрома при ГГИ с другими формами сахарного диабета. В связи с этим, несмотря на технические сложности, рекомендуется более часто, чем это принято в настоящее время, прибегать к взятию биопсии из поджелудочной железы больных с гипергликемическим синдромом для установления его этиологии. Использование морфологического метода диагностики поражения поджелудочной железы не требует внедрения новых методик обследования, что существенно ускоряет постановку прижизненного и посмертного диагнозов.

Результаты исследования внедрены в работу УЗ Гродненское областное патологоанатомическое бюро, кафедр патологической анатомии и эндокринологии УО Гродненский государственный медицинский университет.

Результаты могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе патологоанатомами, эндокринологами, вирусологами, а также в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, гистологии, эндокринологии медицинских высших учебных заведений.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в научных журналах**

1. Зубрицкий, М. Г. Морфологические признаки воспалительного процесса в поджелудочной железе при сахарном диабете I и II типа / М. Г. Зубрицкий, М. К. Недзведь // Журнал ГГМУ. – 2003. – № 3. – С. 78–83.
2. Зубрицкий, М. Г. Морфологические изменения в островковом аппарате поджелудочной железы при генерализованной герпетической инфекции / М. Г. Зубрицкий // Журнал ГГМУ. – 2005. – № 2. – С. 36–39.
3. Недзведь, М. К. Морфологические изменения в поджелудочной железе при генерализованной герпетической инфекции / М. К. Недзведь, М. Г. Зубрицкий // Медицинский журнал. – 2005. – № 3(13). – С. 93–95.
4. Зубрицкий, М. Г. Морфологические изменения в поджелудочной железе при остром герпетическом менингоэнцефалите / М. Г. Зубрицкий // Журнал ГГМУ. – 2006. – № 1. – С. 53–56.
5. Зубрицкий, М. Г. Хронический герпетический менингоэнцефалит, осложнившийся генерализацией процесса с поражением внутренних органов / М. Г. Зубрицкий // Журнал ГГМУ. – 2006. – № 1. – С. 99–100.
6. Зубрицкий, М. Г. Морфологические изменения в поджелудочной железе при хроническом герпетическом менингоэнцефалите / М. Г. Зубрицкий // Здоровоохранение. – 2006. – № 6. – С. 12–14.

### **Статьи в сборниках научных работ**

7. Зубрицкий, М. Г. Морфологические признаки воспалительного процесса в поджелудочной железе при сахарном диабете II типа / М. Г. Зубрицкий, М. К. Недзведь, Н. И. Прокопчик // Аспекты клинической анатомии и вопросы конституциональной, возрастной и экспериментальной морфологии. Сб. трудов научной конференции, посвященной 45-летию кафедры анатомии человека ГГМУ; ред. Е. С. Околокулак. – Гродно, 2003. – С. 79–80.
8. Зубрицкий, М. Г. Морфологические признаки воспалительного процесса при сахарном диабете I типа / М. Г. Зубрицкий, М. К. Недзведь, Н. И. Прокопчик // Аспекты клинической анатомии и вопросы конституциональной, возрастной и экспериментальной морфологии. Сб. трудов научной конференции, посвященной 45-летию кафедры анатомии человека ГГМУ; ред. Е. С. Околокулак. – Гродно, 2003. – С. 80–81.
9. Зубрицкий, М. Г. Сравнительная характеристика клеточного состава островков Лангерганса при генерализованной герпетической инфекции и сахарном диабете (морфометрическое исследование) / М. Г. Зубрицкий,

М. К. Недзведь, Н. А. Лазаревич // Материалы I съезда патологоанатомов Республики Беларусь, Минск, 12–13 июня 2006. – Минск, 2006. – С. 92–94.

#### **Тезисы докладов**

10. Зубрицкий, М. Г. Изменение размеров островков Лангерганса и количества  $\beta$ -клеток при сахарном диабете II типа: морфологическое исследование / М. Г. Зубрицкий // Современные проблемы клинической патоморфологии. Тезисы всероссийской конференции. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – С. 79–80.

11. Зубрицкий, М. Г. Изменение размеров островков Лангерганса и количества  $\beta$ -клеток при генерализованной герпетической инфекции: морфологическое исследование / М. Г. Зубрицкий, М. К. Недзведь // Современные проблемы клинической патоморфологии. Тезисы всероссийской конференции. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – С. 80–81.

## РЭЗІЮМЭ

### Зубрыцкі Міхаіл Рыгоравіч Марфалагічныя змены ў падстраўнікавай залозе пры герпетычнай інфекцыі чалавека

**Ключавыя словы:** вірус звычайнага герпеса, генералізаваная герпетычная інфекцыя, герпетычная інфекцыя, гіперглікемічны сіндром, востры герпетычны мэнінгаэнцэфаліт, астраўкі Лангерганса, падстраўнікавая залоза, цукровы дыябет першага тыпу, цукровы дыябет другога тыпу, хранічны герпетычны мэнінгаэнцэфаліт, хранічны панкрэатыт, цэнтральная нярвовая сістэма.

**Мэта даследавання:** выяўленне асаблівасцей марфалагічных зменаў ў падстраўнікавай залозе пры герпетычным паражэнні пры розных формах ГІ.

**Метады даследавання:** марфалагічны, імунагістахімічны, марфаметрычны, статыстычны.

**Выкарыстаная апаратура:** светавы мікраскоп, мікраскоп «Ахіорлан», камп'ютар Pentium III.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню вызначаны марфалагічныя варыянты паражэння падстраўнікавай залозы пры ГІ. Упершыню ўстаноўлена, што пры генералізацыі герпетычнай віруснай інфекцыі змяняецца колькасць  $\beta$ -клетак астраўковага апарату падстраўнікавай залозы, што з'яўляецца марфалагічнай асновай гіперглікемічнага сіндрому. Упершыню даказана, што герпетычнае паражэнне падстраўнікавай залозы праяўляецца, як правіла, у выглядзе хранічнага, і, радзей, вострага герпетычнага панкрыятыту. Унутрыядзерныя герпетычныя ўключэнні выяўляюцца не толькі ў клетках астраўкоў і ацынусаў, але і ў эндатэліі сасудаў. Вынікі даследавання папярэаюць уяўленні аб сутнасці паталагічнага працэсу пры герпетычным паражэнні падстраўнікавай залозы.

**Рэкамендацыі па выкарыстанню.** Атрыманыя звесткі рэкамендуецца ўлічваць пры тэрапіі хворых з гіперглікемічным сіндромам пры ГІ.

**Галіна прымянення:** паталагічная анатомія, эндакрыналогія.

## РЕЗЮМЕ

**Зубрицкий Михаил Григорьевич**  
**Морфологические изменения в поджелудочной железе**  
**при герпетической инфекции человека**

**Ключевые слова:** вирус простого герпеса, генерализованная герпетическая инфекция, герпетическая инфекция, гипергликемический синдром, острый герпетический менингоэнцефалит, островки Лангерганса, поджелудочная железа, сахарный диабет первого типа, сахарный диабет второго типа, хронический герпетический менингоэнцефалит, хронический панкреатит, центральная нервная система

**Цель исследования:** выявление особенностей морфологических изменений в поджелудочной железе при герпетическом поражении при различных формах ГИ.

**Методы исследования:** морфологический, иммуногистохимический, морфометрический, статистический.

**Использованная аппаратура:** световой микроскоп, микроскоп «Ахiорplan», компьютер Pentium III.

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые выделены морфологические варианты поражения поджелудочной железы при ГИ. Впервые установлено, что при генерализации герпетической вирусной инфекции уменьшается количество  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, что является морфологической основой гипергликемического синдрома. Впервые доказано, что герпетическое поражение поджелудочной железы проявляется, как правило, в виде хронического и, реже, острого герпетического панкреатита. Внутриядерные герпетические включения обнаруживаются не только в клетках островков и ацинусов, но и в эндотелии сосудов. Результаты исследования расширяют представления о сущности патологического процесса при герпетическом поражении поджелудочной железы.

**Рекомендации по использованию.** Полученные сведения рекомендуется учитывать при терапии больных с гипергликемическим синдромом при ГГИ.

**Область применения:** патологическая анатомия, эндокринология.

## SUMMARY

**Zubrytsky Mikhail Grigor`evich**

### **Morphological changes in pancreas with herpetic infection in humans**

**Key words:** herpes simplex virus, generalized herpetic infection, herpetic infection, syndrome of hyperglycemia, acute herpetic meningoencephalitis, islets of Langerhans, pancreas, diabetes mellitus type I, diabetes mellitus type II, chronic herpetic meningoencephalitis, chronic pancreatitis, central nervous system.

**The aim of research:** revelation of features of morphological changes of pancreas with herpetic lesion in different variants of herpetic infection.

**Methods of research:** morphologic, immunohistochemistry, morphometry, statistic.

**Equipment:** light microscope, microscope «Axioplan», Pentium III computer.

**The received results and their novelty:** the morphological variants of lesion of pancreas with herpetic infection were developed, characterized and systematized for the first time. For the first time it was established that the number of the  $\beta$ -cells in generalized herpetic infection is reduced, and it is the morphological basis of the syndrome of hyperglycemia. For the first time it was established that the herpetic lesion of pancreas was performed as usual as, chronic or rarely acute herpetic pancreatitis. Intranuclear herpetic inclusions we can see not only in the cells of islets and acini, but in the endothelium of vessels. Results of investigations extend of conception of pathological process passing in pancreas with herpetic lesion.

**Recommendation on use.** Recieved data are recommended to be considered in the therapy of the patients with the syndrome of hyperglycemia with generalized herpetic infection.

**Field of application:** human pathology, endocrinology.

Подписано в печать 06.12.06. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,12. Тираж 60 экз. Заказ 654.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.