

© Коллектив авторов, 2018

УДК: 616.995.122.21

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ

**В.Г. Бычков¹, С.Д. Лазарев¹, Е.Д. Хадиева²,
В.М. Золотухин³, Д.В. Прокопов³, И.В. Безусова⁴**

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень

² БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» ХМАО-Югры, Ханты-Мансийск

³ ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» патологоанатомическое бюро, Тюмень

⁴ ГБУЗ ТО «Областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Яркское отделение, с. Ярково

Комплексное исследование параметров печени у живых и умерших лиц с описторхозной инвазией установило выраженное ремоделирование органа, формирование aberrантных желчных протоков между печенью и желчным пузырем, в связках печени с вегетированием в них паразитов и развитием холангиоцеллюлярного рака. Отмеченные изменения связочного аппарата печени и формирование aberrантных желчных протоков отражают системную пролиферативную реакцию и канцерогенез при суперинвазионном описторхозе.

Ключевые слова: печень, желчные протоки, описторхоз

Описторхоз человека – паразитарное заболевание, вызываемое трематодой *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884), впервые был обнаружен в Сибири патологоанатомом профессором К.Н. Виноградовым в 1891 году [4]. Заболевание является одним из самых социально значимых гельминтозов в России и других странах. Ареал возбудителя описторхоза захватывает не только Сибирь, но и весь евроазиатский континент, причем показатели заболеваемости, несмотря на усилия специалистов по профилактике и лечению, не снижаются, а имеют тенденцию к увеличению [6, 7]. Появляются новые местные случаи острого описторхоза, в том числе в Московской области, центральной Италии [9, 10].

Гельминтоз имеет системный характер с многочисленными проявлениями и осложнениями в виде гиперэозинофильного синдрома, в частности эозинофильноклеточного миокардита, эозинофильной пневмонии («летучие инфильтраты»), экссудативных и пролиферативных осложнений, паразитарной нефропатии с исходом в хроническую болезнь почек и других соматических проявлений. Наиболее выраженным структурным преобразованием подвержена печень, где вегетируют паразиты [3, 11, 14, 15].

Анатомическое строение печени и желчного пузыря при различных заболеваниях подвергается ремоделированию, что иногда сопровождается осложнениями при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости [1, 5]. Выраженные анатомические изменения печени и желчного пузыря наблюдаются при хрониче-

ском описторхозе [8, 11, 12] и создают трудности при хирургическом пособии пациентам, а иногда служат источниками ятрогений и ятрогенной патологии [13, 16]. Тем не менее сведения об изменениях билиарной структуры печени при суперинвазионной форме болезни фрагментарны и изучены недостаточно [3, 17].

Целью нашего исследования было выявление ремоделирования интра- и экстрамуральных желчных путей при описторхозе для определения рисков хирургических ятрогений.

Материалы и методы

Обследованы пациенты без описторхозной инвазии (52) – I группа, с хроническим описторхозом (50) – II группа, в группу III включены пациенты (72) с суперинвазионным описторхозом (СО) (длительность инвазии более 15 лет). Исследован аутопсийный материал комплексов печень – желчный пузырь – внепеченочные желчные протоки лиц (20), при жизни страдавших СО (IV группа). Проведены УЗИ с помощью ультразвуковой аппаратуры экспертного класса HDI 5000 фирмы Philips (Нидерланды), ручное препарирование внепеченочных желчных протоков, использованы материалы патологоанатомических отделений медицинских организаций в гипер-, мезо- и гипозендемичных очагах описторхоза (Ханты-Мансийск, Тобольск, Тюмень, Курган). Секционный материал окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, альциановым синим, иммуногистохимическое исследование выполняли с антителами к рецепторам

CD-34, цитокератину 7, белку Ki 67 по рекомендациям фирм-производителей (Spring Bioscience, США, Leica Biosystems, Германия).

Результаты

Размеры печени по данным УЗИ и морфометрии органа умерших лиц при хроническом описторхозе без повторных заражений приближались к таковым у пациентов без инвазии.

При СО с многочисленными повторными заражениями печень была увеличена по всем параметрам и массе ($p < 0,05-0,01$). Интрамуральные желчные протоки расширены: диаметр магистральных протоков достигал 6,2 мм, общего желчного протока – до 0,8 см, в восьми наблюдениях имелись цилиндрические и мешотчатые холангиоэктазии с диаметром просвета $2,01 \pm 0,46$ см. Кроме того, обнаружены холангиоэктазы, расположенные под капсулой печени и внутри стенки капсулы, – подкапсульные и внутрикапсульные эктазии встречались в 52,8% исследуемого материала. В пяти наблюдениях выявлено уменьшение диаметра общего желчного протока до 0,18 см с одновременным увеличением толщины его стенки.

Морфология связок печени. Венечная связка (*ligamentum coronarium*) с гладкой поверхностью, длиной $2,6 \pm 2,2$ см, при гистологическом исследовании в норме наблюдались единичные эпителиоциты с положительной реакцией к рецепторам цитокератина 7, фигуры деления в клетках не отмечались. В серповидной связке (*ligamentum falciforme*) на уровне переднего края наряду со скоплениями эпителиоцитов определяются единичные островки протоковых структур. Треугольные связки и *ligamentum hepatorenale* имеют типичное строение, цитокератинположительные элементы не выявлены. В печеночно-желудочной связке и *ligamentum hepatooduodenale* проследжены сформированные мелкие образования из низкого цилиндрического эпителия в виде протоков без желчи в просвете.

При СО с длительным сроком инвазии в связках печени и соединительнотканной пленке между печенью и желчным пузырем сформированы дополнительные, aberrantные желчные протоки (АЖП), содержащие желчь. Выявлено два вида aberrantных желчных протоков: протоки магистрального и рассыпного типов (диаметр до 2 мм), которые достигают серозной оболочки пузыря и распространяются по мышечной, не проникая в последнюю. В просвете магистральных протоков вне пузыря и печени вегетируют жизнеспособные описторхисы (рис. 1, 2).

Стенки всех протоков резко утолщены, склерозированы, слизистая оболочка состоит из высокого многорядного цилиндрического эпителия с пролиферативной активностью (ПА) по Ki 67 1,5%, активно секретирующего слизь; наблюдаются многочисленные истинные сосочковые образования, псевдососочки и аденоматозные структуры (рис. 3, 4, 5).

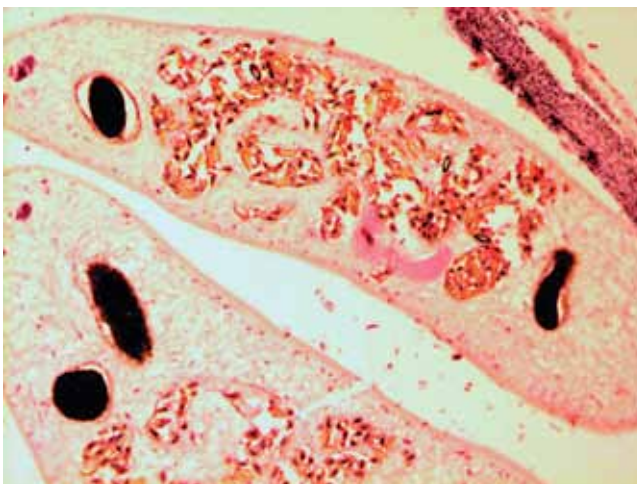


Рис. 1. Описторхисы в просвете aberrantного протока между печенью и желчным пузырем. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

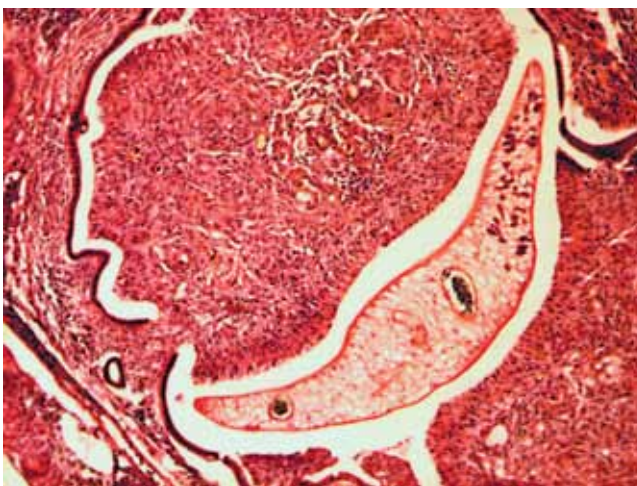


Рис. 2. Описторхис в магистральном добавочном желчном протоке и склерозирующая внутрипротоковая гранулема. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

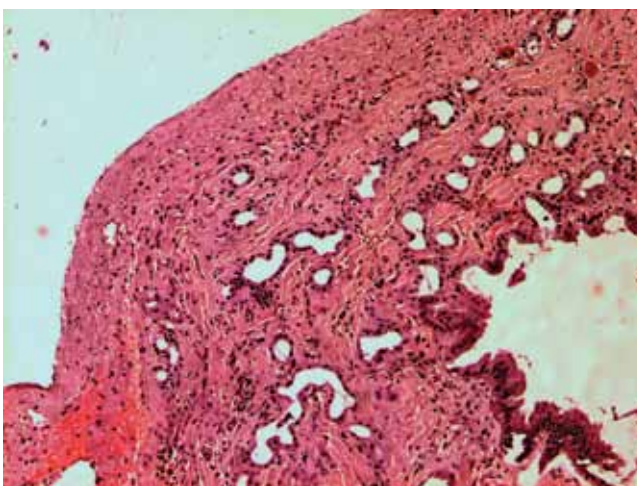


Рис. 3. Утолщенная стенка aberrantного желчного протока с железистыми структурами из клеток холангиоцеллюлярного дифферона. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

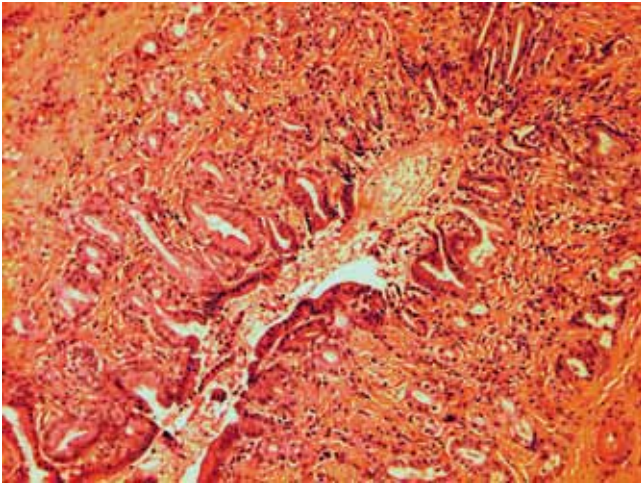


Рис. 4. Ветвь магистрального aberrантного желчного протока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

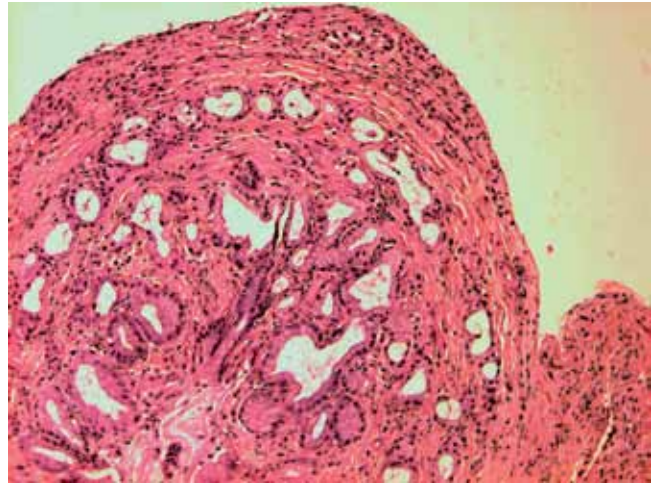


Рис. 5. Железистые структуры из клеток холангиоцеллюлярного дифферона. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Экстрамуральные желчные протоки изменяются на всем протяжении желчевыводящего тракта: склерозируются и удлиняются до 4–5 см, общий печеночный и пузырный протоки имеют извитой вид; в двух наблюдениях выявлен спавшийся желчный пузырь, просвет *ductus cysticus* резко сужен. Общий желчный проток длиной 5–11 см, с выраженными склеротическими процессами вокруг, в стенке и пролиферацией элементов холангиоцеллюлярного дифферона (ХЦД) в слизистой (ПА – 1,8%), что создает условия для развития экстра-, интер- и интрадуктального стеноза и подпеченочной желчной гипертензии. Запирательный мышечный аппарат склерозирован, просвет большого дуоденального сосочка стенозирован.

Желчный пузырь в 11,1% наблюдениях был увеличен (объем $322,0 \pm 6,4$ мл) (рис. 6), в трех случаях наблюдали отключенный желчный пузырь, 13 макро-

препаратов желчных пузырей увеличены в размерах на 2,7% по сравнению с нормой. Преимущественно в теле пузыря стенки их резко склерозированы, мышечные волокна окружены зрелой соединительной тканью, слизистая оболочка неравномерно утолщена или атрофична. В слизистой оболочке в области дна, воронки и шейки выявляются расширенные каналы (ходы Люшка, рис. 7), доходящие до серозной оболочки, пронизывая мышечную.

В мышечном слое формируются расширенные тубулярные и альвеолярные структуры синусов Ашофа–Рокитанского (рис. 8), во всех случаях наблюдали картину хронического воспаления и пролиферативные реакции элементов ХЦД.

Под серозной оболочкой пузыря выявлена сеть магистральных и рассыпных aberrантных протоков, в которых диагностированы два наблюдения холангио-



Рис. 6. Увеличенный желчный пузырь при суперинвазивном описторхозе

целлюлярного рака (ХЦР): высокодифференцированная холангиокарцинома без метастазов в лимфатические узлы (рис. 9) и ХЦР с метастазами в край печени (рис. 10).

Опухолевая ткань распространилась интраканаликулярно вплоть до нижнего края, переходя на паренхиму печени (рис. 11).

В клетчатке ворот печени и перидуктальном пространстве обнаружены диссипативные скопления клеток холангиоцеллюлярного дифферона, формирующие мелкие тубулярные структуры.

Обсуждение

Opisthorchis felineus вызывает экспрессию пролиферативных генов [2], необходимых для обеспечениянутрицевического субстрата – эпителия желчных протоков, где вегетируют гельминты, а печень становится

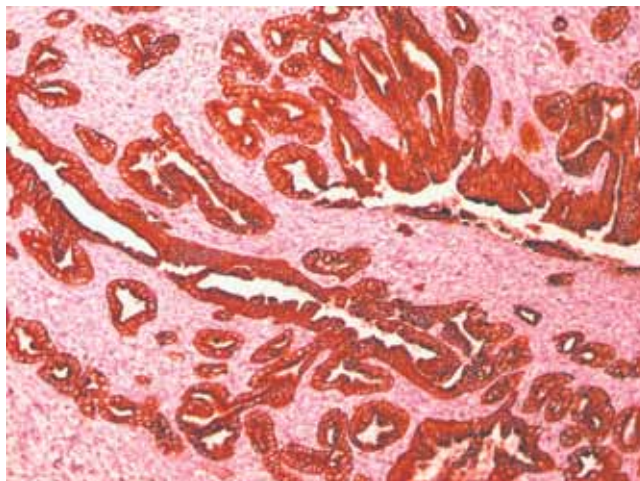


Рис. 7. Ходы Льюшка с пролиферацией холангиоцеллюлярного эпителия. ИГХ реакция с антителами цитокератина 7, $\times 200$

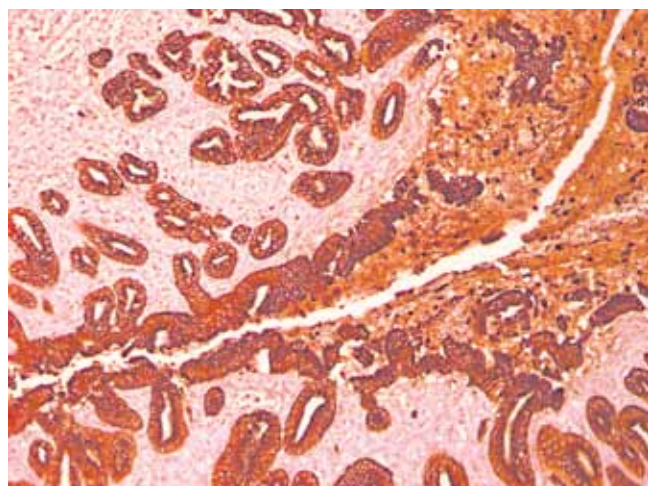


Рис. 8. Тубулярные и альвеолярные структуры синусов Ашофа–Рокитанского. ИГХ реакция с антителами цитокератина 7, $\times 200$

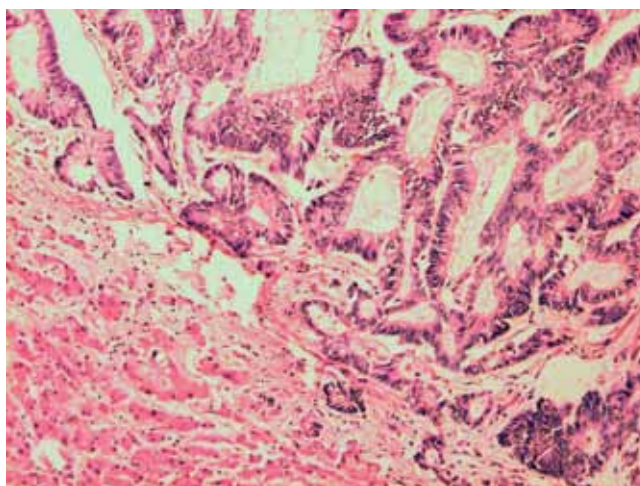


Рис. 9. Высокодифференцированная аденокарцинома абберрантного желчного протока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

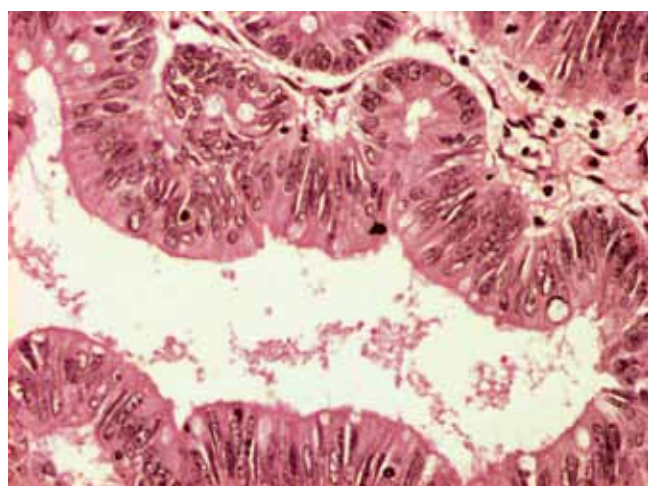


Рис. 10. Холангиоцеллюлярный рак абберрантного желчного протока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

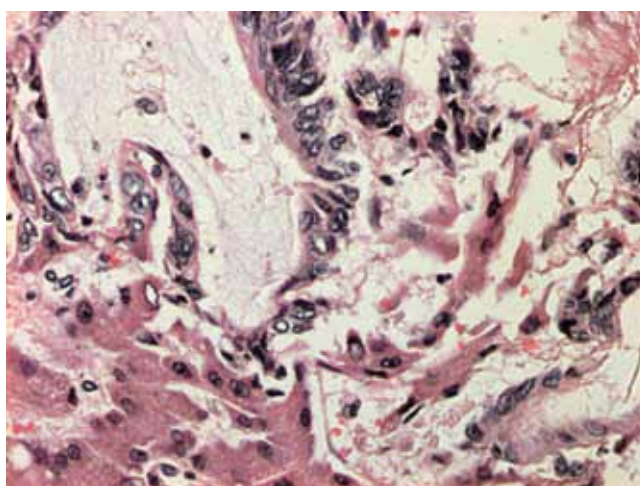


Рис. 11. Интраканаликулярное метастазирование аденокарциномы добавочного желчного протока в край печени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

перманентно пролиферирующим органом, что создает условия для канцерогенеза, в том числе в аберрантных протоках.

Морфологическое исследование АЖП показало грубое строение стенок, что не приводит к их перфорации и развитию пропотного и прободного желчного перитонита, последний развивается в результате пропотевания желчи и (или) перфорации подкапсульных желчных эктазий на фоне желчной гипертензии. Желчный перитонит с вовлечением АЖП возникает только после хирургических вмешательств, то есть их пересечении или надрезах.

В результате анализа литературы и данных собственного исследования установлены изменения анатомической структуры печени при суперинвазионном описторхозе: увеличение размеров и массы органа объясняется хроническим венозным полнокровием (пре- и постсинусоидальная гипертензия) и желчной гипертензией, то есть накоплением желчи в расширенных протоках и холангиоэкстазах, повреждение которых при слепой пункции печени может осложниться развитием желчного перитонита. Длительно текущая желчная гипертензия подпеченочного генеза и системный пролиферативный эффект описторхисов способствуют формированию добавочных желчных протоков, включившихся в билиарную систему печени.

Выводы

1. При хроническом описторхозе с повторными заражениями наблюдаются выраженные процессы анатомического ремоделирования печени, экстрамуральной желчевыводящей системы, что следует учитывать при хирургических вмешательствах на органах верхнего этажа брюшной полости с целью профилактики ятрогенных осложнений, то есть развития желчного перитонита.

2. Для профилактики ятрогенной патологии необходимо перевязка дополнительных желчных протоков или электрокоагуляция.

3. В аберрантных желчных протоках возможно вегетирование описторхисов и развитие холангиокарцином.

Литература

1. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с. [Alperovich B.I. Hirurgiya pecheni. M.: GEOTAR-Media, 2010. 352 s. (In Russ.).]
2. Бычков В.Г., Сергиев В.П., Сабиров А.Х., Крылов Г.Г., Хадиева Е.Д. Молекулярно-генетические подходы в паразитологии (на примере описторхоза) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2007. № 2. С. 3–6. [Byichkov V.G., Sergiev V.P., Sabirov A.H., Krylov G.G., Hadieva E.D. Molekulyarno-geneticheskie podhody v parazitologii (na primere opistorhoza) // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2007. № 2. S. 3–6. (In Russ.).]
3. Бычков В.Г., Соловьева О.Г., Хадиева Е.Д., Иванова Л.А., Куликова С.В. Морфогенез структурных преобразований внутренних органов при суперинвазионном описторхозе // Морфология. 2011. Т. 140, № 5. С. 22–27. [Byichkov V.G., Soloveva O.G., Hadieva E.D., Ivanova L.A., Kulikova S.V. Morfogenez strukturnykh preobrazovaniy vnutrennih organov pri superinvazionnom opistorhoze // Morfologiya. 2011. T. 140, № 5. S. 22–27. (In Russ.).]
4. Виноградов К.Н. Второй случай сибирской двуустки (*Distomum sebiricum*) в печени человека / Отдельный оттиск. Томск, 1891. [Vinogradov K.N. Vtoroy sluchay sibirskoy dvouustki (*Distomum sebiricum*) v pecheni cheloveka / Otdelnyiy ottisk. Tomsk, 1891. (In Russ.).]
5. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Назаренко Н.А., Шевченко Т.В. Билиарные осложнения после резекции печени по поводу различных очаговых поражений: Материалы XIX Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. Иркутск, 2012. С. 41–42. [Vishnevskiy V.A., Efanov M.G., Ikramov R.Z., Nazarenko N.A., Shevchenko T.V. Biliarnye oslozhneniya posle rezektsii pecheni po povodu razlichnykh ochagovykh porazheniy: Materialy XIX Mezhdunarodnogo kongressa hirurgov-gepatologov Rossii i stran SNG. Irkutsk, 2012. S. 41–42. (In Russ.).]
6. Григорьева И.Н. Описторхоз: традиции и инновации // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 54–59. [Grigoreva I.N. Opistorhoz: traditsii i innovatsii // Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012. № 4. S. 54–59. (In Russ.).]
7. Гузеева Т.М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации и задачи в условиях реорганизации службы // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008. № 1. С. 3–11. [Guzeeva T.M. Sostoyanie zaboлеваemosti parazitarnymi boleznyami v Rossiyskoy Federatsii i zadachi v usloviyah reorganizatsii sluzhby // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2008. № 1. S. 3–11. (In Russ.).]
8. Елишев О.Г., Бычков В.Г., Зиганшин Р.В., Орлов С.А., Белов Н.Н. Ультразвуковое исследование печени у больных описторхозом // Научный вестник ТГМА. 2001. № 5. С. 44–45. [Elishev O.G., Byichkov V.G., Ziganshin R.V., Orlov S.A., Belov N.N. Ultrazvukovoe issledovanie pecheni u bolnykh opistorhozom // Nauchnyiy vestnik TGMA. 2001. № 5. S. 44–45. (In Russ.).]
9. Завойкин В.Д., Ахмарова И.М., Зеля О.П. Местный случай острого описторхоза в Московской области // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2014. № 4. С. 52–54. [Zavoykin V.D., Ahmarova I.M., Zelya O.P. Mestnyiy sluchay ostrogo opistorhoza v Moskovskoy oblasti // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2014. № 4. S. 52–54. (In Russ.).]
10. Завойкин В.Д., Зеля О.П., Тихонова Д.В., Тумольская Н.И. Клинико-эпидемиологические аспекты гельминтозов, передающихся через рыбу // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2017. № 3. С. 41–47. [Zavoykin V.D., Zelya O.P., Tihonova D.V., Tumolskaya N.I. Kliniko-epidemiologicheskie aspektyi gelmintozov, peredayuschihsyu cherez rybu // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2017. № 3. S. 41–47. (In Russ.).]
11. Зиганшин Р.В. Хирургические осложнения описторхоза печени и желчного пузыря: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Пермь, 1977. 32 с. [Ziganshin R.V. Hirurgicheskie oslozhneniya opistorhoza pecheni i zhelchnogo puzыря: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Permь, 1977. 32 s. (In Russ.).]

- opistorhoza pečeni i zhelchnogo puzyrya: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Perm, 1977. 32 s. (In Russ.).
12. Зуевский В.П., Бычков В.Г., Дерпач Т.В., Овчаренко В.Г. Экстраполяция морфологических данных поражения печени при экспериментальном описторхозе золотистых хомяков на человека // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17, № 2 (86). С. 124–126. [Zuevskiy V.P., Byichkov V.G., Derpach T.V., Ovcharenko V.G. Ekstrapolyatsiya morfologicheskikh daniyih porazheniya pečeni pri eksperimentalnom opistorhoze zolotistyih homyakov na cheloveka // Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2016. T. 17, № 2 (86). S. 124–126. (In Russ.).]
 13. Кислицин Д.П., Хрячков В.В., Колмачевский Н.А., Добровольский А.А. Осложнения при резекции печени в эндемическом очаге описторхоза: Материалы XIX Международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. Иркутск, 2012. С. 51–52. [Kislitsin D.P., Hryachkov V.V., Kolmachevskiy N.A., Dobrovolskiy A.A. Oslozhneniya pri rezektsii pečeni v endemicheskom ochage opistorhoza: Materialy XIX Mezhdunarodnogo kongressa hirurogov-gepatologov Rossii i stran SNG. Irkutsk, 2012. S. 51–52. (In Russ.).]
 14. Начева Л.В., Беззаботнов Н.О., Нестерок Ю.А., Лутягина А.В. Морфологические изменения печени и желчевыводящих протоков золотистых хомяков при экспериментальном описторхозе // Вестник Бурятского государственного университета. 2013. № 4. С. 170–174. [Nacheva L.V., Bezzabotnov N.O., Nesterok Yu.A., Lityagina A.V. Morfologicheskie izmeneniya pečeni i zhelchevyivodyaschih protokov zolotistyih homyakov pri eksperimentalnom opistorhoze // Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013. № 4. S. 170–174. (In Russ.).]
 15. Павлова Т.И., Бычков В.Г., Крылов Г.Г., Иванова А.А. Количественные характеристики и особенности эхографической картины печени, билиарной зоны при описторхозе гиперэндемического очага // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2009. № 2. С. 17–19. [Pavlova T.I., Byichkov V.G., Krylov G.G., Ivanova A.A. Kolichestvennyye harakteristiki i osobennosti ehograficheskoy kartiny pečeni, biliarnoy zonyi pri opistorhoze giperendemichnogo ochaga // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2009. № 2. S. 17–19. (In Russ.).]
 16. Хрячков В.В., Кислицин Д.П., Добровольский А.А. Технические особенности резекции печени при описторхозном поражении с использованием технологий гемобилиостаза // Научный медицинский вестник Югры. 2014. № 1–2. С. 216–219. [Hryachkov V.V., Kislitsin D.P., Dobrovolskiy A.A. Tehnicheskie osobennosti rezektsii pečeni pri opistorhoznom porazhenii s ispolzovaniem tehnologiy gemobiliostaza // Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugryi. 2014. № 1–2. S. 216–219. (In Russ.).]
 17. Magen E., Bychkov V., Ginovker A., Kashuba E. Chronic Opisthorchis felineus infection attenuates atherosclerosis – an autopsy study // International Journal for Parasitology. 2013;43:819.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE BILIAL SYSTEM IN SUPERINVASIVE OPISTHORCHIASIS

V.G. Bychkov, S.D. Lazarev, E.D. Khadieva, V.M. Zolothukhin, D.V. Prokopov, I.V. Bezusova

Complex study of liver parameters in living and dead persons with opisthorchiasis invasion revealed the pronounced organ remodeling, formation of aberrant bile ducts between the liver and gallbladder in the liver ligaments accompanied with parasitic vegetation and the development of cholangiocellular carcinoma. The noted changes in the hepatic ligaments and the formation of aberrant bile ducts are due to systemic proliferative reaction and carcinogenesis in superinvasive opisthorchiasis.

Key words: liver, bile ducts, opisthorchiasis

Информация об авторах

Бычков Виталий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины Тюменского государственного медицинского университета.

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

Лазарев Семен Дмитриевич – ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Тюменского государственного медицинского университета.

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Телефон 8 922 072 8376. E-mail: raproerk@mail.ru

Хадиева Елена Дмитриевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Ханты-Мансийской государственной медицинской академии.

Адрес: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40.

Золотухин Владимир Михайлович – заведующий отделением прижизненной диагностики МКМЦ «Медицинский город».

Адрес: 625032, Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 14.

Прокопов Дмитрий Викторович – врач-патологоанатом патологоанатомического бюро МКМЦ «Медицинский город».

Адрес: 625032, Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 14.

Безусова Ирина Владимировна – врач судебно-медицинский эксперт Яркского отделения Областного бюро судебно-медицинской экспертизы Тюменской области.

Адрес: 626050 Тюменская область, Яркский район, с. Ярково, ул. Ленина д. 68.

Материал поступил в редакцию 10 августа 2017 года