

Патоморфология описторхозного папиллита

С.В. ОНИЩЕНКО, В.В. ДАРВИН, М.М. ЛЫСАК, В.Г. ШАТАЛОВ, А.И. НОВОСЁЛОВ

Сургутская окружная клиническая больница, ул. Энергетиков, д. 14, Сургут, 626400, Российская Федерация

Целью исследования явилось изучение гистологических и морфометрических аспектов большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне описторхозной инвазии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на трупном материале патологоанатомического отделения Сургутской окружной клинической больницы. Наличие достоверных признаков описторхоза по данным вскрытия, в сочетании с информацией о длительности инвазии в прижизненной документации, являлось критерием включения данного случая в исследование (98 умерших). Контрольную группу составили 30 умерших без патологии гепатобилиарной зоны. В ответ на описторхозную инвазию в тканях большого сосочка ДПК последовательно происходят изменения, которые по морфологическим признакам можно разделить на три стадии – аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую (названия стадий отражают суть происходящих изменений). При анализе материала применялись статистические методы обработки информации.

Результаты и их обсуждения Морфологические исследования на доказательном уровне позволили определить специфические изменения, происходящие в тканях большого сосочка ДПК соответственно стадиям папиллита, а также считать показатели диаметра просвета сосочка индикатором происходящих изменений.

Заключение Общую тенденцию происходящих изменений в тканях большого сосочка ДПК при описторхозном папиллите можно характеризовать как прогрессирующую деградацию морфологических структур, составляющих стенку большого сосочка ДПК, приводящую в итоге к функциональной несостоятельности данного анатомического образования.

Ключевые слова Описторхоз, папиллит, стеноз большого сосочка ДПК

Postmortem Tissue Analysis of Opisthorchiasis Papillitis

S.V. ONISCHENKO, V.V. DARVIN, V.G. SHATALOV, A.I. NOVOSELOV

Surgut Regional Clinical Hospital, 14 Energetikov Str., Surgut, 624000, Russian Federation

The purpose of the study The research is aimed at examining histologic and morphometric aspects of the major duodenal papilla which has opisthorchiasis invasion.

Materials and methods The research uses cadaveric material taken in the department of morbid anatomy of Surgut regional clinical hospital. All the cases which were included in the study (98 dead patients) had the direct evidence of infection with opisthorchiasis according to post-mortem examination together with information about the length of opisthorchiasis invasion during the life of the patients. The control group included 30 dead patients without the pathology of hepatobiliary tract. The study showed that the opisthorchiasis invasion brings about successive changes in papilla tissues which can be divided into three stages according to morphological criteria - the adenomatous stage, the adenofibrous stage and the sclerotic stage (the names reflect the nature of changes). The analysis of the material was carried out using statistical approach.

Results and their discussion Morphological research with sufficient evidence demonstrated specific changes which take place in the tissues of the major duodenal papilla at different stages of papillitis. It also determined that the luminal diameter of papilla is the indicator of these changes.

Conclusion The general tendency of changes in the major duodenal papilla brought about by opisthorchiasis can be described as progressive degradation of morphological structures that constitute the tissue of the major duodenal papilla, which results in functional failure of the given anatomical structure.

Key words Opisthorchosis, papillitis, papillary stenosis

Актуальность. В настоящее время в патоморфологических изменениях большого сосочка ДПК (БСДК) при описторхозном папиллите принято выделять стадийность изменений. Зиганьшин Р.В., Бычков В.Г., Зубов Н.А., Зубков В.Г. и другие авторы убедительно показали, что продуктивное воспаление, характерное для описторхозного поражения жёлчных путей, сопровождается избыточной регенерацией соединительной ткани и замещением ею других слоёв билиарного тракта. Развивающийся описторхозный папиллит БСДК, в частности, последовательно проходит при этом три стадии развития: аденоматозную,

аденофибропластическую и склеротическую [6, 9, 8, 5, 4]. Изменения в сосочке характеризуются утолщением его стенок и прогрессирующим уменьшением его просвета, атрофией эпителиального и мышечного слоёв и замещением их соединительной тканью и, в итоге, формированием рубцовой стриктуры сосочка (стенозирующего папиллита), что приводит к развитию жёлчной гипертензии и холангита.

Являясь эндемичной патологией, описторхоз имеет широкое распространение в мире, в частности в Обь-Иртышском бассейне, объединяющем Новосибирскую, Томскую, север Тюменской области, Ханты-

Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа. Уже в течение первого года проживания в зоне очага 11,5% вновь приехавших заражаются описторхозом, при длительности жизни в эндемичной местности до 5 лет 46,7% новосёлов инвазируются описторхами, в дальнейшем уровень инвазии растёт и достигает 73,7-80% [2, 3].

При описторхозной же инвазии частота развития стриктур и непроходимости желчных путей встречается у 10,6-15,6% инвазированных, стеноз БСДК – у 8,8% [10]. Частые обострения являются показаниями к оперативному лечению в 19,7% случаев, при этом причиной повторных вмешательств на жёлчных путях в 59,5% являются стриктура БСДК в сочетании с холедохолитиазом и в 20,5% изолированная стриктура БСДК [1].

Цель исследования. В своей работе мы изучили аспекты морфологического строения большого сосочка ДПК, влияющие на его просвет при различных стадиях описторхозного папиллита. Задачами исследования явились: выявление частоты развития и морфологических особенностей папиллита при описторхозной инвазии и определение возможности использования показателя диаметра просвета сосочка в качестве маркера патоморфологических изменений, происходящих в нём при описторхозном поражении.

Материалы и методы

Морфологические исследования большого сосочка ДПК проводились на трупном материале патолого-анатомического отделения БУ «Сургутская окружная клиническая больница», исполняющего функции городского морга. В течение 10 лет было выполнено 4137 вскрытий пациентов, умерших в различных лечебных учреждениях города от разной патологии. В 212 (5,1%) случаях во время вскрытия были выявлены признаки описторхозного поражения печени. С целью ознакомления с анамнестическими данными о длительности паразитарной инвазии были изучены соответствующие прижизненные медицинские карты пациентов. Наличие достоверных признаков наличия описторхоза по данным вскрытия, в сочетании с информацией о длительности инвазии в прижизненной документации, являлось критерием включения данного случая в исследование (98 умерших). Помимо гистологических и морфометрических исследований производилось измерение диаметра канала БСДК до фиксации препарата в формалине. Контрольную группу составили 30 умерших без патологии гепатобилиарной зоны.

Гистологическое строение и морфометрия сосочка изучались на поперечных срезах последнего. Макропрепарат фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, проводился в спиртах и заливался парафином. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону на соединительную ткань. Гистологические препараты исследовались в проходящем свете и фото-

графировались на видеокомплексе Nikon DXM-1200. При морфометрии с целью определения удельного веса соединительной ткани, эпителиального и мышечного слоёв дуоденального сосочка использовалось программное обеспечение Nikon NIS-Elements Advanced Research (Ver. 4.00). С учётом особенностей исследуемых стеклопрепаратов (в виде различной толщины соответствующего слоя на одном и том же срезе), для повышения точности исследования, толщину каждого слоя измеряли в 3-4 местах и вычисляли её среднее значение.

В качестве морфологических критериев, позволяющих дифференцировать ту или иную стадию папилита использовали соотношение эпителиальной и соединительной ткани в стенке сосочка [7, 6, 8]. Так, для аденоматозной стадии папилита основным признаком являлось преобладание эпителиального слоя, составляющего большую часть стенки БСДК – 60% и более, второстепенным признаком явилась инфильтрация стенки сосочка лимфоидными и плазматическими клетками, гистиоцитами и эозинофилами; для стадии аденофиброза – уменьшение толщины эпителиального слоя и увеличение соединительной ткани, соотношение их могло быть даже равным, в клеточных инфильтратах преобладали фибробласты; для стадии склероза характерна атрофия эпителиального слоя и преобладание зрелой соединительной ткани.

Расчёты осуществляли используя набор прикладных программ «Биостатистика для Windows – «BioStat». [11]. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты

Наиболее часто описторхоз был выявлен у лиц от 40 до 69 лет (минимальный возраст – 24 года, максимальный – 87, средний – $54,5 \pm 12,4$), при этом преобладание мужчин отмечалось в 2,2 раза. У мужчин средний возраст инвазированных составил $53,5 \pm 12,0$,

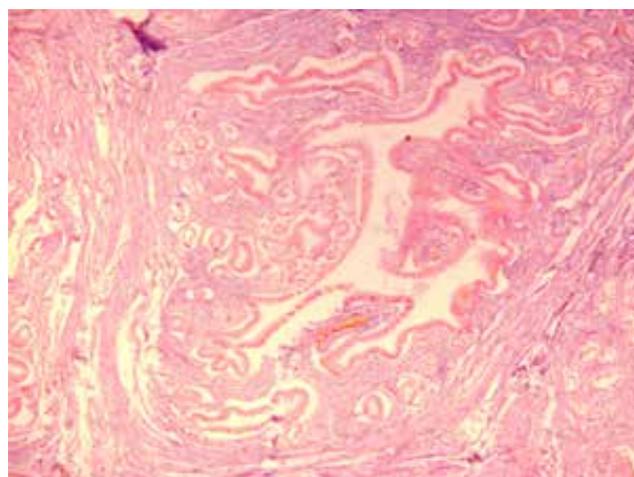


Рис. 1. Поперечный срез БСДК. Папиллит в стадии аденоматоза. (окраска по ван Гизону, $\times 10$) / Fig. 1. The cross section of the major duodenal papilla. The adenomatous stage of papillitis. (van Gieson stain, $\times 10$)

у женщин – $56,6 \pm 13,1$ лет. В контрольной группе средний возраст составлял $55,3 \pm 13,7$ лет.

Диаметр просвета БСДК у инвазированных был следующим: минимальный диаметр внутреннего просвета БСДК равнялся 1,6 мм, максимальный – 3,7 мм, средний – $2,44 \pm 0,44$ мм.

Согласно вышеуказанным критериям, у 98 умерших были выявлены следующие стадии описторхозного папиллита: аденоматозная стадия у 9 (9,2%), аденофиброзная – у 75 (76,5%), склеротическая – у 14 (14,3%).

Кроме этого, для аденоматозной стадии было характерным формирование аденоматозных структур, при этом отмечались интерпозиция эпителиальных клеток в более глубокие слои стенки сосочка, а также кистовидные расширения железистых структур. Множественные железистые пролифераты имели альвеолярную либо тубулярную структуру (рис. 1).

Клетки эпителия большей частью имели высокую цилиндрическую форму, но встречались и призматические клетки. Базальная мембрана в основном имела чёткие контуры, содержала большое количество аргирофильных волокон. В межклеточном пространстве определялось небольшое количество незрелой соединительной ткани в виде коллагеновых, аргирофильных и истончённых, а местами фрагментированных эластических волокон.

Мышечный слой ампулы сосочка был равномерно несколько утолщен, без гетеротопических включений и с чёткими контурами. Адвентиция представлена ровным слоем зрелой соединительной ткани.

Просвет сосочка в результате складчатости гипертрофированной слизистой оболочки имел вид либо неправильной формы щели с множеством разветвлений, либо комплекса мелких щелевидных пространств и пор.

При аденофибропластической стадии высота эпителиальной выстилки уменьшилась в размере, исчезла «пышность» эпителиального покрова. Явления аденоматоза остались, но снизилось количество про-

лифератов. Стали заметны эрозии слизистой, в результате десквамации увеличилось количество слущенных эпителиальных клеток в просвете сосочка. Морфология клеток осталась прежней, но менее часто стали встречаться клетки призматической формы. В эпителиальной выстилке также можно было встретить кистоподобные образования, содержащие слизь. Толщина базальной мембраны была неодинаковой, аргирофильные волокна в ней, особенно в местах пролифератов, стали утолщёнными с элементами коллагенизации. Другой отличительной особенностью этой стадии явилось разрастание между эпителиальными пролифератами соединительной ткани с зонами грубой волокнистости за счёт скопления коллагеновых волокон и меньшим содержанием клеточных элементов.

Мышечный слой имел различную толщину, участки гипертрофии чередовались с участками атрофии. Чёткость границ слоя местами была смазана за счёт вставания соединительной ткани со стороны собственной пластинки слизистой оболочки или адвентиции. Отмечалось также проникновение в мышечный слой аденоматозных разрастаний, то есть, формирование аденомиоза. Адвентициальный слой был утолщен по сравнению со стадией аденомиоза и состоял из грубой волокнистой соединительной ткани. Щелевидные пространства, представляющие просвет БСДК, имели по-прежнему разветвлённую форму, но выглядели более узкими (рис. 2).

В стадию склерозирующего папиллита отмечалось замещение всех слоёв сосочка грубоволокнистой соединительной тканью с развитием его стеноза (рис. 3). Слизистая оболочка в подавляющих случаях была истончена, с небольшим количеством аденоматозных разрастаний, складчатость её снижена, процесс десквамации усилен. Имело место угасание пролиферативной реакции эпителия. В эпителиальной выстилке вместо цилиндрических клеток чаще встречались призматические или даже кубические. Контур

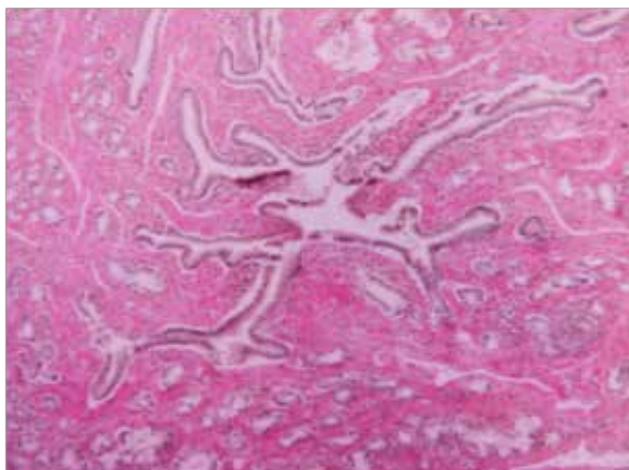


Рис. 2. Поперечный срез БСДК. Папиллит в стадии аденофиброза. (окраска по ван Гизону, $\times 10$) / Fig. 2. The cross section of the major duodenal papilla. The adenofibrous stage of papillitis. (van Gieson stain, $\times 10$)

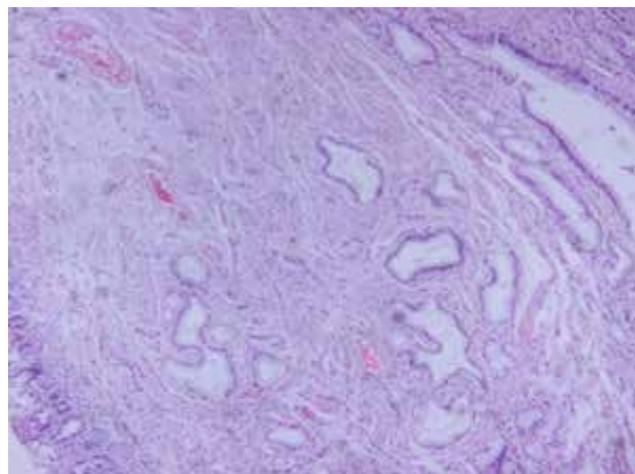


Рис. 3. Поперечный срез БСДК. Стадия склерозирующего папиллита. (окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$) / Fig. 3. The cross section of the major duodenal papilla. The sclerotic stage of papillitis. (hematoxylin and eosin (H&E) stain, $\times 10$)

собственной пластинки слизистой оболочки, в связи с избыточным развитием в ней соединительнотканых элементов, зачастую сливался с окружающим фоном. В промежутках между локальными участками регенерации увеличились поля со зрелой соединительной тканью с большим количеством грубых коллагеновых и эластических волокон.

Гладкомышечные клетки уменьшены в размере, атрофированы. Между мышечными клетками прослеживались пучки как эластических волокон, так и грубоволокнистой ткани, а иногда и поля фиброза, которые нарушали целостность и непрерывность мышечного слоя как такового, поэтому границы мышечного слоя были сглажены.

Адвентициальный слой был значительно утолщен за счёт кольцевидного разрастания волокнистой соединительной ткани. Иногда в имеющихся полях фиброза выявлялись очаги гиалиноза и единичные скопления лимфоидных клеток. Гиперплазия адвентиции и замещение мышечного и эпителиального слоёв

соединительную ткань приводило к склерозу стенок БСДК и, как следствие, к сужению просвета ампулы сосочка.

Складчатость слизистой оболочки уменьшалась. Образованные ею щелевидные просветы теряли причудливость форм и разветвлённость, количество щелей и пор уменьшалось, однако зияющего просвета БСДК выявлено не было.

При любой стадии папиллита в терминальном отделе БСДК имела разную степень выраженности складчатость слизистой оболочки, формирующая комплекс щелей и пор, обеспечивающих биологический барьер в ретроградном направлении и не препятствующая в то же время оттоку жёлчи в ДПК.

Описанные морфологические особенности подтверждают морфометрические данные (табл. 1).

Так, для аденоматозной стадии характерно увеличение всех слоёв стенки БСДК, но наиболее выраженные изменения происходили в эпителиальном слое. В результате бурной пролиферации эпителия,

Таблица 1

Параметрические показатели слоёв БСДК при описторхозном папиллите*

Стадия	Эпителиальный слой		Мышечный слой	
	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²
Контр. гр., n = 30, \bar{X} (%)	223,3 (46,3)	233127,6 (43,2)	154,0 (32,0)	175114,4 (32,7)
Аденоматоз, n = 9, \bar{X} (%)	1347,7 (67,8)	7323518,4 (65,6)	347,4 (17,4)	2042040,0 (18,2)
Аденофиброз, n = 75, \bar{X} (%)	947,7 (50,3)	4176320,0 (49,6)	282,2 (14,9)	1406140,0 (16,7)
Склероз, n = 14, \bar{X} (%)	197,3 (12,7)	698517,0 (10,8)	173,8 (11,2)	607173,5 (9,7)
Критерий Хи-квадрат, P	«А» - «К»: $\chi^2=12869,328 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2=7806,976 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «К»: $\chi^2=2581,123 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2=39919,508 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2=9847,251 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«А» - «К»: $\chi^2=48487,180 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2=8819,606 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «К»: $\chi^2=7263,623 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2=192587,422 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2=38941,957 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«А» - «К»: $\chi^2=3799,581 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2=4520,340 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «К»: $\chi^2=2165,453 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2=10368,086 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2=6478,219 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«А» - «К»: $\chi^2=15362,380 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2=6379,825 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «К»: $\chi^2=5875,341 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2=59264,594 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2=25360,775 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$

* - пояснения к таблице: 1) при нормальном распределении данных, тест Бартлетта показал неоднородность дисперсий сравниваемых групп, поэтому апостериорные сравнения проводились с использованием метода хи-квадрат (χ^2);

2) в нижней строке заглавными буквами в кавычках обозначены группы сравнения соответственно перечисленным в первой колонке стадиям заболевания и помеченные аналогичными заглавными буквами с подчёркиванием;

3) все множественные сравнения производились с поправкой Бонферрони.

его толщина увеличилась в 6 раз (с 223,3 до 1347,7 мкм, $P = 0,000$), а площадь в 31 раз (с 233127,6 до 7323518,4 мкм², $P = 0,000$). В абсолютных значениях (в мкм) никакой другой слой на протяжении всей длительности папиллита не достигал таких значений; в процентах он составлял 76,8% от толщины и 65,6% от площади всей стенки сосочка.

Изменения в мышечном слое в аденоматозную стадию были намного меньшими. Его толщина увеличилась всего в 2 раза (со 154,0 до 347,4 мкм, $P = 0,000$), а площадь в 11 раз (с 175114,4 до 2042040,0 мкм², $P = 0,000$), что можно объяснить гипертрофией мышечных клеток в силу необходимости преодоления ими большей нагрузки в связи с развивающейся хронической жёлчной гипертензией, характерной для описторхозной инвазии. Но на фоне гиперплазии эпителия в процентном отношении его ширина составляла всего 17,4%, а площадь 18,2% от общих параметров стенки сосочка.

Адвентициальный слой сосочка в эту стадию утолщался, примерно, в 3 раза, со 104,1 до 295,1 мкм ($P = 0,000$), увеличение площади произошло в 14 раз, со 129414,6 до 1826728,2 мкм² ($P = 0,000$). При этом он оставался самым тонким слоем стенки БСДК, так как его толщина составляла 14,7%, а площадь 16,2% от размерности всей его стенки.

В результате снижения пролиферативной активности эпителия ширина слоя уменьшилась до 947,7 мкм, а площадь до 4176320,0 мкм². Но он по-прежнему оставался самой толстой структурой стенки БСДК, составляя 50,3% от всей толщины и 49,6% от всей площади, и, примерно, в 4 раза толще эпителия в группе контроля.

Мышечный слой, уменьшившись до 282,2 мкм по толщине и до 1406140,0 мкм² по площади, стал самым тонким слоем дуоденального сосочка, составив, соответственно, 14,9% и 16,7% от его полных размеров, и превышая в это же время аналогичные показатели

Таблица 1 (продолжение)

Параметрические показатели слоёв БСДК при описторхозном папиллите*

Стадия	Адвентиция		Общий размер	
	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²
Контр. гр., n = 30, \bar{X} (%)	104,1 (21,7)	129414,6 (24,1)	481,3 (100,0)	537656,5 (100,0)
Аденоматоз, n = 9, \bar{X} (%)	295,1 (14,7)	1826728,2 (16,2)	1990,2 (100,0)	11192286,5 (100,0)
Аденофиброз, n = 75, \bar{X} (%)	656,4 (34,8)	2840377,6 (33,7)	1886,2 (100,0)	8422837,5 (100,0)
Склероз, n = 14, \bar{X} (%)	1139,5 (76,0)	4891038,7 (79,5)	1510,6 (100,0)	6196729,2 (100,0)
Критерий Хи-квадрат, P	«А» – «К»: $\chi^2=3013,367 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «К»: $\chi^2=3783,546 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «К»: $\chi^2=9375,203 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «А»: $\chi^2=12662,364 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «Ф»: $\chi^2=30984,498 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«А» – «К»: $\chi^2=13334,180 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «К»: $\chi^2=4750,936 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «К»: $\chi^2=37694,305 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «А»: $\chi^2=69953,883 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «Ф»: $\chi^2=130709,180 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«А» – «К»: $\chi^2=18325,113 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «К»: $\chi^2=16427,324 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «К»: $\chi^2=14618,726 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «А»: $\chi^2=65465,016 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «Ф»: $\chi^2=52931,230 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«А» – «К»: $\chi^2=77601,055 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «К»: $\chi^2=19708,570 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «К»: $\chi^2=50912,867 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «Ф» – «А»: $\chi^2=331379,969 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «С» – «Ф»: $\chi^2=217748,812 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$

* - пояснения к таблице: 1) при нормальном распределении данных, тест Бартлетта показал неоднородность дисперсий сравниваемых групп, поэтому апостериорные сравнения проводились с использованием метода хи-квадрат (χ^2);

2) в нижней строке заглавными буквами в кавычках обозначены группы сравнения соответственно перечисленным в первой колонке стадиям заболевания и помеченные аналогичными заглавными буквами с подчёркиванием;

3) все множественные сравнения производились с поправкой Бонферрони.

контрольной группы ($P = 0,000$ в обеих парах сравнения).

Наименьший, до этих пор, соединительнотканый слой увеличился по сравнению с предыдущей стадией в 2 раза по толщине ($P = 0,000$) и в 1,5 раза по площади ($P = 0,000$) и стал больше мышечного – 34,8% от толщины и 33,7% от площади всей стенки, составив соответственно 656,4 мкм и 2840377,6 мкм².

В склеротическую стадию папиллита происходило замещение всех слоёв сосочка грубоволокнистой соединительной тканью с развитием его стеноза. Толщина слизистой оболочки сократилась до своего минимума – 197,3 мкм (в 4,8 раз меньше по сравнению с предыдущей стадией, $P = 0,000$), что даже немного тоньше слизистой в контрольной группе – 223,3 мкм ($P = 0,000$); площадь уменьшилась в 6 раз, с 4176320,0 до 698517,0 мкм² ($P = 0,000$), оставаясь при этом в 3 раза больше площади эпителия в норме ($P = 0,000$). Удельный вес количества эпителиальной ткани составил 12,7% толщины и 10,8% площади стенки сосочка.

В стадию склероза толщина мышечного слоя уменьшившись в 1,6 раза по сравнению с предыдущей ($P = 0,000$), стала минимально тонкой среди всех тканевых структур на протяжении всех стадий папиллита (173,8 мкм), она приблизилась к нормальному значению толщины мышечной прослойки в контрольной группе, но осталась толще её ($P = 0,000$); площадь слоя уменьшилась в 2,3 раза (до 607173,5 мкм², $P = 0,000$), но осталась при этом больше мышечного слоя в контрольной группе в 3,5 раза ($P = 0,000$). Удельный вес мышечной ткани составил 11,2% толщины и 9,7% площади всей стенки.

Именно в эту стадию происходило максимальное увеличение соединительной ткани в сосочке. Толщина адвентициального слоя достигла 1139,5 мкм, увеличившись в 1,7 раза по сравнению с предыдущей стадией ($P = 0,000$) и в 11 раз по сравнению с нормой ($P = 0,000$); площадь составила 4891038,7 мкм², это также в 1,7 раза больше аналогичного показателя в предыдущей стадии ($P = 0,000$) и 38 раз больше нормы ($P = 0,000$). В склеротическую стадию описторхозного

Table 1

Parametric indicators of the MDP layers having opisthorchiasis invasion*

Stage \ Layer	Epithelial layer		Muscle layer	
	thickness, μm	area, μm^2	thickness, μm	area, μm^2
Cont. gr., n = 30, \bar{X} (%)	223,3 (46,3)	233127,6 (43,2)	154,0 (32,0)	175114,4 (32,7)
Adenomatous, n = 9, \bar{X} (%)	1347,7 (67,8)	7323518,4 (65,6)	347,4 (17,4)	2042040,0 (18,2)
Adenofibrous, n = 75, \bar{X} (%)	947,7 (50,3)	4176320,0 (49,6)	282,2 (14,9)	1406140,0 (16,7)
Sclerotic, n = 14, \bar{X} (%)	197,3 (12,7)	698517,0 (10,8)	173,8 (11,2)	607173,5 (9,7)
Chi-squared test, P	«A» - «C»: $\chi^2=12869,328 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «C»: $\chi^2=7806,976 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «C»: $\chi^2=2581,123 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «A»: $\chi^2=39919,508 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «F»: $\chi^2=9847,251 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«A» - «C»: $\chi^2=48487,180 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «C»: $\chi^2=8819,606 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «C»: $\chi^2=7263,623 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «A»: $\chi^2=192587,422 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «F»: $\chi^2=38941,957 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«A» - «C»: $\chi^2=3799,581 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «C»: $\chi^2=4520,340 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «C»: $\chi^2=2165,453 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «A»: $\chi^2=10368,086 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «F»: $\chi^2=6478,219 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«A» - «C»: $\chi^2=15362,380 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «C»: $\chi^2=6379,825 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «C»: $\chi^2=5875,341 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» - «A»: $\chi^2=59264,594 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» - «F»: $\chi^2=25360,775 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$

* - explanatory notes to the table: 1) with normal data distribution, Bartlett's test showed the heterogeneity of dispersions in the groups compared, that is why the posteriori comparisons were made using the chi-square (χ^2);

2) in the bottom line the comparison groups which are indicated with capital letters in quotes correspond to the disease stages listed in the first column. They are similarly marked with underlined capital letters;

3) all multiple comparisons were made using the Bonferroni correction.

папиллита линейные и квадратичные размеры соединительной ткани в абсолютных и относительных единицах стали преобладающими над другими типами тканей в стенке большого сосочка ДПК, составив в процентном выражении 76,0% толщины и 79,5% всей площади его стенки. Значительное преобладание соединительнотканых структур в тканях сосочка приводит к развитию склероза его стенок.

Обсуждение

Обобщив сказанное, можно сделать следующие заключения. Описторхозный папиллит это хронический процесс, протекающий по типу продуктивного воспаления. В ответ на описторхозную инвазию в тканях сосочка последовательно происходят изменения, которые по морфологическим признакам можно разделить на три стадии – аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую (названия стадий отображают суть происходящих изменений).

В аденоматозную стадию изменяется преимущественно эпителиальный слой, в результате интен-

сивных регенераторно-пролиферативных процессов происходит его бурное разрастание с образованием в слизистой оболочке кистовидных железистых структур альвеолярной и тубулярной форм. Отмечалась также гиперплазия мышечного и адвентициального слоёв, но значительно менее выраженная.

В аденофибропластическую стадию явления пролиферации эпителия сохраняются, но интенсивность её снижается. На фоне уменьшения количества пролифератов в слизистой оболочке в мышечном слое происходит образование аденоматозных разрастаний – формируется аденомиоз. Параллельно происходит прогрессирующая пролиферация адвентициального слоя и появление полей фиброза внутри эпителиального и мышечного слоёв, начинается замещение их соединительной тканью.

В склеротическую стадию происходит дальнейшее замещение всех тканевых структур стенки БСДК зрелой соединительной тканью на фоне нарастающей инволюции эпителиального и мышечного слоёв, с развитием в результате рубцового стеноза сосочка. По-

Table 1 (Ending)

*Parametric indicators of the MDP layers having opisthorchiasis invasion**

Layer Stage	Adventitia		Total size	
	thickness, µm	area, µm ²	thickness, µm	area, µm ²
Cont. gr., n = 30, X̄ (%)	104,1 (21,7)	129414,6 (24,1)	481,3 (100,0)	537656,5 (100,0)
Adenomatous, n = 9, X̄ (%)	295,1 (14,7)	1826728,2 (16,2)	1990,2 (100,0)	11192286,5 (100,0)
Adenofibrous, n = 75, X̄ (%)	656,4 (34,8)	2840377,6 (33,7)	1886,2 (100,0)	8422837,5 (100,0)
Sclerotic, n = 14, X̄ (%)	1139,5 (76,0)	4891038,7 (79,5)	1510,6 (100,0)	6196729,2 (100,0)
Chi-squared test, P	«A» – «C»: $\chi^2=3013,367 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «C»: $\chi^2=3783,546 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «C»: $\chi^2=9375,203 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «A»: $\chi^2=12662,364 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «F»: $\chi^2=30984,498 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«A» – «C»: $\chi^2=13334,180 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «C»: $\chi^2=4750,936 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «C»: $\chi^2=37694,305 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «A»: $\chi^2=69953,883 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «F»: $\chi^2=130709,180 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«A» – «C»: $\chi^2=18325,113 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «C»: $\chi^2=16427,324 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «C»: $\chi^2=14618,726 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «A»: $\chi^2=65465,016 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «F»: $\chi^2=52931,230 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$	«A» – «C»: $\chi^2=77601,055 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «C»: $\chi^2=19708,570 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «C»: $\chi^2=50912,867 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «F» – «A»: $\chi^2=331379,969 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$ «S» – «F»: $\chi^2=217748,812 > \chi^2(0,017)=5,829, P=0,000$

* - explanatory notes to the table: 1) with normal data distribution, Bartlett’s test showed the heterogeneity of dispersions in the groups compared, that is why the posteriori comparisons were made using the chi-square (χ^2);

2) in the bottom line the comparison groups which are indicated with capital letters in quotes correspond to the disease stages listed in the first column. They are similarly marked with underlined capital letters;

3) all multiple comparisons were made using the Bonferroni correction.

этому, общую тенденцию происходящих изменений в тканях большого сосочка ДПК при описторхозном папиллите можно характеризовать как прогрессирующую деградацию морфологических структур, составляющих стенку БСДК, приводящую в итоге к функциональной несостоятельности этого анатомического образования.

Таким образом, при описторхозном папиллите в различных тканевых слоях дуоденального сосочка одновременно протекают и пролиферативные и инволютивные процессы. Несмотря на то, что в разные стадии заболевания эти процессы имеют различную интенсивность, явления пролиферации в целом преобладают. Именно поэтому при описторхозном папиллите стенки сосочка независимо от стадии процесса являются более толстыми, чем в норме. В аденоматозную стадию их размеры превышают нормальные в 4,1 раза по толщине и 20,8 по площади, в аденофибропластическую – в 3,9 по толщине и 15,7 по площади, в склеротическую – в 3,1 и 11,5, соответственно. Некоторое уменьшение размеров стенок сосочка в аденоматозную и склеротическую стадии обусловлено процессами дегградации эпителиального и мышечного слоёв.

В связи с тем, что расширение стенок происходит не только в наружном, но и во внутреннем направлении, просвет дуоденального сосочка при этом соответственно уменьшается, и наблюдается это начиная уже с аденоматозной стадии, а не только в склеротическую, когда наступает его рубцевание и сморщивание.

В связи с этим была изучена динамика показателей внутреннего диаметра БСДК у умерших с описторхозной патологией (табл. 2). Средний размер внутреннего диаметра БСДК у лиц без патологии ЖВП (в контрольной группе) равнялся $3,32 \pm 0,24$ мм, в группе с описторхозом – $2,44 \pm 0,44$ мм, разница в 0,88 мм статистически достоверная ($t = 10,529 > t(\alpha=0,05) = 1,960$, $P = 0,000$ ($n_1 = 30$; $n_2 = 98$)), при этом, в процентном выражении просвет сосочка уменьшился более чем на четверть, на 26,5%.

Прслеживалась чёткая динамика изменений размеров просвета сосочка в зависимости от стадии процесса, разница усреднённых показателей диаметра по стадиям заболевания была статистически значимой ($F = 50,872 > F(\alpha=0,05) = 3,090$, $P = 0,000$ ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$)).

Имеющаяся функциональная связь между стадией и диаметром просвета была подтверждена ранговым коэффициентом корреляции Спирмена (с учётом ненормальности распределения изучаемых данных). Она характеризовалась как обратная, весьма высокая и статистически значимая ($r_s = 1,0$, $r_s = 0,895 > r_s(\alpha=0,01) = 0,000$, $P = 0,000$, ($n = 3$)).

Учитывая, что деление на стадии папиллита происходит в соответствии с развитием явлений аденоматоза, фиброза и склероза, происходящими в стенке БСДК и приводящих к утолщению или истончению его слоёв, а также тот факт, что эти же самые явления (и в то же самое время) определяют и величину про-

Таблица 2

Показатели внутреннего диаметра БСДК (\bar{X} , σ , Me, s)

Стадия	Кол-во (n)	Показатели			
		\bar{X} (мм)	σ	Me (мм)	s
Аденоматоз	9	3,17	0,32	3,30	0,10
Аденофиброз	75	2,46	0,32	2,50	0,11
Склероз	14	1,85	0,18	1,90	0,03

Table 2

Luminal diameter indicators of the major duodenal papilla (\bar{X} , σ , Me, s)

Stage	Number (n)	Indicators			
		\bar{X} (mm)	σ	Me (mm)	s
Adenomatous	9	3,17	0,32	3,30	0,10
Adenofibrous	75	2,46	0,32	2,50	0,11
Sclerotic	14	1,85	0,18	1,90	0,03



Рис.4. Изменения показателей просвета ДПК при описторхозном папиллите

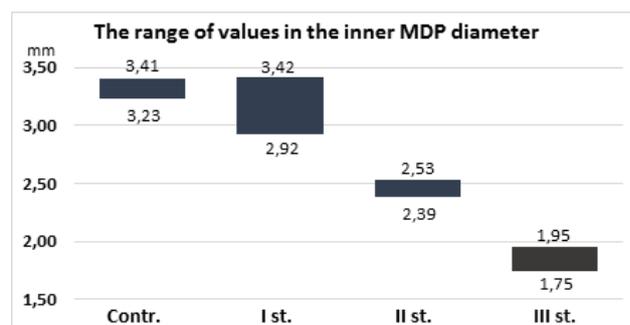


Fig. 4. Changes in the lumen of the duodenum infected with opisthorchiasis papillitis

света сосочка, можно констатировать, что изменения толщины стенок и просвета сосочка тесно взаимосвязаны между собой. Поскольку в основе их лежит единый механизм, по существу и сами они представляют единый процесс. Учитывая, что сила этой биологически обусловленной связи в математическом выражении определялась как максимально высокая ($rs = 1,0$), можно с уверенностью утверждать, что в определенных ситуациях эти понятия (стадия и диаметр просвета БСДК) могут быть взаимозаменяемы.

В поддержку имеющейся тесной связи между стадией папиллита и степенью сужения просвета БСДК может свидетельствовать подтвержденное статистическими методами соответствие той или иной стадии процесса диапазона значений внутреннего диаметра сосочка. С вероятностью в 95% были определены доверительные интервалы значений диаметра просвета сосочка характерные для конкретной стадии папиллита: $2,92 < X_{Iст} > 3,42$; $2,39 < X_{IIст} > 2,53$; $1,75 < X_{IIIст} > 1,95$. Иными словами, с 95% уверенностью можно утверждать, что значения внутреннего диаметра БСДК при I стадии папиллита находились в интервале между 2,92 и 3,42 мм, при II – между 2,39 и 2,53 мм и при III – между 1,75 и 1,95 мм (рис. 4).

Доказательством строгого соответствия размеров просвета сосочка стадийности процесса являлось отсутствие «наслаивания» диапазонов значений диаметра при разных стадиях папиллита друг на друга. В связи с чем можно считать доказанным, что в определенных ситуациях применительно к описторхозному папиллиту понятия «стадия» и «диаметр просвета БСДК» могут быть взаимозаменяемы с достоверностью в 95%.

В контексте нашего исследования следует подчеркнуть ещё один немаловажный факт. При изучении гистологических препаратов мы ни разу не видели сужающего просвета ампулярной части протока БСДК независимо от стадии папиллита. Даже в склеротическую стадию в эпителиальной выстилке имелись складки, пусть и менее выраженные, но достаточные

для того, чтобы внутри канала сосочка формировались щелевидные пространства. Именно складки слизистой оболочки создают комплекс щелевидных пространств и пор, имеющих важное функциональное значение. Они, на фоне имеющегося градиента давления, обеспечивают как поступление жёлчи в антеградном направлении (путём просачивания её по указанным щелям), так и препятствуют развитию дуоденобилиарного рефлюкса.

Выводы

1. Описторхозный папиллит можно характеризовать как хронический продуктивный воспалительный процесс в БСДК, в своём развитии последовательно проходящий три стадии – аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую, которые у умерших с описторхозной патологией были выявлены соответственно в 9,2%, 76,5% и 14,3%.

2. При описторхозном папиллите в различных слоях тканей большого сосочка ДПК одновременно протекают пролиферативные и инволютивные процессы, приводящие в итоге к дегенерации тканевых структур органа.

3. Для описторхозного папиллита характерно прогрессирующее снижение диаметра канала БСДК с развитием стеноза сосочка: просвет сосочка в контрольной группе составил $3,32 \pm 0,24$ мм, в склеротической стадии (конечной стадии папиллита) – $1,85 \pm 0,2$ мм ($P=0,000$).

4. Независимо от стадии папиллита слизистая оболочка БСДК сохраняет свою складчатость и образованный ею порово-щелевой комплекс в терминальном отделе сосочка.

5. Показатель внутреннего диаметра БСДК с 95% вероятностью может являться «индикатором» изменений в сосочке при описторхозном папиллите: при I его стадии диапазон значений диаметра канала составляет $2,92-3,42$ ($P=0,000$), при II – $2,39-2,53$ ($P=0,000$), при III – $1,75-1,95$ мм ($P=0,000$).

Список литературы

1. Альперович Б.И., Ревской А.Ю., Бражникова Н.А. Лечение стриктур желчных путей при описторхозе. Хирургия, 1983; 8: 40-46.
2. Вильгельм В.Д., Белявский А.Р., Хрячков В.В. Профиль патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у коренного и пришлого населения Приобья. Актуальные вопросы неотложной хирургии. Сборник научных трудов Выездного пленума Проблемной комиссии "Неотложная хирургия" Межведомственного Научного совета по хирургии РАМН и Минздрава России. Москва, 2003; 3-7.
3. Зерчанинов Л.К. Материалы научной конференции по медицинской паразитологии. Тюмень, 1964; 87-91.
4. Зиганьшин Р.В. Хирургические осложнения описторхоза. Томск: СТТ, 2003; 120.
5. Зиганьшин Р.В., Бычков В.Г. Желчная гипертензия у больных описторхозом. Вестник хирургии им. Грекова, 1984; 12: 29-33.

References

1. Al'perovich B.I., Revskoi A.Yu., Brazhnikova N.A. Treatment of biliary tract strictures at opisthorchiasis. *Khirurgiia*, 1983; 8: 40-46. - (in Russ.).
2. Vil'gel'm V.D., Belyavskii A.R., Khriachkov V.V. Profile pathology of the hepatobiliary system and pancreas in native and alien population Priobye. *Aktual'nye voprosy neotlozhnoi khirurgii. Sbornik nauchnykh trudov Vyezdnogo plenuma Problemnoi komissii "Neotlozhnaia khirurgiia" Mezhdomstvennogo Nauchnogo soveta po khirurgii RAMN i Minzdrava Rossii* [Topical issues of urgent surgery. Collection of scientific works of outbound plenum Problem Commission "Emergency surgery" Interdepartmental Scientific Council of Surgery RAMS and the Russian Ministry of Health]. Moscow, 2003; 3-7. - (in Russ.).
3. Zerchaninov L.K. *Materialy nauchnoi konferentsii po meditsinskoj parazitologii* [Materials of scientific

6. Зубов Н.А. Патологическая анатомия описторхоза и его осложнений: автореф. дис. д-ра мед. наук. Свердловск, 1973; 15.
7. Зубов Н.А., Глумов В.Я. Динамика морфологических и гистохимических изменений поджелудочной железы в ранней фазе экспериментального описторхоза. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 1969; 2: 169–173.
8. Зубов Н.А., Зубков В.Г. Гиперпластические изменения большого дуоденального сосочка при описторхозе человека. Архив патологии, 1983; 1: 34-38.
9. Кульчиев А.А. Хирургическое лечение осложнений описторхозного склерозирующего панкреатита: Автореф. дис. канд. мед. наук. Свердловск, 1980; 15.
10. Третьяков А.М., Жуков Б.Г. Операционная рентгенометрия желчных путей у больных с осложненным описторхозом. В кн.: Материалы межобластной научно-практической конференции по проблеме "Описторхоз человека". Томск, 1979; 184-186.
11. Glantz S.A. Primer of Biostatistics, 4th Edition. McGraw-Hill. New York, 1997; 473.

Поступила 26.02.2015

Информация об авторах

1. Онищенко С.В. – к.м.н., доц., зав. онкологическим отделением БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»;
2. Дарвин В.В. – д.м.н., проф., главный внештатный специалист по хирургии БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»;
3. Лысак М.М. - к.м.н., врач хирургического отделения БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»;
4. Шаталов В.Г. - врач патологоанатомического отделения БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»;
5. Новосёлов А.И. - врач патологоанатомического отделения БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница».

- conference on medical parasitology]. Tiumen', 1964; 87-91. - (in Russ.).
4. Zigan'shin R.V. *Khirurgicheskie oslozhneniia opistorkhoza* [Surgical complications opisthorchiasis]. Tomsk: STT, 2003; 120. - (in Russ.).
5. Zigan'shin R.V., Bychkov V.G. Biliary hypertension in patients with opisthorchiasis. *Vestnik khirurgii im. Grekova*, 1984; 12: 29-33. - (in Russ.).
6. Zubov N.A. *Patologicheskaiia anatomiia opistorkhoza i ego oslozhnenii* [Pathological anatomy opistorhoza and its complications. Doct. Diss. Med. Sci.]. Sverdlovsk, 1973; 15. - (in Russ.).
7. Zubov N.A., Glumov V.Ia. Dynamics of morphological and histochemical changes of the pancreas in the early phase of experimental opisthorchiasis. *Meditinskaiia parazitologii i parazitarnye bolezni*, 1969; 2: 169–173. - (in Russ.).
8. Zubov N.A., Zubkov V.G. Hyperplastic changes papillary human opisthorchiasis. *Arkhiv patologii*, 1983; 1: 34-38. - (in Russ.).
9. Kul'chiev A.A. *Khirurgicheskoe lechenie oslozhnenii opistorkhoznogo skleroziruiushchego pankreatita* [Surgical treatment of sclerosing pancreatitis complicated with opisthorchiasis. Cand. Diss. Med. Sci.]. Sverdlovsk, 1980; 15. - (in Russ.).
10. Tret'iakov A.M., Zhukov B.G. Operating rentgenometriya biliary tract in patients with complicated opisthorchiasis. *Opistorkhoz cheloveka* [Proc. of the Interregional Scientific and Practical Conference on "Opisthorchiasis man"]. Tomsk, 1979; 184-186. - (in Russ.).
11. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*, 4th Edition. McGraw-Hill. New York, 1997; 473.

Received 26.02.2015

Information about the Authors

1. Onischenko S. – PhD, assoc. prof. of chair of hospital surgery, head of the Oncology Department budgetary institution "Surgut Regional clinical hospital";
2. Darvin V. – MD, Prof., supernumerary chief specialist in Surgery budgetary institution "Surgut Regional clinical hospital";
3. Lysak M. – PhD, doctor Surgery Department of budgetary institution "Surgut Regional clinical hospital";
4. Shatalov V. - doctor Pathology Department of budgetary institution "Surgut Regional clinical hospital";
5. Novoselov A. - doctor Pathology Department of budgetary institution "Surgut Regional clinical hospital".