

## СИНДРОМ «БОЛЬШОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ» С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ СУПЕРИНВАЗИОННОМ ОПИСТОРХОЗЕ

*Р.М. Урузбаев<sup>1,2</sup>, В.М. Золотухин<sup>2</sup>, Е.Д. Хадиева<sup>3,4</sup>, С.Д. Лазарев<sup>1</sup>, В.Г. Бычков<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

<sup>2</sup> ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Патологоанатомическое бюро, г. Тюмень;

<sup>3</sup> БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск;

<sup>4</sup> БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск

В гиперэндемичном очаге (Обь-Иртышский бассейн) описторхоз человека представлен преимущественно суперинвазионной формой, при которой наблюдается синдром «большой эозинофилии» с поражением многих органов и систем. Проведен анализ 43 наблюдений гиперэозинофильного синдрома с развитием эозинофильноклеточного гранулематозного поражения стенки желчного пузыря. В статье представлено наблюдение эозинофильноклеточного гранулематозного холецистита на фоне суперинвазионного описторхоза. Приводится патоморфологическая картина печени (краевая биопсия) при синдроме «большой эозинофилии».

**Ключевые слова:** суперинвазионный описторхоз, гиперэозинофильный синдром, желчный пузырь, печень.

DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-146-150

## SYNDROME OF «LARGE EOSINOPHILIA» WITH LESIONS OF THE GALLBLADDER IN SUPERINVASIVE OPISTHORCHIASIS

*R.M. Uruzbaev<sup>1,2</sup>, V.M. Zolotukhin<sup>2</sup>, E.D. Khadieva<sup>3,4</sup>, S.D. Lazarev<sup>1</sup>, V.G. Bychkov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> FSBEI HE «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

<sup>2</sup> SAHI of the Tyumen region «Multidiscipline Clinical Medical Center «Medical city», the Pathology bureau, Tyumen;

<sup>3</sup> BI of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk;

<sup>4</sup> BI of HPE «Khanty-Mansiysk State Medical Academy», Khanty-Mansiysk

In the hyperendemic hotbed (Ob-Irtysh river basin), human opisthorchiasis is represented mainly by the superinvasive form, in which there is a syndrome of "large eosinophilia" with damage to many organs and systems. The analysis of 43 observations of hypereosinophilic syndrome with the development of eosinophilic cell granulomatous lesions of the gallbladder wall was carried out. The article presents the observation of eosinophilic cell granulomatous cholecystitis against the background of superinvasive opisthorchiasis. The pathomorphological picture of the liver (marginal biopsy) in the syndrome of "large eosinophilia" is presented.

**Key words:** superinvasive opisthorchiasis, hypereosinophilic syndrom, gallbladder, liver.

В повседневной практике хирургов, гастроэнтерологов и патоморфологов пациенты с поражением желчного пузыря на фоне суперинвазионного описторхоза (СО) встречаются довольно часто. Частые суперинвазии являются триггерами гипераллергического статуса, которые могут выступать пусковым фактором гиперэозинофильного синдрома (ГЭС). Данное патологическое состояние характеризуется обильной тканевой эозинофильноклеточной инфильтрацией, пролиферативной реакцией во многих органах и системах [1, 3–5]. По наличию абсолютного числа эозинофилов в периферической крови выделяют легкую форму (500–1500/мкл), умеренную (1500–5000/мкл) и тяжелую (>5000/мкл). Синдром «большой эозинофилии» у пациентов с суперинвазионным описторхозом со сроком инвазии более 15 лет наблюдается в 100,0 % случаев [2, 9]. В настоящее время данный синдром в очаге описторхоза встречается реже, однако

гистопатология как осложненное состояние суперинвазионного описторхоза полностью не представлена в литературе [6].

Учитывая достаточно малый объем сведений в научной литературе об этой патологии, приводим описание результатов патоморфологической диагностики эозинофильного гранулематозного холецистита на фоне СО на основании данных патологоанатомического исследования, проведенного в патологоанатомическом бюро ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» г. Тюмени и в патологоанатомическом отделении БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности структурно-функционального состояния желчного пузыря при гиперэозинофильном синдроме на фоне суперинвазионного описторхоза.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациент Б., 1952 г. р., поступил в хирургическое отделение Тюменской клинической больницы № 2 03.09.2020 г. с жалобами на резкие боли в правой боковой области живота, повышение температуры тела. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести. Кожные покровы субиктеричны. В легких дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 130/100 мм рт. ст., пульс 67 ударов в минуту. Язык влажный. Живот напряжен, болезненный при пальпации. Край печени выступает из-под реберной дуги на 1,5 см, болезненный. Перистальтика выслушивается, активная. Общий анализ крови – гиперэозинофилия до  $3,9 \times 10^9/\text{л}$ . Биохимический анализ крови: АЛТ 58,0 ед./л (N = 0–40 ед./л), АСТ 61,0 (N = 0–30), прямой билирубин 7,6 мкмоль/л (N = 0–5,5 мкмоль/л), СРБ 48,0 мг/л (N = до 5 мг/л). В анализе мочи амилаза 684,7 ед./л (N = 0–500). Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием: КТ-признаки жирового гепатоза, желчная гипертензия. По срочным показаниям проведена лапаротомия, холецистэктомия, дренирование брюшной полости.

Желчный пузырь 8,5 × 3,0 × 2,0 см, серозная оболочка серая с кровоизлияниями. На разрезе вытекает желчь темно-зеленого цвета, слизистая желчного пузыря сглажена, бархатистого вида (рис. 1).



Рис. 1. Желчный пузырь.

Серозная оболочка тусклая, местами с кровоизлияниями.  
Макрофотография

Фрагменты стенки желчного пузыря фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и Маллори. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием маркера CK7 (клон – BA4, DakoCytomation). Депарафинирование,

дерегидратацию и демаскировку антигенов осуществляли при помощи буфера Dewax and HIER Buffer L (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) при pH 6,0 и температуре 95–98 °C в течение 20 мин в модуле предобработки (PT-Module). Постановку иммуногистохимических реакций проводили в автоматизированном режиме с помощью иммуностейнера Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США). Изучение гистологических препаратов производили на микроскопе Axio Lab.A1 (производитель Carl Zeiss Microscopy, Германия), окуляр W-PI 10 × 20 мм, объективы Achroplan: 5×/0,12, 20×/0,45, 40×/0,60, 63×/0,80 и 100×/1,25 oil с дальнейшим морфометрическим анализом. Статистическую обработку материала и расчеты показателей проводили с использованием статистического пакета программ Statistica для Windows v.10 и SPSS v.21.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании обнаружено, что слизистая оболочка желчного пузыря местами резко утолщена за счет выраженной аденоматозной гиперплазии; эпителиальные структуры в области гиперплазии безядерной и клеточной атипии, местами слизистая оболочка с участками денудации (оголения), в строме ее очаговый и диффузный фиброз, очаговая и диффузная воспалительная инфильтрация из эозинофильных лейкоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток (рис. 2).

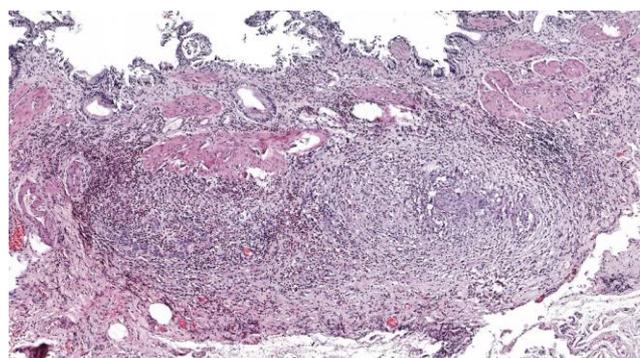


Рис. 2. Эрозия слизистой оболочки желчного пузыря.

Диффузная лимфо-моноцитарная инфильтрация с примесью эозинофильных лейкоцитов.  
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100

В полости пузыря определяются описторхисы, в области дна желчного пузыря стенка резко утолщена за счет фиброза и гипертрофии мышечного слоя, которая распространяется вплоть до устья пузырного протока, обтурируя просвет частично или полностью, что создает условия для «отключения» желчного пузыря (рис. 3).

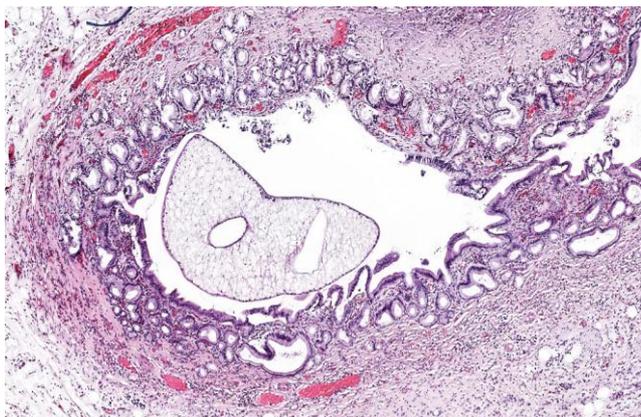


Рис. 3. Описторхис в просвете желчного пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100

В патогенезе «отключенного» желчного пузыря большое значение имеет изменения перихоледохальных лимфатических узлов, в том числе группы, которая расположена вдоль *ductus cysticus*.

Гиперплазированные лимфоузлы сдавливают просвет протока, что ведет к прекращению поступления желчи в полость желчного пузыря.

Дискинезия стенок при ГЭС встретилась у 4 пациентов, емкость пузыря превышала 200 мл. «Водянка» желчного пузыря при СО объясняется механизмами изменения стенки желчных протоков при формировании холангиоэктазов, так как экскреторно-секреторные продукты *O. felinus* взаимодействуют в системе «паразит – хозяин» на организменном уровне и, прежде всего, в эконизах паразита.

Вокруг множественных тесно расположенных ходов Люшка имелись крупноочаговые воспалительные инфильтраты, построенные из эозинофильных лейкоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов (рис. 4–6).

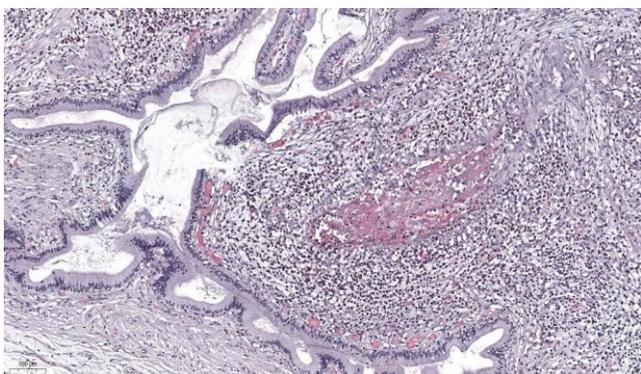


Рис. 4. Дно желчного пузыря. Проток Люшка с выраженной лимфоидной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200

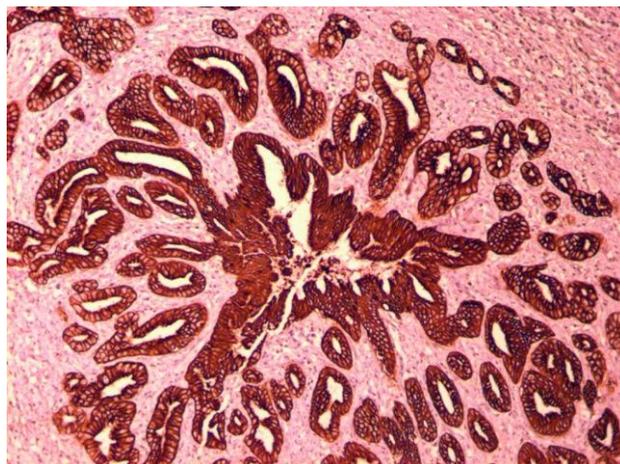


Рис. 5. Протоки Люшка с пролиферацией холангиоцеллюлярного эпителия. ИГХ реакция с антителами цитокератина 7. Ув. × 200

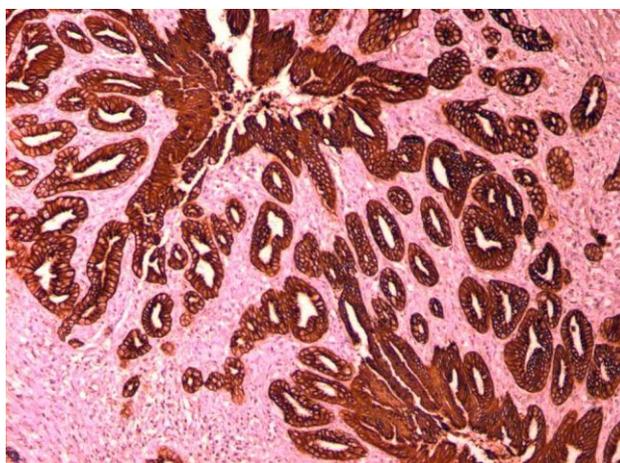


Рис. 6. Тубулярные и альвеолярные структуры синусов Ашофа – Рокитанского. ИГХ реакция с антителами цитокератина 7. Ув. × 200

Местами на этом фоне определяются мелкие инфильтраты, представленные тесными скоплениями эозинофильных лейкоцитов, небольшого количества лимфоцитов и плазматических клеток. Местами в центре, а местами – по периферии гранулем полосовидные и очаговые очаги фибриноидного некроза (рис. 7, 8).

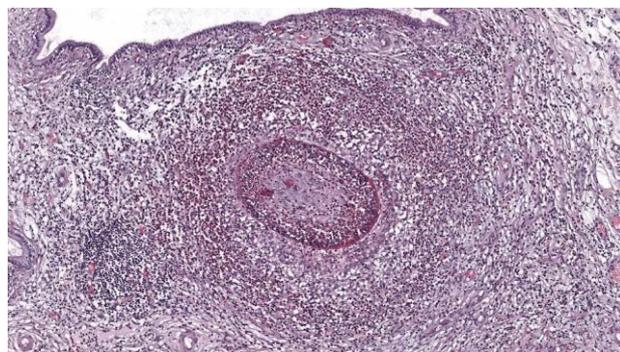


Рис. 7. Стенка желчного пузыря. Диффузная воспалительная инфильтрация с формированием гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200

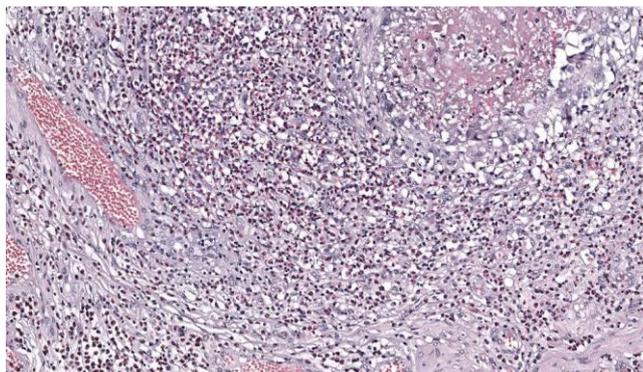


Рис. 8. Стенка желчного пузыря.  
Диффузная воспалительная инфильтрация.  
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 400

При исследовании краевого биоптата печени во время холецистэктомии структура органа изменена: балочное строение сохранено, отмечаются многочисленные диффузные и очаговые инфильтраты преимущественно из эозинофильных лейкоцитов, встречаются скопления лимфоидных клеток и нейтрофилов (рис. 9). По ходу соединительной ткани выявляются овальные (коммитированные) клетки, в некоторых участках дифференцирующиеся в холангиоциты с формированием железистых трубочек.

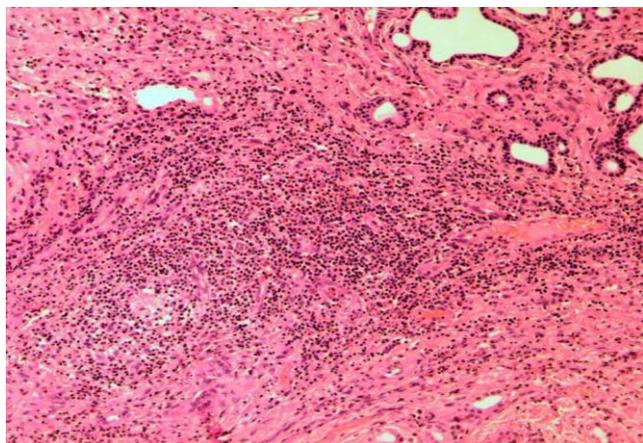


Рис. 9. Эозинофильноклеточные инфильтраты.  
Биоптат печени при ГЭС на фоне СО.  
Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 200

Таким образом, после проведенного макро- и микроскопического изучения операционного материала был выставлен морфологический диагноз подострого эозинофильного гранулематозного холецистита описторхозной этиологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желчный пузырь при описторхозной инвазии вовлекается постоянно, хотя в процессах жизнедеятельности гельминта не участвует. За последние 5 лет,

по данным патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» г. Тюмени и патологоанатомического отделения БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска, было обнаружено 43 наблюдения эозинофильного гранулематозного холецистита, в том числе и описанный выше случай. Ежегодно в бюро и отделении проводятся исследования 810 желчных пузырей, таким образом частота встречаемости описторхозного холангита за 5 лет составила 5,3 %.

В условиях гиперэндемичного очага описторхоза болезнь приобретает более выраженную форму гельминтоза – суперинвазионный описторхоз, при котором встречается гиперэозинофильный синдром [7, 8], более активно вовлекаются пролиферативные процессы в aberrантных желчных путях, желчном пузыре и связках печени [3].

При тяжелой форме ГЭС возможно развитие эозинофильноклеточного миокардита: тканевая гиперэозинофилия как реакция на скопление гранул экзометаболизма на кардиомиоцитах. Контаминированные клетки миокарда (аутоантигены) становятся мишенью катионных белков эозинофилов с последующим миолизом элементов стенки, преимущественно левого желудочка и развитием внезапной смерти [4]. Причиной внезапной смерти является фибрилляция левого желудочка [2], что наблюдается в случае ГЭС.

Вследствие более поздней диагностики гиперэозинофильного синдрома необходимо обращать внимание на наличие описторхозной инвазии, так как ранняя диагностика синдрома позволит исключить развитие характерных осложнений со стороны сердца, легких и почек.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Казанцева И.А., Минскер О.Б., Чумаченко П.В. Висцеральный кандидоз в сочетании с синдромом «большой эозинофилии» при остром описторхозе // Архив патологии. – 1988. – Т. 50, вып. 11. – С. 77–79.
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.М. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть // Анналы аритмологии. – 2009. – № 4. – С. 7–20.
3. Бычков В.Г., Лазарев С.Д., Хадиева Е.Д. и др. Морфологические изменения билиарной системы при суперинвазионном описторхозе // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2018. – № 1 (28). – С. 19–24.
4. Бычков В.Г., Паньков И.В., Чернов И.А. и др. Внезапная сердечная смерть при гиперэозинофильном синдроме на фоне суперинвазионного описторхоза // Судебная медицина. – 2019. – Т. 5, № 51. – С. 97–98.
5. Дроздов В.А., Доронин А.В., Иванова В.А., Гребеникова И.В. Поражение миокарда у больных описторхозом // Современное состояние проблемы описторхоза. – 1981. – С. 76–80.

6. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Пантелеев С.М. и др. Структурно-функциональные преобразования желчного пузыря при суперинвазивном описторхозе после частичной гепатэктомии на фоне гельминтоза // Университетская медицина Урала. – 2020. – Т. 6, № 2 (21). – С. 39–41.

7. Пахарукова М.Ю. Структурно-функциональная организация системы метаболизма ксенобиотиков у возбудителя описторхоза *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884): автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Новосибирск. – 2016. – 42 с.

8. Пахарукова М.Ю., Ковнер А.В., Триголубов А.Н. и др. Механизмы патогенеза трематодозов: присутствие секреторных белков кошачьей двуустки *Opisthorchis felineus* в тканях желчного пузыря у больных хроническим описторхозом // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – № 21 (3). – С. 312–316.

9. Bychkov V.G., Zolotukhin V.M., et al. Hypereosinophilic syndrome, cardiomyopathies, and sudden cardiac death in superinvasive opisthorchiasis // Cardiology research and practice. – 2019. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2019/4836948/> (date of viewing: 24.11.2020).

#### REFERENCES

1. Avtsyn A.P., Kazantseva I.A., Minsker O.B., Chumachenko P.V. Visceral'nyj kandidoz v sochetanii s sindromom «bol'shoj eozinofilii» pri ostrom opistorhoze [Visceral candidiasis in combination with the syndrome of "large eosinophilia" in acute opisthorchiasis]. *Arhiv patologii* [Pathology archive], 1988. vol. 50, issue 11, pp. 77–79. (In Russ.; abstr. in Engl.)

2. Bokeriya L.A., Bokeriya O.L., Kirtbaya L.M. Serdechnaya nedostatochnost' i vnezapnaya serdechnaya smert' [Heart failure and sudden cardiac death]. *Annaly aritmologii* [Annals of arrhythmology], 2009, no. 4, pp. 7–20. (In Russ.; abstr. in Engl.)

3. Bychkov V.G., Lazarev S.D., Khadieva E.D., et al. Morfologicheskie izmeneniya biliarnoj sistemy pri superinvazionnom opistorhoze [Morphological changes in the biliary system in superinvasive opisthorchiasis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* [Clinical and experimental morphology], 2018, no. 1 (28), pp. 19–24. (In Russ.; abstr. in Engl.)

4. Bychkov V.G., Pan'kov I.V., Chernov I.A., et al. Vnezapnaya serdechnaya smert' pri gipereozinofil'nom syndrome na fone superinvazionnogo opistorhoza [Sudden cardiac death

in hypereosinophilic syndrome against the background of superinvasive opisthorchiasis]. *Sudebnaya medicina* [Forensic medicine], 2019, vol. 5, no. S1, pp. 97–98. (In Russ.; abstr. in Engl.)

5. Drozdov V.A., Doronin A.V., Ivanova V.A., Grebennikova I.V. Porazhenie miokarda u bol'nyh opistorhozom [Myocardial damage in patients with opisthorchiasis]. *Sovremennoe sostoyanie problemy opistorhoza* [The current state of the problem of opisthorchiasis], 1981, pp. 76–80. (In Russ.; abstr. in Engl.)

6. Lazarev S.D., Bychkov V.G., Panteleev S.M., et al. Strukturno-funkcional'nye preobrazovaniya zhelchnogo puzyrya pri superinvazionnom opistorhoze posle chastichnoj gepatektomii na fone gel'mintoza [Structural and functional transformations of the gallbladder in superinvasive opisthorchiasis after partial hepatectomy against the background of helminthiasis]. *Universitetskaya medicina Urala* [University medicine of the Ural], 2020, vol. 6, no. 2 (21), pp. 39–41. (In Russ.; abstr. in Engl.)

7. Pakharukova M.Yu. Strukturno-funkcional'naya organizaciya sistemy metabolizma ksenobiotikov u vzbuditelya opistorhoza *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884): avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Structural and functional organization of the xenobiotic metabolism system in the opisthorchiasis causative agent *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884): dissertation abstract of the Doctor of Medical Science]. Novosibirsk, 2016. 42 p. (In Russ.; abstr. in Engl.)

8. Pakharukova M.Yu., Kovner A.V., Trigolubov A.N., et al. Mekhanizmy patogeneza trematodozov: prisutstvie sekretornykh belkov koshach'ej dnuustki *Opisthorchis felineus* v tkanyah zhelchnogo puzyrya u bol'nyh hronicheskim opistorhozom [Mechanisms of pathogenesis of trematodes: the presence of secretory proteins of the cat liver fluke *Opisthorchis felineus* in the tissues of the gallbladder in patients with chronic opisthorchiasis]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii* [Vavilov journal of genetics and selection], 2016, no. 21 (3), pp. 312–316. (In Russ.; abstr. in Engl.)

9. Bychkov V.G., Zolotukhin V.M., et al. Hypereosinophilic syndrome, cardiomyopathies, and sudden cardiac death in superinvasive opisthorchiasis // Cardiology research and practice, 2019. URL: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2019/4836948/> (date of viewing: 24.11.2020).

#### Контактная информация

**Урузбаев Ринат Маратович** – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Тюменского государственного медицинского университета, врач-патологоанатом отделения онкоморфологии и ВТМИ патологоанатомического бюро «МКМЦ «Медицинский город», e-mail: uruzbaevrm@mail.ru