

На правах рукописи

Онищенко Сергей Вальдемарович

**ОПИСТОРХОЗНЫЙ ПАПИЛЛИТ БОЛЬШОГО СОСОЧКА
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ,
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.17 - хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва - 2019

Диссертационная работа выполнена в бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Дарвин Владимир Васильевич

Официальные оппоненты:

Цвиркун Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», главный научный сотрудник

Коханенко Николай Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова, заведующий кафедрой

Нечипай Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, кафедра эндоскопии заведующий кафедрой

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» (ФГБУ НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского) Минздрава РФ г. Москва

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.03 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 208.040.03
доктор медицинских наук, профессор

Шулутко Александр Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования обусловлена распространенностью описторхоза, частотой поражения на его фоне большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) с формированием в итоге его стриктуры и неудовлетворительными результатами лечения. Папиллит БСДК описторхозной этиологии протекает по типу хронического продуктивного воспалительного процесса, последовательно проходящего три стадии развития: аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую, при которых изменения в сосочке характеризуются атрофией эпителиального, мышечного слоёв и замещением их соединительной тканью, что приводит к утолщению стенок, прогрессирующему уменьшению просвета и рубцовой стриктуре БСДК (стенозирующему папиллиту), развитию жёлчной гипертензии, холангиту и прочим осложнениям (Р.В. Зиганьшин и др., 1984, 2003; Н.А. Зубов и др., 1973, 1983).

Распространён описторхоз широко, но неравномерно. В Волго-Камском бассейне (Пермская область, Татарстан) поражённость населения составляет 60% (Горчакова Н.Г. и др., 2004), в бассейне Днепра – 60–82% (Д.Д. Яблоков, 1979; Н.Д. Чемич и др., 2011), а в очагах Обь-Иртышского бассейна (Томская область, север Тюменской области, Ханты-Мансийский национальный округ) эта цифра достигает 76–100 % среди местного населения (Н.С. Бобырева с соавт., 2013; Zhigileva O.N. et al. 2014; Yurlova N.I. et. al. 2017). Ареалы описторхоза зарегистрированы в странах Европы, Северной Америки, Юго-Восточной Азии, Китае, Японии и др. (P. Hotez et al. 2011; T. Fuerst et al. 2012; E. Pozio et al., 2013; G.N. Chelomina et al., 2014; D.V. Chinh et al. 2017; Yi-C. Wang et al. 2017). Т.Н. Petney с соавт. (2013) отмечает, что в настоящее время описторхозом болеют 45 млн. человек. Две трети мирового ареала возбудителя приходится на территорию России, где очаги зарегистрированы в 26 субъектах.

Частота поражения желчевыводящих путей (ЖВП) при описторхозной инвазии остается высокой и достигает 80–87% (В.К. Абушахманов, 2000; В.Д. Вильгельм и др., 2003). Среди причин, способствующих развитию жёлчной гипертензии при описторхозе Р.В. Зиганьшин (1984) на первое место по значимости ставил описторхозный папиллит. Частота развития стриктур и непроходимости жёлчных путей при описторхозе встречается у 10,6–77,8% инвазированных, изолированный стеноз БСДК – у 8,8%, а закупорка жёлчных путей описторхозным детритом – у 20,8% (Р.В. Зиганьшин и др., 1984; Н.В. Мерзликин и др., 2004; Н.А. Курачева, 2013).

Увеличивается число больных с осложнённым течением описторхоза, за 10 лет – с 12,4% до 37,8%, в хроническую стадию заболевания осложнения хирургического характера наблюдались у 75–89,5% инвазированных (Н.А. Бражникова и др., 2004). Послеоперационная летальность при абсцессах печени составляет 12,5–15,5%, при изолированных стриктурах БСДК – 6,2–6,8%, а при многоуровневых стриктурах жёлчных протоков достигает 14,0% (Н.В. Мерзликин и др., 2008).

Степень разработанности темы исследования. Изучение патологических изменений, вызываемых описторхами в теле человека, ведётся с момента открытия в 1891 г. К. Н. Виноградовым возбудителя данной патологии – кошачьей двуустки (*Opisthorchis felineus*) (К. Н. Виноградов, 1881). Паразиты в процессе миграции по билиарному тракту повреждают клетки эпителия протоков, вызывая образование диффузных эрозий, которые стимулируют бурную ответную регенеративно-гиперпластическую реакцию эпителия, приводящую в итоге к избыточному образованию соединительной ткани (Н. А. Зубов, 1973). Замещение последней тканевых структур стенок протоков приводит: а) к сужению просвета билиарного тракта и, в результате, формированию жёлчной гипертензии и б) к потере эластичности стенок протоков в местах рубцевания и, как следствие, на фоне той же гипертензии, к их деформации (холангиозктазии); к прогрессированию гипертензии приводит также сопутствующая закупорка протоков описторхозным детритом. Следующим немаловажным звеном патогенеза описторхозного поражения является вторичное инфицирование жёлчи на фоне ее застоя (Л. И. Сокова, 1959; Р. М. Ахрем-Ахремович, 1963; Р. В. Зиганьшин, 1963; В. С. Любина, 1972; Б. И. Альперович и др., 1990; Varela et al., 1956; Agiounoff, 1966). Но несмотря на понимание патогенеза описторхоза в целом остается неясным механизм влияния на его развитие, в частности, таких факторов как интенсивность и длительность инвазии, какова их роль и значимость в прогрессировании заболевания и каков механизм закупорки канала БСДК мелкими частицами детрита при отсутствии его стеноза?

Морфологические изменения печени, жёлчных протоков, БСДК детально были изучены еще в середине прошлого века (Э.К. Бойко, 1955; М.Э. Винников, 1959; Н.А. Зубов, 1973; А.М. Третьяков, 1973; В.Я. Глумов, 1980; Е.С. Белозёров, 1981; Л.Г. Мальшева, 1986). Авторами доказано, что описторхозной инвазии всегда сопутствует продуктивный холангит, а воспалительный процесс характеризуется стадийностью изменений. Соответственно стадиям описторхозная инвазия приводит к

прогрессирующему сужению просвета билиарного дерева, развитию стриктур БСДК и росту жёлчной гипертензии. Именно от выраженности последней зависит частота и интенсивность развития хирургических осложнений описторхоза, в формировании которой ключевую роль играет анатомическое и физиологическое состояние большого сосочка ДПК (Э.И. Гальперин и др., 1963; Д.Л. Пиковский, 1964; В.В. Виноградов и др., 1966; Б.А. Петров и др., 1971; Д.Д. Яблоков, 1979; Н.А. Зубов, 1983; Р.В. Зиганьшин, 1984; С.А. Шалимов, 1985; В.И. Малярчук и др., 2004; Б.С. Брискин и др., 2004; А.Г. Шулешова, 2008; Б.С. Добряков и др., 2010; Н. Mattig, 1990; W.J. Hogan, 1991; E. Corazziari, 1999; D.N. Prajapati et al., 2003; M. Tanaka, 2010; T. Shah et al., 2016). Тем не менее, до сих пор остаются не изученными зависимость состояния просвета БСДК и его пропускной способности от стадий папиллита, а также возможность использования показателя диаметра сосочка в качестве маркера его состояния при описторхозном папиллите.

В процессе изучения были подробно определены различные аспекты и варианты клинического течения описторхозного поражения, выработаны рекомендации по его диагностике [Р.М. Ахрем-Ахремович, 1963; Д.Д. Яблоков, 1979; В.Г. Бычков, 1983; А.И. Пальцев и др., 1994, 1996; М.И. Калюжина, 2000; Н.К. Бычкова и др., 2012; Н.В. Климова и др., 2014; J.S. Park et al., 2002; J.H. Lim et al., 2008; E. Mairiang et al. 2003, 2017; P. Nanpanich et al., 2017]. В настоящее время остается открытым вопрос о возможности на основании объективных критериев прижизненного стадирования патологических изменений при паразитарном поражении БСДК с целью дифференцированного подхода к выработке лечебной тактики.

Приоритетной целью хирургического лечения данной патологии является создание условий для своевременной и адекватной нормализации оттока жёлчи. С учетом ведущей роли БСДК в регулировании транзита жёлчи и частоты его поражения при описторхозной инвазии, именно большой сосочек ДПК при этом является основным объектом вмешательства. В подавляющем числе случаев таким вмешательством является эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), которая в настоящее время при папиллите является операцией выбора [А.А. Добровольский, 2005; К.Г. Глебов, 2010; А.Е. Котовский и др., 2010; Ф.А. Хаджибаев, 2014; I. Такао et al., 2010]. В то же время следует отметить, что зачастую ЭПСТ выполняется без учёта стадии заболевания и состояния стенок БСДК, тогда как в определённый период развития описторхозного папиллита можно обойтись без рассечения стенок

сосочка. До сих пор не изучена роль и место определенных транспапиллярных вмешательств в зависимости от стадии папиллита.

Это свидетельствует о том, что диагностика и лечение заболеваний БСДК и сегодня составляют одну из наиболее актуальных проблем современной медицины, а их результаты требуют дальнейшего улучшения.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных с описторхозным папиллитом путём разработки оптимальной тактики лечения с учётом фильтрационного механизма протекания желчи через БСДК и в зависимости от стадии заболевания.

Задачи исследования:

1. *При патологоанатомическом исследовании:*
 - 1.1. выявить морфологические особенности и частоту развития стадий папиллита при описторхозной инвазии;
 - 1.2. изучить аспекты морфологического строения БСДК, влияющие на его просвет при различных стадиях описторхозного папиллита;
 - 1.3. выявить и проанализировать наиболее значимые факторы, определяющие интенсивность развития морфоструктурных изменений в БСДК при описторхозном папиллите;
 - 1.4. методом множественной регрессии определить степень значимости каждого из влияющих факторов на процесс формирования папиллита при описторхозной инвазии;
 - 1.5. определить возможность использования показателя диаметра просвета сосочка в качестве маркера патоморфологических изменений, происходящих в нём при описторхозном поражении.
2. *В эксперименте:*
 - 2.1. проверить возможность создания in vivo экспериментальной модели прогрессирующего сужения БСДК путём развития в нём явлений папиллита в результате описторхозной инвазии;
 - 2.2. выяснить in vivo (на животных) особенности пропускной способности дуоденального сосочка ДПК при наличии макровключений в жёлчи на фоне описторхозного папиллита;
 - 2.3. in vitro смоделировать и изучить дебито-манометрические свойства искусственной модели БСДК;

- 2.4. с помощью математических методов описать принцип работы БСДК;
 - 2.5. изучить механизм развития закупорки сосочка ДПК при наличии в жёлчи инородных включений менее 3 мм в диаметре.
3. *В клинике:*
- 3.1. изучить возможность прижизненной диагностики и стадирования описторхозного папиллита;
 - 3.2. оптимизировать лечебную тактику при описторхозном папиллите в зависимости от стадии заболевания и эффективности применяемых методик;
 - 3.3. разработать показания и технику органосохраняющих вмешательств на БСДК при описторхозном папиллите.

Научная новизна диссертационного исследования. На основании сопоставления данных, полученных в результате экспериментальных исследований в условиях *in vivo* и *in vitro* впервые (1) было показано наличие в терминальном отделе БСДК щеле-порового комплекса, образованного складками слизистой оболочки сосочка, (2) доказан фильтрационный механизм прохождения жёлчи через БСДК, описываемый гидродинамическим законом Дарси и (3) объяснён механизм обтурации БСДК мелкими инородными включениями при отсутствии его стеноза.

Морфологические исследования позволили впервые (4) определить степень влияния таких факторов как длительность и интенсивность паразитарной инвазии на развитие описторхозного папиллита и (5) обосновать возможность использования показателя диаметра БСДК в качестве маркера для определения стадийности описторхозного папиллита.

Полученные данные сделали возможным впервые в клинических условиях (6) выполнить прижизненное определение стадии описторхозного папиллита, что позволило (7) осуществить дифференцированный подход к выбору лечебной тактики при описторхозном папиллите в зависимости от стадии заболевания и (8) разработать технологию органосохраняющих вмешательств на БСДК при его описторхозном поражении.

Практическая значимость работы. В условиях *in vivo* на половозрелых кроликах, инвазированных метацеркариями *opisthorchis felinus*, апробирована экспериментальная модель прогрессирующего стеноза сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК), в результате чего подтверждена её пригодность для использования в экспериментах в качестве указанной модели.

Определена взаимосвязь факторов длительности и интенсивности паразитарной инвазии, а также сила воздействия каждого из них на формирование патологических изменений в тканях сосочка при его описторхозном поражении.

Дебито-манометрические опытные данные, математические расчёты с использованием гидродинамической формулы Дарси, а также данные морфологических исследований подтверждают существование в канале БСДК порошкового комплекса, образованного складками слизистой оболочки. Его изменяемая просветность при неполном смыкании обеспечивает фильтрационный механизм транзита жёлчи в ДПК, а при полном – осуществляет клапанную функцию по предупреждению развития дуоденобилиарного рефлюкса.

Наличие щеле-порового комплекса в просвете БСДК объясняет также возможность развития закупорки канала сосочка мелкими инородными телами даже при отсутствии стеноза его просвета.

Доказано существование фильтрационного механизма тока жёлчи по дуоденальному сосочку, подчиняющегося закону Дарси и описываемого одноимённым квадратичным уравнением, позволяющим рассчитать реальные размеры пропускного канала БСДК и его дебито-манометрические характеристики.

Определена чёткая корреляция между величиной просвета БСДК и стадиями папиллита, которая позволяет использовать показатель диаметра канала сосочка для прижизненного определения стадии заболевания у больных описторхозом в клинических условиях.

Сравнительный анализ методов диагностики описторхозного папиллита показал явные преимущества эндоскопического УЗИ (эУЗИ), обладающего уникальными возможностями комплексного обследования БСДК, в диагностике изучаемой патологии, в связи с чем метод можно рекомендовать в качестве основного для диагностики папиллита и определения стадии процесса на основании размеров просвета сосочка.

В процессе работы определены чёткие рекомендации по использованию транспапиллярных эндоскопических вмешательств при описторхозном поражении БСДК. Дифференцированный подход к выбору метода коррекции жёлчной гипертензии в зависимости от стадии папиллита позволил улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией.

Основным методом лечения холангита, вызванным описторхозным поражением

БСДК, является хирургический, при этом показано преимущество двухэтапной тактики выполнения оперативных вмешательств с использованием малоинвазивных технологий на первом из них.

Разработана и апробирована органосохраняющая технология выполнения эндоскопической баллонной дилатации (ЭБД) БСДК, заключающаяся в создании временной дилатации просвета сосочка. Обеспечение анатомической целостности БСДК позволяет сохранить его уникальный морфофункциональный комплекс для физиологической регуляции транзита жёлчи после купирования воспалительных явлений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие описторхозного папиллита, наблюдаемого у 74,4% инвазированных, характеризующегося трёхфазным течением, прогрессирующим стенозированием БСДК и приводящего в итоге к функциональной несостоятельности этого анатомического образования, тесно зависит от факторов длительности и интенсивности паразитарной инвазии.

2. В канале БСДК существует щеле-поровый комплекс, образованный складками слизистой оболочки, обеспечивающий фильтрационный механизм транзита жёлчи в ДПК.

3. Фильтрационный механизм тока жёлчи подчиняется гидродинамическому закону Дарси и описывается одноимённым квадратичным уравнением.

4. Между стадиями описторхозного папиллита и показателями диаметра канала БСДК существует очень высокая корреляционная связь.

5. Результаты лечения описторхозного папиллита достоверно зависят от дифференцированного выбора лечебной тактики в зависимости от стадии воспаления БСДК.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Степень достоверности результатов исследования определяется достаточным количеством наблюдений, использованием современных, адекватных поставленной цели и задачам, методов исследования. Результаты обработаны с применением методов параметрического и непараметрического статистического анализа. Различия, при уровне значимости α , составлявшей 5%, признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Сформулированные выводы и практические рекомендации подкреплены убедительными данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках, закономерно вытекают из полученных результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Тема диссертации утверждена на заседании Научного проблемного совета № 2 по клиническим научным специальностям хирургического профиля БУ ВО ХМАО - Югры «СурГУ» 08.11.2013 г. (протокол №4). Проведение диссертационного исследования одобрено решением этического комитета медицинского института Сургутского государственного университета (приказ №12 от 18 мая 2018 г). Апробация диссертации проводилась на заседании кафедры госпитальной хирургии медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «СурГУ», протокол №13 от 05.06.2018 г.

Результаты и основные положения проведённого исследования докладывались и обсуждались на совместном заседании кафедры госпитальной хирургии и научно-технического совета медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутского государственного университета». Так же данные по теме исследования доложены на XI Международной Конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ 15-17 сентября 2004 г в г. Омск, конференциях городского, окружного и всероссийского уровня. Тезисы работы изложены в материалах: Всероссийской научной конференции "Северный регион: наука и социокультурная динамика" в 2002 г, Сургут, Российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека" в 2002 г, Тюмень, Международной научной конференции "Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на севере" в 2002, 2004 и 2007 гг, Сургут, Юбилейной научной конференции "10-летие Сургутского государственного университета" в 2003 г, Сургут, III окружной конференции хирургов "Актуальные проблемы неотложной хирургии" в 2006 г, Ханты-Мансийск, XVI Международном Конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии" в 2009 г, Екатеринбург, Юбилейной научно-практической конференции "Фундаментальные и клинические аспекты охраны здоровья человека на Севере" (15-летие Сургутского государственного университета") в 2010 г, Сургут, II Всероссийской научно-практической конференции "Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере" 21.10. 2017 г, Сургут, XXV Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ в 2018 г, Алматы (Казахстан).

Личный вклад автора. Автором самостоятельно разработан дизайн научной работы, сформулированы цель и задачи исследования. Автором лично проведён аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой

проблеме, проведён анализ архивного материала, спланированы и с большой долей участия выполнены проспективные морфологические, экспериментальные (в условиях *in vivo* и *in vitro*) и клинические исследования. Автор в качестве оператора принимал участие в значительном количестве открытых, эндовидеоскопических и пункционных методах диагностики и лечения, самостоятельно выполнены все оперативные вмешательства на экспериментальных животных.

Сбор, анализ, интерпретация, изложение полученных данных, их математико-статистическая обработка, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Около трети опубликованных работ по диссертационному исследованию написаны автором лично без соавторства.

Реализация результатов исследования. Результаты исследования используются в процессе преподавания на кафедре госпитальной хирургии медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «СурГУ» на практических занятиях и чтении лекций студентам и на курсах постдипломного образования.

Отдельные результаты исследования внедрены в практику хирургических и эндоскопических отделений стационаров г. Сургута, являющихся клинической базой медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «СурГУ» – БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая больница», Сургутской больницы ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, а также в лечебно-диагностических подразделениях БУ ХМАО-Югры «Федоровская городская больница» в г. Федоровский и БУ ХМАО-Югры «Лянторская городская больница» в г. Лянтор Сургутского района.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – хирургия («Медицинские науки»), исследование посвящено изучению проблем, связанных с патологией жёлчевыводящих путей и большого сосочка ДПК, вызванных паразитарной инвазией, разработке методов её диагностики, лечения и профилактики.

Работа соответствует пунктам 1, 2 и 4 области исследований: «изучение причин, механизмов развития и распространённости хирургических заболеваний», «разработка и совершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и «экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 420 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 455 источника – 269 на русском и 186 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 93 рисунками и 50 таблицами, приведены 32 математические формулы.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 35 научных работах, включенных в РИНЦ, в том числе, в 15 статьях, опубликованных в журналах, включённых в перечень ВАК Минобрнауки РФ и 3 в Web of Science и Scopus.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Патоморфологическая часть исследования

Материал и методы. Морфология большого сосочка ДПК при описторхозном папиллите изучались на трупном материале патологоанатомического отделения БУ ХМАО-Югры «Сургутская ОКБ». Обнаружение описторхов в желчи на вскрытии в сочетании с информацией о длительности инвазии в прижизненной документации являлось критерием включения данного случая в исследование (98 умерших). Дополнительно по методу К.И. Скрябина производился подсчёт количества описторхов в печёночной жёлчи для определения степени инвазии и забор большого сосочка ДПК для гистологического исследования. Перед фиксацией в формалине производилось измерение диаметра канала БСДК зондовым методом. Контрольную группу составили 30 умерших без патологии гепатобилиарной зоны.

Гистология и морфометрия БСДК изучались на поперечных срезах последнего; парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону на соединительную ткань. В качестве морфологических критериев, позволяющих дифференцировать ту или иную стадию папиллита использовали соотношение эпителиальной и соединительной ткани в стенке сосочка. Для аденоматозной стадии папиллита основным признаком являлось преобладание эпителиального слоя до 60 % и более стенки БСДК, для аденофиброза – уменьшение толщины эпителиального слоя и увеличение соединительной ткани до равного соотношения; для стадии склероза – атрофия эпителиального слоя и преобладание соединительной ткани (Н. А. Зубов, 1973).

В таблице 1 представлены возрастно-половые данные умерших лиц.

Таблица 1

Распределение умерших по полу и возрасту

Возраст (л) Пол	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Всего
Основная группа								
М	2	7	17	19	18	2	2	67
Ж	-	3	7	8	8	4	1	31
Всего	2	10	24	27	26	6	3	98
Контрольная группа								
М	-	1	6	6	5	2	1	21
Ж	1	1	1	2	2	1	1	9
Всего	1	2	7	8	7	3	2	30

Наиболее часто описторхоз был выявлен у лиц от 40 до 69 лет (средний возраст – $54,5 \pm 12,4$ лет), при этом преобладание мужчин отмечалось в 2,2 раза; у мужчин средний возраст инвазированных составил $53,5 \pm 12,0$, у женщин – $56,6 \pm 13,1$ лет. В контрольной группе средний возраст составил $55,3 \pm 13,7$ лет, соотношение М:Ж – 2,3:1; у мужчин средний возраст был $56,0 \pm 12,3$, у женщин – $53,8 \pm 17,4$ лет (однородность групп по возрастно-половым признакам подтверждена статистической недостоверностью различий: $p = 0,866$ – по полу, $p = 0,392$ – по возрасту).

Для дальнейшего анализа все умершие основной группы были поделены на 5 подгрупп с пятилетним интервалом длительности паразитарного носительства и на 3 подгруппы в зависимости от интенсивности инвазии. Для оценки степени влияния факторов интенсивности и длительности инвазии на развитие описторхозного папиллита использовали метод многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Результаты исследования. Гистологическими методами наличие папиллита было выявлено у всех умерших (98–100 %). Для аденоматозной стадии (9,2 %), характерно увеличение всех слоев стенки БСДК, но наиболее выраженные изменения происходят в эпителиальном слое: в результате бурной пролиферации эпителия, его толщина увеличилась в 6 раз и составила 76,8 % от толщины всей стенки сосочка ($p = 0,000$). Аденофибропластическая стадия папиллита (76,5 %) в целом характеризовалась снижением пролиферативной активности эпителия и развитием зрелой соединительной ткани. В результате ширина эпителиального слоя уменьшилась, но он по-прежнему оставался самой широкой структурой стенки БСДК (до 50,3 %, что в 4 раза больше эпителия в группе контроля, $p = 0,000$). В склеротическую стадию папиллита (14,3 %) происходило дальнейшее замещение всех слоёв сосочка грубоволокнистой

соединительной тканью и формирование его стеноза. Удельный вес количества эпителиальной ткани составил 12,7 % стенки сосочка, а соединительной ткани – 76,0 % ($p = 0,000$). Динамика изменений структур БСДК представлены на диаграммах (рис.1 и 2).

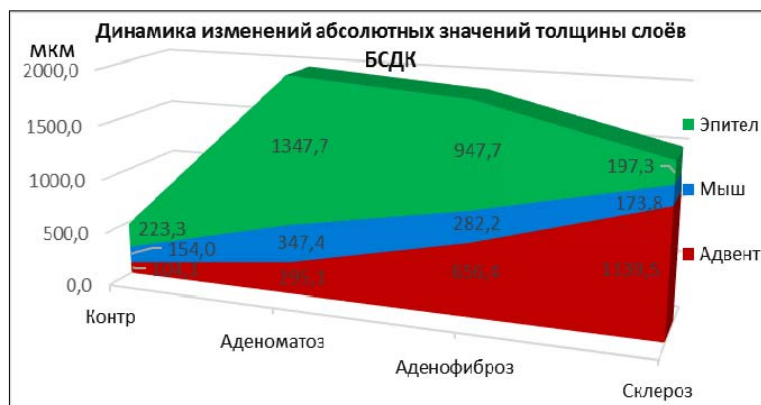


Рисунок 1. Показатели толщины стенки БСДК при описторхозном папиллите.

Таким образом, описторхозный папиллит это хронический процесс, протекающий по типу продуктивного воспаления, при этом характерно, что в различных тканевых структурах дуоденального сосочка одновременно протекают пролиферативные и инволютивные процессы. Общую тенденцию происходящих изменений в тканях БСДК при описторхозном папиллите можно характеризовать как прогрессирующую деградацию морфологических структур стенки сосочка, приводящую в итоге к функциональной несостоятельности этого анатомического образования.

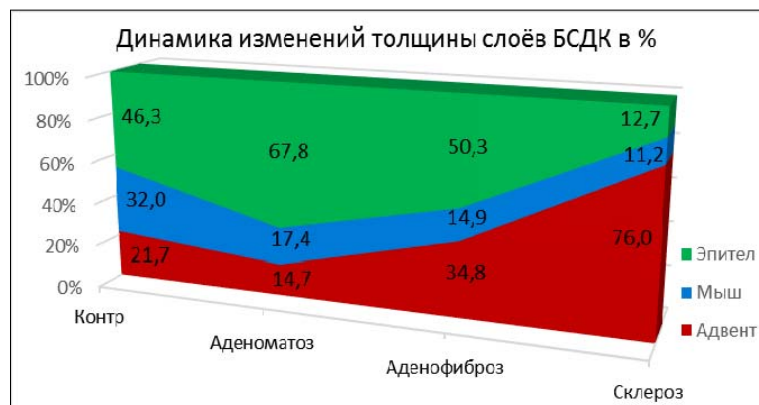


Рисунок 2. Процентное соотношение толщины слоёв БСДК при описторхозном папиллите.

Следует подчеркнуть, что при проведении морфологических исследований мы ни разу не видели зияющего просвета ампулярной части протока БСДК независимо от стадии папиллита. Даже в склеротическую стадию в эпителиальной выстилке имелись складки, менее выраженные, но достаточные для того, чтобы внутри канала сосочка формировались розеткоподобные структуры (видимые на поперечных срезах) со щелевидными пространствами.

Длительность паразитарного носительства в исследуемой группе составляла от 2 до 45 лет, у большинства – 71 (72,5%), длительность инвазии находилась в диапазоне от 6 до 15 лет, менее 6 лет – у 8 (8,2%), более 15 – у 19 (19,4%), средние показатели равнялась $12,5 \pm 7,3$ годам. Интенсивность описторхозной инвазии колебалась от 370 до 16320 особей, в среднем – $4953,1 \pm 3581,0$; низкая степень инвазии выявлена у 10 (10,2%) умерших с количеством паразитов $695,0 \pm 208,0$ штук, средняя – у 47 (48,0%) – $2921,7 \pm 1150,4$, высокая – у 41 (41,8%) – $8320,2 \pm 2926,4$ ($p=0,000$).

Выявлена и проанализирована следующая зависимость: чем длительнее срок инвазии, тем более выражена её интенсивность. Метод ранговой корреляции Спирмена выявил высокую корреляционную зависимость между этими величинами ($r_s = 1,0$), однако статистическими методами достоверность отличий в длительности носительства в подгруппах с низкой, средней и высокой степенями инвазии выявлена не была ($p=0,320$).

Примечательным является существование взаимосвязи между диаметром просвета сосочка и длительностью, и интенсивностью инвазии. Средний размер внутреннего диаметра БСДК в контрольной группе равнялся $3,32 \pm 0,24$ мм, в группе с описторхозом – $2,44 \pm 0,44$ мм, разница составила 0,88 мм ($p=0,000$), в процентном выражении – 26,5%. На фоне описторхоза с каждым 5-летьем его диаметр уменьшался от $0,14 \pm 0,06$ до $0,47 \pm 0,18$ мм (различия были статистически значимыми, $p=0,000$). Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверной максимально тесной обратной связи между значениями диаметра сосочка и длительностью носительства ($r_s = -1,0$, $p=0,000$) и, также, обратно направленной, но умеренной по силе зависимости размера просвета сосочка от интенсивности инвазии ($r_s = -0,5$, $p=0,037$). В последнем случае, несмотря на то, что max диаметр просвета БСДК (3,7 мм) был обнаружен у лиц с наименьшей степенью инвазии, а min (1,6 мм) – с высокой, соответствие средних показателей диаметра интенсивности инвазии была непрямолинейной и статистически незначимой ($p=0,2$).

Проанализирована логически обусловленная зависимость между стадиями папиллита и указанными морфофункциональными критериями. В таблице 2 представлены их средние значения ($\bar{x}$), медиана (Me), а также дисперсия (σ) и стандартное отклонение (s) величин.

Таблица 2

Распределение умерших в зависимости от стадии заболевания и других морфо-функциональных показателей ($\bar{X}$, σ , Me , s)

Категория/стадия		Кол-во (n)	Показатели			
			$\bar{X}$	σ	Me	s
Длительн. нос-ва (г)	I стадия	9	4,0	1,2	4,0	1,5
	II стадия	75	10,9	3,4	10,0	11,7
	III стадия	14	26,4	7,4	25,0	55,3
Интенсивн. инваз. (шт.)	I стадия	9	1074,4	939,9	720,0	883377,8
	II стадия	75	4297,7	2349,6	4100,0	5520728,6
	III стадия	14	10957,1	3464,4	10875,0	12002375,8
Вн. диаметр БСДК (мм)	I стадия	9	3,17	0,32	3,30	0,10
	II стадия	75	2,46	0,32	2,50	0,11
	III стадия	14	1,85	0,18	1,90	0,03

На фоне прогрессирования папиллита длительность и интенсивность инвазии синхронно возрастали ($p = 0,010$ и $p = 0,000$ соответственно), а просвет сосочка прогрессивно уменьшался ($p = 0,000$) (рис. 3). Корреляция интенсивности (стадий) папиллита, выраженную в толщине эпителиальной выстилки канала сосочка с длительностью носительства характеризовалась как обратная и весьма высокая ($r_s = -1,0, p = 0,000$), с интенсивностью паразитоносительства, также как обратная и весьма высокая ($r_s = -1,0, p = 0,001$), с величиной просвета БСДК – прямая и столь же высокая ($r_s = 1,0, p = 0,000$).



Рисунок 3. Изменения показателей в зависимости от стадии папиллита.

У 90 % обследованных формирование аденоматозной стадии папиллита происходило в первые 5 лет носительства паразитов, в следующие 10 лет у 93 % обследованных развивалась аденофиброзная стадия папиллита и в 100 % случаев склеротическая стадия формировалась при длительности заболевания свыше 15 лет. При этом, независимо от интенсивности инвазии, средние значения длительности носительства, необходимые для формирования той или иной стадии папиллита ($4,0 \pm 1,2$ года, $10,9 \pm 3,4$ и $26,4 \pm 7,4$ лет соответственно), имели статистически значимую разницу ($p = 0,01$).

Подобной четкой зависимости развития папиллита от интенсивности инвазии отмечено не было. Несмотря на существование характерного для каждой стадии папиллита определенного количества паразитов в ЖВП ($1074,4 \pm 939,9$, $4297,7 \pm 2349,6$ и $10957,1 \pm 3464,4$ особей соответственно стадиям, $p = 0,000$), при I стадии

превалирование низкого уровня инвазии было выявлено всего у 67 %, при II – средняя интенсивность – в 57 %, при III – высокий уровень инвазии – у 93 % умерших. Вопреки ожиданию, при увеличении числа паразитов в печени, прямолинейная зависимость с прогрессированием папиллита прослеживалась не всегда и была статистически незначимой: для I ст. – $p = 0,645$, II – $p = 0,665$, III – $p = 0,183$.

В результате многофакторного корреляционно-регрессионного анализа установлено, что сила влияния фактора длительности инвазии ($b_1 = 0,79$, $p = 0,000$) в 3,8 раза больше влияния интенсивности инвазии ($b_2 = 0,21$, $p = 0,000$) на процессы, происходящие в БСДК, а толщина эпителия стенки БСДК в большей мере (почти в 2 раза) определяется длительностью ($r'_1 = -0,87$) нежели интенсивностью ($r'_2 = -0,42$) инвазии. Коэффициенты линейной множественной корреляции ($R = 0,93$, $p = 0,000$) и множественной детерминации ($D = 0,87$, $p = 0,000$), определяющий тесноту связи результативного признака с факторными, показывают, что 87 % всех возможных вариаций значений толщины эпителиального слоя сосочка обусловлены влиянием факторов времени и интенсивности инвазии; аналогичный показатель для всей стенки БСДК составляет 78 %.

Закономерным исходом описторхозного папиллита является прогрессирующая пролиферация соединительнотканых структур в стенке БСДК, приводящая к развитию стеноза. Следовательно, чем более выражены процессы фиброза и склероза, тем меньше просвет сосочка. Поэтому степень сужения канала БСДК можно считать своего рода интегральным критерием происходящих патологических изменений при развитии папиллита. Биологически обусловленная связь в математическом выражении определяется как максимально высокая ($r_s = 1,0$), а достоверность ее подтверждается уникальными значениями 95 % доверительных интервалов соответственно каждой стадии папиллита (в мм): $2,92 < X_{Icm} < 3,42$ ($p = 0,000$), $2,39 < X_{IIcm} < 2,53$ ($p = 0,000$), $1,75 < X_{IIIcm} < 1,95$ ($p = 0,000$). Это дает право утверждать, что понятия «стадия» и «диаметр просвета БСДК» при описторхозном папиллите, при необходимости, могут быть взаимозаменяемы.

В итоге проведенного сравнительного анализа факторов длительности и интенсивности инвазии, можно заключить, что временной фактор является более влиятельным и точным в качестве определяющего и прогнозирующего критерия при описторхозном папиллите. Однако, в качестве маркера, происходящих при этом изменений в сосочке, целесообразнее использовать показатель диаметра просвета БСДК, так как именно он, являясь результирующим, а не влияющим фактором, с позиции биологии является более обоснованным.

Экспериментальная часть

Материал и методы исследования. *In vivo.* Для формирования биологической модели стеноза БСДК использовали животных, зараженных описторхозом. Исследования проводилась на половозрелых кроликах обоего пола среднешерстной породы, средний возраст животных составил $11,3 \pm 1,76$ месяцев, средний вес – $3,5 \pm 0,38$ кг. Заражение животных производилось путём введения 100–150 метацеркариев *O. felineus* в желудок кролика через желудочный зонд. Изменения в дуоденальном сосочке изучались на группах животных по 5 особей в остром опыте в различные сроки наблюдения – через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 месяцев после инвазии (всего 30 кроликов, разделенных на 6 групп); контрольную группу составили 5 интактных животных. В процессе работы с животными руководствовались требованиями правил гуманного обращения с ними, закрепленными в соответствующих актах.

Оценивались клинико-лабораторные проявления прогрессирующего описторхоза; интраоперационно, после выполнения холецистэктомии, выполняли холангиомано- и дебитометрию. Определяли давление исходное, открытия сфинктера дуоденального сосочка и остаточное (Шалимов С.А., 1985), дебитометрию (с использованием изотонического раствора и взвеси описторхов в нем (50 паразитов на 10 мл) проводили в течение 1 мин. под давлением в 2,45 кПа. Затем, после измерения диаметра просвета дуоденального сосочка (зондовым методом), последний иссекался для гистологического исследования по вышеописанной методике. По окончании опыта производилась медикаментозная эвтаназия животного. Пузырную желчь подвергали макро-, микроскопической оценке (отсутствие паразитов в желчи являлось критерием исключения из эксперимента) и бактериологическому исследованию.

In vitro. Использование искусственной модели БСДК обусловлено необходимостью создания критически малых размеров внутреннего диаметра канала (d), которые в условиях *in vivo* получить не удалось, для чего на конце трубки из лабораторного стекла формировали конусовидные сужения d в 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0 и 0,5 мм; условия дебитоманометрии были прежними. Для изучения механизма закупорки пропускного канала БСДК при описторхозе мелкими механическими включениями (описторхами, размер которых намного меньше d самого канала), необходимо, чтобы размер выходного отверстия трубки был соизмерим с площадью поперечного сечения одного паразита ($\approx 0,2 \text{ мм}^2$), что соответствует d в 0,5 мм.

В зависимости от того, каким образом желчь поступает в ДПК через сосочек, путём протекания через зияющее отверстие (один вариант) или методом просачивания через щелевидные пространства слизистой (второй вариант), формулы, описывающие эти процессы, будут различными, в первом случае это формулы Бернулли или Пуазейля, во втором – Дарси (Л.Д. Ландау и др., 2001). Математическая модель позволяет на основании сравнения данных, полученных опытным путём с расчётными, сделать вывод о механизме протекания желчи через БСДК. В случае подчинения тока желчи закону Дарси можно будет принять, что на уровне БСДК имеется участок, где складки слизистой оболочки формируют поро-щелевой комплекс, обеспечивающий фильтрационное поступление желчи в ДПК. В данном комплексе, характеризующимся определенными пористостью, просветностью и пр. свойствами, суммарная площадь щелей (S) канала будет определяться формулой: $S = rln$, где r – ширина, l – длина, N – количество щелей (Б.В. Алексеев и др., 1985).

Результаты исследования. Для подтверждения и оценки прогрессирования описторхозного поражения ЖВП у лабораторных животных на протяжении эксперимента производилась оценка ряда признаков. Характерна температурная реакция: помимо статистически значимого повышения кривой к концу эксперимента ($41,36 \pm 0,52^\circ\text{C}$, $p = 0,000$), гипертермия до $40,0 \pm 0,51^\circ\text{C}$ на первом месяце инвазии была обусловлена процессами сенсibilизации и аллергической реакцией немедленного типа, характерного для описторхоза, подтверждаемого, в том числе, имеющейся в это же время эозинофилией. О развитии неспецифического воспалительного процесса свидетельствует рост лейкоцитоза с $7,8 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$ до $15,8 \pm 1,92 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,000$) и СОЭ с $2,0 \pm 0,61$ до $10,4 \pm 1,43$ мм/ч ($p = 0,833$). Появление и нарастание желтизны склер, а также изменения цвета мочи стали отмечаться у кроликов с 6 месяца инвазии, что косвенно свидетельствовало о развитии желчной гипертензии, начиная с середины эксперимента. Ухудшение функции печени подтверждалось ростом показателей уровня щелочной фосфатазы до $305 \pm 43,2$ мкмоль/л ($p = 0,000$), билирубина общего до $27,02 \pm 4,68$ ($p=0,000$) и прямого до $17,0 \pm 1,48$ мкмоль/л ($p=0,004$).

Данные макро- и микроскопии жёлчи подтверждали наличие воспалительных изменений со стороны жёлчных протоков: хлопья и описторхозный детрит выявлялись со 2–3 месяца заболевания, помутнение желчи – с 6, по сравнению с контролем возросло количество лейкоцитов ($p = 0,000$), плоского эпителия ($p = 0,000$) и эритроцитов ($p = 0,184$); у всех животных основной группы обнаруживались мариты, а с 6-го месяца и яйца описторхов. Инфицирование желчи на 1-ом и 2-ом месяце эксперимента развилось у 20 % кроликов, на 3-ем – 40 %, на 6-ом – 60 %, на 9-ом и 12-ом – 100 %; с длительностью

описторхозной инвазии увеличивалось количество, и расширялся спектр условно-патогенной и патогенной микрофлоры желчи (наиболее часто высевалась E.coli).

Появление вышеперечисленных изменений во многом обусловлено состоянием дуоденального сосочка. На фоне отека и гиперемии, наблюдаемых со 2–3 месяцев инвазии, наружные размеры сосочка увеличились с $2,5 \pm 0,5 \times 3,2 \pm 0,5$ мм до $4,6 \pm 0,4 \times 4,6 \pm 0,4$ мм, а внутренний диаметр уменьшился с $2,86 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ м до $2,14 \pm 0,15 \times 10^{-3}$ м ($p=0,000$) (рис. 4). Гистологическими исследованиями было подтверждено наличие в сосочке признаков продуктивного воспаления, характерного для описторхозной патологии ЖВП: аденоматозный папиллит был выявлен у 14 (46,7%) животных, аденофибропластический – 13 (43,3%), склеротический – у 3 (10%).

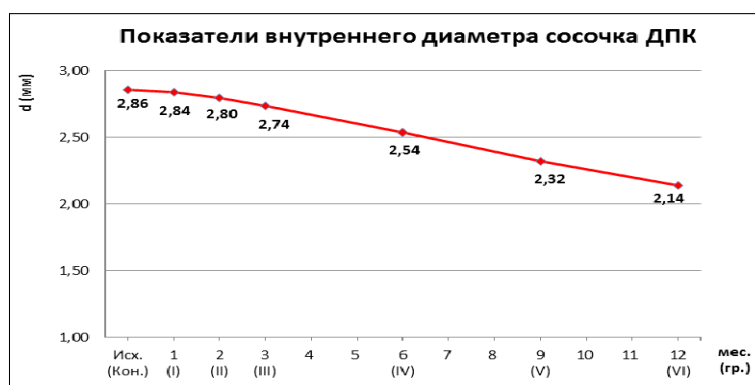


Рисунок 4. Динамика изменений внутреннего диаметра сосочка ДПК на фоне описторхозного папиллита у кроликов

Следствием сужения просвета сосочка явилось развитие желчной гипертензии. Исходное давление в протоках на фоне описторхоза в течение года возросло в 6,4 раза (с $0,07 \pm 0,03$ до $0,45 \pm 0,03$ кПа, $p=0,000$), давление открытия в 4 раза (с $0,64 \pm 0,15$ до $2,59 \pm 0,16$ кПа, $p=0,000$), остаточное – в 6 раз (с $0,40 \pm 0,07$ до $2,38 \pm 0,15$ кПа, $p=0,000$). При этом между диаметром просвета дуоденального сосочка и манометрическими данными была выявлена сильная обратная линейная связь: коэффициент корреляции Пирсона для исходного давления составил $r_p = -0,9325$ ($p=0,002$), для давления открытия $r_p = -0,898$ ($p=0,006$), для остаточного – $r_p = -0,9321$ ($p=0,002$).

Принципиально важными явились изменения дебитометрических показателей (табл.3)

Таблица 3

Данные дебитометрии желчных путей кроликов ($\bar{X} \pm \sigma$, $\chi^2_{(кр*)}$, p)

Месяц (группа)	Дебит физиологического р-ра (м ³ /с; мл/мин; $\chi^2_{(\alpha=0,05), p}$)	Дебит взвеси описторхов (м ³ /с; мл/мин; $\chi^2_{(\alpha=0,05), p}$)
Исх. (контр.)	$0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$ $16,50 \pm 2,35$	$0,24 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ $14,10 \pm 1,56$
1 (I)	$0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$ $16,50 \pm 2,35$	$0,24 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ $14,10 \pm 1,56$
2 (II)	$0,27 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ $16,0 \pm 1,7$ $\chi^2 = 0,016 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $p = 4,771$	$0,23 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ $13,9 \pm 1,98$ $\chi^2 = 0,003 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $p = 5,071$

3 (III)	$0,25 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $14,9 \pm 1,08$ $\chi^2 = 0,172 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960,$ $p = 3,595$	$0,21 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $12,5 \pm 1,22$ $\chi^2 = 0,205 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960, p =$ $3,448$
6 (IV)	$0,22 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ $13,4 \pm 0,89$ $\chi^2 = 0,717 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960,$ $p = 2,104$	$0,19 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ $11,1 \pm 0,42$ $\chi^2 = 0,811 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960, p =$ $1,949$
9 (V)	$0,15 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $9,1 \pm 1,08$ $\chi^2 = 6,018 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960,$ $p = 0,075$	$0,10 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $6,0 \pm 1,2$ $\chi^2 = 10,935 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960, p =$ $0,005$
12 (VI)	$0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ $5,7 \pm 0,64$ $\chi^2 = 20,463 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960,$ $p = 0,000$	$0,06 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $3,8 \pm 0,96$ $\chi^2 = 27,918 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960, p =$ $0,000$

Примечание: * - сравнения с контрольной группой (в мл/мин) производили методом Хи-квадрат (χ^2) с учетом поправки Бонферрони.

Пропускная способность дуоденального сосочка при описторхозном папиллите в течение нескольких месяцев критически не снижалась: в первые 6 месяцев инвазии, на фоне прогрессирующего, статистически значимого, уменьшения d сосочка статистически значимого снижения дебита протекающих сред не происходило, что можно объяснить существованием компенсаторных возможностей ЖВП. Статистически достоверное снижение дебита физиологического раствора произошло к 9, а для взвеси – к 6 месяцу ($p = 0,000$ и $p = 0,000$ соответственно). Интересным явился тот факт, что разница дебитов на начало и конец эксперимента для физиологического раствора и взвеси описторхов была, практически, одинакова: 11,8 мл/мин ($0,2 \times 10^{-6} \text{ м}^3/\text{с}$) и 11,9 мл/мин ($0,2 \times 10^{-6} \text{ м}^3/\text{с}$) ($p = 0,9995$); не отличался друг от друга и темп этих изменений ($p = 0,767$). Это свидетельствует об отсутствии зависимости дебита жидкости содержащей макровключения от d просвета, если размер этих включений меньше размера просвета. Корреляционная зависимость между d просвета сосочка и его пропускной способностью была максимально высокой и прямой – $r_s = 1,0, p < 0,005$ (для обеих сред). Следствием такой зависимости явилось снижение дебита взвеси к концу эксперимента до $2,2 \pm 0,27$ мл/мин, и поэтому при прогрессировании сужения просвета сосочка вероятность наступления его закупорки весьма высока.

Таблица 4

Данные дебитометрии in vitro (физиологический раствор vs взвесь)

Диаметр отверстия, $\bar{X} \pm \sigma$ (м; мм; q', t, p)	Дебит, $\bar{X} \pm \sigma$ (м ³ /с; мл/мин; χ^2, P)		Статистика различий (χ^2, p)
	физиологич. раствор	взвесь описторхов	
$0,0030 \pm 0,00006$ $3,03 \pm 0,06$	$4,9 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$ $293,8 \pm 13,6$	$4,6 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$ $273,0 \pm 7,3$	$\chi^2 = 1,585 < \chi^2_{(0,05)} =$ $3,841, p = 0,208$
$0,0025 \pm 0,00006$ $2,47 \pm 0,06$ $q' = 10,411 > q'_{(0,05)} = 2,90,$ $p = 0,000$ $t^{**} = 12,021 > t_{(0,05)} = 3,75,$	$3,3 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$ $199,8 \pm 6,7$ $\chi^2 = 44,224 > \chi^2_{(0,01)} = 6,635,$ $p = 0,000$ $\chi^2 = 44,224 > \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$	$2,7 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$ $159,8 \pm 7,0$ $\chi^2 = 80,189 > \chi^2_{(0,01)} = 6,635,$ $p = 0,000$ $\chi^2 = 80,189 > \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$	$\chi^2 = 10,013 > \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$ $p = 0,002$

$p=0,000$	$p=0,000$	$p=0,000$	
$0,0020 \pm 0,00006$ $2,03 \pm 0,06$ $q'=18,372 > q'_{(0,05)}=2,90,$ $p=0,000$ $t=9,192 > t_{(0,05)}=3,75,$ $p=0,000$	$2,1 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$ $125,7 \pm 4,0$ $\chi^2=224,802 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=43,682 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$1,4 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$ $84,5 \pm 3,8$ $\chi^2=420,500 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=67,102 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$\chi^2=20,088 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$
$0,0015 \pm 0,00010$ $1,50 \pm 0,10$ $q'=28,170 > q'_{(0,05)}=2,90,$ $p=0,000$ $t=8,000 > t_{(0,05)}=3,75,$ $p=0,002$	$1,2 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$ $70,5 \pm 3,2$ $\chi^2=707,275 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=43,220 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$0,7 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$ $39,5 \pm 2,6$ $\chi^2=1380,310 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=51,266 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$\chi^2=24,329 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$
$0,0010 \pm 0,00006$ $1,03 \pm 0,06$ $q'=36,743 > q'_{(0,05)}=2,90,$ $p=0,000$ $t=7,000 > t_{(0,05)}=3,75,$ $p=0,004$	$0,5 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ $29,3 \pm 2,1$ $\chi^2=2387,722 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=57,933 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$0,2 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $11,6 \pm 1,2$ $\chi^2=5890,514 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=67,104 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$\chi^2=27,008 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$
$0,0005 \pm 0,00006$ $0,53 \pm 0,06$ $q'=45,929 > q'_{(0,05)}=2,90,$ $p=0,000$ $t=10,607 > t_{(0,05)}=3,75,$ $p=0,000$	$0,1 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $7,4 \pm 1,4$ $\chi^2=11084,454 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=64,812 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$0,02 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ $1,1 \pm 0,7$ $\chi^2=67208,736 > \chi^2_{(0,01)}=6,635,$ $p=0,000$ $\chi^2=100,227 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$	$\chi^2=36,082 > \chi^2_{(0,05)}=3,841,$ $p=0,000$

Примечание: апостериорные сравнения проводили с использованием критерия Стьюдента (t) или, с учетом множественности сравнений, критерия Даннета (q'); * - первая строка апостериорных сравнений в ячейках – результат сравнения с контрольным значением (в мл/мин); ** - вторая строка апостериорных сравнений – результаты сравнения с данными выплележающей ячейки (в мл/мин); с учетом множественности сравнений, использовался критерий Даннета (q').

Аналогичная ситуация была выявлена при анализе связи дебитометрических показателей и величин просвета дуоденального сосочка в зависимости от стадии папиллита. У животных с I стадией сужение просвета сосочка вызвало повышение внутрипротокового давления в 2,7 раза ($p = 0,001$) и, в то же время, не привело к статистически значимому снижению дебита протекающей жидкости ($p = 2,213$), в отличие от II ($p = 0,004$) и III ($p = 0,000$) стадий. Данный факт говорит о физиологических возможностях компенсации тех морфологических изменений, которые происходят в сосочке в начальную (аденоматозную) стадию папиллита и, следовательно, даёт право считать первую стадию описторхозного папиллита компенсаторной.

В таблице 4 приведены результаты дебитометрических измерений искусственной модели БСДК. В условиях *in vitro*, на фоне такой же очень высокой корреляционной связи между диаметром трубки и ее пропускной способностью ($r_s = 1,0, p < 0,01$ для обеих сред), было выявлено статистически значимое снижение дебитов физиологического раствора и взвеси описторхов в нём при уменьшении просвета трубки ($p = 0,000$ в обоих случаях).

Статистически значимые различия в абсолютных значениях дебитов физиологического раствора и взвеси подтвердили отсутствие влияния размера d трубки на ее пропускную способность, до тех пор, пока размер макровключений во взвеси (с площадью поперечного сечения паразита $\approx 0,2 \text{ мм}^2$) не становился

соизмерим с d просвета трубки. Так, при d трубки в 0,5 мм ($S = 0,2 \text{ мм}^2$) проходимость для физиологического раствора сохранялась, а при прохождении взвеси, содержащей макровключения наступал ее блок. Очевидно, что блок канала возможен лишь при соизмеримости размера включений с размером сечения канала.

При сравнении дебитометрических данных *in vivo* и *in vitro* каналов с одинаковыми площадями сечения, вопреки ожидаемым схожим результатам, полученные данные сильно отличались друг от друга и для физиологического раствора ($p=0,000$), и для взвеси ($p=0,000$). Значительно меньшие величины дебита в условиях *in vivo* говорят о том, что истинная площадь поперечного сечения канала сосочка является меньшей, нежели измеренная посредством зонда. Сопоставив среднее значение дебита дуоденального сосочка интактных животных ($16,5 \pm 2,35 \text{ мл/мин}$) со значениями дебитов трубок, мы определили, что соответствующий расход жидкости мог наблюдаться у трубки с d , находящимся в диапазоне между 0,5 и 1,0 мм (и соответствующим диапазоном площадей от 0,2 до 0,79 мм^2). Эти данные, по нашему мнению, и соответствуют истинным параметрам просвета сосочка здоровых животных (тогда как измеренные зондом параметры были: $d=2,86 \text{ мм}$ и $S=6,43 \text{ мм}^2$, отличия в показателях площади при этом составили от 8 до 32 раз).

Малые значения пропускного сечения дуоденального сосочка (предположительно соответствующие просвету щелевидных пространств складок слизистой) объясняют возможный механизм закупорки канала сосочка описторхозным детритом (с S поперечного сечения содержащихся частиц $\approx 0,2 \text{ мм}^2$). Подобные факты закупорки косвенно подтверждают возможность существования в сосочке щелевидных пространств, с шириной просвета щелей $\approx 0,2\text{--}0,5 \text{ мм}$.

Окончательно этот факт был подтвержден путем сравнения дебитометрических данных, полученных в опытах *in vivo* и *in vitro* с расчётными значениями по формулам, описывающих движение жидкостей по трубам – формулы Бернулли и Пуазейля и пористым пространствам – линейная и квадратичная формулы Дарси. В таблице 5 приведены данные соответствия результатов дебита сосочка животных и рассчитанных по квадратичной формуле Дарси.

Таблица 5

Опытные данные *in vivo* и рассчитанные по квадратичной формуле Дарси ($\bar{X} \pm \sigma$)

Диаметр сосочка, d (м; мм)	Опыт (<i>in vivo</i>), Q ($\text{м}^3/\text{с}$; мл/мин)	Формула Дарси, Q'_2 ($\text{м}^3/\text{с}$; мл/мин)	Статистика различий* (χ^2 , $\chi^2_{(a=0,05)}$, p)
$0,0021 \pm 0,00015$ $2,14 \pm 0,15$	$0,08 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ $4,7 \pm 0,3$	$0,06 \times 10^{-6}$ 3,87	$\chi^2 = 0,178 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $p=0,673$

$0,0023 \pm 0,00022$ $2,32 \pm 0,22$	$0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ $5,7 \pm 0,6$	$0,10 \times 10^{-6}$ $5,93$	$\chi^2 = 0,009 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$ $p = 0,925$
$0,0025 \pm 0,00015$ $2,54 \pm 0,15$	$0,15 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$ $9,1 \pm 1,1$	$0,16 \times 10^{-6}$ $9,50$	$\chi^2 = 0,017 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$ $p = 0,897$
$0,0027 \pm 0,00018$ $2,74 \pm 0,18$	$0,20 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ $13,4 \pm 0,9$	$0,23 \times 10^{-6}$ $14,01$	$\chi^2 = 0,027 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$ $p = 0,871$
$0,0028 \pm 0,00016$ $2,8 \pm 0,16$	$0,25 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ $14,9 \pm 1,1$	$0,26 \times 10^{-6}$ $15,64$	$\chi^2 = 0,035 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$ $p = 0,852$
$0,0028 \pm 0,00013$ $2,84 \pm 0,13$	$0,27 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ $16,0 \pm 1,7$	$0,28 \times 10^{-6}$ $16,81$	$\chi^2 = 0,039 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$ $p = 0,843$
$0,0029 \pm 0,00011$ $2,86 \pm 0,11$	$0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$ $16,5 \pm 2,3$	$0,29 \times 10^{-6}$ $17,43$	$\chi^2 = 0,050 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841,$ $p = 0,824$

* - апостериорные сравнения проводились с данными дебита, выраженными в мл/мин.

Отсутствие статистически значимых различий является подтверждением того факта, что желчь, протекающая по дуоденальному сосочку, подчиняется закону Дарси. Наглядное доказательство этого представлено на рисунке 5, где обе кривые практически совпадают между собой. В свою очередь, подчинение тока жидкости в сосочке закону Дарси полностью подтверждает факт наличия в нем образованного складками слизистой оболочки щеле-порового пространства, а перемещение жидкости по нему позволяет называть просачиванием или фильтрацией.

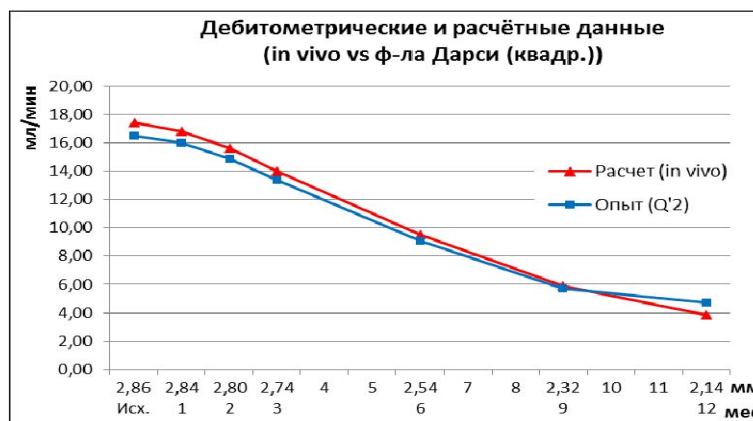


Рисунок 5. График дебитометрии сосочка и расчётных данных по формуле Дарси

Таким образом, используя квадратичную формулу Дарси:

$$Q'_2 = \frac{-\frac{\eta}{k} \pm \sqrt{\left(\frac{\eta}{k}\right)^2 + 4 \frac{\rho}{k'} \cdot \frac{\Delta P}{\Delta l}}}{2 \frac{\rho}{k'}} S \cdot n_{np} ,$$

где Q_2 – объемный расход жидкости ($\text{м}^3/\text{с}$), η – динамическая вязкость жидкости ($\text{кг}/\text{мс}$), ρ – плотность жидкости ($\text{кг}/\text{м}^3$), ΔP – давление на участке среды длиной l (Па), Δl – длина пористого участка (м), S – суммарная площадь всех щелей (м^2), k и k' – коэффициенты проницаемости среды (м^2 , м), n_{np} – коэффициент просветности, подставляя вместо Q данные дебита из опыта на животных, можно определить площадь просвета сосочка. Так, у интактных кроликов он составил $0,32 \text{ мм}^2$, что соответствует, определенному опытным путем, диапазону допустимых значений.

Клиническая часть

Материал и методы. В основу клинической части работы легли данные ретроспективного анализа результатов лечения 384 больных холангитом описторхозной этиологии; критериями включения являлись: 1) наличие папиллита у больных холангитом на фоне описторхоза, 2) наличие описторхоза, подтвержденного копрологически, либо микроскопией жёлчи и 3) указание в медицинской документации длительности описторхозного анамнеза, не включения – данные о наличии другой патологии ЖВП.

В таблицах 6 и 7 представлено распределение больных по полу, возрасту и длительности описторхозного носительства.

Таблица 6

Распределение больных по полу и возрасту, n (%)

Возраст (годы)	Пол		Итого
	Ж	М	
20 – 29	13 (3,4)	12 (3,1)	25 (6,5)
30 – 39	40 (10,4)	33 (8,6)	73 (19,0)
40 – 49	55 (14,3)	40 (10,4)	95 (24,7)
50 – 59	58 (15,1)	51 (13,1)	109 (28,4)
60 и >	51 (13,3)	31 (8,1)	82 (21,4)
Всего	217 (56,5)	167 (43,5)	384 (100)

Таблица 7

Распределение больных по полу и длительности заболевания, n (%)

Длительность (г)	Пол		Итого
	Ж	М	
1 – 5	36 (9,4)	22 (5,7)	58 (15,1)
6 – 10	57 (14,8)	46 (12,0)	103 (26,8)
11 – 15	111 (28,9)	33 (8,6)	144 (37,5)
16 – 20	27 (7,0)	18 (4,7)	45 (11,7)
21 и >	21 (5,5)	13 (3,4)	34 (8,9)
Всего	252 (65,6)	132 (34,4)	384 (100)

Имеется незначительное преобладание женщин – 1,3:1. Возраст пациентов находится в диапазоне от 23 до 77 лет, при этом более половины – в интервале от 40 до 59. Средний возраст составил $48,7 \pm 12,3$ лет, М – $48,1 \pm 12,3$, Ж – $49,1 \pm 12,2$. Основную массу – 64,3%, представляли больные с длительностью заболевания от 6 до 15 лет – 247; инвазию более 15 лет имели 79 (20,6%) больных. В целом длительность паразитарного анамнеза колебалась от 2 до 36 лет, в среднем $11,7 \pm 6,1$ года, М – $11,4 \pm 6,8$, Ж – $11,8 \pm 5,7$ лет.

. Клинико-лабораторные данные оценивали по количественно-бальной системе. Из инструментальных методов диагностики анализировались результаты ультразвукового исследования (УЗИ) печени и ЖВП транскутанными и эндоскопическими датчиками, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографий (МРТ) органов брюшной полости, эндоскопических ретроградных холангиопанкреато- (ЭРХПГ) и чрескожно-чреспеченочных холангиографий (ЧЧХГ), а также результаты эндоскопической гастродуоденоскопии (ЭГДС) и биопсии БСДК. Результаты лечения оценивали по количеству осложнений и уровню

летальности, эффективность метода – по его способности купировать воспалительные явления после однократного применения. У 67 (17,4%) человек улучшение было достигнуто в результате консервативных мероприятий. Больные, подвергшиеся оперативному лечению (317 – 82,6 %), были разделены на группы следующим образом: I – прооперированные по поводу гнойных осложнений заболевания в экстренном порядке – 28 (8,8 %) человек, II (243 – 76,7 %) – прооперированные в плановом порядке по двухэтапной методике, у которых в качестве I этапа малоинвазивными вмешательствами выполнена декомпрессия ЖВП (IIА группа), IIБ (53 – 21,8 %) – больные, подвергшиеся второму (радикальному) этапу хирургического лечения (лапаротомии, холецистэктомии, наружному или внутреннему дренированию ЖВП), III группу составили больные (46 – 14,5 %), которым без предварительной декомпрессии желчных путей сразу были выполнены оперативные вмешательства, соответствующие второму этапу лечения из предыдущей группы.

Результаты исследования. Была выявлена и статистически подтверждена отчетливая тенденция: длительность описторхозного анамнеза у больных с развившимися осложнениями больше нежели средняя длительность инвазии в исследуемой группе в целом – $17,1 \pm 5,6$ лет vs $11,7 \pm 6,1$ ($p = 0,000$), соответственно и средний возраст пациентов – $57,5 \pm 8,3$ vs $48,7 \pm 12,3$ лет ($p = 0,000$) у больных с развившимися осложнениями был выше, это же справедливо и для больных с сформированными стриктурами ЖВП – $18,5 \pm 4,8$ ($p = 0,047$) и $61,8 \pm 7,6$ ($p = 0,000$) соответственно. Тяжелое течение холангита с присутствием органной недостаточности наблюдалось у 91 (23,7 %) больного, триада Шарко – у 262 (68,2 %), пентада Рейнольдса – у 72 (18,8 %). Инфицирование желчи имело место у 113 (84,3 %) больных. Специфических клинико-лабораторных проявлений, указывающих на наличие папиллита, обнаружено не было, вследствие чего диагностика папиллита на основании анализа клинических данных не представляется возможной.

Таблица 8

Частота выявления папиллита при описторхозном поражении ЖВП

	УЗИ	эУЗИ	КТ	МРТ	МРХПГ	ЭРХПГ	ЧЧХГ	ЭГДС	Биопсия
Кол-во исследов.	384	141	152	133	120	305	2	382	296
Полож. результат, n (%)	0	137 (97,2)	25 (16,5)	38 (28,6)	89 (74,2)	84 (27,5)	0	352 (93,6)	242 (81,8)
Кол-во исследов.	525		405			307		-	-
Полож. результат	137 (26,1)		152 (37,5)			84 (27,4)		-	-

Более информативными в выявлении прямых или косвенных проявлений

папиллита оказались инструментальные методы исследования. Эффективность методов была различной (табл. 8). Несмотря на высокий процент выявления воспаления слизистой оболочки БСДК (до 93,6 %), ЭГДС в диагностике папиллита в целом является малоинформативным методом, так как не позволяет определить состояние глубоких структур сосочка и в ряду других может служить только в качестве ориентировочного. Сказанное в полной мере присуще и щипцовой биопсии тканей сосочка (как дополнение ЭГДС). Несмотря на высокий процент (81,8 %) выявления воспалительного процесса, как правило, только со стороны слизистой оболочки, метод для стадирования папиллита и определения тактики лечения использоваться не может. Положительной ее стороной является возможность дифференциации опухолевого процесса

Холангиография, как метод прямого контрастирования жёлчных путей позволяет выявлять состояние просвета жёлчных протоков. Поэтому в диагностике некоторых аспектов папиллита, а именно в выявлении степени нарушения проходимости на уровне БСДК, определении диаметра его просвета, данный метод имеет высокую диагностическую значимость. Но наряду с этим, существуют и недостатки: также невозможна оценка внутренних структур сосочка и инвазивность (из 2 больных при выполнении ЧЧХГ подтекание желчи на фоне описторхоза наблюдалось у обоих). Признаки поражения БСДК при ЭРХПГ были выявлены у 84 (27,5 %) обследованных, при этом протяжённость его стеноза достигала 2,5–3,0 см. По сравнению с ЭГДС информативность ЭРХПГ оказалась меньше в 3,4 раза ($p=0,000$), однако полученная информация была более значимой, так как характеризовала состояние просвета сосочка.

Особенностью КТ и МРТ является их высокая разрешающая способность и безопасность, преимуществом магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) является возможность не только определения топики стриктуры, но и оценка состояния окружающих ее тканевых структур. Однако, разрешающая способность данных методов в отношении интересующей нас патологии в терминальных отделах холедоха и БСДК, в силу малых размеров этих структур, достаточно ограничена, результативность составила 37,5 %: КТ – 16,5 %, МРТ – 28,6 %, МРХПГ – 74,2 % ($p = 0,000$); по сравнению с ЭРХПГ, МРХПГ является более безопасней, а в диагностическом плане эффективнее в 2,7 раза ($p = 0,000$).

При трансабдоминальном УЗИ визуализация БСДК не была достигнута ни разу. Результативность эУЗИ составила 97,2 %, при были получены уточняющие данные: величина просвета сосочка – $2,0 \pm 0,5$, толщина его стенки – $5,8 \pm 2,1$ мм, а признаки фиброзных изменений в них выявлены у 70,1 %. Столь высокая информативность эУЗИ оказалась наибольшей из всех проанализированных методов (рисунок 6) – в 3,5 раза выше, чем у ЭРХПГ ($P = 0,000$) и в 1,3, чем у МРХПГ ($P = 0,000$), что обусловлено технологией проведения исследования и конструктивными особенностями аппарата.

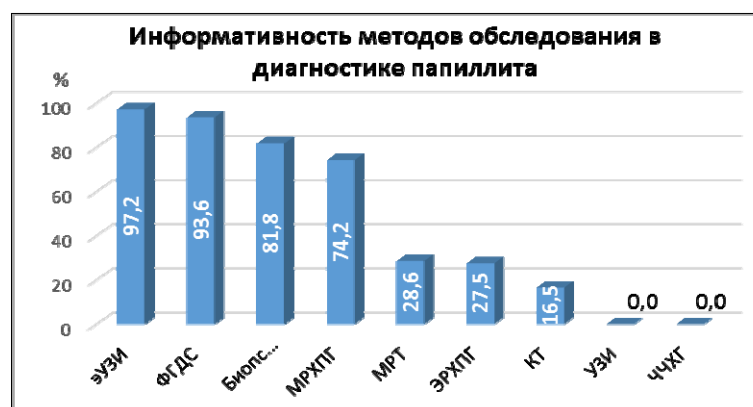


Рисунок 6. Частота выявления папиллита по данным разных методов обследования

На основании данных комплексного обследования наличие признаков папиллита (выявленных хотя бы одним из вышеперечисленных методов диагностики) было подтверждено у всех 384 больных. Простое увеличение числа методов исследования (у одного пациента) не способствовало росту положительных результатов, поэтому необходимо оптимальное сочетание методов обследования с учётом их диагностической направленности и эффективности.

Предпочтение необходимо отдавать методам, которые позволяют оценивать просвет БСДК и состояние его стенок. С целью получения комплексной картины патологии БСДК, эти методы желательно дополнить внешним осмотром сосочка (ЭГДС) и биопсией (для верификации процессов воспаления и исключения онкопатологии). Таким образом, проанализировав имеющиеся данные, можно с уверенностью рекомендовать эУЗИ, с его уникальным набором возможностей по оценке состояния всех структур БСДК, в качестве оптимального, после выполнения которого потребность в выполнении МРТ, КТ или ЭРХПГ отпадает.

Стадирование описторхозного папиллита в клинике. На основании зависимости между стадией заболевания и d БСДК, установленной патоморфологическими исследованиями, в клинике ретроспективно, используя данные эУЗИ о величине

просвета сосочка, 137 больных были разделены на 3 группы, соответствующие аденоматозной, аденофиброзной и склеротической стадиям морфологической классификации папиллита. Выбору в пользу величины просвета сосочка в качестве маркера стадий папиллита, помимо приведенных выше, способствовал тот факт, что далеко не все больные описторхозом знают дату своего инвазирования.

Было установлено: I стадия выявлена у 12 человек с d просвета сосочка $2,9 \pm 0,3$ мм (vs $3,2 \pm 0,3$, $p=0,060$), II – у 52, $d=2,4 \pm 0,1$ мм (vs $2,5 \pm 0,3$, $p=0,322$), III – у 73, $d=1,6 \pm 0,4$ мм (vs $1,9 \pm 0,2$, $p=0,890$), статистическая обработка подтвердила отсутствие достоверных различий с контрольной группой (98 умерших из раздела морфологических исследований, значения – в скобках). В среднем просвет сосочка составил $2,04 \pm 0,54$ мм (min – 0,6 мм, max – 3,3 мм); разница в значениях d относительно стадий – статистически значима ($p=0,000$).

В данной группе средний возраст больных составил $51,6 \pm 11,9$ лет. Мужчин было 80, женщин 57 человек, соотношение – 1,4:1. В группе с I стадией средний возраст равнялся $37,7 \pm 5,9$, во II – $44,8 \pm 8,7$, в III – $58,7 \pm 9,6$ лет, статистически отличия между ними были значимыми ($p=0,000$). Анализ средних значений диаметра БСДК в зависимости от стадии папиллита выявил, что их разница прогрессивно нарастала и составляла от 0,5 до 0,8 мм, а просвет сосочка от I к III стадии уменьшился на 1,3 мм, в процентном выражении – на 44,8 % от исходного ($p=0,000$).

Средняя длительность инвазии у этих больных составила $12,3 \pm 6,5$ года. Сохраняется тенденция к прогрессирующему уменьшению просвета сосочка от длительности носительства: в первое 5-летие носительства d БСДК составил $2,73 \pm 0,31$ мм, к 20-летнему – $1,25 \pm 0,37$ (–1,48 мм, $p=0,000$), но разница в величине просвета от 5-летия к 5-летию была статистически незначимой ($p=0,936$), что еще раз свидетельствует о ненадежности временного критерия в качестве маркера динамики прогрессирования папиллита. Тем не менее, подтвердилась выявленная ранее зависимость между стадией и длительностью заболевания: на формирование I стадии необходимо $5,3 \pm 1,4$ года, II – $8,3 \pm 2,8$, III – $16,3 \pm 6,1$ ($p=0,047$). Можно заключить, что в первые 10 лет формируется в основном начальная или вторая стадии папиллита, а позже преобладает риск развития рубцового стеноза сосочка.

Приведенные факты позволяют для практического использования предложить клинический вариант патоморфологической классификации описторхозного папиллита, основанный на величине просвета БСДК, уменьшение которого, вызванные аденоматозными изменениями будет определять соответственно I стадию папиллита,

аденофиброзными – II, склерозом – III. Специфических клинико-лабораторных признаков, характерных для той или иной стадии папиллита, выявлено не было.

Результаты лечения. Необходимость в оперативном лечении больных с описторхозным холангитом в связи с неэффективностью консервативной терапии появляется через 10 лет паразитоносительства, с увеличением длительности инвазии до 15 лет увеличиваются шансы на развитие гнойно-септических осложнений. Холангит в качестве основного заболевания имелся у всех 384 больных (100 %), у 211 (55,0 %) он сочетался с острым холециститом, местный или распространенный желчный перитонит имел место у 21 (5,5 %), стриктуры ЖВП установлены у 53 (13,8 %), развитием сепсиса холангит осложнился у 42 (10,9 %) человек. Прооперировано всего 317 (82,6 %) больных. Консервативная терапия оказалась эффективной лишь у 67 (17,4 %) человек, у 29 (43,3 %) из них в сочетании с назобилиарным дренированием (НБД) или транспапиллярным стентированием ЖВП.

Объем вмешательств у прооперированных в экстренном порядке (I группа – 28 (8,8 %) состоял в лапаротомии, холецистэктомии, наружном дренировании гепатикохоледоха, дренировании брюшной полости. Особенностью холецистэктомии при описторхозе, выполняемой на фоне желчной гипертензии, холангиозктазий, хронического холангита, является необходимость ушивания ложа желчного пузыря и наружного дренирования ЖВП. В группе, согласно классификации Clavien-Dindo, имели место 6 (21,4 %) послеоперационных осложнений V типа.

Во IIА группе (с малоинвазивными вмешательствами на I этапе – 243 (76,7 %) у 93 (38,3 %) была выполнена холецистостомия – весьма рискованное вмешательство на фоне желчной гипертензии и склерозе стенок пузыря, осложнения развились у 4 (4,3 %) больных, летальный исход – у 2 (2,6 %). Вследствие тех же причин, чрескожно-чреспеченочные холангиостомии (после ЧЧХГ), выполненные дважды (2–0,8 %), в обоих случаях осложнились подтеканием жёлчи из места пункции печени в свободную брюшную полость (2–100 %); в дальнейшем мы эти вмешательства не выполняли. Дозированная ЭБД выполнена у 126 (51,9 %) больных с 1 (0,8 %) осложнением; в отличие от ЭПСТ процедура не приводит к постоянному нарушению целостности и физиологии БСДК. Предложенная нами технология ЭБД, с постепенным повышением давления в баллоне до уровня не более 6 атм ($6,06 \times 10^{-1}$ Па), с экспозицией в 5 минут, обеспечивает сохранность сфинктерного аппарата БСДК в 74,6 %. Больным со

склерозирующим папиллитом с протяженностью стриктуры не более 2,5 см выполнялась ЭПСТ (56–23,1 %), осложнения имели место у 2 (3,6 %) человек, летальный исход – у 1 (1,8 %). У ряда больных описанные процедуры сочетались с НБД (62 – 25,5 %) или эндоскопическим стентированием ЖВП (81 – 33,3%). В соответствии с классификацией Clavien-Dindo осложнения II типа развились у 1 (0,4%), IIa типа – также, у 1 (0,4 %), IIb – у 3 (1,2 %), IVb – у 1 (0,4 %) и V – у 3 (1,2 %) прооперированных.

Второй этап хирургического лечения понадобился 58 (23,9 %) больным (IIБ группа), он выполнялся в сроки от 2 до 5 ($3,1 \pm 0,8$) суток после первого вмешательства. 43 больным (74,1 %) выполнена холецистэктомия, 19 (32,8 %) – наложение билиодигестивного анастомоза, при этом, в связи с частым сочетанием описторхоза с хроническим нарушением дуоденальной проходимости, предпочтение отдавали холедохоэнтеростомии с петлёй тонкой кишки, выделенной по Ру. Осложнения по Clavien-Dindo наблюдались: II типа – у 1 (1,7 %), IVb – у 1 (1,7 %), V – у 3 (5,2 %) прооперированных. После обоих этапов лечения у пациентов II группы в целом осложнения по Clavien-Dindo распределились следующим образом: II типа – 2 (0,8 %), IIIa – 1 (0,4 %), IIIb – 4 (1,6 %), IVb – 1 (0,4 %), V – 6 (2,5 %), всего – 14 (5,8 %).

Таблица 9

Число послеоперационных осложнений и летальных исходов

Группа	I (n = 28)	II (n = 243)		III (n = 46)	Всего (n = 317)
		A (n = 243)	B (n = 58)		
Число прооперированных, n (%)	28 (8,8)	243 (76,7)	58 (18,3)	46 (14,5)	317 (100)
Осложнения, n (%)	5 (17,9)	243 (76,7)		7 (15,2)	26 (8,2)
		9 (3,7)	5 (8,6)		
Умерли, n (%)	6 (21,4)	14 (5,8)		6 (13,0)	18 (5,8)
		3 (1,2)	3 (5,2)		
		6 (2,5)			

В III группе больных (46 – 14,5 %), из прооперированных планово или отсроченно, были получены наихудшие результаты, осложнения развились у 7 (15,2 %) человек: по классификации Clavien-Dindo ко IIa типу было отнесено 1 (2,2 %) и к V – 6 (13,0 %) из них. Таким образом, при лечении 384 больных описторхозным холангитом оперативная активность была достаточно высока – 82,6 % (317). Послеоперационные осложнения развились у 26 (8,2 %) человек, наиболее частым явилось подтекание жёлчи в свободную брюшную полость (12 – 46,2%); общая послеоперационная летальность составила 5,8% (18), самой частой причиной такого исхода служило прогрессирование холангиогенного сепсиса (13 – 72,2%) (табл. 9).

Статистические расчеты позволили правильно интерпретировать полученные данные. Различия внутри II группы (между подгруппами А и Б) в количестве осложнений ($p=0,110$) и между показателями летальности ($p=0,054$) оказались незначимыми. Закономерно хуже явились результаты лечения экстренных больных (I группа) по сравнению с плановыми, пролеченными в два этапа (II группа), как по осложнениям ($p=0,018$), так и по летальности ($p=0,000$). Подтверждением преимущества этапного подхода при лечении описторхозного холангита являются результаты лечения плановых больных, пролеченных двухэтапно (II группа) и одномоментно (III группа) – достоверно меньшее количество осложнений ($p=0,023$) и числа летальных исходов ($p=0,001$) у больных II группы. У больных, прооперированных в плановом порядке, но одномоментно (III группа), не было значимых преимуществ даже по сравнению с прооперированными в экстренном порядке – ни по осложнениям ($p=0,765$), ни по летальности ($p=0,343$).

Таблица 10

Оценка эффективности лечения в зависимости от вида терапии

Критерии эффективности лечения		Категория (группы) больных				
		Без операций (<i>n</i> = 384)	I (<i>n</i> = 28)	II (<i>n</i> = 243)		III (<i>n</i> = 46)
				A (<i>n</i> = 243)	Б (<i>n</i> = 58)	
Выздоровление	есть, <i>n</i> (%)	67 (17,4)	22 (78,6)	182 (74,9)	55 (94,8)	40 (87,0)
				237 (97,5)		
	нет, <i>n</i> (%)	317 (82,6)	6 (21,4)	61 (25,1)	3 (5,2)	6 (13,0)
				6 (2,5)		

Проведена оценка эффективности методов лечения в зависимости от их способности купировать воспалительный процесс (табл. 10). Консервативная терапия оказалась эффективной у 17,4 % больных, что намного меньше 94,3% выздоровевших после оперативных вмешательств ($p=0,000$), это характеризует хирургический метод как основной при лечении данной категории больных. Доля выздоровевших пациентов во II группе, с двухэтапным выполнением плановых операций (97,5 %) достоверно больше по сравнению с I группой, прооперированных в экстренном порядке (78,6 %) ($p = 0,000$) и по сравнению с III – с одномоментными операциями (87,0 %) ($p=0,001$), что свидетельствует в пользу двухэтапной тактики проведения хирургического лечения. Эффективность в группе одномоментных операций (87,0 %) даже по сравнению с группой прооперированных в экстренном порядке (78,6 %) не выявила ее преимуществ ($p=0,343$), что косвенно, опять же, подтверждает преимущество двухэтапной тактики лечения.

В заключение был проведен анализ тактики и результатов лечения у больных с

установленной стадией папиллита ($n=317$). На момент лечения пациентов, предложенной методики стадирования папиллита не существовало, в связи с чем лечебная тактика определялась исходя из особенностей клинического течения, коморбидного фона, выявленных изменений со стороны ЖВП и пр. Ретроспективное сопоставление частоты применяемой методики лечения относительно стадиям папиллита выявило определенную закономерность. Было установлено, что из пролеченных консервативно у 11 (84,6 %) больных имелась I стадия папиллита, у 2 (15,4 %) – II. Из 243 человек ПА группы у 1 (0,9%) имелась I стадия папиллита, у 50 (43,9 %) – II, у 63 (55,2 %) – III; из потребовавших повторных вмешательств (ПБ группа) – у 6 (25,0 %) – II стадия, у 18 (75,0 %) – III. В III группе у всех (10–100 %) присутствовала III стадия воспаления БСДК.

Поэтому в целом лечебную тактику в зависимости от стадии процесса можно охарактеризовать следующим образом: основным видом лечения (в 91,7 %) у больных с I стадией была консервативная терапия с эндоскопическим дренированием холедоха ($p=0,000$). У больных с аденофиброзом (II стадия) и склерозом сосочка (III стадия) статистически достоверно преобладали малоинвазивные вмешательства этапного лечения – 96,2 % ($p=0,000$) и 86,3 % ($p=0,000$) соответственно (с большей эффективностью у пациентов со II стадией ($p = 0,001$)).

Удельный вес и эффективность вмешательств на БСДК, способствующих выздоровлению в зависимости от стадии папиллита представлены на рисунке 7 и таблице 11.

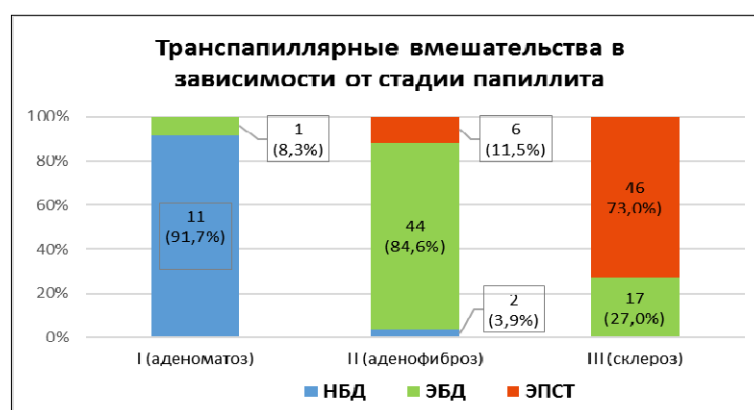


Рисунок 7. Транспапиллярные вмешательства у стадированных больных.

При I стадии превалировало НБД или стентирование сосочка – у 91,7 % ($p=0,000$) при эффективности в 100 % ($p=0,015$); при II стадии превалировала ЭБД БСДК – у 84,6 % ($p=0,000$) с эффективностью в 88,9 % ($p=0,002$); при III – ЭПСТ у 73,0 % пациентов ($p=0,000$) с эффективностью в 76,1 % ($p=0,028$). Но ЭПСТ одинаково эффективной оказалась и при склерозе – 76,1%, и при фиброзе сосочка – 83,3 %

($p=0,692$), а по результатам сопоставима с ЭБД при аденофиброзе БСДК (88,9 %) ($p=0,109$). Но зачем при аденофиброзе сосочка выполнять более инвазивную и калечащую процедуру в виде ЭПСТ, когда при этой стадии не менее эффективна органосохраняющая эндоскопическая дилатация сосочка.

Таблица 11

Результаты лечения в зависимости от стадии папиллита

Стадия	Вид вмешательства			
	НБД	ЭБД	ЭПСТ	ВСЕГО
I (аденоматоз) $n = 12$	<u>11</u> 11 (100%)*	<u>1</u> 1 (100%)	-	<u>12</u> 12 (100%)
II (аденофиброз) $n = 52$	<u>2</u> 1 (50%)	<u>45</u> 40 (88,9%)	<u>6</u> 5 (83,3%)	<u>53</u> 46 (86,8%)
III (склероз) $n = 73$	-	<u>17</u> 8 (47,1%)	<u>46</u> 35 (76,1%)	<u>63</u> 43 (68,2%)
Итого	<u>13</u> 12 (92,3%)	<u>63</u> 49 (77,8%)	<u>52</u> 40 (76,9%)	<u>128</u> 101 (78,9%)

* - в знаменателе представлено количество и процент выздоровлений

Теоретическим обоснованием предлагаемой тактики лечения и ее результативности могут быть следующие факты. При начальной стадии папиллита нарушения оттока желчи, приводящие к развитию холангита, обусловлены не столько стриктурой дуоденального сосочка, сколько сопутствующим воспалению отеком его слизистой оболочки. Поэтому для временной декомпрессии ЖВП вполне достаточно НБД без вмешательств на самом сосочке, так как после купирования явлений холангита и отека слизистой просвет сосочка примет исходные параметры. Во II, аденофибропластическую, стадию папиллита добиться адекватной декомпрессии желчных путей можно путем временного расширения просвета БСДК методом дозированной баллонной дилатации; ещё сохраняющаяся эластичность стенок сосочка в эту стадию позволяет сделать это, не вызывая разрыва его стенок. Сохраняющееся на какое-то время после процедуры зияние просвета БСДК, улучшая отток желчи, способствует купированию гнойного воспаления в протоках, при этом, и это принципиально важно, анатомическая целостность сосочка остается не нарушенной. Подобная манипуляция с сосочком в III, склеротическую, стадию папиллита при его сформированной рубцовой стриктуре невозможна, поэтому при такой стадии папиллита добиться адекватного оттока желчи, не нарушая его целостности не представляется возможным и ЭПСТ остается единственным подходящим вариантом.

Учитывая особенности клинических проявлений и, в большей степени, результаты лечения больных с той или иной стадией папиллита, а именно, легкое течение заболевания и 100% эффект от консервативной терапии при I стадии

папиллита, позволяет считать ее компенсированной стадией сужения просвета БСДК (что было также подтверждено данными дебитоманометрии); аденофибропластические изменения в стенках БСДК, позволяющие выполнять органосохраняющие вмешательства на нём в виде дозированной ЭБД с эффективностью в 88,6 % при II стадии папиллита, характеризуют её как субкомпенсированную форму стеноза сосочка, так как временная дилатация его просвета достаточна для купирования воспаления; при III стадии папиллита стенки БСДК на 79,5 % замещаются соединительной тканью, что приводит к критическому сужению его просвета и рубцовой стриктуре сосочка, обуславливающие неэффективность консервативных и органосохраняющих методов лечения, поэтому данную стадию заболевания можно считать декомпенсированной.

С учетом вышеприведенных фактов, можно считать доказанным, что результаты лечения описторхозного папиллита достоверно зависят от дифференцированного выбора лечебной тактики в соответствии со стадией воспаления БСДК, при этом, наибольшая эффективность коррекции просвета БСДК при I (компенсаторной) стадии папиллита отмечена при использовании НБД (100 %), при II (субкомпенсаторной) – ЭБД (88,9 %) и ЭПСТ (83,3 %), при III (декомпенсаторной) – ЭПСТ (76,1 %), а принципиальной особенностью выполнения ЭБД БСДК при описторхозном папиллите является создание сфинктеросохраняющей дилатации просвета сосочка, при которой обеспечивается анатомическая целостность его стенок.

Таким образом, в результате выполненных морфологических, экспериментальных и клинических исследований были выяснены особенности морфологических изменений стенки большого дуоденального сосочка ДПК при описторхозном папиллите, изучены факторы, влияющие на его развитие, доказано существование в просвете канала БСДК щеле-порового комплекса, образованного складками слизистой оболочки, установлен и математически описан фильтрационный механизм поступления жёлчи в ДПК, подчиняющийся закону Дарси, доказана возможность использования показателя диаметра просвета сосочка для стадирования папиллита и впервые прижизненно определена стадия папиллита в клинических условиях, предложен эффективный алгоритм диагностики и оптимизирована лечебная тактика, а также разработаны органосохраняющие вмешательства на большом дуоденальном сосочке ДПК при данной патологии.

ОБЩИЕ ВЫВООДЫ

На основании морфологического исследования:

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

2. при описторхозном папиллите в различных слоях тканей большого сосочка ДПК одновременно протекают пролиферативные и инволютивные процессы, приводящие в итоге к деградации его тканевых структур, при этом, независимо от стадии папиллита, слизистая оболочка БСДК сохраняет свою складчатость и образованный ею порово-щелевой комплекс в терминальном отделе сосочка;

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 – $1,85 \pm 0,2$ мм ($p=0,000$);

4. выявленная тенденция к увеличению интенсивности инвазии в зависимости от длительности носительства является статистически незначимой ($p=0,320$), в то же время связь между изменениями диаметра просвета сосочка и длительностью заболевания является статистически значимой, максимально тесной и обратной ($r_s = -1,0$, $p=0,000$), а между просветом и интенсивностью инвазии также обратной, но умеренной по силе ($r_s = -0,5$, $p>0,037$);

5. в зависимости от стадии папиллита длительность носительства и интенсивность инвазии синхронно возрастают ($p=0,010$ и $p=0,000$ соответственно), а просвет сосочка прогрессивно уменьшается ($p=0,000$), при этом взаимосвязь с временным фактором характеризуется как обратная и весьма высокая ($r_s = -1,0$, $p=0,001$), с интенсивностью паразитоносительства – обратная и весьма высокая ($r_s = -1,0$, $p=0,001$), а с величиной просвета БСДК – прямая и такая же весьма высокая ($r_s = 1,0$, $p=0,000$);

6. 87% ($p=0,000$) возможных изменений толщины эпителиального слоя и 78% ($p=0,000$) всей толщины стенки сосочка обусловлены влиянием факторов длительности и интенсивности инвазии, при этом сила влияния временного фактора в 3,8 раза больше влияния фактора интенсивности инвазии ($p=0,000$);

7. 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 ($p=0,000$);

на основании экспериментального исследования:

1. инвазированием метацеркариями *opisthorchis felinus* половозрелых кроликов моделируется стеноз дуоденального сосочка в естественных условиях, прогрессирующий соответственно аденоматозной, аденофибропластической и склеротической стадиям папиллита;

2. статистически значимое уменьшение диаметра дуоденального сосочка *in vivo* (измеренного посредством зонда) с $2,86 \pm 0,11$ до $2,14 \pm 0,15$ мм, в 1,3 раза ($p=0,000$), приводит к статистически значимому повышению показателей давления в жёлчных протоках: исходного в 6,1 ($p=0,000$), открытия в 4 ($p=0,000$), остаточного в 6 раз ($p=0,000$) и статистически значимому снижению дебитов физиологического раствора в 3,5 ($p=0,000$) и взвеси описторхов в 6,4 раза ($p=0,000$);

3. соответствие дебита дуоденального сосочка интактных животных дебиту трубок с площадью сечения от 0,2 до 0,79 мм², позволяет данные размеры считать максимально приближёнными к реальным значениям площади просвета сосочка животных, что в 8-32 раза меньше общепринятого (измеренного посредством зонда);

4. *in vitro*: механические включения (описторхи), содержащиеся в жидкости (с $S \approx 0,2$ мм²) приводят к закупорке пропускного канала при соразмерности частиц с величиной поперечного сечения канала ($d=0,5$ мм), следовательно, блокировка описторхозным детритом просвета дуоденального сосочка *in vivo*, свидетельствует о малой величине последнего – с шириной просвета щелей не более 0,2-0,5 мм;

5. конечный участок дуоденального сосочка представляет собой комплекс щелей и пор, образованных слизистой оболочкой, через которые, при определённых условиях фильтруется жёлчь, при этом её движение подчиняется закону Дарси и описывается одноимённым квадратичным уравнением;

6. фильтрационный механизм протекания жёлчи через щелевидные пространства складок слизистой оболочки сосочка, на фоне его стенозирования и наличия в жёлчи инородных тел (описторхозного детрита), способствует закупорке сосочка при описторхозе;

на основании клинического исследования:

1. критерием, достоверно позволяющим прижизненно верифицировать стадию описторхозного папиллита является показатель внутреннего диаметра БСДК,

оптимальным методом определения которого в клинических условиях является эндоУЗИ;

2. для прижизненного стадирования описторхозного папиллита без морфологической верификации предложен клинический аналог существующей патоморфологической классификации, где соответственно аденоматозной, аденофиброматозной и склеротической стадиям, I стадия является компенсаторной, II – субкомпенсаторной, а III – декомпенсаторной;

3. оптимальной лечебной тактикой при папиллите является транспапиллярные эндоскопические вмешательства, вид которых зависит от стадии процесса: при I – показано выполнение НБД (эффективность – 100%, $p=0,015$), при II – ЭБД (эффективность – 88,9%, $p=0,002$), при III – ЭПСТ (эффективность – 76,1%, $p=0,028$), при отсутствии эффекта – наложение билиодигестивного анастомоза вторым этапом;

4. принципиальной особенностью выполнения ЭБД БСДК при описторхозном папиллите должна быть сфинктеросохраняющая техника дилатации просвета сосочка путем дозированного расширения протока с сохранением анатомической целостности его стенок, что обеспечивается постепенным повышением давления в баллоне до уровня не более 6 атм ($6,06 \times 10^{-1}$ Па) и экспозицией максимально достигнутого уровня в течение 5 минут;

5. использование малоинвазивных технологий как первого этапа лечения привело к снижению развития послеоперационных осложнений с 15,2% до 5,8% ($p=0,023$), летальности с 13,0% до 2,5% ($p=0,001$), повышению эффективности лечения с 87,0% до 97,5% ($p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инвазирование половозрелых кроликов метацеркариями *opisthorchis felinus* позволяет в естественных условиях создать экспериментальную модель прогрессирующего стеноза сосочка ДПК.

2. Закономерным исходом описторхозного папиллита, на фоне непрерывно протекающих пролиферативных и инволютивных процессов в тканях БСДК, является развитие его стеноза, при этом нарушение оттока жёлчи наблюдаются уже в аденоматозной стадии; в то же время, независимо от степени стеноза, полной облитерации сосочка не происходит, а слизистая оболочка БСДК сохраняет свою складчатость.

3. Длительность и интенсивность инвазии оказывают воздействие на

формирование описторхозного папиллита, наибольшее влияние из них принадлежит временному фактору, однако, использование данных критериев для определения стадии папиллита является нецелесообразным; на практике для этой цели обоснованным явилось использование такого критерия, как диаметр канала БСДК.

4. Складки слизистой оболочки конечного участка БСДК образуют в нём щелепорый комплекс, изменяемые характеристики которого, при неполном его смыкании обеспечивают фильтрационный механизм протекания жёлчи и необходимый дебит, а при полном – осуществляют клапанную функцию по предупреждению развития дуоденобилиарного рефлюкса; существование такого функционально важного механизма требует бережного к нему отношения при выполнении лечебно-диагностических манипуляций на БСДК при его патологии.

5. Фильтрационный ток жёлчи по дуоденальному сосочку подчиняется закону Дарси и описывается одноимённым квадратичным уравнением:

$$Q = \frac{\eta}{2\rho} \left(-1 \pm \sqrt{1 + \frac{4\rho S^2 \Delta P}{\eta^2 2\pi N (1-S)^2}} \right),$$

где Q – объёмный расход жидкости (m^3/c), S – суммарная площадь всех щелей (m^2), ρ – плотность жёлчи (kg/m^3), η – динамическая вязкость жидкости (kg/mc), ΔP – перепад давления на участке среды длиной l (Pa), Δl – длина пористого участка (m), N – число щелей (пор);

данное уравнение позволяет рассчитать реальные размеры пропускного канала БСДК и его дебито-манометрические характеристики;

6. ЭндоУЗИ как метод диагностики, обеспечивающий комплексное обследование БСДК, можно рекомендовать в качестве основного для диагностики папиллита и определения стадии процесса.

7. Ориентировочными показателями внутреннего диаметра БСДК, с 95% вероятностью соответствующие той или иной стадии папиллита являются: при зондовом методе измерения – 2,9–3,4 мм для I стадии, 2,4–2,5 – для II, 1,7–2,0 – для III, при использовании эУЗИ – 2,7 – 3,1 – для I, 2,3–2,4 – для II, 1,5–1,7 мм – для III.

8. В клинических условиях для обозначения стадий описторхозного папиллита вместо морфологической классификации целесообразно использование её клинического аналога, где термины «компенсаторная», «субкомпенсаторная» и «декомпенсаторная» соответствуют I, II и III стадиям заболевания;

9. Основным методом лечения холангита, вызванным описторхозным поражением БСДК, является хирургический.

10. При плановом проведении оперативных вмешательств предпочтение необходимо отдавать двухэтапной тактике выполнения операций с использованием малоинвазивных технологий на первом из них.

11. Оптимальным методом коррекции жёлчной гипертензии при описторхозном папиллите будет тот, который адекватную декомпрессию ЖВП обеспечивает наряду с максимальным органосберегающим эффектом при его применении, поэтому при компенсаторной (аденоматозной) стадии папиллита достаточно выполнения НБД, при субкомпенсаторной (аденофибропластической) – дивульсии сосочка методом ЭБД, при декомпенсаторной (склеротической) – ЭПСТ.

12. При выполнении ЭБД принципиально важным является сохранение анатомической целостности БСДК, в связи с чем процедура должна выполняться с постепенным повышением давления в баллоне от 2 до 6 атм ($2,02-6,06 \times 10^{-1}$ Па) и экспозицией максимально достигнутого давления в течение 5 минут.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Онищенко С.В.** Недостаточность большого дуоденального сосочка у больных описторхозом / С.В. Онищенко // Сборник тезисов к Всероссийской научно - практической конференции «Социокультурная динамика Ханты-Мансийского автономного округа сегодня и в перспективе XXI века: федеральный и региональные аспекты», часть 3. – г. Сургут: СурГУ, 27-29 мая 1998. – С. 104-106.

2. **Онищенко С.В.** Хронические нарушения дуоденальной проходимости у больных описторхозом / С.В. Онищенко, З.А. Бериашвили, В.Ф. Чернов, В.В. Закамалдин // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** Приложение №5, «Материалы IV Российской гастроэнтерологической недели». – Москва: "Гастро", 1998. – С. 44-45.

3. **Онищенко С.В.** Бактериологический метод диагностики дуоденобилиарного рефлюкса у больных описторхозом / С.В. Онищенко, З.А. Бериашвили, В.Ф. Чернов, В.В. Закамалдин // Материалы окружной научно-практической конференции «Современные диагностические технологии в практике здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа». – г. Сургут - Омск, 1999. – С. 63-66.

4. **Онищенко С.В.** Хронические нарушения дуоденальной проходимости при

описторхозе / С.В. Онищенко, З.А. Бериашвили, В.Ф. Чернов, В.В. Закамалдин // **Актуальные вопросы судебной и клинической медицины**. 3-й выпуск. – г. Ханты-Мансийск, 1999. – С. 113-117.

5. Зуевский В.П. Возрастные особенности поражения гепатобилиарной системы при экспериментальном описторхозе / В.П. Зуевский, В.И. Лаптина, **С.В. Онищенко** // Сборник научных трудов Российской научно-практической конференции "Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека", выпуск 5. – г. Тюмень: "ЭКСПРЕСС", 15-16. 02. 2002. – С. 92-93.

6. **Онищенко С.В.** Описторхозный папиллит в эксперименте / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, В.И. Лаптина // Сборник материалов международной научной конференции "Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере", часть.3. – г. Сургут: СурГУ, 29-31.05.2002. – С. 189-191.

7. **Онищенко С.В.** Этиопатогенез, клинические проявления и особенности оперативного лечения описторхозных поражений гепатобилиарной зоны / С.В. Онищенко // Сборник научных трудов СурГУ, выпуск № 12: Естественные науки. – г. Сургут: СурГУ, 2003. – С. 125-135.

8. **Онищенко С.В.** Стадийность процесса при описторхозном папиллите / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, А.Я. Ильканич // Сборник трудов III региональной научно-практической конференции "Актуальные проблемы неотложной хирургии". – г. Ханты-Мансийск, 12-13.10.2006. – С. 50-52.

9. **Онищенко С.В.** Стадии заболевания при описторхозном папиллите / С.В. Онищенко, А.В. Истомина // Сборник научных трудов СурГУ, выпуск 27: Естественные науки – г. Сургут: СурГУ, 2007. – С. 218-221.

10. **Онищенко С.В.** Острый холангит у больных, проживающих в эндемическом очаге описторхоза / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, М.М. Лысак // **Анналы хирургической гепатологии**. – 2009. – №2 (14). – С. 38-43.

11. Дарвин В.В. Острый описторхозный холангит: клинко-патоморфологические особенности, результаты лечения / В.В. Дарвин, **С.В. Онищенко**, М.М. Лысак, Е.А. Краснов, В.Н. Токовенко, А.В. Степанов // Материалы XVI международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» – г. Екатеринбург, 16-18.09.2009. – С. 119-120.

12. Степанов А.В. Баллонная папиллосфинктеродилатация при стриктурах

дистального отдела холедоха описторхозной этиологии / А.В. Степанов, В.В. Дарвин, **С.В. Онищенко**, А.Л. Кострубин // Материалы международной научно-практической конференции «Фундаментальные и клинические аспекты охраны здоровья человека на Севере». – г. Сургут: СурГУ, 21-23.04.2010. – С. 386-387.

13. **Онищенко С.В.** Папиллит в развитии описторхозного холангита / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин // **Анналы хирургической гепатологии**. – 2012. – №1 (17). – С. 66-73.

14. **Онищенко С.В.** Описторхозный папиллит (экспериментальное исследование) / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин // **Уральский медицинский журнал**. – 2013. – №7 (112). – С. 109-117.

15. Дарвин В.В. Острый деструктивный панкреатит: современное хирургическое лечение / В.В. Дарвин, **С.В. Онищенко**, Е.А. Краснов, В.В. Васильев, М.М. Лысак, Н.В. Климова // **Анналы хирургической гепатологии**. – 2014. – №4 (19). – С. 76-82.

16. Климова Н.В. Особенности холангиоархитектоники у больных хроническим описторхозом по данным визуализационных методов исследования / Н.В. Климова, А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, **С.В. Онищенко**, Т.С. Варданян // **Радиология - практика**. – 2014. – №3 (47). – С. 25-33.

17. Варданян Т.С. Архитектоника желчевыводящих путей при хроническом описторхозе / Т.С. Варданян, А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, Н.В. Климова, А.Л. Кострубин, **С.В. Онищенко** // **Вестник СурГУ - Медицина**. – 2014. – №1 (19). – С. 21-26.

18. **Онищенко С.В.** Патоморфология описторхозного папиллита / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, М.М. Лысак, В.Г., Шаталов, А.И. Новоселов // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии**. – 2015. – №1 (8). – С. 176-185.

19. Ильканич А.Я. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике механической желтухи / А.Я. Ильканич, Т.С. Варданян, В.В. Дарвин, Н.В. Климова, **С.В. Онищенко**, А.Л. Кострубин // **Хирург**. – 2015. – №11-12. – С. 12-18.

20. **Онищенко С.В.** Математическая модель работы большого сосочка ДПК / С.В. Онищенко // **Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого**. Серия: Медицинские науки. – 2016. – №1 (92). – С. 43-50.

21. **Онищенко С.В.** Стадии папиллита при описторхозном поражении Фатерова сосочка / С.В. Онищенко // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции Департамент образования и молодёжной политики Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа -

Югры «Сургутский государственный университет» «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере». – г. Сургут: СурГУ, 29.10.2016. – С. 347-349. – www.surgu.ru/attachment/6544/download/cbornik-fundament.pdf

22. Дарвин В.В. Хирургия посттравматических и воспалительных стриктур внепеченочных жёлчных протоков / В.В. Дарвин, **С.В. Онищенко**, М.М. Лысак, Е.А. Краснов // **Хирургия. Восточная Европа**. Приложение: Материалы XXIII Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – г. Минск: "Профессиональные издания", 14-16.02.2016. – С. 189-190.

23. **Онищенко С.В.** Стадии папиллита при описторхозном поражении Фатерова сосочка / С.В. Онищенко // **Вестник СурГУ - Медицина**. – 2016. – №3 (29). – С. 65-67.

24. **Онищенко С.В.** Фильтрационный механизм транзита жёлчи в ДПК: патоморфоз и физиология дуоденального сосочка при описторхозном папиллите / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин // Материалы XXIV международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – СПб.: Альта Астра, 19-22.09.2017. – С. 33-34.

25. Kovshirina Y.V. Opisthorchis felinus infection in Western Siberia: Real Clinical Practice Review / Y.V. Kovshirina, O.S. Fedorova, A.E. Kovshirina, L.L. Katanakhova, N.A. Brazhnikova, S.V. Vtorushin, **S.V. Onishchenko**, S.S. Taslitsky, A.V. Chizhikov, I.A. Tataurov, L.V. Ogorodova, P. Odermatt // Asian neglected tropical diseases conference (NTDASIA2017): NTDs without Borders: From Bench to Community. – Khon Kaen, Thailand, 08-09.03.2017.

26. **Онищенко С.В.** Фильтрационный механизм – принцип работы БСДК / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, А.Я. Ильканич // Материалы II всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере». – г. Сургут: СурГУ, 21.10.2017. – С. 340-343. – www.surgu.ru/attachment/12198/download/sbornik-po-konferentsii.pdf

27. **Онищенко С.В.** Особенности клинических проявлений описторхозного папиллита / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова**. – 2017. – №5 (176). – С. 77-81. – doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-77-81

28. **Онищенко С.В.** Величина просвета БСДК - критерий оценки патоморфоза описторхозного папиллита / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, А.Я. Ильканич, М.М. Лысак

// **Вестник Российской Военно-Медицинской академии.** – 2017. – №3 (59). – С.82-85.

29. **Онищенко С.В.** Лечебная тактика при описторхозном папиллите / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин // **Вестник хирургии им. И.И. Грекова.** – 2017. – №6 (176). – С. 22-26. – doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-22-26

30. **Онищенко С.В.** Профилактика послеоперационных осложнений в хирургии описторхозного поражения желчевыводящих путей / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин // **Анналы хирургической гепатологии.** – 2017. – №4 (22). – С. 66-71. – doi: 10.16931/1995-5464.2017466-71

31. **Онищенко С.В.** Особенности клинической диагностики описторхозного папиллита / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, Н.В. Климова, Е.А. Краснов // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2018. – №5 (22). – С. 33-39. – doi:10.17116/hirurgia2018533-39

32. Дарвин В.В. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятных исходов и возможности их коррекции / В.В. Дарвин, **С.В. Онищенко**, Е.В. Логинов, А.А. Кабанов // **Анналы хирургической гепатологии.** – 2018. – №2 (23). – С. 76-83.

33. **Онищенко С.В.** Фильтрационный механизм транзита жёлчи – принцип работы большого сосочка двенадцатиперстной кишки / С.В. Онищенко, В.В. Дарвин, А.Я. Ильканич // **Материалы XXV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии".** – г. Алматы (Казахстан), 19-21.09.2018. – С. 37-38.

34. **Онищенко С.В.** Факторы, влияющие на патоморфоз описторхозного папиллита / С.В. Онищенко // **Вестник СурГУ - Медицина.** – 2018. – №3 (37). – С. 14-20.

35. Федорова О.С. Заболеваемость описторхозом в Западной Сибири: реальная клиническая практика / Федорова О.С., Чижиков А., Ковширина Ю.В., **Онищенко С.В.**, Карымова В., Катаныхова Л.Л., Федотова М. // **Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием "Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы".** – г. Москва, 26-28.02.2018 / под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – С. 103. – http://congress-infection.ru/_pictures/2018/tezis_ib-2018_blok_26.06.2018.pdf

Список сокращений

БСДК	- большой сосочек двенадцатиперстной кишки
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
ЖВП	- желчевыводящие пути
КТ	- компьютерная томография
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МРХПГ	- магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НБД	- назобилиарное дренирование
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЧЧХГ	- чресочно-чреспеченочная холангиография
ЭБД	- эндоскопическая баллонная дилатация
ЭГДС	- эндоскопическая гастродуоденоскопия
ЭПСТ	- эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРХПГ	- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
эУЗИ	- эндоскопическое ультразвуковое исследование
$\bar{x}$	- среднее арифметическое
b_1, b_2	- коэффициенты регрессии
d	- диаметр
D	- коэффициент множественной детерминации
Me	- медиана
p	- статистический показатель достоверности результатов сравнения
q'	- критерий Даннета
R	- коэффициент множественной корреляции
r'_1, r'_2	- частные коэффициенты корреляции
r_p	- коэффициент корреляции Пирсона
r_s	- коэффициент корреляции Спирмена
S	- площадь
s	- стандартное отклонение
t	- критерий Стьюдента
α	- уровень значимости
σ	- дисперсия
χ^2	- критерий Хи-квадрат