

Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа-Югры
«Сургутский государственный университет»

На правах рукописи

Онищенко Сергей Вальдемарович

**ОПИСТОРХОЗНЫЙ ПАПИЛЛИТ БОЛЬШОГО СОСОЧКА
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ**

14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Дарвин Владимир Васильевич

Сургут – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Хирургические аспекты описторхоза	20
1.1.1. Эпидемиология описторхоза	20
1.1.2. Патоморфологические изменения при описторхозе	23
1.1.3. Патогенез осложнений описторхоза	25
1.1.4. Клинико-диагностические аспекты	27
1.1.5. Описторхоз-ассоциированная патология	28
1.1.6. Хирургические методы лечения	30
1.2. Описторхозный папиллит	33
1.2.1. Анатомо-физиологические особенности БСДК	33
1.2.2. Патоморфология папиллита,.....	36
1.2.3. Характеристика методов диагностики	39
1.2.4. Хирургическая коррекция желчной гипертензии на фоне папиллита	52
ГЛАВА 2. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПИСТОРХОЗНОГО ПАПИЛЛИТА	58
2.1. Материал и методы морфологических исследований	58
2.1.1. Патоморфологические исследования при описторхозном папиллите	58
2.1.2. Методика морфогистологических исследований	62
2.1.3. Методология статистического анализа	60
2.1.4. Характеристика трупного материала	61
2.1.5. Метод многофакторного корреляционно-регрессионного анализа	66
2.2. Результаты морфологических исследований	71
2.2.1. Патологоанатомические особенности поражения гепато- билиарной зоны при описторхозе	71
2.2.2. Результаты гистологического исследования БСДК при описторхозном папиллите	73

2.2.3. Результаты морфометрического исследования БСДК при описторхозном папиллите	81
2.2.4. Влияние интенсивности и длительности инвазии на развитие описторхозного папиллита	96
2.2.4.1. Временной фактор в развитии описторхозного папиллита	97
2.2.4.2. Фактор интенсивности инвазии в развитии описторхозного папиллита	98
2.2.4.3. Величина просвета БСДК – показатель патоморфоза тканей сосочка	100
2.2.4.4. Стадирование папиллита на основании морфо- функциональных критериев	103
2.2.4.5. Результаты многофакторного корреляционно- регрессионного анализа	108
2.3. Заключение по результатам морфологических исследований	111
2.3.1. Патоморфоз тканей БСДК при описторхозном папиллите	112
2.3.2. Оценка роли факторов интенсивности и длительности инвазии в развитии описторхозного папиллита	119
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	126
3.1. Материал и методы исследований в эксперименте	126
3.1.1. Описторхозный папиллит у кроликов	126
3.1.2. Гидродинамическая модель работы БСДК	131
3.1.2.1. Моделирование работы БСДК в условиях <i>in vitro</i>	131
3.1.2.2. Гидродинамическое описание принципа работы БСДК ...	132
3.2. Результаты исследований в эксперименте	143
3.2.1 Описторхозный папиллит у экспериментальных животных	143
3.2.1.1. Клинико-лабораторные данные	143
3.2.1.2. Морфологические аспекты папиллита у животных	152
3.2.1.3. Данные манометрии в условиях <i>in vivo</i>	156
3.2.1.4. Данные дебитометрии в условиях <i>in vivo</i>	159

3.2.1.5. Дебитоманометрические данные в зависимости от стадии папиллита у животных	161
3.2.2. Математическая модель работы БСДК	164
3.2.2.1. Дебитометрические данные искусственной модели БСДК	164
3.2.2.2 Результаты математических расчётов	168
3.3. Заключение по результатам экспериментальных исследований.	182
3.3.1 Особенности описторхозного папиллита у животных	182
3.3.2 Обоснование математической модели работы БСДК	187
ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	191
4.1. Материал и методы клинических исследований	191
4.1.1. Клиническая характеристика больных	191
4.1.2. Диагностика описторхозного папиллита	195
4.1.2.1. Критерии оценки клинических проявлений	195
4.1.2.2 Лабораторно-инструментальные методы диагностики	196
4.1.3. Тактика и методы лечения	201
4.1.3.1. Формирование клинических групп	202
4.1.3.2. Техническое обеспечение эндоскопических вмешательств	204
4.1.3.3. Особенности выполнения «открытых» методов операций при описторхозе	205
4.2. Результаты обследования	207
4.2.1. Клинико-лабораторные проявления при описторхозном папиллите	207
4.2.2. Результаты инструментального обследования	208
4.2.2.1. Результаты ультразвуковых методов диагностики	208
4.2.2.2. Результаты диагностики методами КТ и МРТ	210
4.2.2.3. Результаты холангиографий методом прямого контрастирования	213

4.2.2.4. Результативность ЭГДС и щипцовой биопсии	214
4.2.2.5. Бактериологическое исследование жёлчи	215
4.2.2.6. Сравнительная результативность инструментальных методов диагностики	216
4.2.3. Стадирование описторхозного папиллита в клинике	224
4.2.3.1. Стадирование на основании длительности заболевания ...	225
4.2.3.2. Стадирование на основании диаметра просвета БСДК	227
4.2.3.3. Клиническая характеристика простадированных пациентов	229
4.2.3.4. Особенности клинико-лабораторных проявлений в зависимости от стадии папиллита.	235
4.3. Результаты лечения	242
4.3.1. Особенности и результаты консервативной терапии	242
4.3.2. Особенности и результаты лечения экстренных больных	243
4.3.3. Особенности и результаты двухэтапной хирургической тактики лечения	244
4.3.4. Особенности и результаты одномоментной хирургической тактики лечения	250
4.3.5. Сравнительная характеристика результатов лечения	251
4.3.6. Особенности и результаты лечения в зависимости от стадии папиллита	253
4.4. Заключение по результатам клинических исследований	259
4.4.1. Особенности диагностики описторхозного папиллита	259
4.4.1.1. Особенность клинико-лабораторных проявлений при описторхозном папиллите	259
4.4.1.2. Роль инструментальных методов обследования в диагностике описторхозного папиллита	260
4.4.1.3. Обоснование дифференцированного подхода к выбору методов диагностики описторхозного папиллита	266

4.4.1.4. Роль величины просвета БСДК в прижизненном стадировании описторхозного папиллита.	267
4.4.1.5. Влияние длительности инвазии на развитие описторхозного папиллита	270
4.4.1.6 Клиническая значимость особенности течения заболевания в зависимости от стадии папиллита	272
4.4.2. Заключение по результатам лечения	274
4.4.2.1. Результаты лечения в зависимости от лечебной тактики	274
4.4.2.2. Результаты лечения в зависимости от стадии папиллита ...	280
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	285
ВЫВОДЫ	315
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	319
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	321
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	324
ПРИЛОЖЕНИЯ	376

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Настоящее исследование посвящено изучению механизмов развития жёлчной гипертензии при нарушении оттока жёлчи на уровне большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) в результате развития в нём папиллита описторхозной этиологии с целью выработки оптимальных путей коррекции данной патологии. Влияние описторхозной инвазии на БСДК достаточно хорошо изучено, при этом общепринятым считается существование трёх стадий описторхозного папиллита, аденоматозной, аденофибропластической и склеротической, при которых изменения в сосочке характеризуются утолщением его стенок и прогрессирующим уменьшением его просвета, атрофией эпителиального и мышечного слоёв и замещением их соединительной тканью, то есть формированием рубцовой стриктуры сосочка (стенозирующего папиллита), что приводит к развитию жёлчной гипертензии и холангита. [108, 112, 115, 121]. Физиология БСДК в норме и при патологии также изучалась многими исследователями [49, 92, 207, 255, 336, 381], в том числе были попытки математического описания его работы на основании классических законов гидродинамики, формулами Пуазейля и Бернулли, описывающими ток жидкости в трубах с круглым сечением [159, 206, 207].

Распространён описторхоз довольно широко, но неравномерно. Так, в бассейне Днепра поражённость населения составляет 60-82% [252, 264, 267, 269], в Волго-Камском бассейне (Пермская область, Татарстан) – 60% [80], а в очагах Обь-Иртышского бассейна (Томская область, север Тюменской области, Ханты-Мансийский национальный округ) эта цифра достигает 60-90% среди местного населения [45, 71, 106, 213]. Случаи описторхоза зарегистрированы в Австрии, Венгрии, Германии, Голландии, Италии, Польше, Румынии, Болгарии, Франции, Швеции и др. [204, 313, 321, 338, 397, 407, 416, 437].

Частота поражения жёлчевыводящих путей (ЖВП) при описторхозной инвазии и, в частности БСДК, остаётся достаточно высокой и в эндемических районах достигает 80-87% [2, 45, 62]. По данным Б.И. Альперовича (1983) у

89,5% инвазированных течение заболевания осложняется механической желтухой, холангитом и др. [11]. Среди причин, способствующих развитию жёлчной гипертензии, на первое место по значимости Р.В. Зиганьшин (1984) ставит описторхозный папиллит [108]. Частота развития стриктур и непроходимости жёлчных путей при описторхозе встречается у 10,6 - 77,8% инвазированных [124, 156, 181] стеноз БСДК – у 8,8%, а закупорка жёлчных путей описторхозным детритом – у 20,8% [108]. Недостаточная эффективность профилактических мер и дегельминтизации, неэффективность последней при осложнённых формах, выраженность патоморфологических изменений даже после успешного паразитотропного лечения ведут к хронизации процесса [35], который характеризуется непрерывно-рецидивирующим течением. При этом лечебные мероприятия при описторхозном папиллите производятся в основном без учёта состояния БСДК, а наиболее частым вмешательством на нём является ЭПСТ независимо от степени и вида стеноза сосочка.

Поэтому, несмотря на имеющиеся исследования, актуальность дальнейшего изучения проблемы описторхозного папиллита в настоящее время обусловлена наличием ряда нерешённых вопросов:

- высокой частотой поражения БСДК при описторхозной инвазии;
- неясностью патогенетических механизмов развития закупорки БСДК мелкими инородными включениями жёлчи (диаметром менее 3 мм) при отсутствии рубцового стеноза сосочка;
- недостаточной изученностью факторов, способствующих прогрессированию папиллита и возможности их использования с прогностической целью;
- трудностями прижизненной диагностики описторхозного папиллита и его стадирования;
- отсутствием данных о степени зависимости нарушения оттока жёлчи от стадии папиллита;
- необходимостью оптимизации тактики лечения данной патологии с учётом стадии заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Изучение патологических изменений, вызываемых описторхами в теле человека, ведётся достаточно давно, с момента открытия в 1881 г. профессором Томского университета К.Н. Виноградовым возбудителя данной патологии – кошачьей двуустки (*Opisthorchis felineus*) [66, 215]. В целом изменения в печёночных протоках можно характеризовать как хроническое продуктивное воспаление с выраженным аллергическим компонентом. Паразиты в процессе миграции по билиарному дереву присосками и кутикулярными шипиками на протяжении всей инвазии повреждают клетки эпителия протоков, вызывая образование диффузных длительно существующих кровоточащих эрозий, которые стимулируют бурную ответную регенеративно-гиперпластическую реакцию эпителия, приводящую в итоге к избыточному образованию соединительной ткани [121]. Замещение последних тканевых структур стенок протоков приводит: а) к сужению просвета билиарного тракта и, как следствие, формированию жёлчной гипертензии и б) к потере эластичности стенок протоков в местах рубцевания и, как следствие, их деформации (холангиозктазии) на фоне той же гипертензии; к прогрессированию гипертензии приводит также сопутствующая закупорка протоков описторхозным детритом (скопление гельминтов, их яиц, слизи, слущенного эпителия, фибрина). Следующим немаловажным звеном патогенеза описторхозного поражения является вторичное инфицирование жёлчи на фоне её застоя [17, 24, 107, 168, 234, 274, 439]. Но несмотря на понимание патогенеза описторхоза в целом остаётся неясным механизм влияния на его развитие таких факторов как интенсивность и длительность инвазии, их роль и значимость в прогрессировании заболевания; каков механизм закупорки канала БСДК мелкими частицами детрита при отсутствии его стеноза?

Морфологические изменения печени, жёлчных протоков, БСДК детально были изучены ещё в середине прошлого века [35, 41, 64, 77, 121, 177, 203, 240]. Авторами доказано, что описторхозной инвазии всегда сопутствует продуктивный холангит, а воспалительный процесс характеризуется стадийностью изменений. Так, при холангите в стенках протоков были выделены аденоматозные и

фибропластические процессы, а при поражении БСДК, воспалительные изменения в нём последовательно проходят аденоматозную, аденофиброзную и склеротическую стадии папиллита. Соответственно выявленным стадиям описторхозная инвазия приводит к прогрессирующему сужению просвета билиарного дерева и росту жёлчной гипертензии. Именно от выраженности последней зависит частота и интенсивность развития хирургических осложнений описторхоза. Вместе с тем, ключевая роль БСДК в регулировании дренажной функции ЖВП в двенадцатиперстную кишку (ДПК) является общепризнанной, что способствует широкому изучению физиологии данной структуры, как в норме, так и при его описторхозном поражении [49, 92, 108, 115, 138, 178, 206, 207, 255, 262, 267, 301, 336, 371, 399, 417, 432]. Тем не менее, до сих пор не изучены зависимость состояния просвета БСДК и его пропускной способности от стадии папиллита, а также возможность использования показателя диаметра сосочка в качестве маркера его состояния при описторхозном папиллите.

В процессе изучения данной патологии многими авторами были подробно определены различные аспекты и варианты клинического течения описторхозного поражения, выработаны рекомендации по его диагностике [24, 50, 56, 60, 71, 129, 164, 202, 203, 267, 363]. Изучением методов и особенностей хирургического лечения описторхоза в основном занимались тюменская и томская школы [8-12, 14, 16, 17, 96, 108-110, 117, 133]. Оперативному лечению больные описторхозом подлежат лишь при наличии осложнений [104], частота развития которых может достигать 75 – 89,5% [11, 47]. Приоритетной целью хирургического лечения является создание условий для своевременной и адекватной нормализации оттока жёлчи. С учётом ведущей роли БСДК в регулировании транзита жёлчи и частоты его поражения при описторхозной инвазии, сосочек очень часто является объектом вмешательства при наличии папиллита, в подавляющем числе случаев видом вмешательства при этом является ЭПСТ [91, 145, 146, 249, 431]. В настоящее время открытым остаётся вопрос о возможности объективного прижизненного стадирования патологических изменений при паразитарном поражении БСДК с целью дифференцированного подхода к выработке лечебной тактики с преиму-

щественным использованием органосберегающих технологий.

Актуальность проблемы и недостаточная изученность перечисленных патогенетических и лечебно-диагностических аспектов описторхозного поражения БСДК, послужили стимулом для проведения данного диссертационного исследования.

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 частоту развития и морфологические особенности 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 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 ле-

чебной тактики при описторхозном папиллите в зависимости от стадии заболевания и (8) разработать технологию органосохраняющих вмешательств на БСДК при его описторхозном поражении.

Теоретическая и практическая значимость работы

В условиях *in vivo* на половозрелых кроликах, инвазированных метатеркариями *opisthorchis felinus*, апробирована экспериментальная модель прогрессирующего стеноза сосочка ДПК, в результате чего подтверждена её пригодность для использования в экспериментах в качестве указанной модели.

Изучено влияние на развитие описторхозного папиллита таких факторов как длительность и интенсивность паразитарной инвазии, определена взаимосвязь факторов и сила воздействия каждого из них на формирование патологических изменений в тканях сосочка.

Дебито-манометрические опытные данные, математические расчёты с использованием гидродинамической формулы Дарси, а также данные морфологических исследований подтверждают существование в канале БСДК поро-щелевого комплекса, образованного складками слизистой оболочки.

Изменяемая просветность поро-щелевого комплекса, являющегося структурой дуоденального сосочка, при неполном его смыкании обеспечивает фильтрационный механизм транзита жёлчи в ДПК, а при полном – осуществляет клапанную функцию по предупреждению развития дуоденобилиарного рефлюкса.

Наличие поро-щелевого 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 опи-

сторхозом в клинических условиях.

Сравнительный анализ методов диагностики описторхозного папиллита показал явные преимущества 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 ЭБД БСДК, заключающаяся в создании временной дилатации просвета сосочка. Обеспечение анатомической целостности БСДК позволяет сохранить его уникальный морфофункциональный комплекс для физиологической регуляции транзита желчи после купирования воспалительных явлений.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Морфологическая часть работы выполнена в дизайне наблюдательного, ретроспективного и рандомизированного, экспериментальная – в дизайне контролируемого проспективного, рандомизированного, клиническая – наблюдательного, ретроспективного и рандомизированного исследований с использованием гистологических, морфометрических, экспериментальных в условиях *in vivo* и *in vitro*, математических, клинических, инструментальных, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертации, 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.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в процессе преподавания на кафедре госпитальной хирургии медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутского государственного университета» 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.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов проведённого исследования определяется достаточным количеством наблюдений, использованием современных, адекватных поставленной цели и задачам, методов исследования; результаты инструментальных исследований получены с использованием современного сертифицированного оборудования. Полученные данные обработаны с применением методов параметрического и непараметрического статистического анализа, с использованием современного программного обеспечения. Сформулированные в результате работы выводы и практические рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведённых таблицах и рисунках, закономерно вытекают из полученных результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. 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.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автором самостоятельно проведён аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, в том числе за последние 5 лет, проведён анализ архивного материала, разработан дизайн научной работы, а также постановка и планирование морфологических, экспериментальных (в условиях *in vivo* и *in vitro*) и клинических исследований. 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.

Доля участия автора: в сборе информации и составлении дизайна исследования – 100%, участие в патологоанатомических вскрытиях и морфологических исследованиях $\approx 80\%$, в экспериментальных исследованиях – 100%, в проведении клинических исследований $\approx 80\%$, в математико-статистической обработке – 100%, в обобщении и анализе полученных данных – 100%, в формулировании выводов и практических рекомендаций – 100%. Автор в качестве оператора принимал участие в значительном количестве открытых, эндовидеоскопических и пункционных методах диагностики и лечения, им самостоятельно выполнены все оперативные вмешательства на экспериментальных животных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с паспортом научной специальности 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки), диссертационная работа посвящена изучению проблем, связанных с патологией жёлчевыводящих путей и большого сосочка ДПК, вызванных паразитарной инвазией, разработке методов её диагностики, лечения и профилактики.

Изучены патоморфоз и аспекты патогенеза, развивающиеся при опи-

сторхозном папиллите, при лечении данной патологии показаны преимущества использования двухэтапной хирургической тактики с использованием на начальном этапе малоинвазивных технологий, разработаны показания к применению транспапиллярных эндоскопических вмешательств на БСДК в зависимости от стадии заболевания. Использование полученных данных будет способствовать сохранению здоровья населения, сокращению сроков временной нетрудоспособности и восстановлению трудоспособности.

Таким образом, 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».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, включенных в РИНЦ, в том числе, 15 статей, опубликованных в журналах, включённых в перечень ВАК Минобрнауки РФ и 3 в Web of Science и Scopus.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 420 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 93 рисунками и 50 таблицами, приведены 32 математические формулы. Список литературы содержит 455 источников (269 отечественных и 186 зарубежных).

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность и благодарность в содействии при выполнении данной диссертационной работы:

- своему консультанту, заведующему кафедрой хирургических болезней медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «СурГУ», доктору медицинских наук, профессору В.В. Дарвину;*
- автору идеи и вдохновителю, действительному члену академии медико-технических наук РФ, секретарю и члену правления РОХ, члену проблемных комиссий РАМН «Неотложная хирургия» и «Абдоминальная хирургия», главному хирургу УрФО, доктору медицинских наук, профессору М.И. Прудкову;*
- заведующему кафедрой экспериментальной физики политехнического института ГБОУ ВПО «СурГУ» ХМАО-Югры, доктору физико-математических наук, профессору В.П. Самсонову за идею и помощь в разработке гидродинамической теории поступления жёлчи в ДПК согласно закону Дарси;*
- заведующей кафедрой информатики и вычислительной техники политехнического института БУ ВО ХМАО-Югры «СурГУ», кандидату технических наук, профессору В.С. Микишиной и доценту кафедры, кандидату технических наук Д.А. Фёдорову за помощь в проведении статистического анализа;*
- старшему преподавателю кафедры патофизиологии и общей патологии медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «СурГУ» В.Г. Шаталову за помощь в анализе и описании гистологических препаратов;*
- сотрудникам кафедры хирургических болезней БУ ВО ХМАО-Югры «СурГУ», коллективу и администрации БУ ХМАО-Югры «Сургутская ОКБ», с чьей помощью и на базе которой была выполнена эта работа.*

Г Л А В А 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПИСТОРХОЗА

1.1.1. Эпидемиология описторхоза.

Описторхоз – это гельминтоз печени, жёлчного пузыря и поджелудочной железы, возбудителем которого являются трематоды: *Opisthorchis felinus* (кошачья или сибирская двуустка), *Opisthorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini*, относящиеся к семейству *Opisthorchiidae*, благодаря чему все они обладают многими схожими биологическими свойствами. В России чаще встречается *Opisthorchis felinus* (он же является наиболее значимым биогельминтом на территории РФ: в общей структуре биогельминтозов на его долю приходится 74,4%) [236]. *Opisthorchis sinensis* распространён в Китае, Корее, Японии, Вьетнаме, в России паразит обитает в бассейнах рек Уссури и Амур (Хабаровский и Приморский края, Амурская область) [293, 367, 420]; *Opisthorchis viverrini* получил распространение в Таиланде, Лаосе, Камбодже и ряде других стран Юго-Восточной Азии [284, 297, 442]. Две трети мирового ареала возбудителя приходится на территорию России, где циркуляция паразита носила изначально эпизоотический характер и осуществлялась без участия человека, но за последние десятилетия, в связи с промышленным освоением новых территорий и миграционными процессами, расширение ареала возбудителя описторхоза произошло с активным включением человека в качестве источника инвазии. В 2012 году из Ханты-Мансийского автономного округа с потоком мигрантов выбыло 7564 инвазированных лиц на другие территории, где при благоприятных экобиотических условиях могут быть сформированы новые очаги инвазии. Описторхоз остается важной социально-значимой проблемой для Российской Федерации, так как его удельный вес в сумме инвазий (аскаридоз, тениаринхоз, тениоз, дифиллоботриоз, трихоцефалез) неукоснительно возрастает: в 1972 году составлял 3,84%, в 1985 – 19,41%, в 2011 – 40,34%. Ежегодно в стране выявляется до 40 тысяч новых случаев описторхоза, в то же время на каждый случай зарегистрированного острого описторхоза прихо-

дится 57 случаев хронической формы заболевания [208]. Среди мигрантов в течение первого года проживания в зоне очага 11,5% вновь приехавших заражаются описторхозом, при длительности жизни в эндемичной местности в течение последующих 5 лет 46,7% новосёлов инвазируются описторхами, в дальнейшем уровень инвазии растёт и достигает 73,7% [135].

Распространён в мире описторхоз широко, но неравномерно. К началу XXI века описторхозом в мире было поражено около 17 млн. человек, а риску заражения подвержено около 350 млн., проживающих в 13 странах на территориях, расположенных в Европейском регионе, Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана [51], в России было зарегистрировано свыше двух миллионов инвазированных [191]. Т.Н. Petney с соавт. отмечает, что в настоящее время описторхозом болеют 45 млн. человек [394].

До настоящего времени самым обширным и интенсивным очагом описторхоза в мире остаётся Обь-Иртышский регион, который охватывает более 10 краев и областей России и север Казахстана, при этом заболеваемость населения по данным разных авторов варьирует от 15 до 87%, а в некоторых районах Томской области – 90%. [40, 181, 190, 382, 454]. При обследовании населения Тюменской области было установлено, что наиболее широкое распространение описторхоз получил в Ханты-Мансийском национальном округе (614,1 на 100 тыс. населения), где зоной очень высокого риска является Сургутский район, в котором болеют 76-100% коренного населения [71, 105, 114, 200, 204, 317, 453]. Другими наиболее неблагополучными зонами являются Ямало-Ненецкий (279,8 на 100 тыс. населения) автономный округ, Томская (222,2), Тюменская (211,6), Новосибирская (116,6) и Омская (158,9) области [236].

Opisthorchis felinus получил также распространение в бассейнах рек Камы, Дона, Волги, Днепра, Южного Буга, Немана и др. В настоящее время очаги описторхоза зарегистрированы в 26 субъектах РФ [208]. Вторым по величине очагом описторхозной инвазии является бассейн Днепра и его притоков [201, 252, 264, 269]. Третьим крупным очагом описторхоза является Волго-Камский бассейн со значительной инвазированностью в Пермской области и некоторых

районах Татарии [67, 80]. К настоящему времени случаи описторхоза зарегистрированы в Австрии, Венгрии, Германии, Голландии, Италии, Польше, Румынии, Франции, Швеции и др. [313, 321, 338, 397, 407, 416].

Начало изучения описторхоза в России произошло после того, как в 1881 г. профессор Томского университета К.Н. Виноградов открыл возбудителя данного заболевания [66]. *Opisthorchis felineus* – это мелкий плоский червь ланцетовидной формы. Длина паразита – 3 - 13 мм, ширина – 1 - 3,5 мм. Установлено также, что при увеличении количества описторхисов в печени одного хозяина средний размер их тела уменьшается [169, 215]. Метациркарий попадая в организм человека достигает половой зрелости через 3-4 недели, длительность жизни одного паразита может достигать 20-30 лет, самка *Opisthorchis felineus*, являясь гермафродитом, выделяет в сутки до 900 яиц [307, 375]. В организме хозяина паразит не размножается, его численность (достигающая иногда нескольких десятков тысяч особей) зависит от интенсивности ре- и суперинвазий [57, 216].

Знание эпидемиологии паразита клиницистам нужно для правильного понимания этиопатогенеза заболевания. В жизнедеятельности и развитии кошачьей двуустки участвуют три хозяина: два промежуточных (моллюски и рыбы) и окончательный (человек, кошки, собаки и др.) [38, 131, 339]. Под действием желудочного сока и жёлчи личинка в организме человека освобождается от соединительнотканной оболочки и благодаря особенностям биологии паразита, целенаправленно продвигаясь по желудочно-кишечному тракту и протокам жёлчевыводящей системы, уже через несколько часов достигает жёлчного пузыря и печени [93, 214, 429, 441]. Существует альтернативная точка зрения, согласно которой метацеркарии, проникая через слизистую оболочку ДПК, попадают в русло воротной вены, а затем переносятся в печень [137]. В организме дефинитивного хозяина паразит имеет свои «излюбленные» зоны локализации, по данным Н.Н. Плотникова (1959), описторхисы в печени обнаруживаются в 100% случаев инвазий, в жёлчном пузыре - в 60%, в поджелудочной железе - в 36% [210].

1.1.2. Патоморфологические изменения при описторхозе.

Патологические изменения, вызываемые описторхами в теле хозяина, достаточно изучены [7, 26, 31, 34, 72, 78, 122, 150, 187, 188, 192, 212, 213, 243, 273, 385, 412, 436]. Печень при описторхозе обычно увеличена в размере, в большинстве случаев в умеренной степени, ткань её несколько уплотнена, поверхность гладкая, реже – мелкобугристая. При микроскопическом исследовании, как правило, обнаруживаются морфологические изменения со стороны жёлчных ходов. Описторхоз всегда сочетается с распространённым, обычно продуктивным, холангитом. По данным Н.Н. Плотникова (1953), наряду с хроническим воспалением жёлчных и панкреатических протоков, а также жёлчного пузыря, имеется хронический интерстициальный гепатит [215]. Э.К. Бойко (1955) при гистологическом исследовании печени у больных описторхозом наблюдала наряду с изменениями в жёлчных протоках и межуточной ткани также изменения в паренхиме печени, которые выражались наличием дистрофических, атрофических и регенеративных процессов со стороны печеночных клеток, в некоторых участках наблюдались некрозы последних [41]. Морфологические изменения в печени представляют собой хронический продуктивный гепатит с тенденцией перехода в цирроз. Соответственно развитию гепатита и нарастанию перидуктального и перипортального склероза обнаружена гемодинамическая перестройка в системе ветвей воротной вены и печёночной артерии, в связи с чем, цирроз при описторхозе является смешанным – билиарный с портальной гипертензией [244, 426, 450].

Значительные изменения при описторхозе происходят в жёлчевыводящих путях, трансформация жёлчного дерева отмечается во всех его отделах – от холангиол до терминального отдела холедоха [227, 315, 355]. В работах А.М. Третьякова (1973) приводятся данные холангиографии: рисунок жёлчного дерева был усилен, жёлчные протоки принимали цилиндрическую форму, мелкие холангиоэктазы протоков достигали капсулы печени, внутрипечёночные протоки были извитыми, широкими, со множеством внутрипечёночных и подкапсульных холангиоэктазов от мелких до крупных размеров, иногда с образованием полостей [240]. В образовании холангиоэктазий наряду с известными фактора-

ми (хроническим воспалительным процессом в стенке протоков, дискинезией, холестазом) существенное значение имеет обтурация холедоха, о чем позволяет думать наличие установленных при гистологическом исследовании стенозов терминальных отделов холедоха, БСДК, головки поджелудочной железы, хронического воспалительного и склеротического процессов в них, в редких случаях вплоть до полного рубцового стеноза на уровне БСДК [35, 353, 354].

Частота поражения ЖВП при описторхозной инвазии и, в том числе БСДК, остаётся достаточно высокой и в эндемических районах достигает 80-87% [2, 45, 62]. Частота развития стриктур и непроходимости жёлчных путей при описторхозе встречается у 10,6 - 77,8% инвазированных [124, 156, 181], стеноз БСДК – у 8,8%, а закупорка жёлчных путей описторхозным детритом – у 20,8% [108]. По данным Б.И. Альперовича и др. механическая желтуха при хроническом описторхозе развивается у 35,5 - 41,6% заболевших; при остром холангите – у 86,0%, при хроническом – у 70,9% больных [8, 46, 155].

Жёлчный пузырь больных описторхозом увеличен и содержит большое количество жёлчи. М.Э. Винников (1959) относил это к функциональным изменениям [64]. Однако появившиеся затем данные патологоанатомических исследований, а именно: атрофия слизистой оболочки, очаговые скопления лимфоидных клеток и гистиоцитов, плазмочитов и эозинофилов, участки грубого фиброза в мышечном и субсерозном слоях дают основание рассматривать застойный жёлчный пузырь не как следствие дисфункции сфинктеров Люткенса и Одди, но и как проявление хронического воспаления [121, 422, 425].

Морфологические изменения печени, жёлчных протоков, БСДК детально были изучены ещё в середине прошлого века [35, 41, 64, 77, 121, 177, 203, 240]. Авторами доказано, что описторхозной инвазии всегда сопутствует продуктивный холангит, а воспалительный процесс характеризуется стадийностью изменений. Так, при холангите в стенках протоков были выделены аденоматозные и фибропластические процессы, а воспалительные изменения в них последовательно проходят аденоматозную, аденофиброзную и склеротическую стадии. Соответственно стадиям описторхозная инвазия приводит к прогрессирующему

сужению просвета билиарного дерева и росту жёлчной гипертензии. Именно от выраженности последней зависит частота и интенсивность развития хирургических осложнений описторхоза.

1.1.3. Патогенез осложнений описторхоза.

Патогенез описторхоза сложен и пока еще не полностью изучен. Основными патогенетическими факторами являются: механический, аллергический, нейрогенный и вторично-инфекционный [267, 421].

Описторхи повреждают стенки жёлчных и панкреатических протоков своими присосками, а молодые гельминты – и шипиками, находящимися на поверхности их тела. Захватывая и отрывая клетки эпителия в процессе миграции, описторхи вызывают множество кровотокающих эрозий, что на фоне ответной реакции организма на инвазию паразита в виде аллергического ответа замедленного типа, приводит к развитию избыточно бурной регенеративно-гиперпластической реакции эпителия [121, 152]. Избыточная гиперпластическая реакция способствует разрастанию соединительной ткани и, в результате её последующего созревания, формированию рубцов. Такой механизм развития стриктур происходит в основном в местах физиологических сужений протоков (дистальный отдел холедоха, БСДК и др.). В иных местах билиарного дерева к появлению стриктур приводит внедрение яиц описторхисов в стенки жёлчных протоков, способствующее развитию, так называемых, паразитарных гранул с последующим их склерозированием [55, 369]. Наряду с этим, скопление в просвете протоков гельминтов, их яиц, слущенного эпителия и слизи создаёт дополнительные препятствия для оттока жёлчи и секрета и росту внутрипротоковой гипертензии. Количество паразитов в печени может быть огромным, и они сами могут стать непосредственной причиной закупорки жёлчных протоков с развитием механической желтухи [341, 403]. Прогрессирование жёлчной гипертензии приводит к деформации протоков, появлению холангио- и каналикулоэктазов, чему способствует потеря стенками ЖВП их эластичности, как в результате описанных выше процессов, так и в результате перидуктального развития соединительной ткани, свойственного описторхозу [306, 395, 405]. Деформация протоков, холангиоэкта-

зия лежат в основе формирования описторхозных абсцессов печени [354]. Холестазу способствует также сопутствующий перихоледохеальный лимфаденит, который, достаточно часто присутствует при описторхозной инвазии, А.В. Мерзликин и другие указывают, что частота перихоледохеального лимфаденита у инвазированных может достигать 33-56% [155, 181] и дисфункция ЖВП, развивающаяся вследствие фиброзно-склеротических изменений в их стенках, имеющая место у 100% больных [8, 241].

По данным Д.Д. Яблокова (1979) и др., механическое раздражение интерорецепторов печени, жёлчного пузыря, жёлчных и панкреатических протоков вызывает возникновение патологических нервных импульсов; это влечёт за собой нарушение функций органов, в первую очередь ДПК и желудка, в которых описторхисы не паразитируют [54, 103, 267]. Раздражение ветвей парасимпатических и симпатических нервов лежит в основе дискинезии жёлчного пузыря и дисфункции сфинктеров Люткенса и Одди [250, 286].

Существенное значение в патогенезе описторхоза и в развитии его осложнений имеет вторичная инфекция, которая может проникнуть в печень, как через жёлчные протоки, так и гематогенным путем [343, 396]. Имеющийся при описторхозе стаз жёлчи, развившийся в результате дискинезии жёлчного пузыря и жёлчных протоков и механической закупорки жёлчных ходов гельминтами и слизью, создаёт благоприятные условия для развития вторичной инфекции [17, 24, 107, 168, 234, 274, 411, 439]. Интенсивность заражения и развития воспаления зависит от соответствующих патогенов, иммунного статуса хозяина, степени или распространения обструкции желчных путей и пр. [152, 359].

В.С. Любина (1972) изучала микрофлору жёлчевыводящих путей у больных описторхозом. Из 126 больных у 7,1% посевы оказались стерильными, а у 92,9% больных была выделена разнообразная микрофлора, но преобладали бактерии кишечной группы, стафилококки, их сочетания, часто обнаруживались дрожжеподобные грибки [168]. Микрофлора жёлчевыводящих путей оказывалаотягощающее влияние на течение описторхозного ангиохолецистита. Доказано влияние на микробиологический спектр жёлчи существование ассоциирован-

ной с описторхозной инвазией холангиокарциномы [298].

По данным А.М. Третьякова (1973), инфицированность жёлчи имела место в 80% случаев (из 70 больных), наиболее часто высеивалась кишечная палочка (а источником её, как известно, является просвет желудочно-кишечного тракта) [240]. Благодаря присоединившейся инфекции у больных развиваются такие осложнения, как перигепатит, гнойный холангит, холангиотические абсцессы, жёлчный перитонит [121, 291].

1.1.4. Клинико-диагностические аспекты.

Клинические проявления описторхозного поражения печени и ЖВП соответствуют двум фазам течения заболевания – острой, протекающей чаще по типу острого аллергоза и длящейся 4-6 недель, и хронической, соответствующей развившемуся холецистохолангиту [367, 424]. Описторхоз одинаково часто встречается у мужчин и женщин, заболеванию подвержены все возрасты. Наиболее часто он регистрируется у лиц работоспособного возраста – от 20 до 40 лет [267]. Клиническая картина полиморфна – от бессимптомного течения до внезапного появления острых болей в области печени, которые носят распирающий или коликоподобный характер [275]. В первые же часы заболевания значительно увеличиваются печень и жёлчный пузырь, последний отчётливо пальпируется в виде гладкой опухоли овальной формы, достигая иногда своим дном правую подвздошную область. По мере развития приступа острого холецистохолангита возникают тошнота, рвота, повышение температуры с ознобом, желтушность склер, сухость слизистых губ и языка, в крови появляется лейкоцитоз, билирубинемия.

Постановка диагноза описторхоза основывается на четырех методах: клинических, иммунологических, паразитологических и молекулярно-биологических. В клинической картине далеко не часто можно выявить специфические симптомы. Указание на описторхозную инвазию может дать исследование крови (эозинофилия) [296, 314, 437] или иммуноферментный анализ, позволяющий выявлять антитела IgM и IgG в крови [53, 435, 444], эти методы более эффективны в острую фазу заболевания. Достоверный диагноз устанавливается только после паразитологического, основанного на нахождении яиц описторхов или их биологических

фрагментов в дуоденальном содержимом или в испражнениях, что становится возможным только на 3-4 недели заболевания [24, 71, 267, 345], или молекулярно-биологического обследования (методом ПЦР-амплификации), позволяющего дифференцировать вид возбудителя [175, 287, 308].

1.1.5. Описторхоз-ассоциированная патология.

Очень часто у больных с хроническим описторхозным поражением гепатопанкреатобилиарного тракта получают развитие определенные патологии патогенетически связанные с паразитарной инвазией. Высокая частота их развития и механизм этих связей позволяют характеризовать эти патологические состояния как описторхоз-ассоциированные. Одной из таких патологий является хроническое нарушение дуоденальной проходимости (ХНДП), в зависимости от метода диагностики, выявляемое у инвазированных лиц от 25,7% до 89,6%; на существование нарушений моторно-эвакуаторной функции ДПК при описторхозе указывают ряд авторов [101, 194, 253].

По вопросу о значении описторхозной инвазии в образовании камней в жёлчном пузыре единого мнения нет. Одни авторы полагают, что описторхозная инвазия способствует камнеобразованию [14, 43, 66, 226, 348, 423], другие не разделяют этого мнения и находят, что у больных описторхозом калькулёз встречается не чаще, чем у неинвазированных лиц [63, 110, 209, 210, 446]. Тем не менее, по данным Р.В. Зиганьшина с соавт. (1974), сочетание этих двух заболеваний встречается у 17% больных описторхозом, по данным Б.И. Альперовича (1985) – в 29,5%, А.Ю. Ревского (1981) – в 83,0%.

Вопрос о сочетании первичного рака печени с описторхозом был и остаётся предметом изучения ряда авторов. Большинство авторов считают, что описторхоз является одним из существенных факторов возникновения первичного рака печени [59, 111, 122, 174, 245, 254, 282, 327, 347, 362, 386, 400, 443].

А.А. Шайн (1974), проанализировав материал санэпидстанций об обследовании населения на гельминтов в 1960 - 1969 гг. и сопоставив с данными областного онкологического диспансера, нашёл, что заболеваемость раком печени в районах Ханты-Мансийского округа увеличивается параллельно частоте опи-

сторхозной инвазии у населения, что доказывает роль описторхоза как предракового заболевания печени. На территории бывшего СССР первичный рак печени определялся в 0,14% всех вскрытий, в Тюменской же области частота его в 1962-1971 гг. составляла 9,4%, в настоящее время – 12,3% [39, 181, 254]. Отмечено также, что в очагах распространения описторхоза виверры (Таиланд), рак печени встречается чаще, чем в районах, свободных от этого гельминтоза [285, 349, 410].

В основе развития всех хирургических осложнений описторхоза, развивающихся только в хроническую фазу заболевания, лежит жёлчная гипертензия. Именно она служит пусковым моментом в формировании холангиоэктазий, гнойного холангита, холецистита, холангиогенных абсцессов печени, перфорации субкапсулярных жёлчных протоков и разлитого жёлчного перитонита [248]. Следует подчеркнуть, что особенностью билиарной гипертензии при описторхозе является многофакторность патогенеза и мультифокальность расположения причин её вызывающих: деформация протоков, холангиоэктазия, многоуровневые стриктуры, перидуктальный склероз, закупорка протоков описторхозным детритом, выраженная дискинезия ЖВП, перихоледохеальный лимфаденит, кроме этого, росту гипертензии способствует описторхоз-ассоциированная патология: склерозирующий панкреатит, ХНДП, жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ), опухолевое поражение ЖВП [14, 292, 316, 404]. Из всего множества причин, способствующих развитию жёлчной гипертензии, на первое место по частоте и значимости их в развитии холестаза Р.В. Зиганшин (1984) ставил описторхозный стенозирующий папиллит. Его роль в развитии механической желтухи в качестве единственной причины по данным разных авторов составляет от 8,8% до 23,4%, в сочетании с описторхозным детритом – от 20,8% до 31,0%, в сочетании со стриктурами ЖВП других локализаций – от 17,0% до 62,4% [47, 108, 156, 181]. Особенностью описторхозных стриктур БСДК является их протяженность, диаметр сосочка при этом прогрессивно уменьшается, но полной блокады его просвета, как правило, не происходит. Ряд авторов установили, что давление в ЖВП при папиллите, в том числе описторхозной этиологии может достигать 350

- 400 мм вод. ст. [112, 115, 182, 142], при этом механическая желтуха наблюдается у 79,3–100% больных [155, 181].

1.1.6. Хирургические методы лечения.

Изучением методов и особенностей лечения описторхоза в основном занимались тюменская и томская школы [8-12, 14, 16, 17, 96, 108-110, 113, 117, 119, 133]. Оперативному лечению больные описторхозом подлежат лишь при наличии осложнений. Б.И. Альперович (1988) по данным своей клиники приводит такие цифры: из 5304 пациентов с острой и хронической патологией жёлчного пузыря и жёлчных протоков у 21% больных причина их была обусловлена описторхозной инвазией, большинство прооперированных из них болело описторхозом свыше 5-10 лет [9]. Это время необходимо для прогрессирования патологии и развития осложнений.

В связи с неуклонным ростом числа инвазированных лиц, возрастает число больных с осложнениями описторхоза, Н.А. Бражникова (2004) отмечает – в течение 10 лет такой рост составил с 12,4% до 37,8% [47]. В хроническую стадию заболевания осложнения хирургического характера наблюдаются у 75-89,5% инвазированных [10, 47]. Кроме механической желтухи другими значимыми осложнениями описторхозной инвазии являются: холангит с частотой развития до 85,3% [110], кисты (3,1%) и абсцессы печени (2,6%), цирроз печени (3,6%) [181], склерозирующий холангит (2,5-4,0%) [156, 181, 251] и др.

Основной метод лечения больных с осложнённым течением описторхоза – хирургический. Основопологающее условие успешного лечения при этом – своевременная нормализация оттока жёлчи, что и является первоочередной задачей хирургического вмешательства [127]. Поэтому подавляющее число операций, выполняемых при описторхозном поражении носят дренирующий характер – варианты наружного или внутреннего дренирования ЖВП, или их комбинации. Свойственная описторхозной инвазии хроническая жёлчная гипертензия, лежащая в основе развития многих осложнений, определяет также особенности тактики и техники выполнения вмешательств. Так, чрескожную чреспечёчную холангиостомию, также, как и холецистостомию, в связи с вы-

соким риском развития жёлчеистечения на фоне билиарной гипертензии, многие авторы считают противопоказанными при описторхозном поражении печени [17, 47, 181]. Удаление жёлчного пузыря при описторхозном холецистите производится, в основном (при отсутствии его некроза или перфорации) по принципиальным соображениям и выполняется в качестве попутного вмешательства, показаниями к этому являются: частое развитие стриктуры пузырного протока, сочетание с ЖКБ или в следствие нефункциональности пузыря в результате его атонии. При невыраженной билиарной гипертензии (до развития холангиоэктазии) возможно выполнение холецистэктомии лапароскопическим методом. [47, 181, 220]. Для купирования жёлчной гипертензии с целью профилактики послеоперационных осложнений все вмешательства на органах гепатобилиарной зоны необходимо дополнять одним из видов наружного дренирования ЖВП [96, 108, 248].

При анализе эндоскопических вмешательств при данной патологии мы не отметили в литературе разнообразия подходов или обсуждений проблемы выбора методов коррекции нарушений пассажа жёлчи в ДПК, вызванной стриктурой, локализующейся на уровне БСДК (за исключением лишь учёта её протяжённости). Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) стала операцией выбора у больных с заболеваниями большого сосочка ДПК, зачастую независимо от вида или степени патологических изменений в нём [257, 262, 428]. Можно констатировать, что до настоящего времени нет чётких показаний к применению того или иного вида вмешательства у больных с патологией БСДК, даже при одном и том же диагнозе показания варьируются в зависимости от предпочтения клиник.

Специфика патологических изменений тканей при описторхозе, распространённость и глубина их поражений находит отражение в результатах лечения. Несмотря на длительное изучение и постоянное совершенствование методов хирургического лечения летальность при данной патологии остаётся высокой. При жёлчных перитонитах вследствие перфорации подкапсульных холангиоэктазов или повреждения их во время оперативных вмешательств на органах брюшной полости послеоперационная летальность колебалась от 38,5 до 66,7%

[186, 266], а при лечении абсцессов печени достигала 84,2% [113], сейчас при абсцессах печени послеоперационная летальность составляет 12,5-15,5%, у пациентов с кистами печени – 5,9% [181, 248]. Высокие показатели летальных исходов наблюдаются также после хирургического лечения больных с описторхозными стриктурами ЖВП: при изолированных стриктурах БСДК летальность составляет 6,2-6,8%, а при многоуровневых стриктурах жёлчных протоков повышается и достигает уровня летальных исходов операций, выполняемых у больных со стенозирующим холангитом – 14,0% [45, 47, 181].

Роль жёлчной гипертензии как отягчающего фактора у больных хроническим описторхозом подтверждают высокие цифры послеоперационной летальности после холецистостомии у лиц с неустранённым холестазом – 15,2% [113]. Поэтому для улучшения результатов лечения больных с механической желтухой, холангитом и другими состояниями, развивающимися на фоне жёлчной гипертензии, является вполне оправданным использование двухэтапной тактики лечения: купирование явлений гипертензии и желтухи малоинвазивным способом декомпрессии ЖВП вначале и устранение причины или последствия заболевания радикальным вмешательством в отсроченном периоде [82, 125, 263]. Использование такой тактики при механической желтухе позволяет улучшить результаты лечения в 4 раза [181, 219, 221].

Подведя итог сказанному, можно признать, что некоторые вопросы описторхоза требуют дальнейшего изучения. К таковым относятся детализация роли описторхозного папиллита в развитии хирургических осложнений, его влияние на частоту и интенсивность развития механической желтухи и холангита. Несмотря на подробное изучение морфологии описторхозного папиллита, в литературе недостаточно освещены вопросы взаимосвязи патоморфологических изменений в стенке сосочка с лечебной, и в первую очередь, хирургической тактикой, а при выборе метода коррекции нарушений жёлчеоттока при описторхозном папиллите не учитываются стадии поражения БСДК при данной патологии.

1.2. ОПИСТОРХОЗНЫЙ ПАПИЛЛИТ

1.2.1. Анатомо-физиологические особенности БСДК.

В настоящее время под БСДК принято понимать его выступающую в просвет ДПК часть в совокупности с комплексом структур, составляющих интрамуральные отделы общего жёлчного и главного панкреатического протока при их впадении в ДПК. До сих пор не существует единого взгляда на анатомическое строение большого сосочка ДПК, в первую очередь споры вызывает как численность, так и анатомическая и физиологическая автономность мышечных сфинктерных аппаратов БСДК [49, 281, 372, 381, 384, 387]. Вместе с тем, ключевая роль БСДК в регулировании внутрипротокового давления является общепризнанной, что способствует широкому изучению физиологии данной структуры, как в норме, так и при его описторхозном поражении [49, 86, 92, 108, 112, 115, 138, 178, 206, 255, 267, 302, 336, 372, 381, 417].

БСДК имеет сложное гистологическое строение. Особенность эмбриогенеза, лежащая в основе формирования многих структурных элементов сосочка на очень ограниченном участке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) объясняет интерес и многочисленные попытки авторов расшифровки и понимания значимости всех морфофункциональных структур БСДК. Помимо мышечно-сфинктерных механизмов изучаются микрорельеф и анатомо-стереологические особенности слизистой оболочки БСДК, роль которой в этой структуре также неоднозначна, одна из них – участие эпителия в образовании складок и клапанов [94, 172, 184]. Несмотря на то, что различные участки эпителиальной выстилки (со стороны ДПК и в просвете каналов) эмбриогенно и по структуре являются гетерогенными, А.И. Едемский отмечает, что у детей самого раннего возраста слизистая оболочка канала БСДК представлена множеством высоких треугольных складок, являющихся прототипом клапанов, которые полностью заполняют просвет канала, у взрослых они по форме затем становятся лепестковыми и полулунными [97, 98, 205].

Складки слизистой оболочки общего канала сосочка с обеих сторон выстланы цилиндрическим эпителием с базально расположенными ядрами овальной

формы, между цилиндрическими клетками эпителия в большом количестве встречаются крупные бокаловидные клетки и лейкоциты. В собственной пластинке слизистой оболочки обнаруживаются скопления лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических и тучных клеток. В строме крупных складок слизистой имеется наличие тонких пучков гладкомышечных волокон, берущих начало от мышечных сфинктеров стенки сосочка. Между волокнами мышечной оболочки встречаются железистые комплексы. В соединительнотканых прослойках адвентициального слоя располагаются сосудистые и нервные элементы. Соотношения слоёв сосочка в норме составляют: железистый слой – в среднем до 20,2-22,3%, мышечный – 25,7-30,3%, соединительнотканый – 48,4-54,2% [21, 98, 373].

Уникальность анатомического строения и физиологии БСДК обусловлена его местоположением, располагаясь на стыке трёх полостных систем организма, роль сосочка состоит в регулировании взаимодействия печени и ЖВП, поджелудочной железы и ДПК. Тем самым БСДК объединяет работу вышеназванных органов в единый слаженный механизм, подчиняющийся общему физиологическому ритму и роль этой структуры в процессе пищеварения трудно переоценить. Этим же объясняется тонкость и сложность устройства данного анатомического образования, наличие множества сфинктерных механизмов в нём и автономия их работы [19-22, 73, 281, 372]. Как показывают многие авторы, не менее важна клапанная функция БСДК, помимо обеспечения дозированного транзита жёлчи и сока поджелудочной железы в просвет ДПК, сосочек одновременно предупреждает развитие дуоденобилиарного рефлюкса и в этом, помимо сфинктерного аппарата, принципиально важную роль играют складки слизистой оболочки канала Фатерова сосочка, функционирующие по типу жалюзи [49, 319, 337]. На наш взгляд кроме механизма «жалюзи», в осуществлении клапанной функции складок слизистой оболочки БСДК определённую роль играет и механизм просачивания, или фильтрации, жёлчи через складки слизистой как через своеобразное сито. Для реализации обоих механизмов, как и других функций БСДК, важно существование градиента давления между полостными системами смежных органов, наличие которого было подтверждено

многими исследованиями [65, 68, 95, 278, 378, 433].

Согласно гидродинамическим законам давление, дебит и площадь поперечного сечения пропускного канала взаимосвязаны: при постоянном давлении количество протекающей жидкости в единицу времени зависит от диаметра трубки также, как при постоянном диаметре – от величины давления [159, 238]. Математически и опытным путём было установлено, что для поступления 1 мл жёлчи в ДПК необходимо давление в 100-170 мм вод. ст., потенциал диаметра Фатерова соска позволяет обеспечить дебит жёлчи до 60 мл/мин, не вызывая при этом повышение давления в ЖВП, а для свободного прохождения суточного объёма жёлчи достаточно отверстия диаметром в 1,5-2 мм. При расчётах авторами учитывались градиент гидростатического давления между ЖВП и ДПК, вязкость и расход жёлчи в единицу времени, при этом Д.Л. Пиковский (1964) использовал формулу Пуазейля [207], а Э.И. Гальперин (1971) формулу Бернулли [206].

Математические методы позволили рассчитать необходимое давление, возникающее в ЖВП в различные фазы пищеварения как в норме, так и при патологии. Несмотря на то, что в настоящее время нормальным диаметром просвета БСДК принято считать 3 мм (по размеру свободно проникающего через его просвет зонда), расчёты показали, что физиологически приемлемым может являться диаметр сосочка в 1 мм (при этом компенсаторно давления в ЖВП повысится всего на 21,4 мм. вод. ст.). Эти расчёты были подтверждены экспериментальными данными на искусственной модели жёлчного протока и проверены опытами на животных [69, 206].

Однако используемые формулы, разработанные для описания гидродинамики жидкостей в трубах, или других технических конструкциях, не позволяют также достоверно описывать процессы, протекающие в биологических объектах со множеством неучтённых переменных (изменяющийся тонус ЖВП и вязкость жёлчи, величина секреторного давления печени и др.), поэтому, полученные значения носят в большей степени теоретический характер. Эти же авторы констатируют крайне низкую скорость истечения жёлчи и чрезвычайно малые велици-

ны давления, необходимые для обеспечения транзита жёлчи в ДПК (помимо давления, расходуемого на открытие сфинктерного аппарата сосочка), что при расчётах вынуждает пренебрегать силами трения и тяжести, вязкостью и пр., что также влияет на итоговые расчётные значения. Но эти условия являются оптимальными для реализации другого гидродинамического закона, закона Дарси, описывающего иной, ползущий, или фильтрационный, механизм перемещения жидкостей [27, 100, 222, 265]. В литературе отсутствуют данные об использовании данного закона для описания динамики жёлчеистечения.

1.2.2. Патоморфология папиллита.

В контексте данной работы большой сосочек ДПК нас интересовал прежде всего, как объект поражения и развития в нём одной из форм специфического паразитарного заболевания – описторхозного папиллита, способствующего на этапах своего развития прогрессированию жёлчной гипертензии, появлению механической желтухи, холангита и прочих осложнений.

Сложности анатомо-морфологического устройства и уникальность функционирования обуславливают особенности патологии большого сосочка ДПК. А.И. Едемский (1987) приводил следующую классификацию заболеваний БСДК [98]:

I. Папиллиты.

По этиологии: 1) первичный папиллит; 2) вторичный папиллит.

По характеру течения: 1) острый; 2) подострый; 3) хронический.

По морфологии: 1) серозный; 2) серозно-гнойный; 3) фибринозный; 4) на иммунной основе; 5) гранулематозный.

Формы хронического папиллита: 1) аденоматозная; 2) аденомиоматозная; 3) атрофическо-склеротическая.

Осложнения хронического папиллита: 1) стеноз БСДК; 2) недостаточность БСДК.

II. Папиллопатии. III. Опухолеподобные процессы. IV. Аномалии БСДК. V. Опухоли БСДК.

P. Mallet-Guy предположил, что в основе патогенеза папиллита лежит фиброзный процесс сфинктера Одди. Травмированная конкрементом слизистая

оболочка большого дуоденального сосочка легко подвергается бактериальной инвазии, в результате развивается инфекционно-воспалительный процесс с исходом в фиброз [365]. Воспалительно-фиброзирующим процессам в БСДК способствуют также наличие у больных парафатеральных дивертикулов, дуоденита, язвы двенадцатиперстной кишки (в последнем случае присоединяется пептический фактор). Папиллит, развившийся в результате перечисленных причин (как следствие этих заболеваний), является вторичным, встречающийся гораздо чаще первичного. Литературные данные свидетельствуют о практически стопроцентном (69,7-100%) вторичном вовлечении БСДК в процесс при патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы [52, 98]. Первичный папиллит, развивающийся в отсутствие перечисленных первопричин, наблюдается значительно реже. По данным J. Caroli (1959) этот вид папиллита встречается всего у 2-8% больных, в настоящее время приводятся цифры – 12-20% [139, 290]. Этиология первичных папиллитов как правило остается неясной. В основе развития хронических папиллитов лежат аутоиммунные механизмы, метаболические нарушения, а в ряде случаев, и воздействие токсических веществ.

Несмотря на то, что, согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, воспалительные изменения большого сосочка ДПК в настоящее время не являются отдельной нозологической формой [183], в литературе имеются следующие классификации папиллитов: катаральный и склеротический (стенозирующий), в последнем выделяют три гистологические формы: 1) воспалительно-склеротическая, отличающаяся разной степенью выраженности фиброза; имеется гипертрофия и дегенеративные изменения мышечных волокон; 2) фибро-кистозная форма, при которой наряду с явлениями фиброза присутствует большое количество мельчайших кист, представляющих собой резко расширенные периканаликулярных железы, сдавленные гипертрофированными мышечными волокнами; 3) аденомиоматозная (фибро-аденомиоматозная) форма, характеризующаяся аденоматозной гиперплазией периканаликулярных желез, гипертрофией волокон гладкой мускулатуры, разрастанием фиброзных волокон [139]; острый и хронический папиллит, в последнем также выделяют три

формы: аденоматозную, аденомиоматозную и атрофическо-склеротическую, при этом в зависимости от стадии папиллита в соотношении слоёв БСДК отмечается снижение объёма эпителиальной (до $12,3 \pm 4,7\%$) и мышечной (до $17,2 \pm 3,9\%$) ткани и увеличение соединительнотканного компонента (стромы) (до $70,5 \pm 2,9\%$) [98].

Описторхозный папиллит относится к первичным заболеваниям БСДК. Развитие описторхозного папиллита, аналогично описторхозному холангиту и характеризуется фазностью течения. Патоморфология происходящих изменений подробно изучена многими исследователями. Так, Р.В. Зиганьшин, В.Г. Бычков, Н.А. Зубов, В.Г. Зубков и другие авторы, убедительно показали, что продуктивное воспаление, характерное для описторхозного поражения жёлчных путей, сопровождается избыточной регенерацией соединительной ткани и замещением ею других слоёв билиарного тракта. Развивающийся описторхозный папиллит БСДК, в частности, при этом последовательно проходит три стадии развития: аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую [108, 112, 115, 121, 154]. Во многом в общем схожие патоморфологические изменения, развивающиеся в тканях сосочка при первичных и вторичных формах папиллитах, имеют также определённые отличия в деталях, обусловленные особенностями этиопатогенеза.

В аденоматозную стадию происходит выраженная пролиферация клеток эпителия с формированием аденоматозных структур с интерпозицией последних в мышечный слой стенки сосочка. Увеличивается не только численность эпителиальных клеток, но и их размер, что приводит к резкому утолщению эпителиального слоя, его толщина в этот период может достигать свыше 50% от всей толщины стенки сосочка. Мышечный слой несколько утолщается за счёт гипертрофических процессов. Адвентиция практически не изменена и представлена зрелой соединительной тканью. В аденофибропластическую стадию пролиферативная активность эпителия стихает, уменьшается его толщина и количество аденоматозных пролифератов; появляются эрозии и полиповидные утолщения на складках слизистой, что способствует сращению последних

между собой; между эпителиальными клетками неравномерно увеличивается скопление коллагеновых и эластичных волокон, фибробластов и лимфоидных клеток. В мышечном слое участки гипертрофии чередуются с участками атрофии. Адвентициальный слой утолщается за счёт разрастания грубой волокнистой соединительной ткани. Склеротическая стадия папиллита характеризуется замещением всех слоёв сосочка соединительной тканью с развитием его стеноза. Эпителиальный слой истончается, усиливаются процессы десквамации, в нём сохраняется некоторое количество грубых пролифератов. Мышечный слой значительно атрофируется, границы его местами не прослеживаются за счёт развития в нём очагов фиброза. Адвентициальный слой значительно утолщается, появляются поля гиалиноза; волоконные и клеточные элементы зрелой соединительной ткани встречаются во всех структурных элементах стенки БСДК [121]. В целом изменения в сосочке можно представить, как утолщение его стенок и прогрессирующее уменьшение его просвета, атрофией эпителиального и мышечного слоёв и замещением их соединительной тканью и, в итоге, формированием рубцовой стриктуры сосочка, приводящей к развитию жёлчной гипертензии, механической желтухи и холангита [13].

В заключение описания анатомо-физиологических и патоморфологических особенностей данного анатомического образования уместным является цитирование, сохранившего свою актуальность и правоту высказывания W. Hess (1961) о большом сосочке ДПК, подчёркивая его тонкое устройство и высокую значимость для функционирования организма, он говорил, что в человеке, за исключением головного мозга, нет другого такого места где бы минимальные изменения приводили к столь значительным последствиям [335].

1.2.3. Характеристика методов диагностики.

Диагностика папиллита достаточно сложна, что обусловлено множественными причинами. Как было установлено на лабораторных животных папиллит при описторхозном поражении развивается у 100% инвазированных, и начало его формирования приходится уже на первые месяцы инвазии [116, 232, 280, 425]. С учётом этого факта диагностика заболевания не представляет труд-

ностей, при знании анамнеза достаточно лишь подтвердить факт наличия паразитарной инвазии. Однако в клинических условиях помимо факта существования папиллита, более важным является информация о степени патологических изменений, происходящих в тканях БСДК, то есть, установление стадии папиллита. Но приведённая выше подробная гистологическая картина описторхозного папиллита, позволившая авторам выделить морфологические стадии заболевания была получена методами морфологических исследований в результате изучения трупного материала людей и лабораторных животных, методов, неприемлемых в клинической практике для прижизненного стадирования процесса. В то же время роль морфологических методов (световой микроскопии, иммуногистохимии и пр.) в верификации заболеваний БСДК в настоящее время остаётся основной [205, 312].

Развитие медицинских технологий к середине прошлого века позволило анатомо-морфологические данные устройства большого сосочка ДПК дополнить физиологическими. Методы дебито- и манометрии применялись учёными и практическими врачами как у экспериментальных животных, так и в клинических условиях у людей, подвергавшихся оперативному лечению [70, 289, 366], а затем и при эндоскопических исследованиях [197, 344]. В нашей стране метод холангиоманометрии был внедрён в практику В.В. Виноградовым (1966) [65] и др. Было показано, что сфинктер Одди остаётся в сомкнутом состоянии при давлении в 100-200 мм вод. ст., и открывается при повышении давления свыше 200-300 мм вод. ст. Сфинктерный аппарат БСДК регулирует отток жёлчи и давление в жёлчевыводящей системе, в то же время, функция самого сфинктерного аппарата сосочка зависит от давления в ЖВП и ДПК. С.А. Шалимов (1985) подтвердил взаимосвязь уровня внутрипротокового давления с функцией БСДК: исходное давление в ЖВП в норме составляет 0-02, кПа, давление открытия сфинктерного аппарата сосочка равняется 1,0-1,8 кПа, остаточное давление в протоках после отхождения жёлчи – 0,8-1,4 кПа [255].

Метод холедохомано- и дебитометрии имеет также прикладное значение, хирургами он используется с диагностической целью, позволяющий во время

операций констатировать наличие жёлчной гипертензии и в ряде случаев дифференцировать функциональную её природу от органической [344, 379]. В 1971 г. В.В Виноградов и В.Н. Корнеев выделили три степени жёлчной гипертензии: при I степени давление не превышает до 190 мм вод. ст., носит обычно функциональный характер и может не вызывать клинических проявлений, II степень жёлчной гипертензии характеризуется повышением давления до 220—250 мм вод. ст., нарушения желчевыделения остаются компенсированными, при III степени давление превышает 250 мм вод. ст., наступает частичная или полная декомпенсация оттока жёлчи, развивается механическая желтуха [141]. В практическом отношении большое значение имеет уровень остаточного давления в протоках: значения свыше 1,6 кПа однозначно свидетельствуют о существовании жёлчной гипертензии и указывают на необходимость её хирургической коррекции, 2,9 кПа соответствует секреторному давлению печени. Дебит ниже 20 мл/мин позволяет заподозрить наличие затруднения оттока жёлчи и требует уточнения причины его понижения, дебит ниже 15 мл/мин указывает на нарушение оттока, требующее коррекции [255]. Как и все диагностические методы, дебитоманометрия имеет положительные и отрицательные стороны, но сама технология её применения в течение длительного времени не позволяла пользоваться ею до операции, тем самым значительно снижая её диагностическую ценность.

Поэтому, прижизненная дооперационная диагностика папиллита, основанная на объективных критериях, позволяющих выявлять не только факт его наличия, но и оценить степень воспалительных, пролиферативных или склеротических изменений в тканях сосочка, а также степень влияния этих изменений на функцию транзита жёлчи и развития жёлчной гипертензии представляет значительные трудности. В доступной нам литературе данные, касающиеся этой проблемы, представлены лишь единичными сообщениями.

Учитывая малые размеры БСДК, хронический характер заболевания, до тех пор, пока воспаление будет локализоваться в пределах самого сосочка и это не создаст препятствия к нарушению оттока жёлчи, клиническая манифестация процессов воспаления и интоксикации будет отсутствовать. Лишь когда про-

грессирование папиллита приведёт к развитию критического сужения просвета БСДК, а это возможно и в начальную, аденоматозную, фазу папиллита, застой жёлчи и билиарная гипертензия проявится соответствующей клинической симптоматикой. Поэтому наиболее частыми и достоверными клиническими проявлениями папиллита являются признаки механической желтухи или холангита [178, 309]. Но ни эти признаки, ни болевой синдром, ни другие диспептические проявления не являются специфическими для папиллита, поэтому диагностика данного заболевания на основании только клинической картины невозможна. Неспецифичность проявлений в полной мере относится также к лабораторным методам диагностики.

В литературе широко представлены результаты использования инструментальных диагностических методов для выявления неопухолевой патологии терминального отдела холедоха и БСДК, но в подавляющем числе случаев они направлены на выявление холедохолитиаза, либо его последствий, то есть на диагностику вторичного папиллита. По данным А.Г. Шулешовой (2008) из 187 больных с доброкачественным стенозом БСДК у 169 (90,4%) он протекал на фоне жёлчнокаменной болезни, только лишь у 18 (9,6%) пациентов доброкачественный стеноз БДС был изолированным (генез патологического процесса при этом не уточнялся) [262]; по данным Ф.И. Комаровой первичный папиллит наблюдается в 20% наблюдений [139]. Исходом папиллита в 90-95% становится его стеноз. Стеноз большого сосочка ДПК воспалительного генеза занимает наибольшее число наблюдений (82%) среди всех патологических состояний БСДК. Среди форм вторичного папиллита чаще всего встречается атрофическо-склеротическая (47%), затем аденоматозная (31%) и аденомиоматозная (22%) формы, у 22,5% больных имеется сочетание в сосочке воспалительных и гиперпластических (полипы, аденомиоз) процессов [83, 205]. Выявляемость стриктур БСДК при описторхозном поражении в клинических условиях составляет 23,4-78,3% [2, 17].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельным осмотром БСДК в отличие от многих других методов диагностики заболеваний сосочка относится к методам прямой визуализации объекта, что возможно более чем у 90% обследо-

дующих [389]. К факторам, которые снижают информативность метода относятся анатомические особенности, патологические состояния и последствия оперативных вмешательств. При доступности БСДК осмотру диагностика папиллита при ЭГДС основана на констатации прямых, но, к сожалению, лишь наружных (видимых) признаков заболевания (гиперемии, отёка и т.д.). Прямые признаки папиллита ЭГДС позволяет выявить у 86% больных [393]. У ряда больных ЭГДС может сочетаться с лечебными мероприятиями [123]. Поливалентность, способность визуализации прямых признаков папиллита, бесконтактность и малоинвазивность технологии, объясняющие простоту и информативность метода по выявлению патологии, являются положительными моментами данного вида диагностики. Но эта же технология сбора информации лежит в основе отрицательных свойств метода – возможности субъективного фактора в интерпретации видимых признаков папиллита и объективно обусловленном затруднении в оценке истинного состояния тканей БСДК в связи с невозможностью визуализации его внутренней структуры. Именно последнее в значительной степени снижает диагностическую ценность ЭГДС в диагностике папиллита описторхозной этиологии. Определяющим фактором клинической значимости данного вида папиллита, как было показано выше, являются патоморфологические изменения, происходящие в его внутренних структурах.

При эндоскопическом исследовании больных с описторхозной инвазией в качестве дополнительной информации со стороны верхних отделов ЖКТ можно выявить следующие изменения: катаральные и эрозивные гастриты, дуодениты, эзофагиты, острые эрозии слизистой оболочки желудка и ДПК, признаки рефлюксной болезни, явления гастро- и дуоденостаза, описаны увеличения большого сосочка ДПК до 2,5-3 см [32, 54, 101].

В значительной степени информативность ЭГДС повышается за счёт возможности сочетания её с прицельной биопсией осматриваемого участка ЖКТ, это же касается и большого сосочка ДПК [389]. В силу объективных причин до настоящего времени сохраняются трудности в оценке эндоскопических симптомов доброкачественных и злокачественных заболеваний БСДК, что ука-

зывает на необходимость выполнения биопсии сосочка при ЭГДС при любых видимых его изменениях, в том числе при явлениях папиллита [368, 448]. Биопсия при эндоскопическом исследовании может быть щипковой, пункционной, инцизионной (при папиллотомии) или в виде браш-биопсии из просвета канала сосочка, каждая из них обладает совершенно разной информативностью, с наименьшими результатами при поверхностном взятии материала [448]. Так исследование одиночных эндоскопических биоптатов с поверхностных участков слизистой оболочки БСДК, с целью диагностики его рака, имеет информативность, не превышающую 30%. Из чего делается вывод, что взятие эндоскопического биопсийного материала для диагностики опухолей БСДК должно осуществляться после выполнения папиллотомии, то есть биоптат должен быть полноценным и содержать эпителиальный и мышечный слои стенки БСДК [205]. При выполнении биопсии щипковым способом, с поверхности сосочка, верифицируются только видимые изменения наружной части БСДК, что мало приемлемо при диагностике онкопатологии и описторхозного папиллита. Не случайно среди множества эндоскопических методов биопсии наиболее информативны те, что сочетаются с папиллотомией. Положительной стороной метода, помимо его объективности, следует считать возможность верификации прямых признаков заболевания, в том числе особенность и степень воспалительных изменений тканей сосочка при папиллите.

G. Elek с соавт. (2003) приводит следующие результаты эндоскопической биопсии сосочка в дооперационной верификации папиллита: на 300 щипковых биопсий БСДК – у 36% пациентов был выявлен папиллит. Совпадение эндоскопических и патологических диагнозов при однократном взятии материала составило 69%, при повторных биопсиях – 83%; чувствительность щипковой биопсии равнялась 77%, после папиллэктомии – 86% [312].

Помимо биопсии ЭГДС может быть дополнено ещё одной диагностической процедурой – эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ), появившейся в результате сочетания эндоскопических и рентгенологических технологий. До появления ультразвуковых и магнитно-резонансных

технологий рентгенологическое исследование было единственным, позволяющим получать изображения билиарного тракта. Ранее это было возможным благодаря пероральной или внутривенной холеграфии, разрешающая способность которой в выявлении стенозов БСДК была менее 60% [149, 380, 415]. В настоящее время из рентгенологических дооперационных исследований внутри- и внепечёчных протоков в основном используются методы, основанные на их прямом контрастировании и обладающие вследствие этого высокой информативностью в диагностике патологии ЖВП и БСДК в частности [88, 176]. ЭРХПГ наряду с высокой диагностической эффективностью являясь инвазивной технологией, обусловленной повышением давления в жёлчных и панкреатическом протоках, может стать причиной острого панкреатита, в том числе деструктивного, холангита, сепсиса, аллергических реакций и др. Частота осложнений при ЭРХПГ колеблется от 0,8 до 36%, летальность – около 1% больных [84]. В последнее время возможности бесконтрастной визуализации жёлчных и панкреатических протоков существенно сузили перечень показаний к ЭРХПГ, незаменимость которой очевидна при необходимости её сочетания с малоинвазивными хирургическими вмешательствами на БСДК. Включение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) в лечебно-диагностический алгоритм пациентов с механической желтухой обеспечивает снижение частоты применения ЭРХПГ с 66 до 46 %, а связанных с нею осложнений – с 15 до 3 % [91].

В.М. Борзуновым с соавт. (2004) рентгеноскопическая картина ЖВП при описторхозе изучалась на трупном материале. После наливки жёлчных путей бариевым молоком на рентгенограммах было обнаружено, что даже при сравнительно слабой степени инвазии констатировались довольно грубые изменения в жёлчных протоках. Рисунок жёлчного дерева был усилен, жёлчные протоки принимали цилиндрическую форму, появлялись мелкие холангиоэктазы, протоки достигали капсулы печени. При средней и массивной инвазии патологические изменения носили значительно более выраженный характер. Внутрипечёчные жёлчные протоки были извитыми, широкими, со множеством внутрипечёчных и подкапсульных крупных холангиоэктазов, с образованием

полостей [42]. ЭРХПГ с большой точностью позволяет определять наличие стриктур БСДК и дистального отдела холедоха при описторхозном поражении, их протяжённость и степень выраженности, наличие описторхозного детрита в протоках и супрастенотических расширений. Эффективность метода в диагностике описторхозных стриктур на уровне БСДК составляет 83%; в тоже время, у 14 % больных ЭГХПГ не удаётся выполнить из-за резкого сужения большого сосочка ДПК и наличия парапапиллярных дивертикулов [44]. По данным А.Г. Шулешовой ЭРХПГ позволяет выявлять изменения терминального отдела общего жёлчного протока и БСДК у 78-94,3% больных [262]. Чувствительность ЭРХПГ в диагностике стриктур ЖВП описторхозной этиологии составляет 92,3%, специфичность – 100%, общая точность – 92,7% [134].

Чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) также является методом основанном на прямом контрастировании ЖВП и, следовательно, обладающим высокой информативностью, но методу также присуща высокая инвазивность, обуславливающая развитие крове- и жёлчеистечение из паренхимы печени [318]. В связи с чем, из-за опасности повреждения холангиоэктазов и развития жёлчного перитонита на фоне билиарной гипертензии, многие авторы считают ЧЧХГ абсолютно противопоказанным при хроническом описторхозе [17, 47, 181].

Чрескожное (трансабдоминальное) ультразвуковое исследование (УЗИ) органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, в силу доступности, неинвазивности, простоты исполнения и воспроизводимости, информативности и стоимости исследования, получило широкое распространение в диагностике патологии ЖВП. Ультразвуковые признаки описторхозного поражения внутри- и внепечёночных протоков изучались многими авторами, характерным является: расширение и уплотнение стенок ЖВП, извитость и неравномерность расширения (холангиоэктазия); увеличение размеров жёлчного пузыря, неоднородность содержимого за счет аморфного осадка, уплотнение стенок и утолщение их при остром воспалении; повышение эхогенности перидуктальной и перипортальной ткани, увеличение подпечёночных лимфатических узлов. [156, 195, 276, 354, 401]. E. Mairiang

(2017) в качестве значимого критерия описторхозного поражения ЖВП выделяет прежде всего перидуктальный фиброз, положенный ею в основу ультразвуковой классификации степени поражения билиарного дерева [364].

Визуализации дистальных стриктур ЖВП зачастую мешает наличие воздуха в ДПК и избыток жировой клетчатки, поэтому в 20% УЗИ стриктуры терминального участка общего жёлчного протока или БСДК не визуализируются, иногда наличие их можно заподозрить по косвенным признакам, и совсем редко удаётся выявить коническое сужение в ретродуоденальной зоне, соответствующее уровню дуоденального сосочка [143, 156]. Прямых признаков папиллита, состояние стенок БСДК при чрескожном УЗИ визуализировать не удаётся. Эффективность УЗИ в диагностике стриктур дистального отдела общего жёлчного протока и БСДК, в том числе описторхозной этиологии, составляет до 78,3-88,0% [28, 47, 181].

ЭндоУЗИ (эУЗИ) во многом лишено недостатков, присущих чрескожному УЗИ конечного отдела холедоха, хотя в техническом отношении является более сложной процедурой, что требует от персонала определённого опыта как при выполнении самого исследования, так и при интерпретации полученных данных. К отрицательным качествам метода можно отнести также его относительную инвазивность и дороговизну оборудования. Преимущества обусловлены тем, что ультразвуковой (УЗ) датчик непосредственно контактирует с исследуемыми тканями, благодаря чему удаётся получить не только точную топiku и размер поражения, но и структуру тканей стенок БСДК, степень развития аденоматоза, фиброза или склероза [324]. Из всех современных методов лучевой диагностики только эндоскопическая ультрасонография позволяет детально оценить периампулярную область. При эУЗИ выявляется многослойная структура большого сосочка ДПК, включая сфинктер Одди, а также структура окружающей сосочек стенки ДПК и других органов [376]. Для лучшей визуализации объекта существуют датчики с различной конструкцией (радиальные и конвексные) и рабочей частотой от 7,5 до 20 МГц [449]. Помощь в навигации УЗ-датчика во время исследования и получение дополнительной информации

из зоны интереса обеспечивает высокоразрешающая оптическая система оборудования. Неоценимую услугу в получении информации оказывает также возможность выполнения прицельной тонкоигольной биопсии участков тканей, располагающихся под поверхностью исследуемого органа [328, 383, 440]. Новые методы зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии и оптической когерентной томографии по сути открывают эпоху гистологии *in vivo* [451].

В нормальных условиях при помощи радиального датчика БСДК визуализируется в виде мелкой изо- или слегка гипоехогенной структуры округлой формы, размером не более 10 мм; с помощью линейного датчика сосочек также выглядит в виде слабо заметной гипоехогенной структуры в стенке ДПК [279]. Результаты ЭУЗИ показывают, что у больных с неопухолевым стенозом БСДК билиарный сладж выявляется в 30% исследований, что в 2,4 раза чаще, чем у тех же больных при МРХПГ [218]. По данным различных исследований точность эндосонографии (без пункции) в диагностике заболеваний БСДК составляет 40-96% [235]. В литературе можно с трудом встретить работы, посвящённые изучению УЗ-семиотики папиллита, при этом единичные авторы обращают внимание в основном на размеры, эхоструктуру тканей БСДК и наличие стриктуры в его проекции. По мнению Е.Н. Солодининой эндосонографическими признаками папиллита являются: увеличение размеров БСДК более 10 мм, наличие стриктуры, не выходящей за границы стенки ДПК, то есть протяжённостью 10-12 мм, изменение нормальной эхоплотности тканей сосочка и отсутствие признаков новообразования в зоне стеноза [235].

Компьютерная томография (КТ) широко используется для диагностики заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, в том числе при описторхозном поражении [303, 392, 434]. Повышению диагностических возможностей метода способствуют режимы мультипланарных плоскостной (2D) и объёмной (3D) реконструкций, проекция максимальной интенсивности (MIP) благодаря специальным программным алгоритмам, позволяющим более точно определять топику патологических очагов и изучать их особенности. Использование КТ особенно эффективно в дифференциальной диагностике заболеваний опухолевой и воспали-

тельной этиологии. КТ следует считать методом дифференциально-диагностического выбора в выявлении заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы у пациентов с наличием противопоказаний к магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Особенность метода в диагностике заболеваний билиарного тракта проявляется в том, что при наличии обструкции ЖВП КТ выявляет не только её уровень, но и в большинстве случаев (в 88%) характер поражения и причину обструкции [333, 427]. При отсутствии расширения ЖВП, в силу их малого диаметра, диагностическая ценность КТ значительно снижается [354]. В полной мере это относится и к диагностике заболеваний БСДК, размеры которого редко превышают 1 см, особенно при его инволютивных и склеротических изменениях. Поэтому диагностика папиллита методом КТ основана в основном на выявлении вторичных признаков заболевания (супрастенотического расширения, холангита и пр.). Повышению визуализации жёлчных протоков способствует сочетание метода КТ с внутривенной холангиографией [331, 340].

Эффективность КТ в дифференциальной диагностике желтух составляет 92-96% [143]. При отсутствии механической желтухи у больных с описторхозным поражением изменения со стороны ЖВП выявляются у 58,8% обследованных, основным признаком паразитарного поражения является неравномерное расширение внутри- и внепечёночных жёлчных протоков, перипортальный и перидуктальный фиброз [134].

Магнитно-резонансной томографии принадлежит одна из основных ролей в верификации причин билиарной гипертензии. Реализация этой задачи во многом стала возможной благодаря уникальной разновидности МР-технологий — магнитно-резонансной холангиопанкреатографии [294, 438]. Преимущества МРХПГ перед КТ и холангиографией проявляются тем, что методика неинвазивна и не требует применения контрастных веществ [330]. В отличие от подавляющего количества выполняемых УЗИ, МРТ позволяет создавать объёмные трёхмерные изображения ЖВП с достаточно хорошей детализацией объекта исследования. В основе получения бесконтактных и бесконтрастных изображений с большой разрешающей способностью в итоге, лежат

технологии использования быстрых последовательных пакетов импульсных сигналов и соответствующего программного обеспечения, позволяющего использовать высокую интенсивность сигнала от жёлчи и подавлять сигналы от окружающих паренхиматозных структур [351]. Кроме МРХПГ высокотехнологичность МР-технологий способствует решению многих других диагностических задач – использование режима диффузионно-взвешенного изображения (DWI) для дифференциальной диагностики с онкопатологией или мультипланарная реконструкция (MPR) тонких срезов по MIP-алгоритму и другие [356, 388]. Недостатком МРТ является отсутствие возможности одновременного оказания лечебных мероприятий при выявлении стриктур ЖВП (в отличие от ЭРХПГ) и высокая стоимость исследования.

Магнитно-резонансная семиотика заболеваний протоков основана на выявлении особенностей их архитектоники, измерения диаметра, характеристике их стенок и визуализации дефектов наполнения. МРХПГ достоверно выявляет протяжённость, расположение, внутренние контуры стриктуры, в ряде случаев, состояние стенок БСДК и перипротоковых тканей, а также дополнительные сведения о состоянии жёлчных протоков – наличия вторичного холангита, жёлчной гипертензии и пр. [361, 391, 398]. МРТ билиарного тракта, включающая протокол традиционного МР-исследования, динамическое трехфазное контрастирование и последовательность МР-диффузии, позволяет диагностировать жёлчную гипертензию доброкачественного генеза с диагностической точностью в 96,5% (злокачественного – в 97,9%) [224]. МРХПГ позволило установить, что 10,8% от всех стриктур билиарного тракта локализуются на уровне БСДК, а чувствительность, специфичность и общая точность МРХПГ при данной патологии составляет 92%, 96,5% и 95,5% соответственно., при этом метод не всегда позволяет дифференцировать доброкачественные стриктуры от стриктур опухолевой природы [199].

Возможность использования МР-технологий в диагностике описторхозного поражения печени и ЖВП подтверждают результаты МРТ у лабораторных животных при экспериментальном описторхозе и в клинических условиях [332, 353, 354, 392]. В клинике чувствительность МРХПГ при диагностике стриктур описторхозного генеза достигает 98,1%, специфичность – 87,5%, общая точность

– 96,8%. По данным МРТ авторами показаны дифференциальные признаки доброкачественной стриктуры ЖВП и выделены 5 вариантов перестройки архитектоники желчевыводящих путей на фоне хронического описторхоза [134].

Из существующих средств дооперационной диагностики заболеваний БСДК и ЖВП следует упомянуть разновидность радиоизотопного метода – гепатобилисцинтиграфию (холесцинтиграфию). Этот вид обследования позволяет оценить функциональные и структурные особенности жёлчевыводящей системы с использованием радиометрической аппаратуры. Для этого пациенту вводится радиоактивное вещество, которое затем гепатоцитами выделяется в жёлчь, что позволяет увидеть протоки и контуры органа. Чаще для этой цели используется радиофармацевтический препарат на основе диметиламинодиацетовой кислоты, меченной короткоживущим изотопом технеция ^{99m}Tc (^{99m}Tc -ХИДА) [132, 430]. Радиоизотопное исследование позволяет определить функциональную способность и анатомические изменения печени, выявить характер дренажной функции общего жёлчного протока, а также проходимость БСДК и выявить дисфункцию сфинктера Одди [305]. В связи с трудоёмкостью и необходимостью специальных условий и оборудования использование этого метода достаточно ограничено.

Проанализировав данные литературы по диагностике воспалительных заболеваний БСДК, приводящих к развитию его стеноза, можно сказать, что до настоящего времени не выработано стандартизированного и общепринятого подхода к диагностике этих состояний. Затруднения при диагностике заболеваний БСДК обусловлены сложностью анатомического строения сосочка, неспецифичностью клинических проявлений папиллита и ограниченностью инструментальных методов диагностики. Даже с помощью современных методов дооперационного обследования не всегда возможно составить истинное представление о характере, причине и степени обструкции жёлчных путей. Процент совпадения до- и интраоперационных диагнозов составляет 80-90%. Поэтому ни одно хирургическое вмешательство по поводу жёлчной гипертензии не обходится без тщательного интраоперационного исследования жёлчных путей и, в частно-

сти, БСДК. Оно может включать в себя осмотр, пальпацию, измерение диаметра холедоха, зондовое исследование сосочка, интраоперационные УЗИ холангио-манометрию и холангиографию, фиброхоледохоскопию и срочную биопсию. Точность интраоперационной ультразвуковой диагностики при хроническом описторхозе может достигать 96-98%. Относительно простым, доступным и информативным из перечисленных методов является интраоперационная холангиография, патогномичным симптомом стеноза БСДК является сужение интрамуральной части холедоха по типу «писчего пера»; информативность метода достигает 98%. Ценную информацию о состоянии дистальных отделов ЖВП позволяет получить также фиброхоледехоскопия, достоверность её в выявлении причины препятствующих оттоку жёлчи составляет 98,3% [17, 47, 181].

В заключение обзора методов диагностики следует отметить, что к настоящему времени: 1) не существует единой диагностической программы и общепринятых диагностических критериев при воспалительных заболеваниях БСДК, в том числе при папиллите описторхозной этиологии; 2) за исключением 2-3 методов, диагностика папиллита в основном строится на выявлении вторичных признаков или последствий поражения большого сосочка ДПК – выявлении супрастенотического расширения терминального отдела холедоха или блока на уровне БСДК, без уточнения состояния стенок самого сосочка.

1.2.4. Хирургическая коррекция желчной гипертензии на фоне папиллита.

Консервативная терапия у больных с папиллитами является эффективной в основном при острой, или катаральной, форме заболевания, присоединяющиеся процессы фиброза или склероза тканей сосочка требуют уже инвазивных вмешательств. Интерес хирургов к столь деликатной проблеме, как коррекция анатомо-физиологических нарушений большого сосочка ДПК, демонстрируют названия публикаций: «Микрохирургическая анатомия большого дуоденального сосочка ...» [170], «... миллиметровая анатомия» [277], «Функциональная анатомия Фатерова сосочка ... биомеханические аспекты эндоскопической интубации» [390] и многие другие. Актуальность проблемы лечения папиллитов обусловлена частотой их развития, осложнённым течением заболевания, а так-

же результатами лечения. С.Ю. Орлов приводит такие данные, при комплексном до- и интраоперационном обследовании пациентов с хирургической патологией органов панкреатобилиарной области стеноз БСДК выявляется в 4-40%, а при повторных вмешательствах – в 11-84% случаев [196]. Выявляемость стриктур БСДК при описторхозном поражении в клинических условиях составляет 23,4-78,3% [2, 17]. При стенозе БСДК доброкачественного генеза риск развития хирургических осложнений достигает $10 \pm 3,2\%$ [218]. Широта взглядов, обилие методик и неоднозначная тактика лечения при патологии БСДК являются причиной неблагоприятных исходов и повторных вмешательств на жёлчных путях: в 59,5% ими являлась стриктура БСДК в сочетании с холедохолитиазом, и в 20,5% – изолированная стриктура БСДК [85].

Поскольку ключевым моментом в патогенезе развития осложнений (механической желтухи, холангита и др.), вызванных сужением просвета БСДК в результате папиллита является жёлчная гипертензия, основной задачей хирургических вмешательств будет создание адекватных условий для нормализации оттока жёлчи, желательно обеспечение её транзита в просвет ДПК. Поэтому весь спектр вмешательств при папиллитах относится только к группе дренирующих операций – это любые варианты наружного или внутреннего дренирования ЖВП, используемые в настоящее время в билиарной хирургии. С учётом хирургического доступа их выполнение возможно трояким путём: посредством открытой лапаротомии (в том числе из минидоступа), с помощью лапаровидеоскопических технологий и эндоскопически через просвет полого органа [271]. Лапаротомный доступ чаще используется при наложении билидигестивных анастомозов с супрадуоденальной частью холедоха. После этих операций сохраняются высокие цифры летальности, у больных с описторхозными стриктурами на уровне БСДК послеоперационная летальность достигает 6,2-6,8%, а при многоуровневых стриктурах жёлчных протоков повышается до 14,0% [45, 47, 181]. Действенным методом, способным у больных с механической желтухой улучшить результаты лечения до 4 раз, является использование известной двухэтапной хирургической тактики при лечении тяжёлых больных с жёлчной гипертен-

зией: купирование явлений холангита и желтухи одним из малоинвазивных способов декомпрессии ЖВП вначале и выполнение основной операции в отсроченном периоде [148, 171, 181, 219, 221, 377]. Малоинвазивными методиками, способными выполнить временную декомпрессию билиарного дерева на фоне папиллита, могут быть назобилиарное дренирование ЖВП или пункционное чрескожное дренирование жёлчных протоков под контролем УЗИ – чрескожная чреспечёночная холангиостомия (ЧЧХС) или холецистостомия [29, 311, 323, 334, 342, 352, 408, 419, 431].

Существует ряд особенностей выполнения хирургических вмешательств у больных с описторхозной инвазией. Вследствие хронической билиарной гипертензии, присущей этим больным, любое вмешательство на жёлчных протоках должно дополняться наружным дренированием ЖВП. ЧЧХС на фоне подкапсульных холангиоэктазов чревата развитием жёлчеистечения и перитонита. Пункционная или троакарная холецистостомия под контролем УЗИ также опасна развитием этих же осложнений: при транспечёночной постановке дренажа – повреждением холангиоэктазов, при чресстеночном – подтеканием жёлчи мимо дренажа после спадения стенок пузыря на фоне их истончения и склероза. Поэтому многие авторы, занимающиеся хирургическим лечением этих больных, не рекомендуют выполнение им пункционных дренирующих манипуляций без визуального контроля. В связи с частым сочетанием описторхозной инвазией с ХНДП (от 25,7% до 89,6%) билиодигестивные анастомозы рекомендуется накладывать не с двенадцатиперстной, а с тощей кишкой [17, 47, 181, 194, 253].

Как было показано выше, при хроническом описторхозе основная роль в развитии холестаза принадлежит stenoziruyemyu папиллиту (от 8,8% до 62,4%) [47, 108, 156, 181]. С учётом ведущей роли БСДК в регулировании транзита жёлчи и его изменения в результате прогрессирования папиллита, являющиеся ключевыми в развитии жёлчной гипертензии, делают именно сосочек основным объектом вмешательства при данной патологии. В свете современных тенденций к использованию органосохраняющих технологий в хирургии

принципиально важным моментом является выбор способа вмешательства на большом сосочке ДПК [30, 76, 153]. Тонкость анатомо-физиологического устройства БСДК требует, с целью сохранения его функциональности, именно такого подхода. Тем не менее, в литературных источниках при выборе эндоскопических методов коррекции нарушений пассажа жёлчи в ДПК, развившихся на фоне папиллита, как правило, отсутствуют принципиальные различия в тактике и технике вмешательств на БСДК. В настоящее время ЭПСТ стала операцией выбора у больных с заболеваниями большого сосочка ДПК, в том числе при его доброкачественных стенозах [91, 171, 185, 257, 262, 309, 428, 455].

Папиллосфинктеротомия по отношению к тканям БСДК является высокоинвазивной процедурой, вызываемые ею изменения являются грубыми и необратимыми, приводящими к резкому нарушению структуры, и как следствие, функции сосочка. Кроме того, как все эндоскопические транспапиллярные вмешательства, ЭПСТ вызывает серьезные и опасные для жизни больного осложнения, такие как панкреатит, холангит, кровотечение, перфорации протоков и ДПК и др., частота их появления составляет 1,3-27,0%, а летальность достигает 0,5-1,5% [142, 179, 258]. Риск развития осложнений после эндоскопических вмешательств при стенозе БСДК может достигать 21-30%, что в 9 раз превышает риск развития осложнений после ЭПСТ, выполненных по поводу других заболеваний сосочка [196, 218, 320]. Поэтому отношение к ЭПСТ должно быть крайне взвешенным, что позволит избежать напрасных, разрушающих сфинктерный аппарат БСДК вмешательств и связанных с этой манипуляцией осложнений.

Нерешённые вопросы профилактики и лечения осложнений ЭПСТ являются одними из основных аргументов для поиска альтернативных вариантов манипуляций на большом сосочке ДПК. Другим современным вмешательством в ряду малоинвазивных технологий коррекции патологии БСДК является эндоскопическая баллонная дилатация (ЭБД), некоторые авторы называют её альтернативой ЭПСТ [198, 259, 370].

ЭБД зарекомендовала себя как эффективный метод лечения при холедохолитиазе, стриктурах ятрогенного и воспалительного характера, при их лока-

лизациях в различных отделах ЖВП (внутри- и внепеченочных), в том числе на уровне БСДК, при стриктурах билидигестивных анастомозов и билибилиарных соединений после трансплантации печени; доступ к жёлчным путям может осуществляться через просвет большого сосочка ДПК (трансдуоденально) или чрескожно транспечёночно [272, 346, 414, 452].

Технология выполнения ЭБД предоставляет возможность двоякого исхода манипуляции на ткани БСДК при его дилатации – с сохранением целостности стенок сосочка и без. Несмотря на кажущуюся меньшую инвазивность ЭБД по сравнению с ЭПСТ, для этих методов характерны схожие осложнения (панкреатит, кровотечения, перфорации и т.д.), при этом одни авторы приводят более низкий процент развития осложнений после ЭБД, другие не видят в различиях статистически значимой разницы. Так, Y. Liu с соавт., сравнивая эти процедуры при лечении холедохолитиаза, отмечают, что при ЭБД послеоперационные осложнения развивались несколько чаще (14,0% против 11,7%, $P = 0,53$) и, в основном, за счёт постманипуляционных холангитов (2,5% против 1,8%, $P = 0,40$) и панкреатита (9,4% против 3,3%, $P < 0,00001$), с другой стороны после ЭБД развивалось меньшее количество кровотечений (0,1% против 4,2%, $P < 0,00001$) [357, 358]. Практически все авторы указывают на более частое развитие реактивного панкреатита после ЭБД – 5-7,1% [295, 370], для профилактики возникновения этого осложнения ЭБД рекомендуется дополнять назобилиарным дренированием [272, 413]. В связи с тем, что ЭБД, вызывая расширение просвета большого сосочка ДПК, позволяет при этом сохранять целостность БСДК как анатомической структуры, её можно отнести к органосохраняющим технологиям. С учётом этого качества многие авторы рекомендуют данную технологию для лечения папиллярных стенозов, развившихся на фоне папиллита, и которую при необходимости можно, и как показывает практика, нужно повторять. [329, 360, 414, 452].

Купировать явления холангита, вызванный папиллярными изменениями (при папиллитах) возможно транспапиллярной постановкой стента на определенный период времени, разновидность стентов и техника их применения мо-

гут быть различными [144, 270, 272, 283, 288, 310]. Такая тактика оправдана на ранних этапах формирования стриктуры БСДК, при невыраженных явлениях склероза стенок сосочка. Стент или назобилиарный зонд снижают жёлчную гипертензию, тем самым способствуют купированию воспалительных явлений со стороны ЖВП и, в том числе, БСДК. После стихания явлений папиллита просвет сосочка восстанавливается, в связи с чем в ряде случаев необходимость в ЭПСТ или ЭБД отпадает. При этом, при стентировании, как при всех транспапиллярных манипуляциях, имеют место однотипные осложнения, но частота их развития значительно ниже [326, 402, 445].

Следует сказать, что в литературе практически нет информации о целенаправленном изучении эффективности применения технологий эндоскопических дилатаций или стентирования БСДК при его описторхозном поражении. Вообще, после обзора литературных данных можно констатировать, что до настоящего времени нет чётких показаний к применению того или иного вида вмешательства у больных с патологией БСДК. 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. При этом важно подчеркнуть, что только комплексный клинико-морфологический подход как к диагностике заболеваний БСДК, так, соответственно, и к выбору адекватного метода лечения, может привести к положительным результатам.

ГЛАВА 2. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПИСТОРХОЗНОГО ПАПИЛЛИТА

2.1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Мы изучили частоту встречаемости различных стадий папиллита и зависимость этого процесса от интенсивности и длительности инвазии.

2.1.1. Патоморфологические исследования при описторхозном папиллите.

Морфологические особенности большого сосочка ДПК изучались на трупном материале патологоанатомического отделения БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», исполняющего функции городского морга. С 1994 по 2003 гг. было выполнено 4137 вскрытий пациентов, умерших в различных лечебных учреждениях города от разной патологии. В 212 (5,1%) случаях во время вскрытия были выявлены признаки описторхозного поражения печени (наличие холангиоэктазов, явлений холангита, описторхов в жёлчи). С целью ознакомления с анамнестическими данными о длительности паразитарной инвазии были изучены соответствующие (прижизненные) медицинские карты пациентов. Наличие достоверных признаков описторхоза по данным вскрытия в сочетании с информацией о длительности инвазии в прижизненной документации являлось критерием включения данного случая в исследование (98 умерших). Дополнительно 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. Контрольную группу составили 30 умерших без патологии гепатобилиарной зоны. Данные морфологических исследований приведены в приложении №1.

Подсчёт количества паразитов в печёночной жёлчи производилось по методу К.И. Скрябина [118, 233]. После перевязки общего жёлчного протока печень извлекалась и помещалась в ёмкость с водой, где производилось её разделение на части со вскрытием просвета жёлчевыводящих путей, крупные участки паренхимы дефрагментировались методом дигитоклазии, после оседания

паразитов, жидкость и тканевой субстрат удалялись, а количество описторхов подсчитывалось. У человека различают три степени паразитарной инвазии: низкую (менее 1000 паразитов), среднюю (число паразитов от 1000 до 5000) и высокую (более 5000 паразитов) [58, 113].

Измерение внутреннего диаметра сосочка осуществлялось следующим образом. Четырмя швами-держалками за участки стенки ДПК препарат свободно подвешивали на неподвижных штативах слизистой оболочкой вниз. Со стороны общего желчного протока в отверстие вставляли заострённый конец полиэтиленового мочеточникового катетера длиной 50 мм, имеющего форму удлинённого конуса и круг в сечении, min диаметр на верхушке равнялся 1-1,2 мм, max, у основания – 1,6-3,3 мм, в зависимости от диаметра используемого катетера (от 5 до 10 СН). К окончанию катетера, который выступал под уровнем слизистой, крепился груз массой 10 г; через 1 мин, непосредственно на уровне слизистой оболочки сосочка, штангельциркулем измеряли диаметр появившегося из отверстия участка катетера, что принималось за диаметр просвета соска.

2.1.2. Методика морфогистологических исследований.

Гистологическое строение и морфометрия сосочка изучались на поперечных срезах последнего. Для восстановления естественной формы сосочка, после извлечения катетера макропрепарат в течение 10-15 мин находился в физиологическом растворе, а затем фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, проводился в спиртах и заливался парафином. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону на соединительную ткань [140, 230, 406]. Гистологические препараты исследовались в проходящем свете и фотографировались на видеокомплексе Nikon DXM-1200. При морфометрии с целью определения удельного веса соединительной ткани, эпителиального и мышечного слоёв дуоденального сосочка использовалось программное обеспечение Nikon NIS-Elements Advanced Research (Ver. 4.00). С учётом особенностей исследуемых стеклопрепаратов (в виде различной толщины соответствующего слоя на одном и том же срезе), для повышения точности исследования, толщину каждого слоя измеряли в 3-4 местах и вычисляли её среднее значение [3, 5, 61].

2.1.3. Методология статистического анализа.

Статистическую обработку материала (в этой и последующих главах) проводили, используя описательные (N , n , $\bar{X}$, σ , s , Me) и дисперсионные методы статистического анализа, приоритет отдавали параметрическим методам (алгоритм действий представлен на рис. 1).

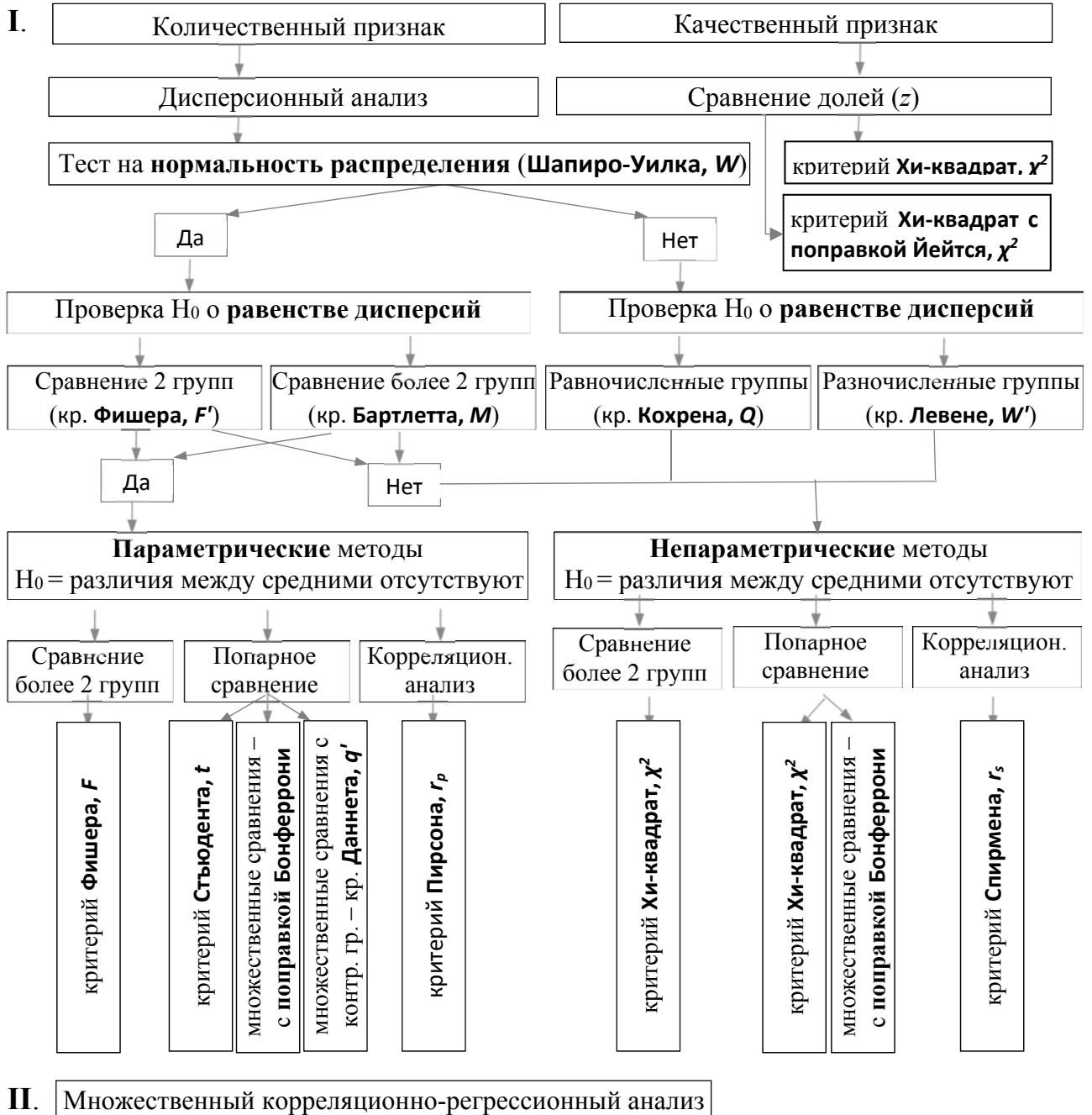


Рисунок 1. Алгоритм использования методов статистики

Вначале определяли принадлежность характера распределения данных к нормальному. Для этого, с учётом размеров выборок, прибегали к достаточно мощному и поэтому часто используемому критерию Шапиро-Уилка (W) [136, 374,

409, 418]. В дальнейшем, перед проведением сравнительного анализа, в обязательном порядке, в зависимости от характера распределения, производили проверку нулевой гипотезы об однородности дисперсий выборок: критерием Фишера (F') в случае сравнения двух групп, Бартлетта (M) – при сравнении большего количества групп с малым объёмом выборок, Левене (W') – в случае отклонения распределения имеющихся данных от нормального при разном числе наблюдений в группах, Кохрена (Q) – в том числе при ненормальности распределения, но с равным количеством наблюдений в группах [79, 90, 161, 162, 225].

Затем, с помощью критерия Фишера (F) или непараметрического критерия хи-квадрат (χ^2) проверяли нулевую гипотезу об отсутствии различий средних значений в сравниваемых группах. Если при анализе полученных данных различия были достоверными, проводились апостериорные сравнения групп, для чего использовался критерий Стьюдента (t), при наличии зависимых групп – парный критерий Стьюдента (t), либо критерий хи-квадрат (χ^2). К проверке гипотез критерием хи-квадрат прибегали в случаях ненормального распределения значений, различии дисперсий сравниваемых групп и непараметрических исходных данных (сравнением долей). В случае необходимости выполнения множественных сравнений производили определение критерия Даннета (q') или поправки Бонферрони. Для определения наличия и силы зависимости данных проводили корреляционный анализ: при линейности связи переменных и нормальности распределения пользовались коэффициентом корреляции Пирсона (r_p), в других случаях – коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (r_s) [166, 325]. Расчёты осуществляли используя набор прикладных программ «Биостатистика для Windows – «BioStat» [160, 325] и «Statistica 6.0» (StatSoft, 2006). Различия, при уровне значимости α , составляющей 5%, признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$ [158].

2.1.4. Характеристика трупного материала.

Основываясь на работах Н.А. Зубова, В.Г. Зубкова, В.Я. Глумова по изучению морфологии жёлчных протоков и большого сосочка ДПК при описторхозе [115, 120, 121], мы в качестве морфологических критериев, позволяющих дифференцировать ту или иную стадию папиллита использовали соотношение эпителиальной и соедини-

тельной ткани в стенке сосочка. Так, для аденоматозной стадии папиллита основным признаком являлось преобладание эпителиального слоя, составляющего большую часть стенки БСДК – 60% и более, для стадии аденофиброза – уменьшение толщины эпителиального слоя и увеличение соединительной ткани, соотношение их могло было даже равным; для стадии склероза характерна атрофия эпителиального слоя и преобладание соединительной ткани. Более подробное описание морфологических особенностей патоморфоза тканей большого сосочка ДПК и определение критериев деления папиллита на стадии происходило уже в процессе исследования, поэтому и разделение умерших на группы, соответственно стадиям папиллита, было сделано позже (данные представлены в главе «Результаты морфологических исследований»).

Вышеперечисленные исследования были проведены у 98 умерших, инвазированных *O. felineus*. У не инвазированных 30 умерших, вошедших в контрольную группу, проводились морфологические исследования БСДК. Ниже приводится общая характеристика материала исследования. 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 (минимальный возраст – 24 года, максимальный – 87, средний – $54,5 \pm 12,4$ ($Me = 55,0$; $s = 52,9$), при этом преобладание мужчин отмечалось в 2,2 раза. У мужчин средний возраст инвазированных составил $53,5 \pm 12,0$ ($Me = 54,0$; $s = 143,4$), у женщин – $56,6 \pm 13,1$ ($Me = 58,0$; $s = 172,0$) лет. В контрольной группе средний возраст составлял $55,3 \pm 13,7$ ($Me = 54,5$; $s = 188,6$) лет, минимальный – 27, максимальный – 83; соотношение М : Ж – 2,3:1; у мужчин средний возраст был $56,0 \pm 12,3$ ($Me = 54,0$; $s = 151,1$) лет, у женщин

– $53,8 \pm 17,4$ ($Me = 55,0$; $s = 302,2$). С учётом размера выборки ($n = 130$) нормальность распределения данных предполагалась, поэтому однородность выборок и достоверность разницы средних оценивали с помощью критерия Фишера (F') и Стьюдента (t) соответственно. Для показателей среднего возраста в группах ($F' = 1,093 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,84$, $P = 0,348$ ($n_1 = 30$; $n_2 = 98$); $t = 0,856 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,392$** ($n_1 = 30$; $n_2 = 98$)), среднего возраста у мужчин ($F' = 1,063 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,94$, $P = 0,395$ ($n_1 = 21$; $n_2 = 67$); $t = -1,004 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,987$, **$P = 0,315$** ($n_1 = 21$; $n_2 = 67$)) и женщин ($F' = 1,347 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,08$, $P = 0,232$ ($n_1 = 9$; $n_2 = 31$); $t = -0,136 < t_{(\alpha=0,05)} = 2,021$, **$P = 0,891$** ($n_1 = 9$; $n_2 = 31$)) различия оказались статистически не достоверными. Однородность по половому признаку определяли с помощью критерия Хи-квадрат ($\chi^2 = 0,028 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,866$**). На основании проведённого анализа контрольная и основная группы умерших по возрастно-половым признакам были признаны однородными.

Таблица 2

Распределение умерших в зависимости от длительности носительства, степени инвазии, пола и возраста ($\bar{X}$, σ , Me , s)

Категория	Количество (n)	Средний возраст (г)			
		$\bar{X}$	σ	Me	s
Мужчины	67	53,5	12,0	34,0	143,4
Женщины	31	56,6	13,1	58,0	172,0
Длит. нос-ва 1-5 лет	8	47,5	11,9	45,0	142,6
Длит. нос-ва 6-10 лет	40	56,8	13,6	57,0	184,4
Длит. нос-ва 11-15 лет	31	53,4	10,0	54,0	100,4
Длит. нос-ва 16-20 лет	8	59,0	10,1	61,0	101,7
Длит. нос-ва > 20 лет	11	51,5	14,2	54,0	201,9
Низкая ст. инвазии	10	48,7	11,4	49,5	130,5
Средняя ст. инвазии	47	57,7	10,1	57,0	102,0
Высокая ст. инвазии	41	53,4	14,4	54,0	208,5
Всего (основная группа)	98	54,5	12,4	55,0	152,9
Контрольная группа	30	55,3	13,7	54,5	188,6

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. В таблице 2 показан средний возраст умерших соответственно каждой подгруппе.

Ниже приводится сводная таблица 3, в которой перечислены сокращённые варианты диагнозов умерших пациентов основной группы, указана частота встречаемости основной и сопутствующей патологии, а также осложнений и причин летального исхода.

Таблица 3

Патология, выявленная у умерших пациентов основной группы

Основной диагноз	Кол-во	Осложнение основного д-за	Кол-во	Сопутствующий диагноз	Кол-во	Причина летального исхода	Кол-во
ИБС	16	ОНМК	11	Язвенная болезнь желудка	8	ПОН	34
Пневмония	12	Инфаркт миокарда	10	Сахарный диабет	7	Отек головного мозга	24
С-г различной локализации	12	Желуд.-кишечное кровотечение	8	Панкреатит хронический	5	Сердечная недостаточность	18
Описторхозный холецистит	11	Миокардит	6	Хронический холецистит	5	Геморрагический шок	11
Гипертоническая болезнь	11	Холангит гнойный	5	ЖКБ	3	Дыхательная недостаточность	3
Цирроз печени	8	Сепсис	5	Водянка желчного пузыря	2	Серд.-лёгочная недостаточность	3
Туберк. лёгких	5	Мех. желтуха	4	Пиелонефрит	2	Печёночная недостаточность	2
Атеросклероз аорты и ее ветвей	4	Кахексия	3	Бронхит	2	ТЭЛА	1
Ревматизм	4	ПОН	3	Пневмония	2	Лёгочное крово- течение	1
Панкреатит острый	2	Асцит	3	Язвенная болезнь ДПК	2	Алкогольная ин- токсикация	1
Менингоэнцефалит	1	ТЭЛА	2	Хр. нар. мезентер. кровообращения	2		
Язвенная болезнь желудка	1	Постинфарктный кардиосклероз	2	Гипертоническая болезнь	2		
Миокардит идиопатический	1	Плеврит	1	Холецистохолангит	2		
Аденома простаты	1	Абсцесс лёгкого	1	Алкоголизм	2		
ОНМК	1	Флебит вен таза	1	Кардиосклероз	1		
Нефрит острый лекарственный	1	Астматический статус	1	Туберкулез лёгких	1		
Мочекаменная болезнь	1	Гепатит хронический	1	ИБС	1		
Гломерулонефрит	1	Комбинированный порок сердца	1	Киста головного мозга	1		
Хр. панкреатит индуративный	1	Портальная гипертензия	1	Цирроз печени	1		
Тромбофлебит глуб. вен н/конеч.	1	Туберкулезная интоксикация	1	Аденома предстательной железы	1		
Тромбофлебит глуб. вен н/конеч.	1	Эндокардит	1	Гастродуоденит	1		
Синдром Мэллори-Вейсса	1	Эндокардит	1	Гастродуоденит	1		
		Стриктура холедоха	1	Миома матки	1		
		Пиелонефрит острый	1	Гепатит хронический			
		Панкреатит остр.	1				
		Лёгочное кровотеч.	1				
		Дилатация полостей сердца	1				
		Перитонит	1				
		Гидроцефалия	1				
		Уремия	1				

В подавляющем числе случаев описторхозное поражение ЖВП было сопутствующим заболеванием, в качестве основной патологии являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 16 умерших, пневмония – у 12, онкопатология – у 12, гипертоническая болезнь – у 11, цирроз печени различной этиологии – у 8, туберкулёз лёгких – у 5, генерализованный атеросклероз с преимущественным поражением аорты и её ветвей – у 4, ревматизм – у 4, бронхиальная астма – у 2, острый панкреатит – у 2, менингоэнцефалит – у 1 и др., в основном – патология сердечно-сосудистой системы (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) и пр.).

Описторхозный холецистит, в качестве основного заболевания установлен лишь в 11 случаях, в 4 случаях он сопровождался гнойным холангитом и механической желтухой, в 1 случае жёлчным перитонитом. При этом у всех отмечались признаки холестатического гепатита, у 6 – с цирротическим компонентом.

В качестве сопутствующей патологии язвенная болезнь отмечена в 8 наблюдениях, сахарный диабет – в 7, хронический панкреатит – в 5, хронический холецистит – в 5, ЖКБ – в 3, водянка жёлчного пузыря, пиелонефрит, бронхит, пневмония, ревматизм, хроническое нарушение мезентериального кровообращения, гипертоническая болезнь, холецистопанкреатит, хронический алкоголизм и др. – по 2, прочие – по 1.

Соответственно основному заболеванию и его осложнению причиной летального исхода явились: полиорганная недостаточность (ПОН) – у 34, отёк головного мозга – у 24, острая сердечная недостаточность – у 18, кровотечения с развитием геморрагического шока – у 11, дыхательная недостаточность – у 3, сердечно-лёгочная недостаточность – у 3, печёночная недостаточность – у 2, ТЭЛА – у 1, лёгочное кровотечение – у 1, алкогольная интоксикация – у 1 умершего.

В аналогичной таблице 4 перечислены патологические состояния, имевшие место у умерших контрольной группы.

Таблица 4

Патология, выявленная у умерших контрольной группы

Основной диагноз	Кол-во	Осложнение основного д-за	Кол-во	Сопутствующий диагноз	Кол-во	Причина летального исхода	Кол-во
Гипертоническая болезнь	6	ОНМК	6	Сахарный диабет	4	ПОН	9
ИБС	5	Инфаркт миокарда	6	Язвенная болезнь желудка, ДПК	3	Отёк головного мозга	6
С-г различной локализации	5	Раковая кахексия	5	Бронхиальная астма	3	Сердечная недостаточность	6
Наркомания. Ангиогенный сепсис	4	Сепсис	2	Кардиосклероз	3	Раковая интоксикация	3
Атеросклероз аорты и ее ветвей	4	Мезентериальный тромбоз	2	Грыжи передней брюшной стенки	2	Острая почечная недостаточность	2
Гломерулонефрит	2	Острая почечная недостаточность	2	Хр. пиелонефрит	2	Серд.-лёгочная недостаточность	2
Острый аппендицит	1	Наркотическое отравление	2	Миома матки	1	Геморрагический шок	1
Туберкулёз лёгких	1	Перитонит	2	Цистоаденома яичников	1	Острая сердечно-сосудистая недостат.	1
Абсцедирующая пневмония	1	Эмпиема плевры	1	Зоб	1		
Неспец. язвенный колит	1	Разрыв аневризмы аорты	1	Аденома предстательной железы	1		
		Лёгочн. кровотеч.	1	Полип прямой к-ки	1		
				Аденома надпочеч.а	1		

Диагнозы, перечисленные в таблицах 3 и 4, большей частью совпадают.

Длительность паразитарного носительства в исследуемой группе составляла от 2 до 45 лет, у большинства умерших, у 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%), средняя длительность в группе равнялась $12,5 \pm 7,3$ годам.

Интенсивность описторхозной инвазии колебалась от 370 до 16320 особей, в среднем составила $4953,1 \pm 3581,0$ паразита. Низкая степень инвазии выявлена у 10 (10,2%), средняя – у 47 (48,0%), высокая – у 41 (41,8%) умерших. При низкой степени инвазии среднее количество паразитов в жёлчных протоках составило $695,0 \pm 208,0$, соответственно при средней и высокой – $2921,7 \pm 1150,4$ и $8320,2 \pm 2926,4$.

2.1.5. Метод многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Для решения вопроса о влиянии интенсивности и длительности инвазии на развитие описторхозного папиллита мы использовали метод многофактор-

ного корреляционно-регрессионного анализа.

Данный метод используется для определения силы влияния как совместного, так и изолированного влияния факторов (x) на определённый результирующий признак (y). В нашем исследовании в качестве результирующего признака была выбрана толщина эпителиального слоя БСДК, которую, как показали другие авторы [115, 116, 121] можно считать индикатором тех процессов, которые протекают в стенке БСДК в процессе развития описторхозного папиллита. Анализируя литературные и собственные данные, в качестве такого признака можно также использовать величину площади эпителиального слоя или аналогичные показатели слоя соединительной ткани. Влияющими факторами явились длительность (x_1) и интенсивность (x_2) инвазии.

В математическом выражении представленную задачу можно выразить следующей функцией:

$$Y_x = f(x_1, x_2), \quad (2.1)$$

для определения которой в нашем случае необходимо рассчитать параметры следующего линейного уравнения двухфакторной регрессии:

$$Y_x = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2, \quad (2.2)$$

где Y_x – результирующий признак (размер эпителиального слоя);

x_1 – первый факторный признак (длительность инвазии);

x_2 – второй факторный признак (интенсивность инвазии);

b_0, b_1, b_2 – коэффициенты регрессии, показывающие степень воздействия соответствующего фактора на результирующий признак (за исключением нулевого, имеющего только математическое, но не прикладное значение) [167, 261].

Высчитать коэффициенты множественной регрессии можно методом Крамера [260], решив систему трёх линейных уравнений с тремя неизвестными b_0, b_1, b_2 :

$$\begin{aligned} \sum y_i &= nb_0 + b_1 \sum x_{1i} + b_2 \sum x_{2i} \\ \sum x_{1i} y_i &= b_0 \sum x_{1i} + b_1 \sum x_{1i}^2 + b_2 \sum x_{1i} x_{2i} \\ \sum x_{2i} y_i &= b_0 \sum x_{2i} + b_1 \sum x_{1i} x_{2i} + b_2 \sum x_{2i}^2 \end{aligned} \quad (2.3)$$

Зачастую полученные коэффициенты регрессии некорректно сравнивать между собой, тем самым определяя какой из них больше влияет на результирующий признак, в связи с тем, что сами факторные признаки несравнимы между собой в силу их различной физической природы и разных единиц измерения. В нашем случае толщина эпителиального слоя выражалась в микрометрах, длительность инвазии в годах, а интенсивность в числе паразитов, обнаруженных в печени. Для исключения вышеописанной ситуации мы провели стандартизацию данных по формуле [87, 261]:

$$x^* = \frac{x - \bar{x}}{\sigma}, \quad (2.4)$$

где x – исходное данное;

$\bar{x}$ – выборочное среднее;

σ – стандартное отклонение.

Полученные данные приведены в таблице 5.

Таблица 5

Стандартизованные показатели экспериментальных данных

№ п/п	Эпит. слой	Длит. инваз.	Интенс. инваз.	№ п/п	Эпит. слой	Длит. инваз.	Интенс. инваз.	№ п/п	Эпит. слой	Длит. инваз.	Интенс. инваз.
	y	X_1	X_2		y	X_1	X_2		y	X_1	X_2
1	1,8	-0,9	-1,1	34	0,4	-0,5	-0,6	67	-0,01	0,1	0,2
2	1,7	-1,0	-1,0	35	0,4	-0,5	-0,5	68	-0,03	0,2	-0,3
3	1,6	-1,0	-1,0	36	0,4	-0,5	-0,3	69	-0,04	0,2	1,4
4	1,6	-1,2	-1,3	37	0,3	-0,6	-0,1	70	-0,1	0,3	0,0
5	1,5	-1,2	-1,3	38	0,3	-0,5	-0,1	71	-0,1	0,3	-1,1
6	1,5	-1,2	-0,4	39	0,3	-0,6	1,0	72	-0,1	0,3	-0,9
7	1,3	-1,3	-1,2	40	0,3	-0,3	0,2	73	-0,1	0,3	-0,5
8	1,3	-1,3	-1,3	41	0,3	-0,3	-1,2	74	-0,1	0,3	-0,4
9	1,2	-1,4	-1,2	42	0,3	-0,3	-0,5	75	-0,1	0,2	-0,8
10	0,7	-0,9	-0,7	43	0,3	-0,3	0,0	76	-0,1	0,2	-0,6
11	0,7	-0,8	-0,4	44	0,3	-0,3	-0,5	77	-0,2	0,2	-1,0
12	0,7	-0,9	0,4	45	0,3	-0,5	0,4	78	-0,2	0,5	-1,0
13	0,7	-0,9	-0,6	46	0,2	-0,3	0,4	79	-0,2	0,3	-0,6
14	0,6	-0,8	0,1	47	0,2	-0,5	0,2	80	-0,2	0,1	-1,1
15	0,6	-0,9	0,6	48	0,2	-0,2	-0,9	81	-0,2	0,5	-1,0
16	0,6	-0,2	-0,8	49	0,2	-0,3	0,9	82	-0,2	1,0	0,1
17	0,6	-0,6	-0,9	50	0,2	-0,3	-0,1	83	-0,2	1,0	-0,6
18	0,6	-0,8	0,3	51	0,2	0,1	-0,9	84	-0,3	0,6	-0,2
19	0,6	-0,9	0,3	52	0,2	-0,1	-1,1	85	-1,9	0,8	2,9

Продолжение таблицы 5

20	0,6	-0,8	0,6	53	0,1	-0,2	-0,6	86	-1,9	0,8	2,3
21	0,6	-0,9	0,1	54	0,1	-0,2	0,2	87	-2,0	1,0	-0,8
22	0,6	-0,8	0,0	55	0,1	-0,1	-0,2	88	-2,0	1,2	1,5
23	0,5	-0,8	0,0	56	0,1	0,1	-0,6	89	-2,0	1,4	1,8
24	0,5	-0,6	0,8	57	0,1	-0,2	1,2	90	-2,1	1,7	1,5
25	0,5	-0,6	0,3	58	0,1	0,1	-1,0	91	-2,1	1,7	0,9
26	0,5	-0,6	0,1	59	0,1	-0,1	1,2	92	-2,2	1,4	1,3
27	0,5	-0,6	0,9	60	0,1	-0,1	-1,2	93	-2,2	1,7	1,2
28	0,5	-0,6	0,3	61	0,05	0,1	-0,6	94	-2,3	2,1	1,8
29	0,4	-0,5	-0,1	62	0,03	-0,1	-1,0	95	-2,4	2,4	1,4
30	0,4	-0,6	-1,1	63	0,02	0,3	1,3	96	-2,4	3,1	3,2
31	0,4	-0,6	-0,12	64	0,01	0,3	-0,3	97	-2,5	4,4	2,6
32	0,4	-0,8	0,1	65	0,002	0,3	-0,4	98	-2,5	3,1	1,8
33	0,4	-0,5	0,4	66	-0,00002	0,2	-0,2				

Кроме того, для всесторонней оценки каждого из факторов на результативный признак, мы определили частные коэффициенты корреляции (r'), которые в статистике характеризуют тесноту связи между результативным и факторным признаками при условии устранения влияния второго фактора [99, 246].

Парные коэффициенты линейной корреляции (r) не могут учитывать взаимного влияния факторных признаков, но их значения необходимо знать для оценки мультиколлинеарности факторов при проведении многофакторного корреляционно-регрессионного анализа: связь между результативным признаком и факторным должна быть выше межфакторной связи, а связь между факторами должна быть менее 0,7. Парные коэффициенты линейной корреляции необходимы также для определения коэффициента множественной корреляции (R), которая и характеризует общую (совокупную) тесноту связи в множественной линейной корреляции [246].

Имеет значение также коэффициент множественной детерминации (D) – квадрат коэффициента множественной корреляции (R), который определяет долю дисперсии результативного показателя, в результате влияния факторных признаков [25]. Множественный коэффициент корреляции и коэффициент детерминации изменяются в пределах от 0 до +1 (чем ближе к 1, тем связь сильнее).

Оценка значимости коэффициентов регрессии была проведена с помощью критерия Стьюдента, а статистическая значимость уравнения регрессии и показателя тесноты связи с использованием F-критерия Фишера [246, 261]. t-критерий коэффициентов регрессии (b) определяли по формуле:

$$t_b = \frac{b}{s_b}, \quad (2.5)$$

s_b – стандартные ошибки коэффициентов.

Критическое значение критерия Стьюдента ($t_{кр}$) брали из таблицы критических значений данного распределения при $\alpha=0,05$ и степенью свободы $k=(n-m-1)$, где n – число значений, m – число факторов: $t_{кр}(0,05; 95) = 1,984$.

Фактическое значение F-критерия (F) высчитывали по формуле:

$$F = \frac{D(n-m-1)}{(1-D)m}, \quad (2.6)$$

где D – коэффициент множественной детерминации;

n – число значений, m – число факторных признаков в модели.

Критическое значение ($F_{кр}$) определили по таблице распределения Фишера при $\alpha=0,05$ и степенями свободы $k_{меж}=(m)$ и $k_{вну}=(n-m-1)$: $F_{кр}(0,05; 2; 95) = 3,07$.

2.1. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

2.2.1. Патологоанатомические особенности поражения гепатобилиарной зоны при описторхозе.

При вскрытии трупов людей, страдающих при жизни хроническим описторхозом, со стороны печени были выявлены определённые характерные изменения. Увеличение размеров и веса печени было обнаружено у 37 (37,7%) умерших, у 28 (28,6%) она была уменьшена, у 33 (33,7%) имела нормальные показатели [4, 184], при этом максимальный вес составил – 2310, минимальный – 1170, средний - $1786,0 \pm 332,5$ г. В контрольной группе максимальный вес составил – 1860, минимальный – 1400, а средний - $1668,0 \pm 126,9$ г. Разница между последними показателями составила 118 г и являлась статистически незначимой ($t = -1,898 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, $P = 0,058$ ($n_1 = 30$; $n_2 = 98$), использование критерия Стьюдента обусловлено предполагаемой нормальностью распределения в силу размера численности выборки).



Рисунок 2. Подкапсульные холангиоэктазы при описторхозе

Практически, во всех случаях фиброзная капсула органа местами была утолщена, что придавало органу тусклый оттенок, выявлялись различного диаметра (от 1 до 6 мм) подкапсульные холангиоэктазы, имеющие линейный или разветвляющийся вид, количество которых варьировало от единичных (чаще выявляемых в области переднего края) до тотального поражения поверхности печени в единичных случаях (рис. 2). Чем больше имелось холан-

гиоэктазов, тем более выражены были явления перигепатита – белесоватые струноподобные спаечные сращения между печенью и диафрагмой или, реже, с другими органами.

Консистенция ткани печени была более плотной, чем обычно. На разрезе цвет паренхимы имел красноватый оттенок, при этом кровенаполнение органа не изменялось. Обнаруженные изменения со стороны внутripечёночных жёлчных протоков имели двоякий характер: стенки их были утолщены, а просвет расширен. Форма расширения была цилиндрической или мешковидной, иногда просвет расширенных протоков можно было проследить до периферии органа, где прослеживалась его связь с подкапсульными холангиоэктазами. В просвете протоков, особенно в области мешковидных холангиоэктазов, отмечалось наличие слизистых пробок, содержащих аморфные, тёмного цвета включения, представляющих из себя скопления продуктов жизнедеятельности паразитов, слущенного эпителия, детрита, иногда содержимым протоков являлся гнойный экссудат.

Макроскопически патологические изменения со стороны жёлчного пузыря были выявлены у 65 (66,3%) умерших. В этих случаях жёлчный пузырь был увеличен (в среднем до $16,7 \pm 2,4$ см по длине), содержал повышенное количество жёлчи ($172,7 \pm 21,3$ мл), цвет которой варьировал от насыщенно жёлтого до тёмного буро-зелёного, жидкой, либо густой консистенции, в 2 случаях (при отключённом жёлчном пузыре) содержимым являлась бесцветная слегка мутноватая жидкость. Описторхи в жёлчном пузыре были обнаружены у 45 (45,9%) умерших, их количество составляло от единиц до 310, в среднем $168,4 \pm 27,3$ экземпляров. Конкременты жёлчного пузыря наблюдались у 3 (3,1%) умерших.

У 19 (19,4%) умерших изменения в стенке жёлчного пузыря были расценены как воспалительные. У них жёлчный пузырь был напряжён. Катаральные явления (утолщение стенок за счёт отёка, тусклый цвет слизистой оболочки с очаговыми кровоизлияниями) были выявлены у 12 (12,3%) умерших. Серый оттенок стенок пузыря, их резкое утолщение, выраженный отёк, инфильтрация, ригидность, плёнки фибрина, эрозии со стороны слизистой, мутное содержимое

позволили расценить изменения как признаки гнойного холецистита у 7 (7,1%) умерших (у 5 из них в сочетании с признаками гнойного холангита, у 1 – с жёлчным перитонитом).

У 46 (46,9%) умерших изменения со стороны пузыря были менее выраженными (растянутые, истончённые стенки, отсутствие или невыраженный отёк слизистой оболочки) и соответствовали так называемому застойному или атоничному жёлчному пузырю. В 2 случаях при этом, на фоне облитерированного пузырного протока, имели место водянки жёлчного пузыря.

Отмечались также изменения со стороны внепечёночных жёлчных протоков. Во всех случаях общий печёночный и жёлчный протоки были уплотнены, расширение их выявлено у 18 (18,4%) умерших, у 5 (5,1%) имелись признаки гнойного холангита (отёк и инфильтрация стенок, фибринозный налёт, тусклый цвет и петехиальные кровоизлияния слизистой, мутная желчь в просвете, содержащая описторхи и детрит).

Макроскопические изменения большого дуоденального сосочка ДПК в виде небольшого его увеличения за счёт отёка и инфильтрации слизистой оболочки были обнаружены у 17 (17,4%) умерших. При измерении диаметра его просвета по вышеописанной методике были получены следующие значения: минимальный диаметр внутреннего просвета БСДК равнялся 1,6 мм, максимальный – 3,7 мм, средний – $2,44 \pm 0,44$ мм.

2.2.2. Результаты гистологического исследования БСДК при описторхозном папиллите.

Следует сказать, что у всех лиц с описторхозным поражением (98 – 100%) при морфологическом исследовании были выявлены те или иные признаки папиллита (тогда как при макроскопическом исследовании только у 17 – 17,4%). При этом выявленные изменения в общем можно характеризовать как проявления продуктивного воспалительного процесса: железистая пролиферация эпителия вначале и избыточная регенерация соединительной ткани в последующем. Иногда в просвете сосочка можно было увидеть одного или нескольких паразитов (рис. 3).

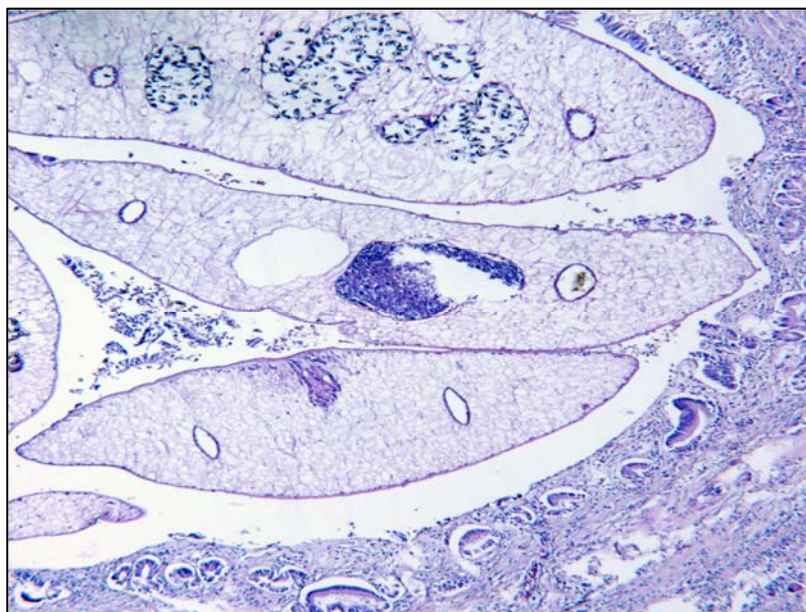


Рисунок 3. Описторхи в ампуле БСДК (окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$)

Согласно поставленным задачам, умершие основной группы были разделены на 3 подгруппы в соответствии с имеющейся у них стадией папиллита. Для этого, в процессе обработки материала, были использованы следующие критерии. В группу с аденоматозной стадией папиллита отнесли лиц с железистой пролиферацией эпителиального слоя, составившего большую часть стенки БСДК – более 60%, этот признак рассматривался как основополагающий, второстепенным признаком явилась инфильтрация стенки сосочка лимфоидными и плазматическими клетками, гистиоцитами и эозинофилами; в группу со стадией аденофиброза были отнесены лица, у которых происходило уменьшение толщины эпителиального слоя (до 50%) и соответствующее увеличение соединительной ткани, а в клеточных инфильтратах преобладали фибробласты; в группу со стадией склероза – лица с атрофией эпителиального слоя и преобладанием зрелой соединительной ткани – более 70% стенки БСДК.

Для **аденоматозной стадии** папиллита отличительным признаком являлась пролиферация клеток эпителия с формированием аденоматозных структур, при этом зачастую отмечалась интерпозиция эпителиальных клеток в более глубокие слои стенки сосочка, а также кистовидное расширение железистых структур. Иногда встречались эрозии эпителиальной выстилки с кровоизлияниями. Чем интенсивнее процессы пролиферации, тем многочисленнее очаги аденоматоза, которые имели неравномерное распространение и неправильную форму, но можно было

выделить альвеолярную или тубулярную структуру пролифератов (рис. 4 и 5).

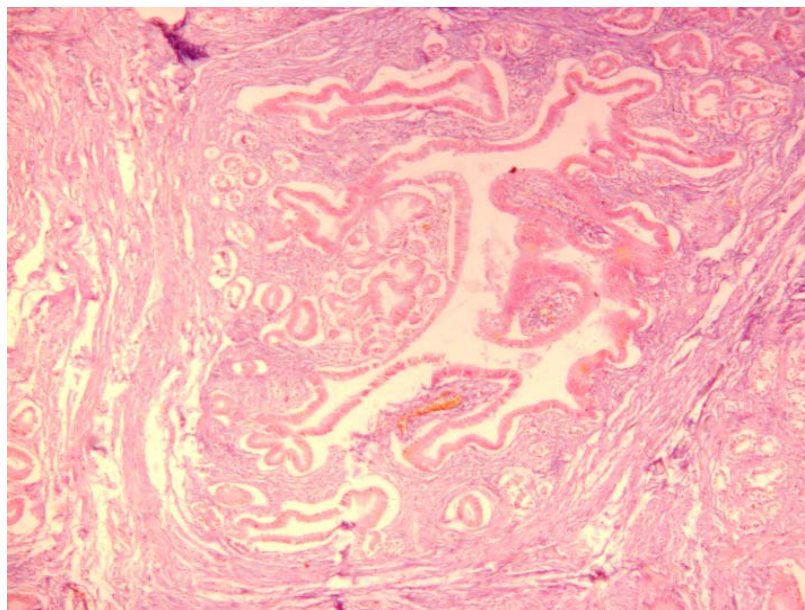


Рисунок 4. Поперечный срез БСДК. Папиллит в стадии аденоматоза.
(окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$)

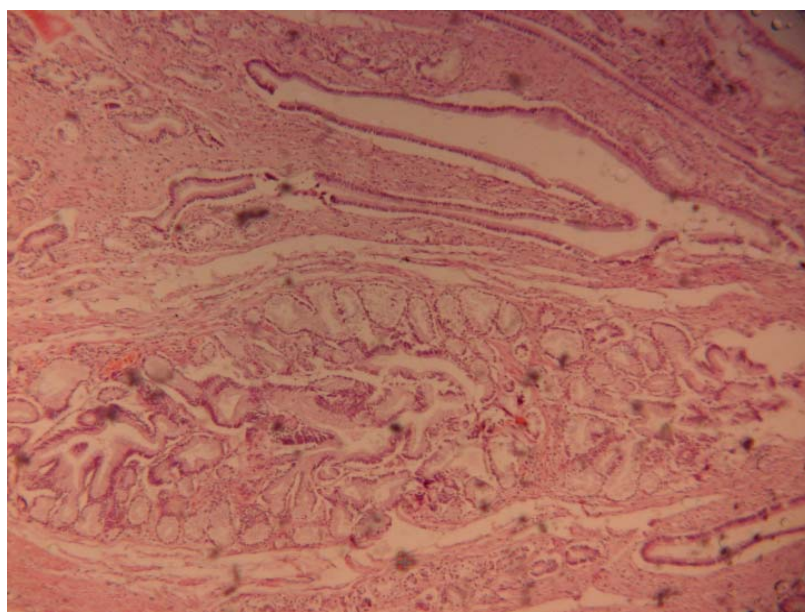


Рисунок 5. Поперечный срез БСДК. Папиллит в стадии аденоматоза.
(окраска по Ван Гизону, $\times 10$)

Клетки, располагающиеся в этих пролифератах, имели отличия друг от друга. Большей частью встречались высокие клетки, имеющие цилиндрическую форму со светлой цитоплазмой, содержащей кислый мукополисахарид; ядра удлинены, овальной или палочковидной формы, располагались в базальных отделах и были равномерно окрашены. Базальная мембрана с чёткими контурами, содержала большое количество аргирофильных волокон. Другой вид эпителиальных клеток встречался реже, они имели призматическую или неправильную форму, были более

мелкими и очагами располагались в несколько слоёв; ядра также располагались базально, но были более крупными и неравномерно окрашенными. Собственная пластинка слизистой в этих местах была неравномерно утолщена и имела нечёткие контуры, аргирофильные волокна частично фрагментированы.

В межклеточном пространстве определялась незрелая соединительная ткань в виде коллагеновых, аргирофильных и истончённых и местами фрагментированных эластических волокон. Между волокнистыми структурами встречались лимфоидные и плазматические клетки, гистиоциты, фибробласты, в меньшем количестве нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты.

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

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

Аденофибропластическая стадия папиллита характеризовалась снижением пролиферативной активности эпителия и развитием зрелой соединительной ткани (рис. 6 и 7).

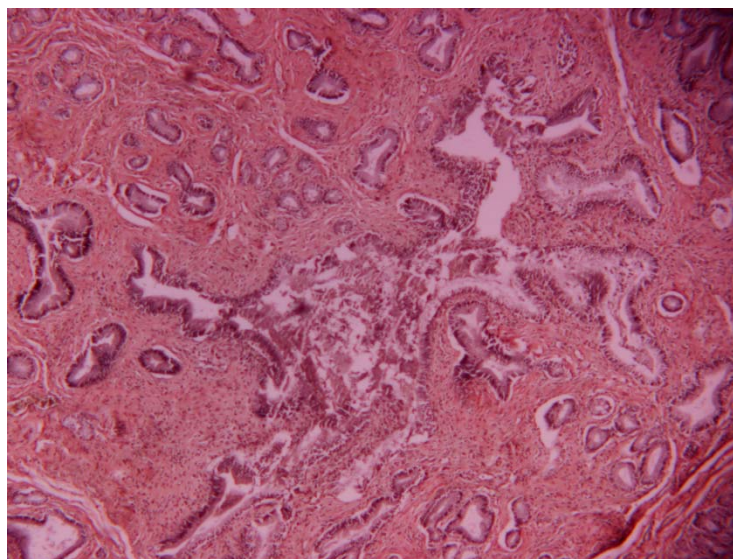


Рисунок 6. Поперечный срез БСДК. Папиллит в стадии аденофиброза.
(окраска по Ван Гизону, $\times 20$)

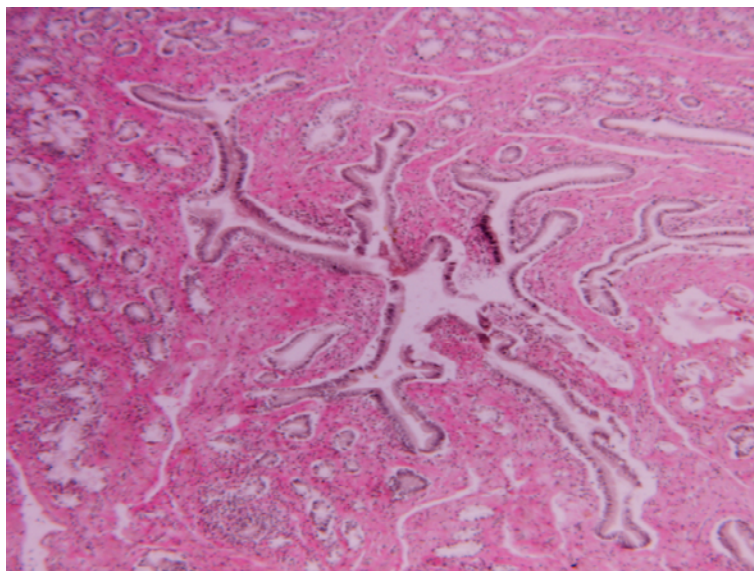


Рисунок 7. Поперечный срез БСДК. Папиллит в стадии аденофиброза.
(окраска по Ван Гизону, $\times 10$)

Высота эпителиальной выстилки уменьшилась в размере, исчезла «пышность» эпителиального покрова. Явления аденоматоза остались, но снизилось количество пролифератов, вплоть до полного их исчезновения. Сами пролифераты стали более компактными. Эрозии слизистой стали более обширными, в результате десквамации увеличилось количество слущенных эпителиальных клеток в просвете сосочка. Эти признаки говорили о снижении интенсивности процессов регенерации и пролиферации эпителия. В отличие от стадии аденоматоза отмечалось образование полиповидных выростов на складках слизистой оболочки и сращение последних между собой, и как результат – формирование щелевидных пространств неправильной формы.

Морфология клеток осталась прежней, но менее часто стали встречаться клетки призматической формы. Также в эпителиальной выстилке можно было встретить кистоподобные образования, содержащие слизь. Толщина базальной мембраны была неодинаковой, аргирофильные волокна в ней, особенно в местах пролифератов, стали утолщёнными с элементами коллагенизации.

Другой отличительной особенностью этой стадии явилось разрастание между эпителиальными пролифератами соединительной ткани с зонами грубой

волоконности за счёт скопления коллагеновых волокон и меньшим содержанием клеточных элементов. Уменьшилось также количество аргирофильных волокон, которые большей частью были изменены за счёт процесса коллагенизации, количество эластичных волокон, напротив, увеличилось. Клеточные элементы представлены небольшим количеством лейкоцитов, фибробластов и лимфоидных клеток.

Мышечный слой имел различную толщину, участки гипертрофии чередовались с участками атрофии. Чёткость границ слоя местами была смазана за счёт врастания соединительной ткани со стороны собственной пластинки слизистой оболочки или адвентиции. Отмечалось также проникновение в мышечный слой аденоматозных разрастаний, то есть, формирование аденомиоза. При данной стадии папиллита адвентициальный слой был утолщён по сравнению со стадией аденомиоза и состоял из грубой волокнистой соединительной ткани.

Щелевидные пространства, представляющие просвет БСДК, имели по-прежнему разветвлённую форму, но выглядели более узкими.

В **стадию склерозирующего папиллита** отмечалось замещение всех слоёв сосочка грубоволокнистой соединительной тканью с развитием его стеноза (рис. 8 и 9).

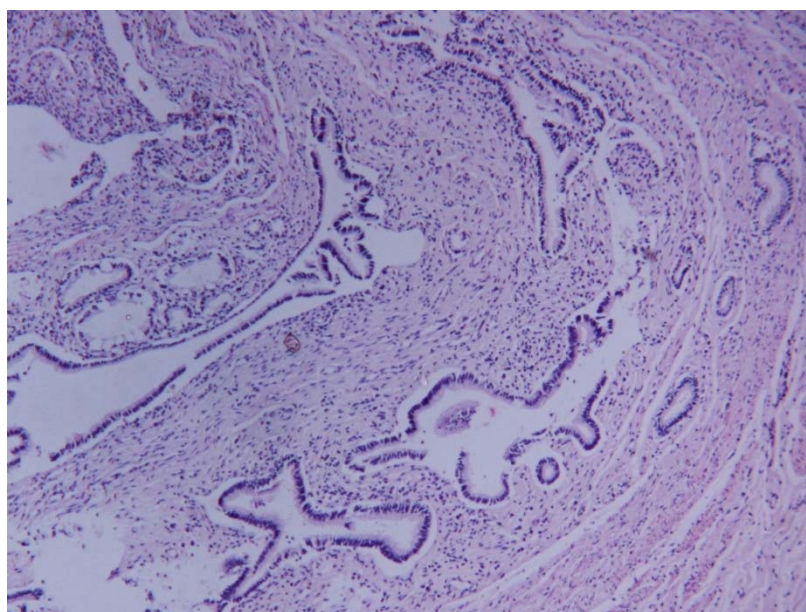


Рисунок 8. Поперечный срез БСДК. Стадия склерозирующего папиллита.
(окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$)

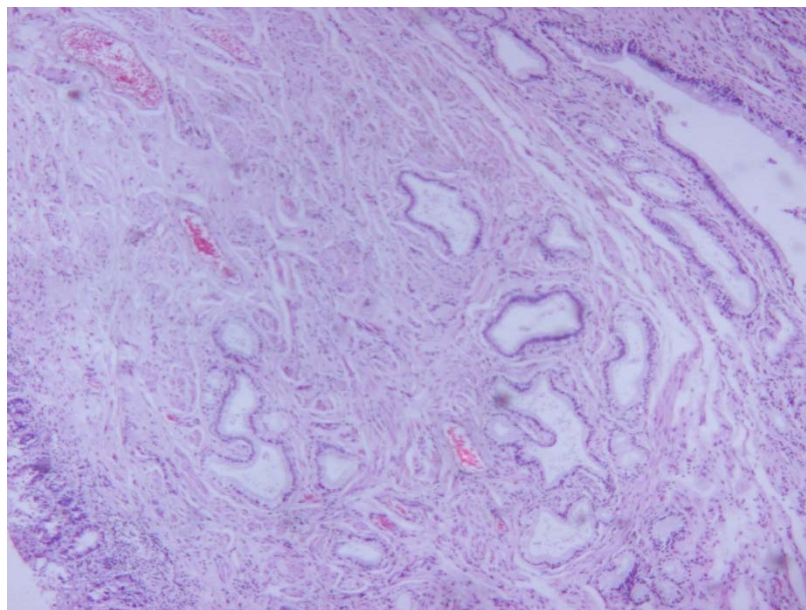


Рисунок 9. Поперечный срез БСДК. Стадия склерозирующего папиллита.
(окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$)

Слизистая оболочка в подавляющих случаях наблюдений истончена, с небольшим количеством аденоматозных разрастаний, складчатость её снижена, процесс десквамации усилен. Имело место угасание пролиферативной реакции эпителия.

В эпителиальной выстилке встречались в основном пролифераты с тубулярной структурой, просвет которых варьировал от суженных (щелевидных) до расширенных (округлых). Вместо цилиндрических клеток чаще встречались призматические или даже кубические. Цитоплазма некоторых эпителиальных клеток была вакуолизирована. Ядра клеток овальной формы, располагались в базальных отделах. Контур собственной пластинки слизистой оболочки, в связи с избыточным развитием в ней соединительнотканых элементов, зачастую сливался с окружающим фоном.

В промежутках между локальными участками регенерации увеличились поля со зрелой соединительной тканью с большим количеством грубых коллагеновых и эластических волокон. Инфильтрация клеточными элементами практически не наблюдалась, попадались лишь мелкие скопления лимфоидных клеток. Имело место прогрессирование склерозирования стенки сосочка.

Истончение неравномерного характера отмечалось также со стороны мышечного слоя. Гладкомышечные клетки уменьшены в размере, атрофированы. Между мышечными клетками прослеживались пучки как эластических во-

локон, так и грубоволокнистой ткани, а иногда и поля фиброза, которые нарушали целостность и непрерывность мышечного слоя как такового. Границы мышечного слоя крайне сглажены. Процесс можно охарактеризовать как замещение мышечной массы соединительной тканью.

Наружный адвентициальный слой был значительно утолщён за счёт кольцевидного разрастания волокнистой соединительной ткани. Иногда в имеющихся полях фиброза выявлялись очаги гиалиноза и единичные скопления лимфоидных клеток. Гиперплазия адвентиции и замещение мышечного и эпителиального слоёв соединительной тканью приводило к склерозу стенок БСДК и, как следствие, к сужению просвета ампулы сосочка.

Складчатость слизистой оболочки уменьшилась. Образованные ею щелевидные просветы потеряли причудливость форм и разветвлённость, количество щелей и пор уменьшилось, однако зияющего просвета БСДК выявлено не было.

При проведении данного исследования в ряде наблюдений в сосочке обнаруживались признаки, характерные для двух стадий папиллита, вероятнее всего процесс соответствовал периоду перехода заболевания из одной стадии в другую. Стадирование процесса в таких ситуациях проводили с учётом превалирования морфологической картины соответственно той или иной стадии заболевания.

Проанализировав имеющийся у нас материал согласно вышеуказанным критериям, у 98 умерших были выявлены следующие стадии продуктивного воспаления в БСДК: аденоматозная стадия папиллита у 9 (9,2%), аденофиброзная – у 75 (76,5%), склеротическая – у 14 (14,3%). В дальнейшем были проведены морфометрические исследования и сравнительный анализ толщины слоёв стенки БСДК соответственно выделенным группам.

В заключении описательной части морфологических исследований подчеркнём, что, практически, на всех поперечных срезах БСДК на уровне её ампулы хорошо заметна складчатость слизистой оболочки сосочка (рис. 10), благодаря которой вместо зияющего просвета протока имеется множество щелей и пор, которые обеспечивают биологический барьер в ретроградном направлении, не препятствуя в то же время оттоку жёлчи.

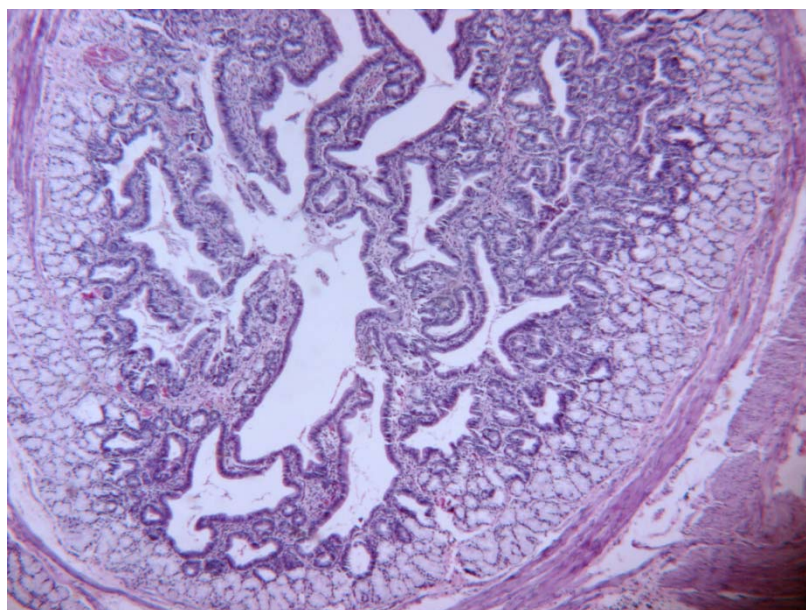


Рисунок 10. Поперечный срез БСДК. Розетка слизистой оболочки.
(окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$)

2.2.3. Результаты морфометрического исследования БСДК при описторхозном папиллите.

Данные морфометрических исследований для контрольной и основных групп (соответственно стадиям папиллита) представлены в таблицах 6, 7, 8, 9.

Таблица 6

Показатели размеров слоёв БСДК в группе контроля ($\bar{X}$, %, σ , Me , s , W , t , χ^2 , дов.инт.)

Слой критерий	Толщина слоя (мкм, м)				Площадь слоя (мкм ² , м ²)			
	эпители- альный ($n = 30$)	мышеч- ный ($n = 30$)	адвенти- ция ($n = 30$)	общая ($n = 30$)	эпители- альный ($n = 30$)	мышеч- ный ($n = 30$)	адвенти- ция ($n = 30$)	общая ($n = 30$)
$\bar{X}$	223,3 0,000223	154,0 0,000154	104,1 0,000104	481,3 0,000481	233127,6 $2,33128 \times 10^{-7}$	175114,4 $1,75114 \times 10^{-7}$	129414,6 $1,29415 \times 10^{-7}$	537656,5 $5,37657 \times 10^{-7}$
%	46,4	32,0	21,6	100,0	43,2	32,6	24,1	100,0
σ	13,2	11,9	12,5	24,0	41988,8	21215,5	14490,4	61404,4
Me	222,6	153,8	102,9	479,2	232703,2	176646,2	129513,1	515352,0
s	175,2	140,5	155,9	574,0	1763055558,8	450095444,2	209970822,4	3770494236,5
кр. Шапиро- Уилка (W)	$W = 0,968$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,465$	$W = 0,944$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,136$	$W = 0,967$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,498$	$W = 0,951$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,212$	$W = 0,972$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,353$	$W = 0,964$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,442$	$W = 0,950$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,202$	$W = 0,942$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,927,$ $P = 0,124$
F, t^*, χ^2	$F=100,348 > F_{(\alpha=0,05)}=3,101, P=0,000$ "з" vs "м": $t=6,754 > t_{(0,015)}=2,500, P=0,000$ "з" vs "а": $t=12,789 > t_{(0,015)}=2,500, P=0,000$ "м" vs "а": $t=9,743 > t_{(0,015)}=2,500, P=0,000$				$\chi^2=1403,382 > \chi^2_{(0,05)}=5,991, P=0,000$ "з" vs "м": $\chi^2=19219,618 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$ "з" vs "а": $\chi^2=83115,453 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$ "м" vs "а": $\chi^2=16137,222 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$			
95%- доверит. инт	218,3 - 228,2	149,5 - 158,4	99,5 - 108,8	472,4 - 490,3	217448,9 - 248806,2	167192,5 - 183036,3	124003,8 - 134825,3	514728,1 - 560584,9

* - критерии t и χ^2 при множественных сравнениях определялся с поправкой Бонферрони.

При проведении морфометрического исследования следует иметь в виду

наличие неизбежной погрешности при измерении тканевых структур на стеклопрепаратах. Это обусловлено тем, что при нарезке парафинового блока на микротоме очень трудно обеспечить строго перпендикулярное направление плоскости среза относительно оси просвета сосочка. В связи с этим, при микроскопии среза вместо поперечного оценивается его тангенциальное изображение, что и приводит к искажению данных.

Во всех случаях перед проведением апостериорных сравнений проводилась проверка анализируемых данных на нормальность распределения и принадлежность их к единой генеральной совокупности. Используя метод Шапиро-Уилка, было установлено, что все выборки с показателями толщины и площади слоёв БСДК контрольной группы имели нормальное распределение (табл. 6), поэтому их однородность была определена с помощью критерия Бартлетта (M) – для показателей толщины: $M_{(\chi^2)} = 0,359 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,835$ ($m = 3$, $n = 30$) и площади: $M_{(\chi^2)} = 33,136 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,000$ ($m = 3$, $n = 30$). Соответственно сравнение средних значений толщины слоёв стенки проводили с помощью критерия Стьюдента (t), а средних значений площади критерием хи-квадрат (χ^2) (табл. 6).

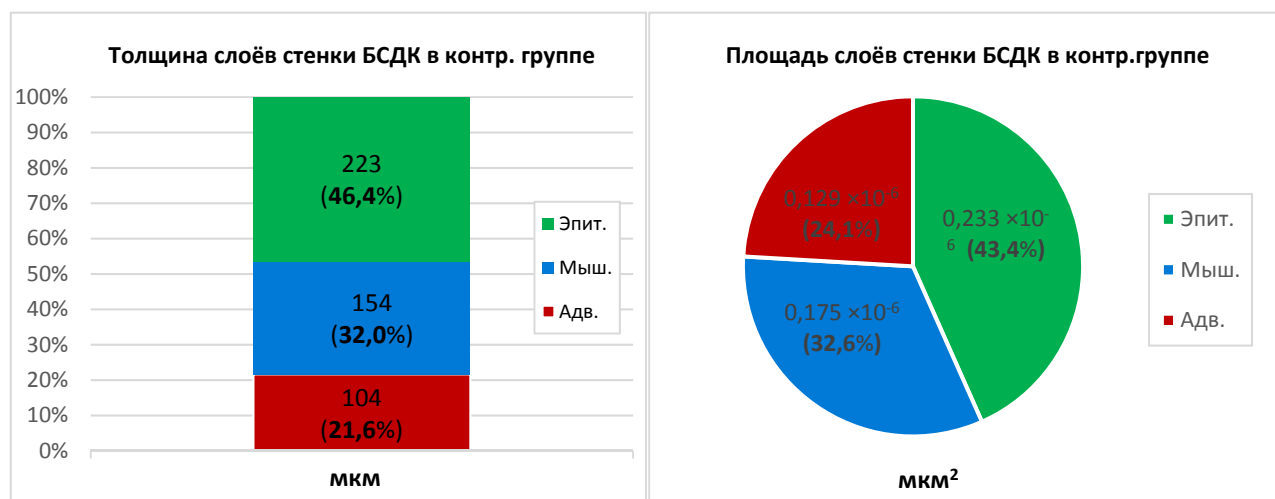


Рисунок 11. Толщина слоёв БСДК в контр. гр. Рисунок 12. Площадь слоёв БСДК в контр. гр.

Соотношение показателей толщины и площади эпителиального, мышечного и соединительнотканного слоёв БСДК соответственно равнялись 2,1 : 1,5 : 1,0 и 1,8 : 1,3 : 1,0, при этом разница в показателях при любых сравнениях являлась статистически значимой. В норме превалировал эпителиальный слой – 46,4% от толщины всей стенки сосочка и 43,4% от всей площади, соответ-

ственно для мышечного слоя эти цифры равнялись 32,0% и 32,6%, для адвентиции – 21,6% и 24,1%. Для наглядности эти данные представлены на диаграммах (рис. 11 и 12).

Размеры эпителиального слоя в норме, превышают аналогичные показатели других слоёв, а в сравнении с соединительнотканым (наиболее тонким) являются, практически, вдвое большими.

Доверительный интервал определялся нами, в связи с тем, что он количественно демонстрирует статистическую значимость полученных результатов. Для определения доверительного интервала использовали формулу [325]:

$$\bar{x} \pm t_{0,05} \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (2.7)$$

где $\bar{x}$ – среднее значение совокупности;

$t_{0,05}$ – значение t -распределения Стьюдента с $k = (n-1)$ и $\alpha=0,05$;

σ – стандартное отклонение среднего;

n – число членов в совокупности.

Результаты 95%-доверительных интервалов контрольной и исследуемых групп представлены в таблицах 6, 7, 8, и 9.



Рисунок 13. Доверит. интервал толщины слоёв БСДК в контрольной группе



Рисунок 14. Доверит. интервал площади слоёв БСДК в контрольной группе

Показатели доверительных интервалов показывают значительные и достоверные отличия метрических параметров слоёв стенки БСДК в норме (рис. 13 и 14).

В стадию аденоматоза были получены иные значения изучаемых параметров (табл. 7).

Таблица 7

Показатели размеров слоёв БСДК в стадии аденоматоза ($\bar{X}$, %, σ , Me , s , W , t , χ^2 , довер.инт.)

Слой критерий	Толщина слоя (мкм, м)				Площадь слоя (мкм ² , м ²)			
	эпители- альный (n = 9)	мышеч- ный (n = 9)	адвенти- ция (n = 9)	общая (n = 9)	эпители- альный (n = 9)	мышеч- ный (n = 9)	адвенти- ция (n = 9)	общая (n = 9)
$\bar{X}$	1347,7 0,001348	347,4 0,000347	295,1 0,000295	1990,2 0,001990	7323518,4 73,2352 x10 ⁻⁷	2042040,0 20,4204 x10 ⁻⁷	1826728,2 18,2673 x10 ⁻⁷	11192286,5 111,923 x10 ⁻⁷
%	67,7	17,5	14,8	100,0	65,5	18,2	16,3	100,0
σ	64,7	32,2	50,4	145,1	600162,8	222866,8	354081,9	1146028,8
Me	1359,9	348,4	300,0	2008,3	7125484,5	2049452,0	1831987,2	11006923,7
s	4192,2	1037,6	2545,0	21065,1	360195411718,5	49669588389,6	125374005649,4	1313381976993,6
кр. Шапиро- Уилка (W)	$W = 0,968$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,134$	$W = 0,927$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,438$	$W = 0,955$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,278$	$W = 0,985$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,014$	$W = 0,842$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,068$	$W = 0,962$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,203$	$W = 0,923$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,400$	$W = 0,936$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,829,$ $P = 0,484$
F, t^*, χ^2	$F=488,936 > F_{(\alpha=0,05)}=3,403, P=0,000$ "э" vs "м": $t=24,749 > t_{(0,015)}=2,644, P=0,000$ "э" vs "а": $t=23,665 > t_{(0,015)}=2,644, P=0,000$ "м" vs "а": $t=1,544 < t_{(0,015)}=2,644, P=0,142$				$\chi^2=202,475 > \chi^2_{(0,05)}=5,991, P=0,000$ "э" vs "м": $\chi^2=13659874,373 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$ "э" vs "а": $\chi^2=16540338,958 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$ "м" vs "а": $\chi^2=22702,424 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$			
95%- доверит. инт	1297,9 - 1397,5	322,7 - 372,2	256,3 - 333,8	1878,7 - 2101,8	6862193,2 - 7784843,5	1870729,7 - 2213350,2	1554557,2 - 2098899,1	10311372,4 - 12073200,6

* - критерии t и χ^2 при множественных сравнениях определялся с поправкой Бонферрони.

В стадии аденоматоза при нормальном распределении данных (табл. 7) однородность выборок подтверждалась только для показателей толщины слоёв стенки сосочка: $M_{(\chi^2)} = 0,352 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991, P = 0,172$ ($m = 3, n = 9$), для площади – $M_{(\chi^2)} = 7,231 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991, P = 0,027$ ($m = 3, n = 9$). Поэтому, также как в предыдущем случае, разницу средних значений толщины оценивали с помощью критерия Стьюдента (t), а площади – критерием хи-квадрат (χ^2) (табл. 7).

Следующие диаграммы (рис. 15 и 16) отображают метрические данные слоёв стенки БСДК при аденоматозном папиллите.

Толщина и площадь слоёв сосочка в стадию аденоматоза изменилась, однако неравномерно, соотношение соответствующих параметров составило 4,6 : 1,2 : 1,0 для показателей толщины и 4,0 : 1,1 : 1,0 для площади. Относительно других слоёв эпителиальный слой увеличился почти вдвое и составил 67,7% от толщины всей стенки сосочка, соответственно уменьшились и мышечный (до 17,5%) и соединительнотканый (до 14,8%) слои, при этом их значения значительно сблизилась, что было подтверждено статистическими

методами. Так, разница средних значений толщины эпителиальной выстилки от аналогичных показателей мышечного и соединительнотканного слоёв была статистически значима ($P = 0,000$ в обоих случаях), тогда как разница между последними структурами явилась статистически незначимой ($P = 0,142$). В абсолютных же значениях все слои стали значительно толще (анализ представлен ниже).

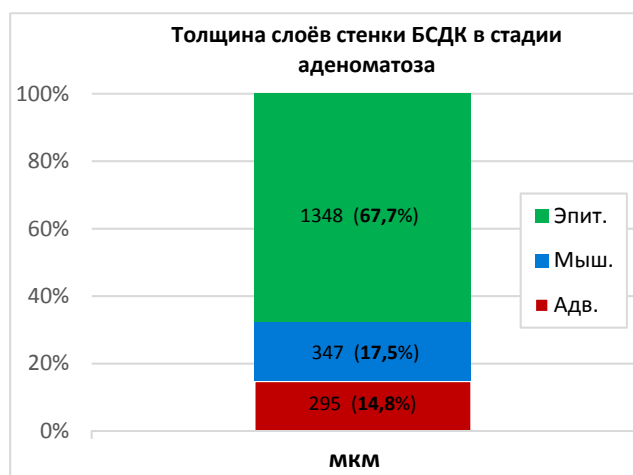


Рисунок 15. Толщина слоёв БСДК при аденоматозе.

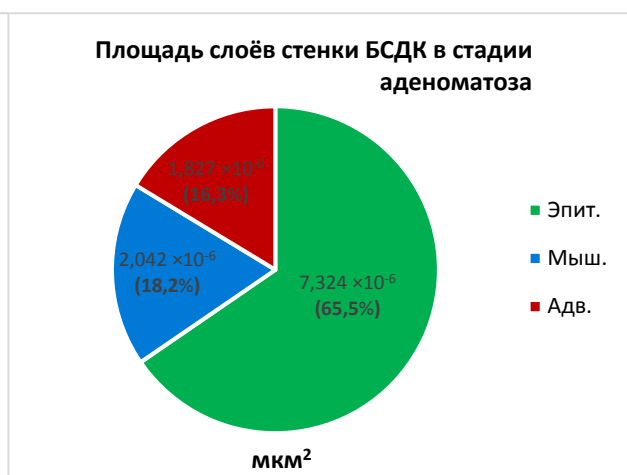


Рисунок 16. Площадь слоёв БСДК при аденоматозе

Подтверждает сказанное и значения 95%-доверительного интервала анализируемых показателей.



Рисунок 17. Доверит. интервал толщины слоёв БСДК при аденоматозе

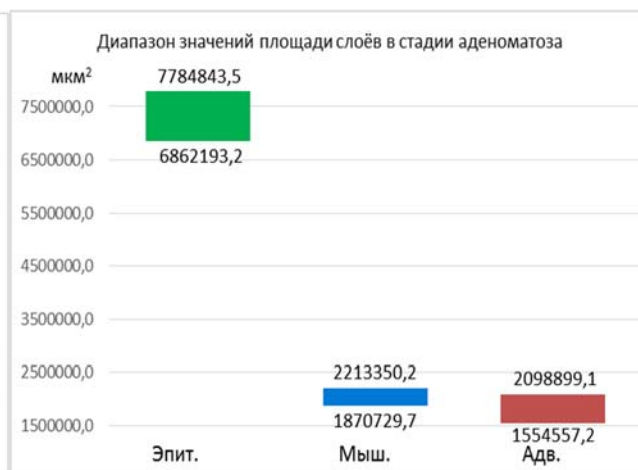


Рисунок 18. Доверит. интервал площади слоёв БСДК в при аденоматозе

Как видно на диаграмме (рис. 17 и 18), при увеличении толщины всех слоёв стенки БСДК, значения мышечного и адвентициального слоёв, практически, выравнивались, о чём свидетельствует «перехлест» их значений.

В стадию аденофиброза изменения размеров слоёв стенки сосочка продолжали увеличиваться (табл. 8).

Таблица 8

Показатели размеров слоёв БСДК в стадии аденофиброза ($\bar{X}, \%, \sigma, Me, s, W, \chi^2, \text{дов. инт.}$)

Слой критерий	Толщина слоя (мкм, м)				Площадь слоя (мкм ² , м ²)			
	эпители- альный (n = 75)	мышеч- ный (n = 75)	адвенти- ция (n = 75)	общая (n = 75)	эпители- альный (n = 75)	мышеч- ный (n = 75)	адвенти- ция (n = 75)	общая (n = 75)
$\bar{X}$	947,7 0,000948	282,2 0,000282	656,4 0,000656	1886,2 0,001886	4176320,0 41,7632 x10 ⁻⁷	1406140,0 14,0614 x10 ⁻⁷	2840377,6 28,4038 x10 ⁻⁷	8422837,5 84,2284 x10 ⁻⁷
%	50,3	14,9	34,8	100,0	49,6	16,7	33,7	100,0
σ	86,8	41,9	65,8	194,3	513469,7	146918,2	344141,9	1003532,9
Me	946,1	281,5	658,7	1886,3	4163218,7	1395817,9	2830397,6	8389434,2
s	7534,2	1757,1	4325,8	37756,5	263651164313,0	21584964597,7	118433629769,6	1007078209785,0
кр. Шапиро- Уилка (W)	$W = 0,953$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,158$	$W = 0,956$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,198$	$W = 0,976$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,339$	$W = 0,963$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,310$	$W = 0,977$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,297$	$W = 0,951$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,132$	$W = 0,953$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,160$	$W = 0,967$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,947,$ $P = 0,401$
F, t^*, χ^2	$F=1069,780 > F_{(\alpha=0,05)}=3,037, P=0,000$ "э" vs "м": $t=44,920 > t_{(0,015)}=2,451, P=0,000$ "э" vs "а": $t=18,717 > t_{(0,015)}=2,451, P=0,000$ "м" vs "а": $t=33,194 > t_{(0,015)}=2,451, P=0,000$				$\chi^2=46,382 > \chi^2_{(0,05)}=5,991, P=0,000$ "э" vs "м": $\chi^2=5457420,479 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$ "э" vs "а": $\chi^2=628346,307 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$ "м" vs "а": $\chi^2=724212,989 > \chi^2_{(0,025)}=5,024, P=0,000$			
95%- доверит. инт	927,7 - 967,6	272,5 - 291,8	641,3 - 671,5	1841,6 - 1930,9	4058332,2 - 4294307,9	1372380,3 - 1439899,6	2761298,8 - 2919456,3	8192240,3 - 8653434,7

* - критерии t и χ^2 при множественных сравнениях определялся с поправкой Бонферрони.

При аденофиброзе стенок сосочка, при нормальном распределении данных толщины и площади его слоёв (табл. 8), дисперсии их были неоднородны: $M_{(\chi^2)} = 36,185 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991, P = 0,000 (m = 3, n = 75)$ – для показателей толщины, $M_{(\chi^2)} = 94,804 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991, P = 0,000 (m = 3, n = 75)$ – для площади. Разницу средних значений оценивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) (табл. 8).

В цифровом выражении соотношение параметров составило 3,4 : 1,0 : 2,3 для показателей толщины и 3,0 : 1,0 : 2,0 для площади. Параметры эпителиального слоя несколько уменьшились, но они по-прежнему являлись преобладающими – 50,3% от толщины всей стенки сосочка (и 49,6% от площади). Наименьший, до этих пор, соединительнотканый слой увеличился и стал больше мышечного – 34,8% от всей толщины стенки и 33,7% от площади, последний же, мышечный, оказался самым тонким – 14,9% от толщины и 16,7% от площади. Разница в показателях была статистически значима во всех парах сравнения ($P = 0,000$, табл. 8).

Соотношение показателей слоёв стенки БСДК при папиллите в стадии аденофиброза представлены на рис. 19 и 20.

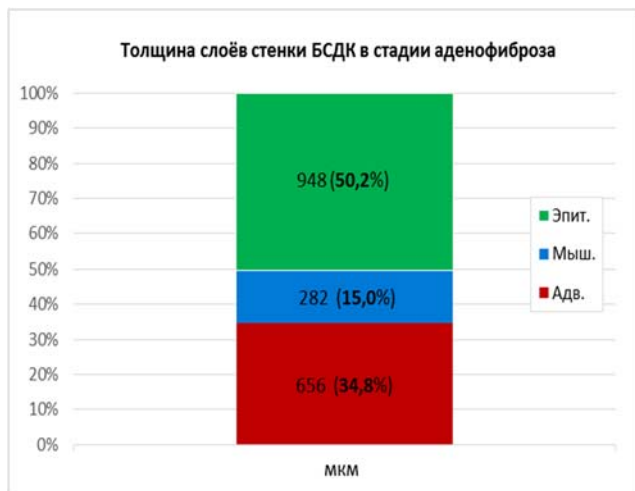


Рисунок 19. Толщина слоёв БСДК при аденофиброзе.

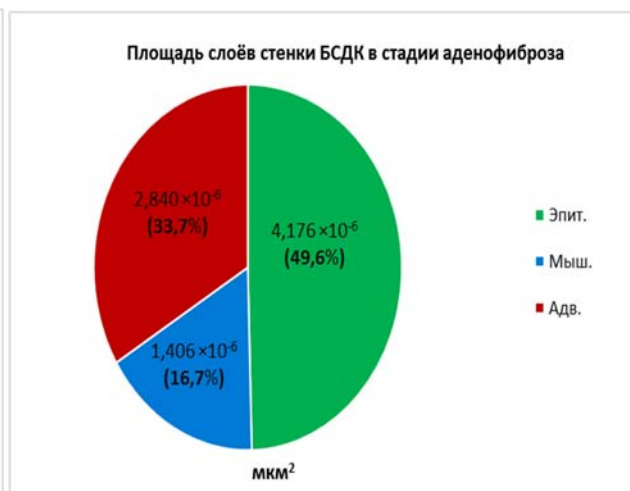


Рисунок 20. Площадь слоёв БСДК при аденофиброзе.

На рис. 21 и 22 изображены 95%-доверительные интервалы толщин и площадей изучаемых тканевых структур БСДК, которые наглядно показывают диапазон их размеров и достоверность различий.

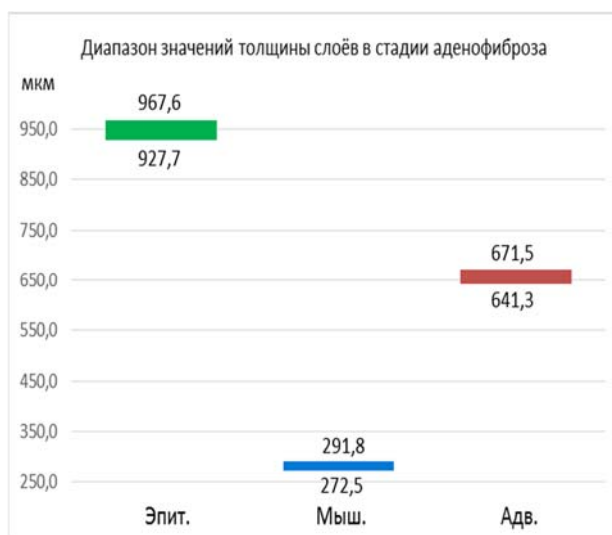


Рисунок 21. Доверит. интервал толщины слоёв БСДК при аденофиброзе.



Рисунок 22. Доверит. интервал площади слоёв БСДК при аденофиброзе.

Далее, в таблице 9, представлены значения слоёв стенки большого сосочка ДПК при наиболее поздней стадии описторхозного папиллита, склеротической.

Таблица 9

Показатели размеров слоёв БСДК в стадии склероза ($\bar{X}$, %, σ , Me , s , W , t , χ^2 , доверит.)

Слой критерий	Толщина слоя (мкм, м)				Площадь слоя (мкм ² , м ²)			
	эпители- альный (n = 14)	мышеч- ный (n = 14)	адвенти- ция (n = 14)	общая (n = 14)	эпители- альный (n = 14)	мышеч- ный (n = 14)	адвенти- ция (n = 14)	общая (n = 14)
$\bar{X}$	197,3 0,000197	173,8 0,000174	1139,5 0,001140	1510,6 0,001511	698517,0 6,98517 x10 ⁻⁷	607173,5 6,07174 x10 ⁻⁷	4891038,7 48,9104 x10 ⁻⁷	6196729,2 61,9673 x10 ⁻⁷
%	12,7	11,2	76,0	100,0	10,8	9,7	79,5	100,0
σ	64,3	57,2	86,9	206,8	373213,8	161632,5	427573,0	859528,9
Me	198,1	172,9	1108,2	1479,2	609963,6	587822,7	4898819,8	6109731,7
s	4138,0	3273,5	7545,4	42784,2	139288518752,2	26125068164,3	182818697480,2	738789858642,4
кр. Шапиро- Уилка (W)	$W = 0,956$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,370$	$W = 0,948$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,485$	$W = 0,926$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,268$	$W = 0,955$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,379$	$W = 0,894$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,101$	$W = 0,944$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,465$	$W = 0,985$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,015$	$W = 0,982$ $> W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,025$
F, t^*, χ^2	$F=722,390 > F_{(\alpha=0,05)}=3,238$, $P=0,000$ "э" vs "м": $t=0,0840 < t_{(0,015)}=2,564$, $P=0,408$ "э" vs "а": $t=27,640 > t_{(0,015)}=2,564$, $P=0,000$ "м" vs "а": $t=35,066 > t_{(0,015)}=2,564$, $P=0,000$				$\chi^2=2006,861 > \chi^2_{(0,05)}=5,991$, $P=0,000$ "э" vs "м": $\chi^2=13741,602 > \chi^2_{(0,025)}=5,024$, $P=0,000$ "э" vs "а": $\chi^2=3593764,172 > \chi^2_{(0,025)}=5,024$, $P=0,000$ "м" vs "а": $\chi^2=3752065,632 > \chi^2_{(0,025)}=5,024$, $P=0,000$			
95%- доверит. инт	160,2 - 234,4	140,8 - 206,8	1089,4 - 1189,6	1391,2 - 1630,0	483066,5 - 913967,4	513865,6 - 700481,4	4644207,5 - 5137869,9	5700536,7 - 6692921,7

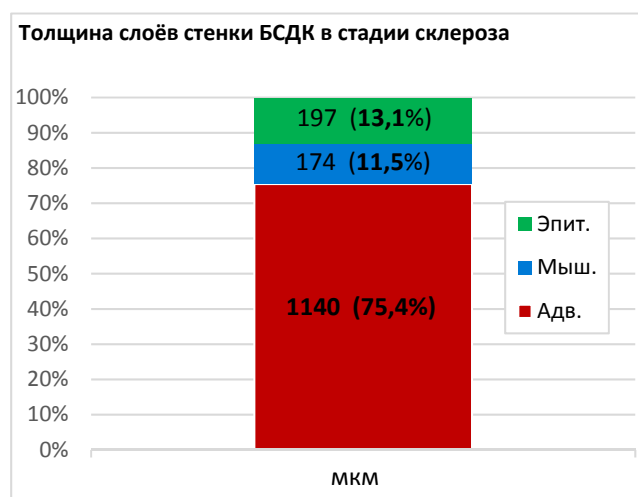
* - критерии t и χ^2 при множественных сравнениях определялся с поправкой Бонферрони.

Рисунок 23. Толщина слоёв БСДК при склерозе.

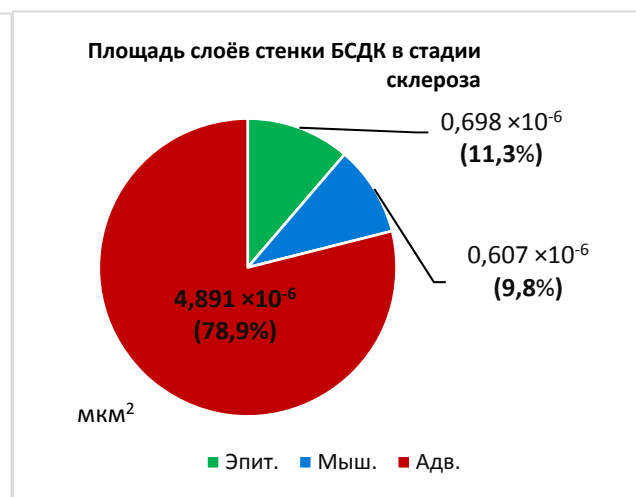


Рисунок 24. Площадь слоёв БСДК при склерозе.

Метрические показатели слоёв стенки дуоденального сосочка при его склерозе имели нормальный тип распределения (табл. 9), при этом однородность дисперсии значений толщины слоёв была подтверждена ($M_{(\chi^2)} = 2,463 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,292$ ($m = 3$, $n = 14$)), а толщины нет ($M_{(\chi^2)} = 10,926 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,004$ ($m = 3$, $n = 14$)), соответственно для оценки различий

их средних использовали критерии Стьюдента (t) и хи-квадрат (χ^2) (табл. 9). Данные представлены на диаграммах (рис. 23 и 24).

Соотношение метрических параметров слоёв продолжало изменяться и составило 1,1 : 1,0 : 6,6 для показателей толщины и 1,2 : 1,0 : 8,1 для площади. Эпителиальный слой значительно уменьшился в размерах, до 12,7% относительно толщины всей стенки сосочка (и 10,8% площади) при этом его параметры приблизились к параметрам, по-прежнему остающимся наименьшим слоем, – мышечному (11,2% толщины стенки и 9,7% площади). Количество соединительной ткани в стенке сосочка в этой стадии максимально увеличилось и стало преобладающим – 75,4% от толщины стенки и 78,9% от площади.

Отображение 95%-доверительных интервалов соответствующих параметров (рис. 25 и 26) демонстрирует сказанное и подтверждает статистическую значимость различий значений между соединительнотканым и другими слоями стенки сосочка ($P = 0,000$ в обоих случаях), а также незначимость различий при сравнении показателей эпителиального и мышечного слоёв ($P = 0,408$, табл. 9).

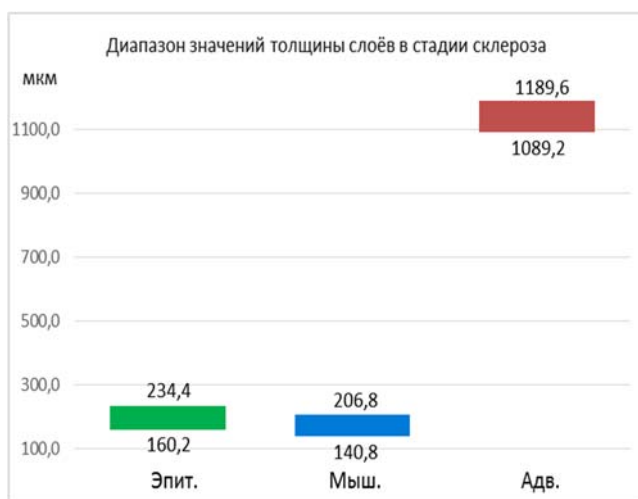


Рисунок 25. Доверит. интервал толщины слоёв БСДК при склерозе.

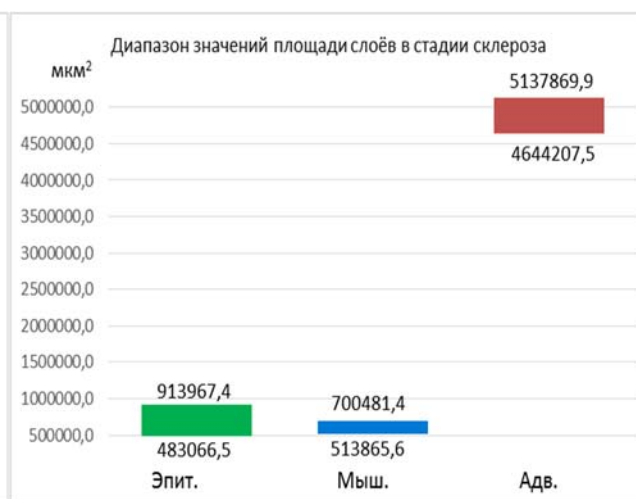


Рисунок 26. Доверит. интервал площади слоёв БСДК при склерозе.

Для отображения динамики изменений вышеперечисленных морфометрических показателей тканевых структур стенки большого сосочка ДПК, происходящих в ней при прогрессировании описторхозного папиллита, эти показатели приведены в сводных таблицах 10 и 11 и продемонстрированы на последующих за ними диаграммах (рис. 27, 28, 29, 30, 31, 32).

Таблица 10

Объединённая таблица параметрических показателей слоёв БСДК*

Слой Стадия	Эпителиальный слой		Мышечный слой		Адвентиция		Общий размер	
	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²	толщина, мкм	площадь, мкм ²
К онтр. гр., $n = 30$, $\bar{X}$ (%)	223,3 (46,3)	233127,6 (43,2)	154,0 (32,0)	175114,4 (32,7)	104,1 (21,7)	129414,6 (24,1)	481,3 (100,0)	537656,5 (100,0)
А деноматоз $n = 9$, $\bar{X}$ (%)	1347,7 (67,8)	7323518,4 (65,6)	347,4 (17,4)	2042040,0 (18,2)	295,1 (14,7)	1826728,2 (16,2)	1990,2 (100,0)	11192286,5 (100,0)
Адено- Ф иброз, n $= 75$, $\bar{X}$ (%)	947,7 (50,3)	4176320,0 (49,6)	282,2 (14,9)	1406140,0 (16,7)	656,4 (34,8)	2840377,6 (33,7)	1886,2 (100,0)	8422837,5 (100,0)
С клероз, $n = 14$, $\bar{X}$ (%)	197,3 (12,7)	698517,0 (10,8)	173,8 (11,2)	607173,5 (9,7)	1139,5 (76,0)	4891038,7 (79,5)	1510,6 (100,0)	6196729,2 (100,0)
Критерий Бартлетта (M)	$M_{(2)} = 75,379 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$	$M_{(2)} = 112,185 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$	$M_{(2)} = 48,382 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$	$M_{(2)} = 85,437 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$	$M_{(2)} = 68,371 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$	$M_{(2)} = 151,668 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$	$M_{(2)} = 88,195 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$	$M_{(2)} = 127,642 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,000$
Критерий χ^2 -квадрат, P	«А» - «К»: $\chi^2 = 938,099 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 553,715 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 3,426 < \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,183$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 168,830 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 17315417,816 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «А» - «К»: $\chi^2 = 6864683,114 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 3723077,530 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 310066,786 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 2371670,573 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 17315417,816 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «А» - «К»: $\chi^2 = 107,346 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 58,099 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 2,299 < \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,369$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 14,982 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 67,034 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «А» - «К»: $\chi^2 = 1706828,803 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 1077719,866 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 307450,324 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 287573,648 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 1051340,586 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «А» - «К»: $\chi^2 = 123,664 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 464,488 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 941,488 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 198,660 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 205,488 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «А» - «К»: $\chi^2 = 1577066,438 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 2587444,484 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 463563,271 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 361742,811 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 859778,574 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «А» - «К»: $\chi^2 = 1144,262 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 1046,673 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 702,118 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 5,735 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,047$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 93,068 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «А» - «К»: $\chi^2 = 10142801,059 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «К»: $\chi^2 = 7381844,386 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «К»: $\chi^2 = 5168064,619 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «Ф» - «А»: $\chi^2 = 910601,363 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$ «С» - «Ф»: $\chi^2 = 799705,987 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$, $P = 0,000$							

* - пояснения к таблице: 1) в нижней строке заглавными буквами в кавычках обозначены группы сравнения соответственно перечисленным в первой колонке стадиям заболевания и помеченные аналогичными заглавными буквами с подчёркиванием;
2) все множественные сравнения производились с поправкой Бонферрони.

Нормальность распределения представленных данных была подтверждена ранее (табл. 6, 7, 8, 9). Тест Бартлетта показал неоднородность дисперсий сравниваемых групп (табл. 10), поэтому апостериорные сравнения проводились с использованием метода хи-квадрат (χ^2).

Таблица 11

Соотношение толщины и площади слоёв БСДК при описторхозном папиллите

Слой Стадия		Толщина слоя (мкм)			Площадь слоя (мкм ²)		
		эпителиальный	мышечный	адвентиция	эпителиальный	мышечный	адвентиция
Контр. гр.	$\bar{X}$	223,3	154,0	104,1	233127,6	175114,4	129414,6
	%	46,3	32,0	21,7	43,2	32,7	24,1
	коэф. соотн.	2,1	1,5	1	1,8	1,3	1
Адено-матоз	$\bar{X}$	1347,7	347,4	295,1	7323518,4	2042040,0	1826728,2
	%	67,8	17,4	14,7	65,6	18,2	16,2
	коэф. соотн.	4,6	1,2	1	4	1,1	1
Адено-фиброз	$\bar{X}$	947,7	282,2	656,4	4176320,0	1406140,0	2840377,6
	%	50,3	14,9	34,8	49,6	16,7	33,7
	коэф. соотн.	3,4	1	2,3	3	1	2
Склероз	$\bar{X}$	197,3	173,8	1139,5	698517,0	607173,5	4891038,7
	%	12,7	11,2	76,0	10,8	9,7	79,5
	коэф. соотн.	1,1	1	6,6	1,2	1	8,1

Для наглядности перечисленные значения представлены на следующей диаграмме (рис.27).

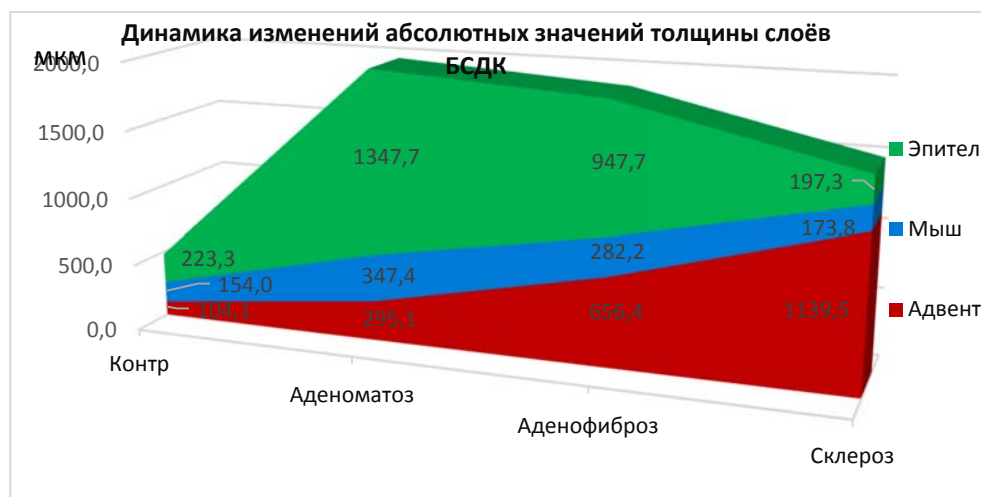


Рисунок 27. Показатели толщины стенки БСДК при описторхозном папиллите.

Наибольшие изменения происходили в эпителиальной выстилке сосочка. В результате бурных регенераторно-пролиферативных процессов и развития аденоматоза толщина эпителиального слоя увеличилась в 6 раз (с 223,3 до 1347,7 мкм, $P = 0,000$) и его площадь в 31,4 раза (с 233127,6 до 7323518,4 мкм², $P = 0,000$). В относительных единицах его толщина увеличилась на 21,5% (и составила 67,8% от полной толщины стенки сосочка), площадь увеличилась на 22,4%

(что составило 65,6% от общей площади стенки сосочка). В последующих стадиях, в результате угнетения регенераторно-пролиферативной реакции и замещения эпителия соединительной тканью, эпителиальный слой уменьшался в размере. В следующую, стадию аденофиброза, его толщина составляла 50,3% от стенки БСДК, что равнялось 947,7 мкм и была примерно в 4 раза толще эпителия в группе контроля ($P = 0,000$). В конечную стадию, склеротическую, в силу тех же процессов, толщина слизистой оболочки сократилась до 197,3 мкм, что даже немного менее толщины слизистой в контрольной группе (в норме) – 223,3 мкм, и разница была статистически незначимой ($P = 0,183$). Но если 223,3 мкм в норме составляли 46,3% от полной толщины стенки, то 197,3 мкм в стадию склероза – всего лишь 12,7%. Аналогичная ситуация наблюдалась и при анализе показателей площади. Площадь эпителиального слоя в склеротическую стадию равнялась 698517,0 мкм², что было в 3 раза больше площади эпителия в контрольной группе (233127,6 мкм²) ($P = 0,000$), однако эти 233127,6 мкм² в норме составляли 43,2% от всей площади, тогда как 698517,0 мкм² в стадию склероза всего 10,8%. Такие различия можно объяснить избыточной регенерацией соединительной ткани и замещению ею эпителиальных структур в процессе прогрессирования описторхозного папиллита. Показатели 95% доверительного интервала толщины и площади эпителиального слоя для каждой степени папиллита были уникальными (табл. 7, 8, 9).

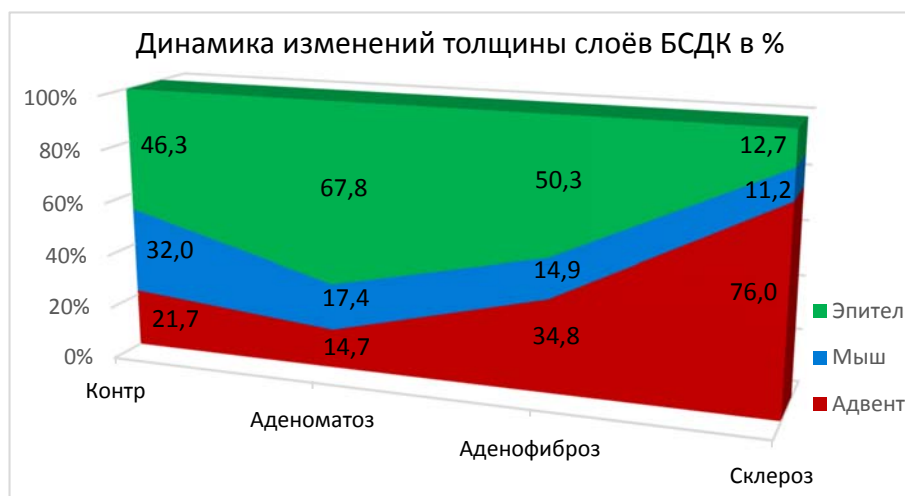


Рисунок 28. Процентное соотношение толщины слоёв БСДК при описторхозном папиллите.

Для демонстрации указанных различий на следующей диаграмме (рис. 28) показана динамика тех же процессов, выраженная в процентах.

Наименьшие изменения размеров при описторхозном папиллите были отмечены в мышечном слое большого сосочка ДПК (рис. 29). В стадию аденоматоза, в отличие от эпителиального слоя, мышечный слой в абсолютных единицах увеличился всего в 2,4 раза, со 154,0 до 347,4 мкм ($P = 0,000$), что объясняется гипертрофией мышечных клеток в силу необходимости преодоления большей нагрузки в связи с развивающейся хронической жёлчной гипертензией, характерной для описторхозной инвазии; но в процентном соотношении он уменьшился с 32,0% до 17,4% от толщины стенки. Площадь мышечного слоя возросла в 11 раз, с 175114,4 до 2042040,0 мкм² ($P = 0,000$), но в процентном соотношении также уменьшился с 32,7% до 18,2% от общей площади. Причина та же, замещение части мышечных структур в эту стадию и эпителиальными и соединительнотканными элементами. При прогрессировании папиллита в мышечном слое происходили те же изменения, что и в эпителиальном – он прогрессивно истончался. В стадию аденофиброза его толщина составляла 282,2 мкм, меньше, чем в предыдущую стадию, но больше, чем в норме (отличия статистически значимы, в обоих случаях $P = 0,000$) и 14,9% от толщины стенки; площадь также снизилась до 1406140,0 мкм², что, впрочем, являлось в 8 раз выше нормы в абсолютных значениях ($P = 0,000$), и 16,7% в процентах. В стадию склероза толщина мышечного слоя наименьшая (173,8 мкм), она приблизилась к нормальному значению толщины мышечной прослойки в контрольной группе (разница стала статистически незначимой, $P = 0,369$). Но, если 154,0 мкм в контрольной группе составляли треть толщины стенки БСДК (32,7%), то в стадию склероза 173,8 мкм – 11,2%. Площадь мышечных элементов в последнюю стадию папиллита снизилась до 607173,5 мкм², что больше нормальных значений в 3,5 раза ($P = 0,000$), но в процентах это всего 9,7, в отличие от 32,7% в контрольной группе. Причина та же, замещение мышечных клеток разрастающимися элементами соединительной ткани. Показатели 95% доверительного интервала толщины и площади мышечного слоя для каждой степени папиллита также были уникальными (табл. 7, 8, 9).

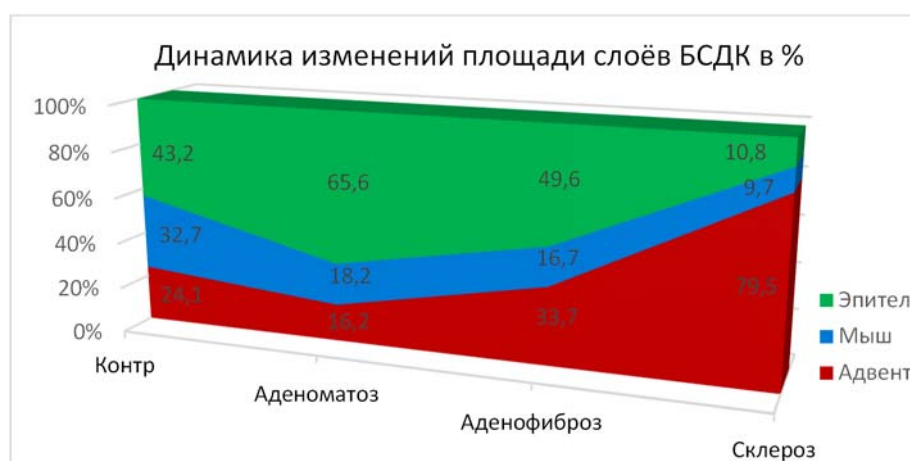


Рисунок 29. Показатели площади слоёв БСДК при описторхозном папиллите.

И для сравнения, те же процессы в процентном выражении (рис. 30).

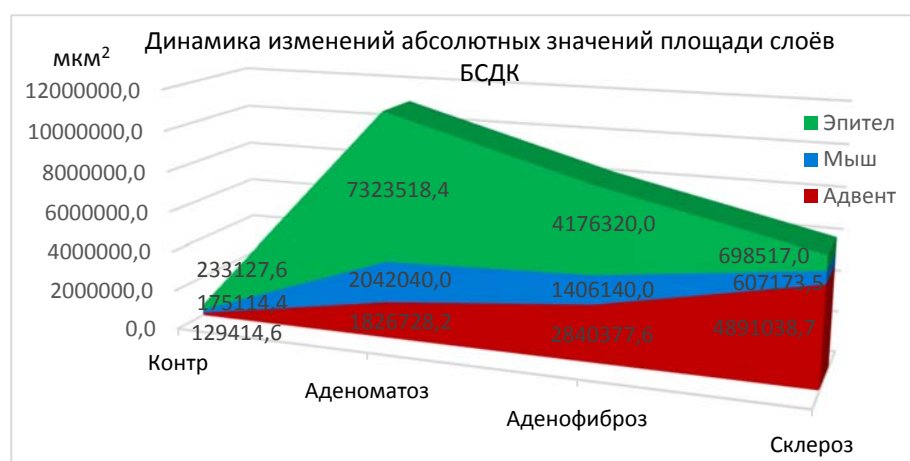


Рисунок 30. Процентное соотношение показателей площади слоёв БСДК при описторхозном папиллите.

Наибольшие же изменения метрических параметров происходили в наружном соединительнотканном слое. При анализе гистологических данных было видно, что в процессе развития описторхозного папиллита, соединительнотканная структура не только разрасталась в объёме в рамках адвентициального слоя, но и постоянно появлявшиеся всё новые очаги роста этой ткани внутри мышечного и эпителиального слоёв, имели тенденцию к слиянию. Тем самым увеличение количества соединительной ткани происходило как за счёт утолщения адвентициального слоя, так и в результате замещения соединительнотканными структурами других слоёв стенки сосочка. Поэтому соединительная, это единственная ткань, которая в процессе описторхозного папиллита только прогрессивно увеличивалась. В начальную стадию описторхозного папиллита, аденоматозную, количество соединительной ткани увеличилось, примерно, в 3 раза ($P = 0,000$), со 104,1 до

295,1 мкм. Но относительно других слоёв, в первую очередь эпителиального, у которого в эту стадию были максимальные размеры, соединительнотканые структуры составляли всего 14,7%. Площадь этого слоя в абсолютных значениях возросла в 14 раз ($P = 0,000$), с 129414,6 до 1826728,2 мкм², но относительно других слоёв уменьшилась с 24,1% до 16,2%, в связи с чем в эту стадию папиллита соединительнотканый слой оставался всё ещё самым тонким слоем стенки дуоденального сосочка. В стадию аденофиброза количество соединительной ткани в стенке БСДК, достигнув 656,4 мкм, по сравнению с предыдущей стадией, удвоилось ($P = 0,000$), а по сравнению с группой контроля возросло в 6 раз ($P = 0,000$) и составило 34,8% всей толщины стенки сосочка (что больше мышечного слоя, но всё ещё меньше эпителиального (947,7 мкм), составлявшего 50,3% толщины стенки). Площадь соединительной ткани в эту стадию достигла 2840377,6 мкм², что в 1,5 раза больше предыдущего слоя ($P = 0,000$) и в 21 раз больше нормы ($P = 0,000$), это составляло 33,7% всей площади стенки сосочка. Максимальные же размеры соединительнотканых структур отмечались в заключительную, склеротическую, стадию папиллита. Толщина слоя достигла 1139,5 мкм, увеличившись таким образом в 11 раз по сравнению с нормой ($P = 0,000$), площадь же, достигнув 4891038,7 мкм², увеличилась при этом почти в 38 раз ($P = 0,000$), в процентном выражении это составило соответственно 76,0% и 79,5% от всей толщины и площади стенки сосочка. Диапазон значений 95% доверительного интервала толщины и площади соединительнотканного слоя соответственно каждой степени папиллита также были уникальными (табл. 7, 8, 9).



Рисунок 31. Показатели толщины стенки БСДК при описторхозном папиллите.

Обобщив данные, можно сказать, что в первую фазу описторхозного папиллита, вследствие увеличения всех тканевых слоёв сосочка, общие размеры его стенки были наибольшими. Толщина её составила 1990,2 мкм, что в 4 раза больше толщины стенки сосочка в контрольной группе ($P = 0,000$), а площадь - 11192286,5 мкм², это почти в 21 раз больше нормы ($P = 0,000$). В эту же фазу абсолютные размеры эпителиального и мышечного слоёв были максимальными. Затем, они уменьшались и в конечную стадию папиллита их размеры приблизились к соответствующим показателям контрольной группы, при этом количество соединительной ткани продолжало прогрессивно нарастать и достигло своего максимума в конечной стадии папиллита (рис. 31 и 32).

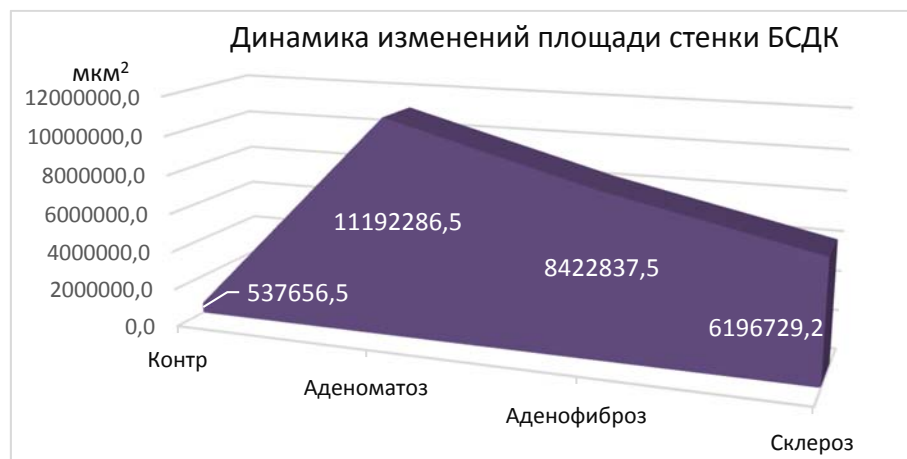


Рисунок 32. Показатели площади стенки БСДК при описторхозном папиллите.

Однако, в последней фазе, несмотря на сохраняющееся увеличение общих размеров стенки сосочка по сравнению с группой контроля (в 3 раза для толщины ($P = 0,000$) и в 11,5 раз по площади ($P = 0,000$)), общие линейные и квадратичные показатели размеров стенки БСДК оказались немного меньшими по сравнению с фазой аденоматоза (в 1,3 раза для толщины ($P = 0,000$) и в 1,8 раза для площади ($P = 0,000$)) (рис. 31 и 32).

2.2.4. Влияние интенсивности и длительности инвазии на развитие описторхозного папиллита.

Для выявления возможных морфофункциональных связей и оценки силы взаимного влияния длительности и интенсивности инвазии на ткани большого сосочка ДПК нами был проведён следующий анализ данных патологоанатомических вскрытий.

2.2.4.1. Временной фактор в развитии описторхозного папиллита

В таблицах 12, 13 и 14 приводятся статистические показатели упомянутых ранее параметров, выявленных в процессе исследования. Вначале были проанализированы значения временного фактора у разной категории умерших.

Таблица 12

Показатели длительности инвазии у разной категории умерших ($\bar{X}$, σ , Me , s)

Категория	Количество (<i>n</i>)	Длительность носительства (г)			
		$\bar{X}$	σ	<i>Me</i>	<i>s</i>
Мужчины	67	12,5	7,7	11,0	59,9
Женщины	31	12,4	6,3	12,0	39,1
Длит. нос-ва 2-5 лет	8	3,8	1,0	4,0	1,1
Длит. нос-ва 6-10 лет	40	8,1	1,4	8,0	1,9
Длит. нос-ва 11-15 лет	31	13,3	1,5	13,0	2,1
Длит. нос-ва 16-20 лет	8	18,1	1,7	18,0	3,0
Длит. нос-ва > 20 лет	11	28,5	7,0	25,0	49,1
Низкая ст. инвазии	10	6,4	3,8	5,0	14,7
Средняя ст. инвазии	47	11,7	3,8	12,0	14,5
Высокая ст. инвазии	41	14,9	9,6	10,0	92,4
Всего	98	12,5	7,3	11,0	52,9

Поскольку нормальность распределения показателей длительности инвазии, выраженную в годах, методом Шапиро-Уилка не подтверждалась ($W = 0,865 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,947$, $P = 0,001$, $n = 98$), принадлежность оцениваемых данных к единой генеральной совокупности проверяли критерием Левене (W'), а оценку разности средних критерием хи-квадрат (χ^2).

Средняя длительность инвазии составила $12,5 \pm 7,3$ года. Отличия в средней длительности паразитарного носительства у мужчин и женщин практически отсутствовали – $12,5 \pm 7,7$ и $12,4 \pm 6,3$ года соответственно (при средней длительности инвазии в группе в $12,5 \pm 7,3$ года). Незначимость разницы была подтверждена статистическими методами: $W' = 0,001 < W'_{(\alpha=0,05)} = 3,940$, $P = 0,076$ ($m = 2$; $n_1 = 67$, $n_2 = 31$); $\chi^2 = 0,0008 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,977$ ($m = 2$; $n_1 = 67$, $n_2 = 31$).

При сравнении показателей средней длительности носительства у умерших с низкой, средней или высокой степенями инвазии прослеживалась прямая зависимость – чем длительнее срок инвазии, тем более выражена её интенсивность. Учитывая биологию паразита (описторхи не размножаются в теле хозяина), зависимость интенсификации инвазии от её длительности в нашем исследовании можно объяснить только

повторными суперинвазиями на протяжении жизни хозяина, что указывает на существование определённой функциональной связи между этими факторами. Однако, это не исключает ситуации, когда на коком-то более раннем временном промежутке число паразитов в организме может быть большим, чем в дальнейшем, так как всё зависит от количества попавших в организм паразитов на тот или иной момент времени. Несмотря на то, что, определённая методом хи-квадрата разница длительности носительства в подгруппах, являлась статистически недостоверной ($W' = 6,080 > W'_{(\alpha=0,05)} = 3,092$, $P = 0,003$ ($m = 3$; $n_1 = 10$, $n_2 = 47$, $n_3 = 41$); $\chi^2 = 2,278 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,320$ ($m = 3$; $n_1 = 10$, $n_2 = 47$, $n_3 = 41$)), коэффициент ранговой корреляции Спирмена позволил выявить максимально высокую корреляционную зависимость между этими величинами – $r_s = 1,0$ ($r_s = 1,000 > r_{s(\alpha=0,05)} = 0,000$, $P > 0,05$, ($n = 3$)).

Наблюдаемые выраженные и прогрессирующие различия в усреднённых показателях длительности инвазии в группах с 5-летней разницей длительности носительства, подтверждённые статистическими методами ($W' = 7,924 > W'_{(\alpha=0,05)} = 2,470$, $P = 0,000$ ($m = 5$; $n_1 = 8$, $n_2 = 40$, $n_3 = 31$, $n_4 = 8$, $n_5 = 11$); $\chi^2 = 12,532 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 9,488$, $P = 0,014$ ($m = 5$; $n_1 = 8$, $n_2 = 40$, $n_3 = 31$, $n_4 = 8$, $n_5 = 11$)), говорят о значимости 5-тилетнего срока в развитии заболевания, что подтверждает методологическую обоснованность выбора данного срока в качестве этапа наблюдения.

2.2.4.2. Фактор интенсивности инвазии в развитии описторхозного папиллита

В таблице 13 представлены данные (и далее их анализ) о количестве паразитов, обнаруженных в печени у разной категории умерших.

Таблица 13

Показатели интенсивности инвазии у разной категории умерших ($\bar{X}$, σ , Me , s)

Категория	Количество (n)	Число паразитов (экз.)			
		$\bar{X}$	σ	Me	s
Мужчины	67	5237,3	3432,4	4730,0	11781162,4
Женщины	31	4338,7	3869,8	3150,0	14974978,3
Длит. нос-ва 2-5 лет	8	1093,8	1002,9	650,0	1005741,1
Длит. нос-ва 6-10 лет	40	4869,3	2043,9	5150,0	4177525,1
Длит. нос-ва 11-15 лет	31	3653,2	2651,8	2940,0	7032282,6
Длит. нос-ва 16-20 лет	8	5745,0	5482,9	3595,0	30061657,1
Длит. нос-ва > 20 лет	11	11151,8	2303,4	10480,0	5305636,4
Низкая ст. инвазии	10	659,0	208,0	735,0	43272,2
Средняя ст. инвазии	47	2921,7	1150,4	2940,0	1323449,2
Высокая ст. инвазии	41	8320,2	2926,4	7720,0	8563612,4
Всего	98	4953,1	3581,0	4180,0	12823916,3

Так как, нормальность распределения значений численности паразитов не подтверждалась ($W = 0,913 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,947$, $P = 0,002$, $n = 98$), принадлежность оцениваемых данных к единой генеральной совокупности проверяли также критерием Левене.

Интенсивность инвазии в среднем составила $4953,1 \pm 3581,0$ паразита. Разница средних значений количества паразитов у мужчин и женщин составила 898,6, что являлось статистически значимым отличием ($W' = 0,013 < W'_{(\alpha=0,05)} = 3,940$, $P = 0,910$ ($m = 2$; $n_1 = 31$, $n_2 = 67$); $\chi^2 = 186,111 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,000$** ($m = 2$; $n_1 = 31$, $n_2 = 67$)).

Анализируя интенсивность инвазии в группах умерших с 5-летней разницей в длительности носительства, отмечено отсутствие прямолинейной зависимости между длительностью и интенсивностью инвазии. Так в группе с 11-15-летним сроком заболевания, численность паразитов в печени была меньше, чем в группе с менее коротким анамнезом. Это подтверждает наше предположение, высказанное немного ранее, о возможности непоследовательного роста количества паразитов в организме человека на протяжении какого-то, относительно короткого, периода времени, что совершенно не противоречит основной тенденции – увеличению числа паразитов в организме с течением времени. Так, количество описторхов в печени у умерших с крайними сроками носительства отличались на порядок. Разница в показателях численности паразитов в группах являлась статистически достоверной ($W' = 2,965 > W'_{(\alpha=0,05)} = 2,470$, $P = 0,024$ ($m = 5$; $n_1 = 8$, $n_2 = 40$, $n_3 = 31$, $n_4 = 8$, $n_5 = 11$); $\chi^2 = 5054,697 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 9,488$, **$P = 0,000$** ($m = 5$; $n_1 = 8$, $n_2 = 40$, $n_3 = 31$, $n_4 = 8$, $n_5 = 11$)), что также подтверждает факт значимости пятилетнего периода в развитии заболевания. С помощью рангового коэффициента Спирмена выявлена прямая сильная связь между численностью паразитов в организме и пятилетним стажем заболевания ($r_s = 0,9$, $r_s = 0,900 > r_{s(\alpha=0,05)} = 0,800$, $P = 0,05$, ($n = 5$)).

Различия в численности описторхов в печени при низкой, средней и высокой степенях инвазии являлись статистически значимыми ($W' = 17,933 > W'_{(\alpha=0,05)} = 3,092$, $P = 0,000$ ($m = 3$; $n_1 = 10$, $n_2 = 47$, $n_3 = 41$); $\chi^2 = 4390,732 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, **$P = 0,000$** ($m = 3$; $n_1 = 10$, $n_2 = 47$, $n_3 = 41$)).

2.2.4.3. Величина просвета БСДК – показатель патоморфоза тканей сосочка.

Далее (таблица 14) показаны средние значения **внутреннего диаметра БСДК** у умерших с описторхозной инвазией. В среднем по группе оно составляло $2,44 \pm 0,44$ мм (минимальный диаметр – 1,6 мм, максимальный – 3,7 мм).

Таблица 14

Показатели диаметра просвета БСДК у разной категории умерших ($\bar{X}$, σ , Me , s)

Категория	Количество (<i>n</i>)	Диаметр просвета БСДК (мм)			
		$\bar{X}$	σ	<i>Me</i>	<i>s</i>
Мужчины	67	2,41	0,46	2,30	0,21
Женщины	31	2,50	0,40	2,60	0,14
Без инвазии (контр. гр.)	30	3,32	0,24	3,3	0,06
Длит. нос-ва 2-5 лет	8	3,15	0,34	3,20	0,11
Длит. нос-ва 6-10 лет	40	2,68	0,26	2,70	0,07
Длит. нос-ва 11-15 лет	31	2,31	0,23	2,20	0,05
Длит. нос-ва 16-20 лет	8	1,94	0,15	1,90	0,02
Длит. нос-ва > 20 лет	11	1,80	0,16	1,70	0,03
Низкая ст. инвазии	10	3,08	0,39	3,20	0,15
Средняя ст. инвазии	47	2,32	0,31	2,20	0,10
Высокая ст. инвазии	41	2,42	0,45	2,60	0,20
Всего	98	2,44	0,44	2,40	0,19

Распределение данных контрольной и опытной групп подчинялись нормальному закону распределения ($W = 0,939 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,927$, $P = 0,103$, $n = 30$ и $W = 0,972 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,947$, $P = 0,406$, $n = 98$ соответственно), поэтому в дальнейшем однородность выборок проверяли критериями Фишера (F') (в случае сравнения двух групп) и Бартлетта (M) (при сравнении большего количества групп), достоверность разницы средних – критерием Стьюдента (t) (при сравнении двух групп) и критерием Фишера (F) (при сравнении большей численности групп).

Средний размер внутреннего диаметра БСДК у лиц без патологии ЖВП (в контрольной группе) равнялся $3,32 \pm 0,24$ мм, в группе с описторхозом – $2,44 \pm 0,44$ мм, разница в 0,88 мм статистически достоверная ($F' = 3,422 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,84$, $P = 0,0002$ ($n_1 = 30$; $n_2 = 98$); $t = 10,529 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, $P = 0,000$ ($n_1 = 30$; $n_2 = 98$)), при этом, в процентном выражении просвет сосочка уменьшился более чем на четверть, на 26,5%.

Средний показатель диаметра просвета БСДК у мужчин исследуемой группы на 0,09 мм оказался меньше чем у женщин ($F' = 1,288 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,94$,

$P = 0,224$ ($n_1 = 31$; $n_2 = 67$); $t = -0,957 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,984$, **$P = 0,341$** ($n_1 = 31$; $n_2 = 67$)) – разница статистически незначима. Вероятнее всего, это следствие более интенсивной инвазии у мужчин (при равном сроке носительства).

Характерной является выявленная тенденция к прогрессирующему уменьшению просвета сосочка в зависимости от длительности носительства. С каждым 5-летием его диаметр уменьшался от $0,14 \pm 0,06$ до $0,47 \pm 0,18$ мм, интенсивность сужения с 5 до 20 лет заболевания была примерно одинакова. Разница между контрольной группой и группой с минимальным сроком инвазии (от 2 до 5 лет) равнялась 0,17 мм, разница статистически незначима ($F' = 2,028 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,08$, $P = 0,085$ ($n_1 = 30$; $n_2 = 8$); $t = 1,675 < t_{(\alpha=0,05/2)} = 2,434$, **$P = 0,102$** ($n_1 = 30$; $n_2 = 8$)). Достоверность различий с контрольной группой была обнаружена только в группе с 6-10 летним сроком носительства, между показателями $3,32 \pm 0,24$ мм и $2,68 \pm 0,26$ мм разница составила 0,64 мм ($F' = 1,169 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,96$, $P = 0,334$ ($n_1 = 30$; $n_2 = 40$); $t = 10,146 > t_{(\alpha=0,05/2)} = 1,650$, **$P = 0,000$** ($n_1 = 30$; $n_2 = 40$) с поправкой Бонферрони). Разница между группами с минимальным сроком инвазии (до 6 лет) и максимальным (более 20 лет) составила 1,35 мм. Статистический анализ ($M_{(\chi^2)} = 7,297 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 9,488$, $P = 0,121$ ($m = 5$; $n_1 = 8$, $n_2 = 40$, $n_3 = 31$, $n_4 = 8$, $n_5 = 11$); $F = 57,937 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,46$, **$P = 0,000$** ($m = 5$; $n_1 = 8$, $n_2 = 40$, $n_3 = 31$, $n_4 = 8$, $n_5 = 11$)) свидетельствует о достоверности различий средних значений диаметра сосочка между всеми группами у инвазированных.

Несмотря на то, что максимальный диаметр просвета БСДК (3,7 мм) был обнаружен у лиц с наименьшей степенью инвазии, а минимальный (1,6 мм) – с высокой, прямолинейная зависимость между интенсивностью инвазии и диаметром просвета БСДК отсутствовала. Наибольший средний показатель диаметра ($3,08 \pm 0,39$ мм) отмечался у умерших с низкой степенью инвазии, отличие от группы со средней степенью инвазии в 0,76 мм являлось статистически значимым ($F' = 1,586 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,00$, $P = 0,148$ ($n_1 = 10$; $n_2 = 47$); $t = 6,723 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,004$, **$P < 0,001$** ($n_1 = 10$; $n_2 = 47$)). Но вопреки ожиданию, наименьший показатель усреднённого значения просвета сосочка имелся в группе не с высокой степенью инвазии ($2,42 \pm 0,45$ мм), а со средней ($2,32 \pm 0,31$ мм), хотя раз-

ница и была статистически незначимой ($F' = 2,100 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,00$, $P = 0,007$ ($n_1 = 47$; $n_2 = 41$); $t = 1,290 < t_{(\alpha=0,05)} = 2,004$, $P = 0,200$ ($n_1 = 47$; $n_2 = 41$)). В связи с чем можно предположить, что наличие у лиц с высокой степенью инвазией паразитов не обозначает однозначно наличие максимальных изменений в сосочке.

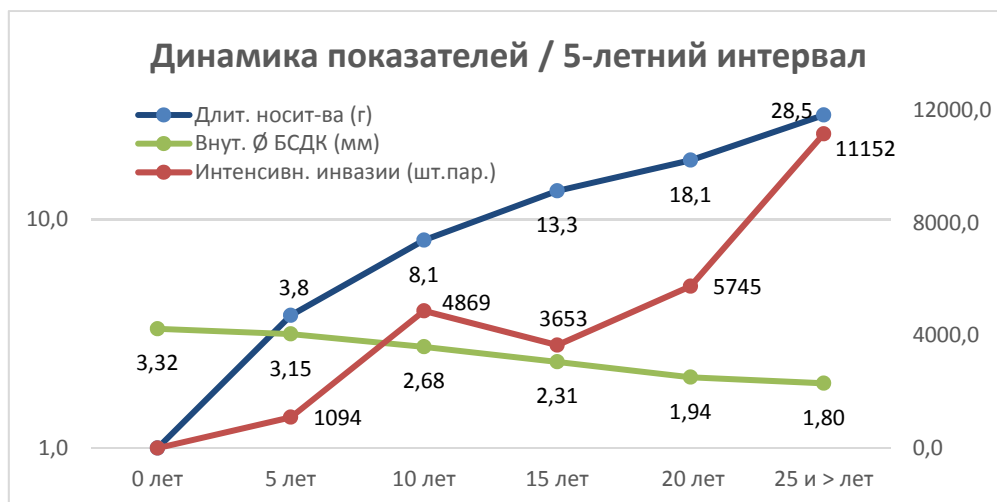


Рисунок 33. Изменения показателей в зависимости от временного фактора

Был проведён корреляционный анализ зависимости диаметра просвета сосочка от длительности и интенсивности инвазии. В связи с ненормальностью распределения значений длительности и интенсивности инвазии, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена (r_s). Зависимость диаметра просвета БСДК от длительности инвазии была обратно пропорциональной и максимально тесной: $r_s = -1,0$ ($r_s = 1,000 > r_{s(\alpha=0,05)} = 0,000$, $P = 0,000$, ($n = 5$)); направленность взаимосвязи диаметра и интенсивности инвазии так же была обратной, но при $r_s = -0,5$ наличие самой связи является сомнительной (при желании её можно увидеть, а можно нет): $r_s = -0,5$, $r_s = 0,500 < r_{s(\alpha=0,10)} = 11,000$, $P = 0,037$, ($n = 3$)). Анализируя полученные данные, был сделан предварительный вывод, что показатели диаметра БСДК имеют сильную обратную зависимость от длительности инвазии, зависимость их от интенсивности инвазии также имеет обратную направленность, но сила этой связи значительно меньше (умеренная).

Вышеперечисленные данные представлены на диаграммах (рис. 33 и 34). Где наглядно показаны динамика изменений обсуждаемых показателей в зависимости от временного фактора и степени инвазии (интенсивности поражения). Кривая, отражающая динамику диаметра сосочка, на рисунке 33 практически приближается к пря-

мой, характеризуя чёткую зависимость показателей. На рисунке 34 отмечалось «проседание» кривой при средней степени инвазии и её подъём при более высоких показателях инвазии, демонстрируя этим нарушение прямолинейности процессов. Наглядно также выглядят не параллельность изменений показателей длительности инвазии и численности паразитов (интенсивности инвазии) и отклонение динамики этих процессов от прямолинейной направленности (особенно кривой, отражающей длительность носительства на рисунке 33).

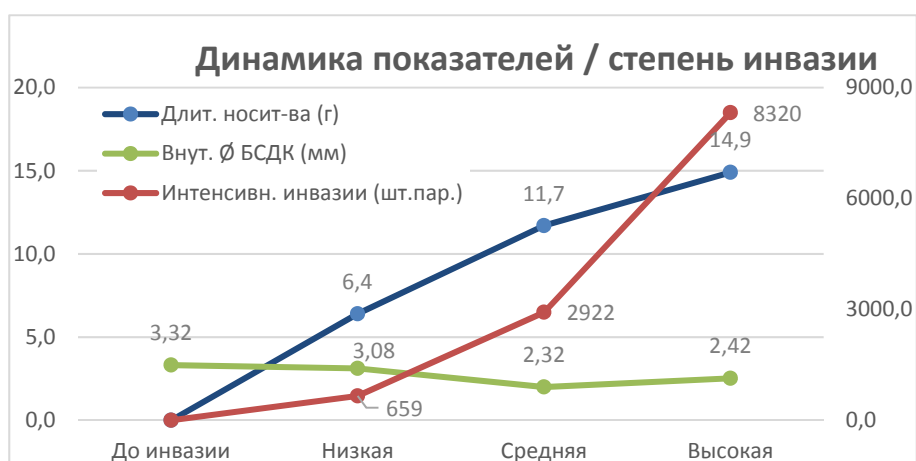


Рисунок 34. Изменения показателей в зависимости от интенсивности инвазии.

2.2.4.4. Стадирование папиллита на основании морфофункциональных критериев.

После того, как были проведены гистологические и морфометрические исследования стало возможным разделить исследуемых умерших на группы в зависимости от стадии папиллита. В таблице 15 приведены соответствующие им данные.

Таблица 15

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

Категория		Кол-во (n)	Показатели			
			$\bar{X}$	σ	Me	s
Возраст (г)	I стадия	9	46,6	11,5	44,0	132,8
	II стадия	75	55,5	11,9	56,0	142,4
	III стадия	14	54,1	14,1	58,0	198,1
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

Отличия в возрастных групповых показателях являлись несущественными и статистически незначимыми ($W = 0,988 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,947$, $P = 0,057$, $n = 98$; $M_{(\chi^2)} = 0,695 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,706$ ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$); $F = 2,184 < F_{(\alpha=0,05)} = 3,09$ **$P = 0,118$** ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$)), что говорило об однородности выборок.

В отношении других показателей прослеживалась чёткая логически обоснованная динамика их изменений в зависимости от стадии процесса – длительность носительства и интенсивность инвазии синхронно возрастали, а просвет сосочка прогрессивно уменьшался (рис. 35). Разницы усреднённых показателей по стадиям заболевания для длительности носительства ($W' = 7,634 > W'_{(\alpha=0,05)} = 3,092$, $P = 0,001$ ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$); $\chi^2 = 9,220 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, **$P = 0,010$** ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$)), интенсивности инвазии ($W' = 4,073 > W'_{(\alpha=0,05)} = 3,092$, $P = 0,020$ ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$); $\chi^2 = 4749,927 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, **$P = 0,000$** ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$)) и внутреннего диаметра БСДК ($M_{(\chi^2)} = 5,983 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,05$ ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$); $F = 50,872 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,090$, **$P = 0,000$** ($m = 3$; $n_1 = 9$, $n_2 = 75$, $n_3 = 14$)) являлись статистически значимыми.

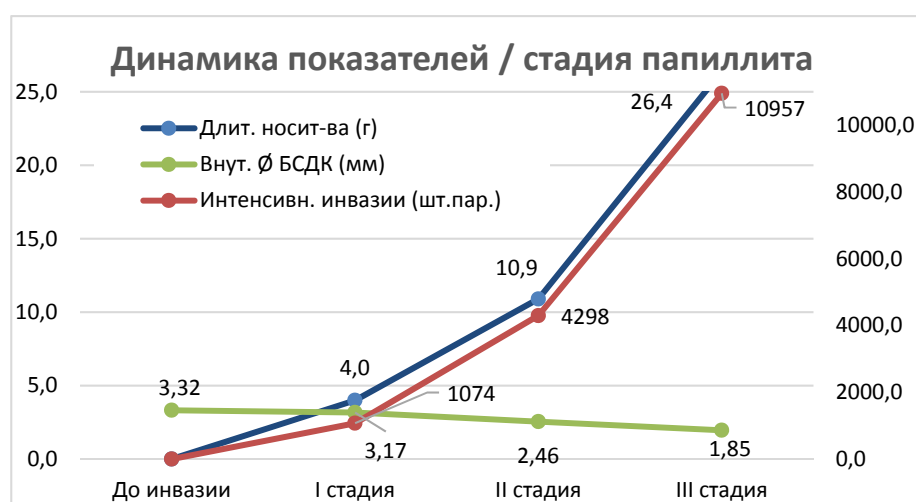


Рисунок 35. Изменения показателей в зависимости от стадии папиллита.

Имеющаяся функциональная связь между стадией, определяемой толщиной эпителиального слоя сосочка и другими критериями была подтверждена ранговым коэффициентом корреляции Спирмена (с учётом ненормальности распределения изучаемых данных). Взаимосвязь с длительностью

носительства характеризовалась как обратно пропорциональная и весьма высокая ($r_s = -1,0$, $r_s = 0,974 > r_{s(\alpha=0,01)} = 0,000$, $P = 0,000$, ($n = 3$)), с интенсивностью паразитоносительства, также – обратно пропорциональная и весьма высокая ($r_s = -1,0$, $r_s = 0,344 > r_{s(\alpha=0,01)} = 0,000$, $P = 0,001$, ($n = 3$)), а связь с величиной просвета БСДК ($r_s = 1,0$, $r_s = 0,895 > r_{s(\alpha=0,01)} = 0,000$, $P = 0,000$, ($n = 3$)) – прямая и столь же высокая.

Графики на диаграмме (рис. 35) отличаясь от предыдущих, визуально подтверждают синхронность изменений и тесноту связи: кривые, отражающие изменения показателей длительности и интенсивности инвазии, располагаются параллельно, а кривая просвета БСДК приближается к прямой.

Зависимость между длительностью описторхозной инвазии и степенью изменений в БСДК подтверждают следующие факты. У 90% умерших начальная, аденоматозная, фаза папиллита формировалась в первые 5 лет носительства паразитов, в 93% на формирование следующей, аденофиброзной, фазы требовалось от 6 до 15 лет инвазии и в 100% последняя, склеротическая, фаза развивалась при длительности заболевания свыше 15 лет (рис. 36).

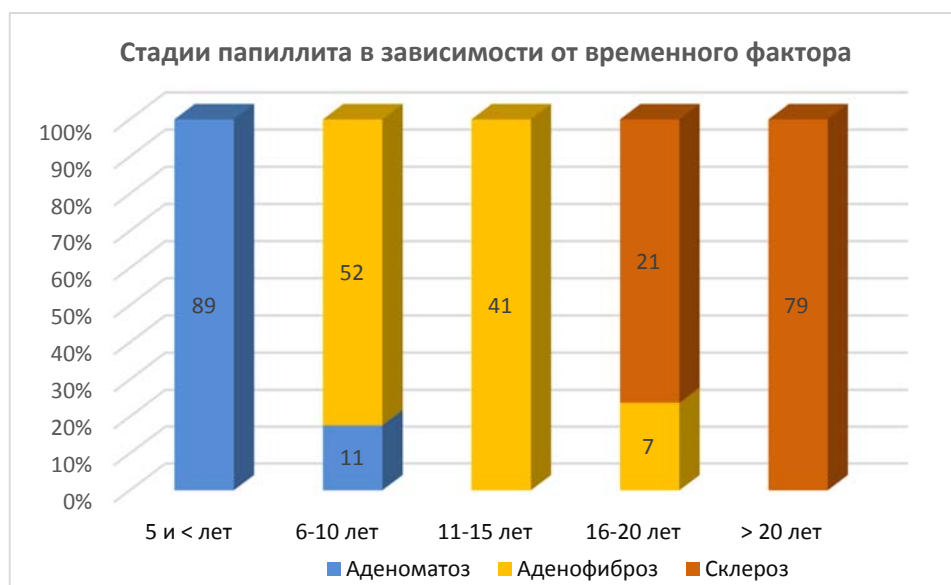


Рисунок 36. Формирование стадий папиллита в зависимости от длительности инвазии.

Средняя продолжительность инвазии у умерших с I стадией папиллита составляла $4,0 \pm 1,2$ года, при II стадии – $10,9 \pm 3,4$ и при III – $26,4 \pm 7,4$ лет ($P = 0,010$) (табл. 15, рис. 36); 95% ДИ этих показателей равнялся: $3,06 < X_{Icm} > 4,94$; $10,12 < X_{IIcm} > 11,69$; $22,06 < X_{IIIcm} > 30,65$.

Влияние временного фактора на развитие папиллита демонстрирует также следующая диаграмма (рис. 37), на которой видно, что при одинаковой интенсивности инвазии на формирование той или иной стадии папиллита требуется различный временной период носительства. Так, при инвазии низкой степени на формирование I стадии папиллита уходило в среднем $3,7 \pm 1,4$ года, а на формирование II стадии – уже $10,5 \pm 1,9$ лет ($\chi^2 = 4,004 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,036$ ($m = 2$; $n_1 = 6$, $n_2 = 4$)); при средней интенсивности инвазии на развитие I стадии требовалось $4,7 \pm 0,6$ лет, II – $12,0 \pm 3,3$, III – 20 лет ($\chi^2 = 517,008 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,000$ ($m = 3$; $n_1 = 43$, $n_2 = 4$, $n_3 = 1$)) и т.д.

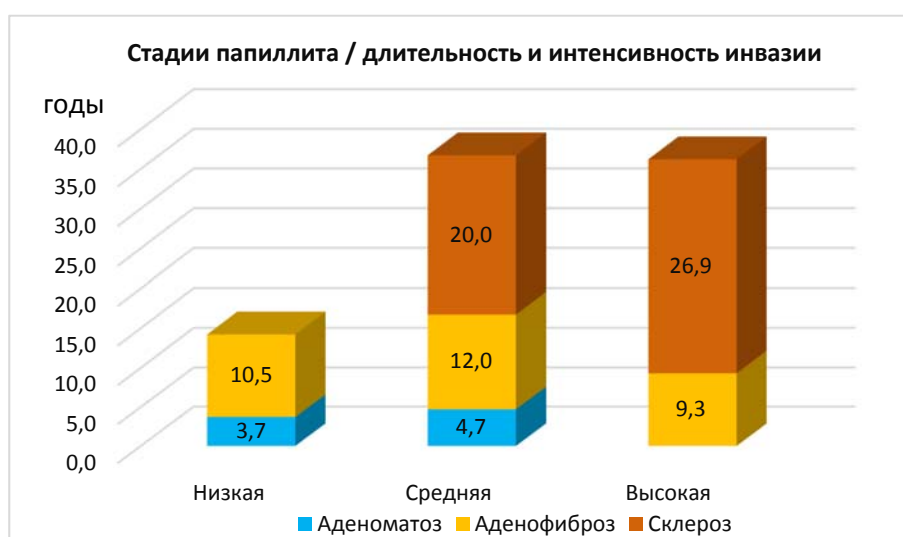


Рисунок 37. Формирование стадий папиллита в зависимости от длительности и интенсивности инвазии.

Подобной чёткой зависимости развития папиллита от интенсивности инвазии отмечено не было. Вопреки ожиданию, при увеличении числа паразитов в печени, прямолинейная зависимость активизации патоморфологических изменений в сосочке наблюдалась не всегда. На той же диаграмме (рис. 37) видно, что I стадия папиллита при низкой степени инвазии формировалась в среднем в течение $3,7 \pm 1,4$ года, а при более высокой, инвазии средней интенсивности, в течение $4,7 \pm 0,6$ лет, то есть, вопреки ожидаемому снижению отмечалось увеличение сроков, впрочем статистически незначимое ($\chi^2 = 0,213 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,645$ ($m = 2$; $n_1 = 6$, $n_2 = 3$)); то же самое наблюдалось при формировании II (при низкой инвазии требовалось меньше времени – $10,5 \pm 1,9$ лет, при средней больше – $12,0 \pm 3,3$ лет, $\chi^2 = 0,188 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,665$ ($m = 2$; $n_1 = 4$, $n_2 = 43$)) и

III (20 и $26,9 \pm 7,5$ лет соответственно для средней и высокой степеней инвазий, $\chi^2 = 1,770 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,183$ ($m = 2$; $n_1 = 1$, $n_2 = 13$)) стадий папиллита.

Влияние интенсивности инвазии на развитие папиллита можно продемонстрировать следующей диаграммой (рис. 38). При низкой инвазии развивалась в основном (в 67%) I стадия папиллита, при средней в 57% – II и в 33% – I, а при высокой в 93% – III стадии. У умерших с I, аденоматозной, стадией папиллита среднее содержание паразитов в печени равнялось $1074,4 \pm 939,9$ особей, что может охарактеризовать степень инвазии как низкую; при II стадии, аденофиброзной, количество паразитов достигало $4297,7 \pm 2349,6$ штук особей, что соответствует инвазии средней степени; при III, склеротической стадии, число паразитов увеличивалось до $10957,1 \pm 3464,4$ – это соответствует высокой степени инвазии (табл. 15, рис. 38).

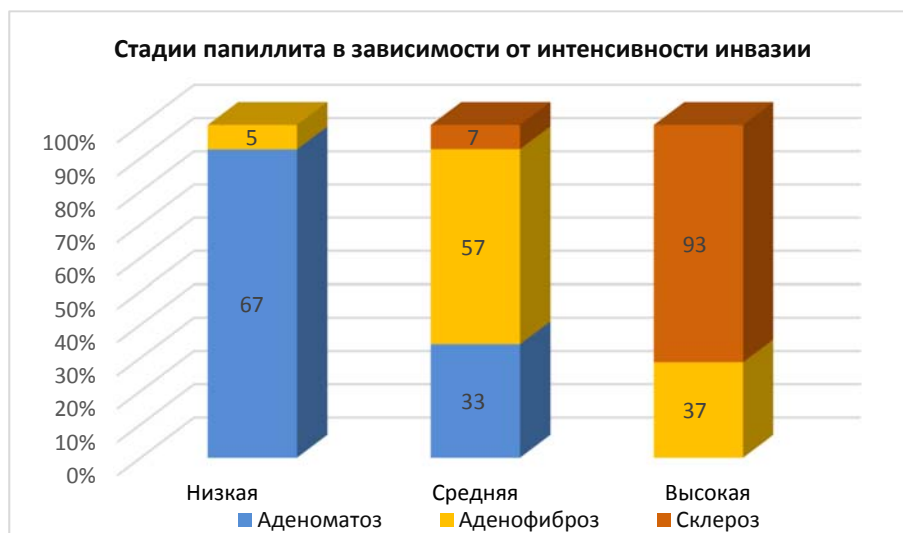


Рисунок 38. Формирование стадий папиллита в зависимости от интенсивности заражения.

Учитывая, что деление на стадии папиллита происходит в соответствии с развитием явлений аденоматоза, фиброза и склероза, происходящими в стенке БСДК и приводящих к утолщению или истончению его слоёв, а также тот факт, что эти же самые явления (и в то же самое время) определяют и величину просвета сосочка, можно лишний раз подчеркнуть, что изменения толщины стенок и просвета сосочка тесно взаимосвязаны между собой. Поскольку в основе их лежит единый механизм, по существу и сами они представляют единый процесс. Учитывая, что сила этой биологически обусловленной связи в математическом выражении определялась как максимально высокая ($r_s = 1,0$), можно с уверенностью утверждать, что в определённых ситуациях эти понятия (стадия и

диаметр просвета БСДК) могут быть взаимозаменяемы.

В поддержку имеющейся тесной связи между стадией папиллита и степенью сужения просвета БСДК может свидетельствовать подтверждённое статистическими методами соответствие той или иной стадии процесса диапазона значений внутреннего диаметра сосочка. С вероятностью в 95% были определены доверительные интервалы значений диаметра просвета сосочка характерные для конкретной стадии папиллита. Доказательством их строгого соответствия стадийности процесса являлось отсутствие «наслаивания» диапазонов значений диаметра при разных стадиях папиллита друг на друга. Для определения доверительного интервала использовали формулу (2.7).

Были получены следующие результаты: $2,92 < X_{Icm} < 3,42$; $2,39 < X_{IIcm} < 2,53$; $1,75 < X_{IIIcm} < 1,95$. Иными словами, с 95% уверенностью можно утверждать, что значения внутреннего диаметра БСДК при I стадии папиллита находились в интервале между 2,92 и 3,42 мм, при II – между 2,39 и 2,53 мм и при III – между 1,75 и 1,95 мм (рис. 39).

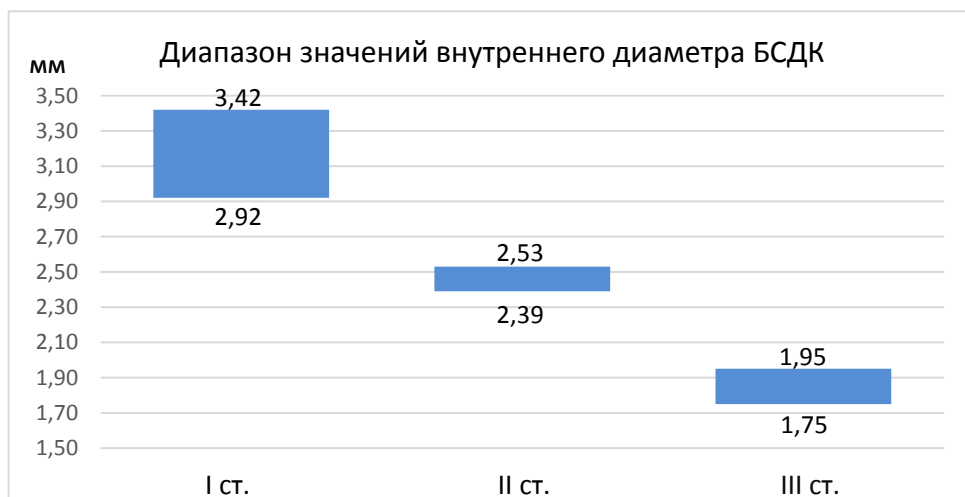


Рисунок 39. Изменения показателей просвета БСДК при описторхозном папиллите.

2.2.4.5. Результаты многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Поскольку стадия папиллита и диаметр просвета БСДК являются исходом определённых биологических процессов, происходящих в стенке сосочка, вышеупомянутые факторы (время носительства и интенсивность инвазии), влияя на эти биологические процессы, опосредованно влияют на стадию папиллита (соответственно и величину просвета БСДК). Согласно задачам исследования, необходимо

установить силу влияния данных факторов на интенсивность изменений в сосочке как в изолированном виде, так и при совместном их воздействии и выявить наиболее результативный из факторов. Для решения этих вопросов мы прибегли, как уже говорилось, к методу многофакторного корреляционно-регрессионного анализа. В качестве маркера происходящих изменений в сосочке был выбран эпителиальный слой в силу величины и динамичности этих процессов.

Система трёх линейных уравнений (2.3) с данными эпителиального слоя приняла вид:

$$\begin{aligned} -0,068019999999999 &= 98b_0 + -0,500000000000003b_1 + -0,12b_2 \\ -89,243404 &= -0,500000000000003b_0 + 97,41b_1 + 57,622b_2 \\ -65,814796 &= -0,12b_0 + 57,622b_1 + 97,0344b_2. \end{aligned} \quad (2.3')$$

Решив их, уравнение (2.2) стало выглядеть как:

$$Y = -0,005 - 0,79x_1 - 0,21x_2 \quad (2.2')$$

Формула (2.2') – это уравнение множественной регрессии для нашего конкретного случая, где коэффициент регрессии временного фактора (длительности инвазии) $b_1 = -0,79$, а коэффициент интенсивности инвазии $b_2 = -0,21$.

Частные коэффициенты корреляции: между толщиной эпителия сосочка и временным фактором $r'_1 = -0,87$ (теснота связи сильная), между толщиной стенки и фактором интенсивности инвазии $r'_2 = -0,42$ (теснота связи не сильная), между длительностью и интенсивностью инвазии $r'_3 = -0,0985$ (теснота связи слабая). Показатели частных коэффициентов корреляции явились подтверждением того, что зависимость толщины стенки БСДК от состояния эпителиальной ткани в большей мере (почти в 2 раза) зависит от длительности нежели от интенсивности инвазии, связь же между факторными признаками при этом была очень слабая. Последнее характеризует рассматриваемое уравнение множественной регрессии с точки зрения статистики как качественное.

Парные коэффициенты корреляции: между показателями толщины эпителия стенки БСДК и длительности инвазии (r_1) = -0,915, между показателями толщины стенки БСДК и интенсивности инвазии (r_2) = -0,680, между показателями длительности и интенсивности инвазии (r_3) = 0,592. Анализируя эти значения,

видно, что условия для снижения явлений мультиколлинеарности были соблюдены: каждая из связей между результативным и факторными признаками (r_1 и r_2) были выше межфакторной связи (r_3), а связь между факторами (r_3) была менее 0,7.

Коэффициент линейной множественной корреляции (R), который определяет тесноту связи результативного признака с факторными, равнялся 0,93, а коэффициент множественной детерминации (D) – 0,87. По шкале Чеддока их можно характеризовать как весьма высокую и высокую соответственно [180], что также подтверждает высокую зависимость толщины стенки большого сосочка ДПК за счёт эпителиальной выстилки от рассматриваемых факторов.

Значимость коэффициентов регрессии b_1 и b_2 была определена после расчёта значений их t -критериев по формуле (2.5). Величина t -критерия для коэффициента b_1 , характеризующего временной фактор, составила 17,23 ($t = 17,23 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,984$, $P = 0,000$), для коэффициента b_2 , характеризующего фактор интенсивности инвазии – 4,48 ($t = 4,48 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,984$, $P = 0,000$). Обе величины больше критического значения, что свидетельствует о статистической значимости обоих коэффициентов регрессии.

Фактическое значение F -критерия (F) было определено по формуле (2.6), оно составило 317,88 и являлось больше критического ($F = 317,88 > F'_{(\alpha=0,05)} = 3,07$, $P = 0,000$). В связи с этим можно говорить о статистической значимости коэффициента множественной детерминации (D) и коэффициента множественной корреляции (R), и что уравнение множественной регрессии статистически надёжно.

Выявленные на примере показателей эпителиального слоя закономерности, были подтверждены линейными размерами всей толщины стенки сосочка. Ниже представлены результаты соответствующего многофакторного корреляционно-регрессионного анализа (уравнение регрессии: $Y = - 0,00695 - 1,02 x_1 + 0,27 x_2$; коэффициенты регрессии и их статистическая значимость: $b_1 = - 1,02$ ($t = 16,99$, $P = 0,000$) и $b_2 = 0,27$ ($t = 4,43$, $P = 0,000$); частные коэффициенты корреляции: $r'_1 = - 0,87$, $r'_2 = 0,41$, $r'_3 = 0,63$; парные коэффициенты корреляции: $r_1 = - 0,86$, $r_2 = - 0,34$, $r_3 = 0,59$; коэффициент линейной множественной корреляции: $R = 0,88$; коэффициент множественной детерминации: $D = 0,78$; статистическая значимость коэффициентов R и D : $F = 168,41 > F'_{(\alpha=0,05)} = 3,07$, $P = 0,000$).

2.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Исследованию подверглись протоколы вскрытия, гистологические препараты и прижизненная медицинская документация 98 умерших в анамнезе, которых имела описторхозная инвазия и 30 умерших без таковой. С описторхозной патологией было 67 мужчин и 31 женщина, соотношение 2,2 : 1. У мужчин средний возраст инвазированных составил $53,5 \pm 12,0$, у женщин – $56,6 \pm 13,1$ лет. Длительность паразитарного носительства в исследуемой группе составляла от 2 до 45 лет, средняя длительность инвазии составила $12,5 \pm 7,3$ года. Интенсивность описторхозной инвазии колебалась от 370 до 16320 особей, в среднем составила $4953,1 \pm 3581,0$ паразита.

На основании данных, представленных в предыдущей главе, можно сделать следующие обобщения и выводы. При макроскопическом исследовании трупного материала из специфических признаков описторхозной инвазии, подкапсульные холангиоэктазы, были выявлены, практически, во всех наблюдениях, в большинстве случаев имелись струноподобные спаечные сращения между печенью и диафрагмой. Изменение веса печени не было расценено как характерный признак данной патологии: у 37,7% умерших она была увеличена, у 28,6% - уменьшена, у 33,7% - не изменена, при этом отличие его среднего значения от нормы не имело статистической значимости ($P = 0,058$). На разрезе печени характерные изменения отмечались со стороны жёлчных протоков: стенки их были утолщены, а просвет расширен, внутри их содержался описторхозный шлам.

В 66,3% случаев имелись изменения со стороны жёлчного пузыря, в основном это увеличение размеров, атония и истончение стенок. Не характерным являлось сочетание описторхозного и калькулёзного холециститов (всего в 3,1% вскрытий). У 18,4% умерших отмечены признаки разной степени выраженности явления холангита. Макроскопические изменения со стороны БСДК были обнаружены у 17,4% умерших, тогда как гистологически признаки папиллита были подтверждены в 100%.

2.3.1. Патоморфоз тканей БСДК при описторхозном папиллите.

При описторхозном папиллите в тканях большого сосочка ДПК были выявлены морфологические признаки, специфичные для каждой стадии папиллита, обобщённо их можно представить в следующем виде. Для **аденоматозной стадии**, выявленной у 9 (9,2%) умерших, характерно увеличение всех слоёв стенки БСДК, но наиболее выраженные изменения происходили в эпителиальном слое. В результате бурной пролиферации эпителия, его толщина увеличилась в 6 раз (с 223,3 до 1347,7 мкм, $P = 0,000$), а площадь в 31 раз (с 233127,6 до 7323518,4 мкм², $P = 0,000$). В абсолютных значениях (в мкм) никакой другой слой на протяжении всей длительности папиллита не достигал таких значений; в процентах он составлял 76,8% от толщины и 65,6% от площади всей стенки сосочка. Регенеративно-пролиферативный процесс характеризовался образованием в слизистой оболочке кистовидных железистых структур альвеолярной и тубулярной форм, в которых эпителиальные клетки имели цилиндрическую или призматическую формы. В межклеточном пространстве определялась незрелая соединительная ткань, между волокнами которой встречались лимфоидные и плазматические клетки, гистиоциты, фибробласты, в меньшем количестве нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты.

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

Адвентициальный слой сосочка в эту стадию утолщался, примерно, в 3 раза, со 104,1 до 295,1 мкм ($P = 0,000$), увеличение площади произошло в 14 раз, с 129414,6 до 1826728,2 мкм² ($P = 0,000$). При этом он оставался самым

тонким слоем стенки БСДК, так как его толщина составляла 14,7%, а площадь 16,2% от размерности всей его стенки. На гистологических препаратах адвентиция представлена ровным слоем зрелой соединительной ткани.

Вследствие увеличения всех тканевых слоёв сосочка, общие размеры его стенки в эту стадию были наибольшими: толщина – 1990,2 мкм, что в 4 раза больше толщины стенки сосочка в контрольной группе ($P = 0,000$), а площадь - 11192286,5 мкм², это почти в 21 раз больше нормы ($P = 0,000$).

Аденофибропластическая стадия папиллита, имеющаяся у 75 (76,5%) умерших, в целом характеризовалась снижением пролиферативной активности эпителия и развитием зрелой соединительной ткани. В результате ширина эпителиального слоя уменьшилась до 947,7 мкм, а площадь до 4176320,0 мкм². Но он по-прежнему оставался самой толстой структурой стенки БСДК, составляя 50,3% от всей толщины и 49,6% от всей площади, и, примерно, в 4 раза больше эпителия в группе контроля. В слое снизилось количество пролифератов и высоких цилиндрических клеток, усилилась десквамация эпителия, что привело к образованию эрозий. Видоизменились соединительнотканые волокна межклеточного пространства, в результате коллагенизации они стали более грубыми, на смену аргирофильным пришли волокна эластические, возросло количество фибробластов.

Мышечный слой, уменьшившись до 282,2 мкм по толщине и до 1406140,0 мкм² по площади, стал самым тонким слоем дуоденального сосочка, составив соответственно 14,9% и 16,7% от его полных размеров, и превышая в это же время аналогичные показатели контрольной группы ($P = 0,000$ в обеих парах сравнения). При гистологическом исследовании в слое отмечено появление гетеротопических включений, как со стороны адвентиции в виде врастания соединительнотканых структур, так и со стороны слизистой оболочки в виде аденоматозных разрастаний (то есть формирование аденомиоза).

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

На стеклопрепаратах адвентициальный слой был представлен грубой волокнистой соединительной тканью.

Во вторую стадию описторхозного папиллита по сравнению с предыдущей общие размеры толщины стенки БСДК уменьшились незначительно, с 1990,2 до 1886,2 мкм ($P = 0,000$), площади с 11192286,5 до 8422837,5 мкм² ($P = 0,000$) – в 1,3 раза и оставались больше аналогичных показателей контрольной группы в 3,9 раз ($P = 0,000$) по толщине и в 15,7 раз ($P = 0,000$) по площади.

В склеротическую стадию папиллита (у 14 – 14,3% умерших) происходило замещение всех слоёв сосочка грубоволокнистой соединительной тканью с развитием его стеноза. Для этой стадии характерно значительное уменьшение размеров эпителиальных и мышечных структур и резкое увеличение количества соединительной ткани. Так, толщина слизистой оболочки сократилась до своего минимума – 197,3 мкм (в 4,8 раз меньше по сравнению с предыдущей стадией, $P = 0,000$), что даже немного тоньше слизистой в контрольной группе – 223,3 мкм ($P = 0,183$); площадь уменьшилась в 6 раз, с 4176320,0 до 698517,0 мкм² ($P = 0,000$), оставаясь при этом в 3 раза больше площади эпителия в норме ($P = 0,000$). Удельный вес количества эпителиальной ткани составил 12,7% толщины и 10,8% площади стенки сосочка. При гистологическом исследовании отмечалось угасание пролиферативной активности эпителия, усиление процессов десквамации, снижение складчатости слизистой оболочки. Клетки эпителия вместо цилиндрической чаще имели призматическую или кубическую форму. В собственной пластинке слизистой оболочки содержалось избыточное количество соединительнотканых элементов. В межуточной ткани увеличилось количество полей со зрелой соединительной тканью с большим количеством грубых коллагеновых и эластических волокон.

В стадию склероза толщина мышечного слоя уменьшившись в 1,6 раза по сравнению с предыдущей ($P = 0,000$), стала минимально тонкой среди всех тканевых структур на протяжении всех стадий папиллита (173,8 мкм), она приблизилась к нормальному значению толщины мышечной прослойки в контрольной группе, но осталась толще её ($P = 0,369$); площадь слоя уменьшилась в 2,3 раза

(до 607173,5 мкм², $P = 0,000$), но осталась при этом больше мышечного слоя в контрольной группе в 3,5 раза ($P = 0,000$). Удельный вес мышечной ткани составил 11,2% толщины и 9,7% площади всей стенки. При микроскопии гладкомышечные клетки были уменьшены в размере, атрофированы. В структуре слоя прослеживались пучки грубоволокнистой ткани и поля фиброза, то есть происходили процессы склерозирования мышечной ткани.

Как уже было сказано, максимальное увеличения соединительной ткани в сосочке происходило именно в эту стадию. Толщина адвентициального слоя достигла 1139,5 мкм, увеличившись в 1,7 раза по сравнению с предыдущей стадией ($P = 0,000$) и в 11 раз по сравнению с нормой ($P = 0,000$); площадь составила 4891038,7 мкм², это также в 1,7 раза больше аналогичного показателя в предыдущей стадии ($P = 0,000$) и 38 раз больше нормы ($P = 0,000$). В склеротическую стадию описторхозного папиллита линейные и квадратичные размеры соединительной ткани в абсолютных и относительных единицах стали преобладающими над другими типами тканей в стенке большого сосочка ДПК, составив в процентном выражении 76,0% толщины и 79,5% всей площади его стенки. Значительное преобладание соединительнотканых структур в тканях сосочка, подтверждённое нашими морфологическими исследованиями, привело к развитию склероза его стенок. Последнее является причиной потери стенками эластичности, неспособности их к расширению и ведёт к сужению просвета сосочка, и в результате к развитию рубцовой стриктуры БСДК.

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

В аденоматозную стадию изменяется преимущественно эпителиальный слой, в результате интенсивных регенераторно-пролиферативных процессов происходит его бурное разрастание с образованием в слизистой оболочке ки-

стовидных железистых структур альвеолярной и тубулярной форм. Отмечалась также гиперплазия мышечного и адвентициального слоёв, но значительно менее выраженная.

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

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

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

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

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

Несмотря на стабильное увеличение размеров сосочка в целом, наблюдающееся при описторхозном папиллите, размеры того или иного слоя в зависимости от стадии заболевания претерпевают значительные изменения как в сторону увеличения, так и уменьшения. Это хорошо заметно при анализе размерности слоёв относительно друг друга, выраженную в коэффициентах пропорциональности (табл. 16). В колонках, обозначенных знаком “↑” представлена динамика изменений в пределах одного слоя на протяжении различных стадий папиллита (сверху вниз, данные выделены синим цветом), в колонках со знаком “↔” – данные по слоям в пределах одной стадии папиллита.

Таблица 16

Соотношение размерности слоёв БСДК при описторхозном папиллите

	Толщина слоя						Площадь слоя					
	эпителиальный		мышечный		адвентиция		эпителиальный		мышечный		адвентиция	
	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↑	↔	↑	↔
Контр. гр.	1	2,1	1	1,5	1	1	1	1,8	1	1,3	1	1
Аденоматоз	6	4,6	2,6	1,2	2,8	1	31,4	4	11,7	1,1	14,1	1
Аденофиброз	4,2	3,4	1,8	1	6,3	2,3	17,9	3	8	1	22	2
Склероз	0,9	1,1	1,1	1	11	6,6	3	1,2	3,5	1	37,8	8,1

Динамика изменений такова. В связи с особенностью протекания описторхозного папиллита, в первую стадию заболевания наибольшие изменения происходили в эпителиальной выстилке сосочка. В эту стадию отмечались её максимальные размеры (и в абсолютных и относительных единицах). Увеличившись в 6 раз по ширине и в 31,4 раза по площади, её удельный вес удвоился по сравнению с контрольной группой и стал в 4,6 раза больше самого тонкого адвентициального слоя. Мышечный слой в эту стадию также имел максимальные размеры, но интенсивность и величина этих изменений была намного меньшей. Увеличившись в 2,6 раза относительно контрольной группы по ширине и в 11,7 раза по площади, его удельный вес (1,2) даже несколько умень-

шился по отношению к группе контроля. Причиной увеличения мышечного слоя явилась компенсаторная гипертрофия мышечных клеток в силу необходимости преодоления большего сопротивления на фоне нарастающей хронической жёлчной гипертензией. Интенсивность увеличения адвентициального слоя была несколько более интенсивной по сравнению с мышечным, но увеличившись в 2,8 раза по ширине и в 14,1 раза по площади, он оставался всё ещё самым тонким слоем стенки сосочка (с удельным весом в 1). Таким образом, в стадию аденоматоза происходило утолщение всех тканей БСДК, но разница в интенсивности увеличения была значительной. В силу гиперплазии всех слоёв дуоденального сосочка его размеры в эту стадию были максимальными по сравнению с другими стадиями папиллита.

В дальнейших стадиях, в результате угнетения регенераторно-гиперпластических и нарастания инволютивных процессов со стороны эпителиального и мышечного слоёв отмечалось их прогрессирующее истончение. При этом в стадию аденофиброза эпителий оставался всё ещё самой широкой структурой стенки БСДК с удельным весом в 3,4. Мышечный слой стал, и оставался в последующем, самым тонким (удельный вес снизился до 1). В результате дальнейшего прогрессирования гиперпластических процессов со стороны соединительной ткани, адвентициальный слой утолщался, его удельный вес достиг 2,3.

В склеротическую стадию в результате вышеназванных процессов размеры эпителиального слоя значительно уменьшились и интенсивность изменений по сравнению с предыдущей стадией возросла. Уменьшения составили почти в 3 раза по толщине и в 6 раз по площади (слой стал даже немного тоньше, чем в контрольной группе). Его удельный вес приблизился к весу самого тонкого слоя, мышечному, и составил 1,1. Такие же выраженные, но с противоположной направленностью изменения происходили в соединительной ткани. Соединительнотканый слой в эту стадию достиг своих максимальных размеров. Увеличившись относительно контрольной группы в 11 раз по ширине и в 37,8 раза по площади, он стал практически в 6 раз толще эпителиального и мышечного слоёв. Увеличение количества соединительной ткани происходило как за счёт утолще-

ния адвентициального слоя, так и в результате замещения соединительноткан-
ными структурами других слоёв стенки сосочка. Необходимо подчеркнуть, что
соединительная ткань, это единственная структура, которая в процессе опи-
сторхозного папиллита только прогрессивно увеличивалась.

В контексте нашего исследования следует выделить ещё один немаловаж-
ный факт. При изучении гистологических препаратов мы ни разу не видели зия-
ющего просвета ампулярной части протока БСДК независимо от стадии папилли-
та. Даже в склеротическую стадию в эпителиальной выстилке имелись складки,
пусть и менее выраженные, но достаточные для того, чтобы внутри канала сосоч-
ка формировались щелевидные пространства. Повторюсь, складки присутствова-
ли всегда, в конечную, склеротическую стадию, их стало значительно меньше, и
они менее выраженные, но они есть. Соответственно и количество щелевидных
просветов в склеротическую стадию уменьшилось, но они присутствуют, что под-
тверждается при анализе гистопрепаратов поперечных срезов сосочка. Именно
складки слизистой оболочки создают комплекс щелевидных пространств и пор,
имеющих важное функциональное значение. Они, на фоне имеющегося градиента
давления, обеспечивают как поступление жёлчи в антеградном направлении (пу-
тём просачивания её по указанным щелям), так и препятствуют развитию дуоде-
нобилиарного рефлюкса. Изучению физиологии поступления жёлчи в ДПК по ти-
пу просачивания изучалась нами в следующей, III главе, нашего исследования.

2.3.2. Оценка роли факторов интенсивности и длительности инвазии в развитии описторхозного папиллита.

Средняя длительность инвазии составила $12,5 \pm 7,3$ года. Отличия в сред-
ней длительности паразитарного носительства у мужчин и женщин практиче-
ски отсутствовали ($P = 0,977$).

Была выявлена следующая зависимость: чем длительнее срок инвазии, тем
более выражена её интенсивность. Метод ранговой корреляции Спирмена позво-
лил выявить максимально высокую корреляционную зависимость между этими
величинами – $r_s = 1,0$. Но мы допускаем ситуацию, когда на коком-то более ран-
нем временном промежутке число паразитов в организме может быть большим,

чем в дальнейшем, так как всё зависит от количества попавших в организм паразитов на тот или иной момент времени извне, ведь паразит не размножаются в теле хозяина. Поэтому логически длительность носительства не может быть полноценным критерием степени инвазии. Это подтверждают статистические методы исследования – достоверность отличий в длительности носительства в подгруппах с низкой, средней и высокой степенями инвазии выявлена не была ($P = 0,320$).

Интенсивность инвазии колебалась от 370 до 16320 особей, в среднем составила $4953,1 \pm 3581,0$ паразита. Низкая степень инвазии выявлена у 10 (10,2%), средняя – у 47 (48,0%), высокая – у 41 (41,8%) умерших. При низкой степени инвазии среднее количество паразитов в жёлчных протоках составило $695,0 \pm 208,0$, при средней – $2921,7 \pm 1150,4$, при высокой – $8320,2 \pm 2926,4$, разница достаточно выраженная и статистически значимая ($P = 0,000$).

Различия в количестве паразитов у мужчин и женщин были статистически значимы ($P = 0,000$). С учётом отсутствия различий в длительности носительства у мужчин и женщин, этот факт также является подтверждением отсутствия прямолинейной зависимости между длительностью и интенсивностью инвазии.

Ещё одним подтверждением этому факту являются данные о численности паразитов в группах с пятилетним интервалом носительства, так в группе с менее длительным анамнезом заболевания число паразитов было больше, чем в группе с более продолжительным сроком заболевания ($P = 0,000$).

Была изучена динамика показателей внутреннего диаметра БСДК у умерших с описторхозной патологией. Примечательным является существование взаимосвязи между диаметром просвета сосочка длительностью и интенсивностью инвазии. Средний размер внутреннего диаметра БСДК у лиц без патологии ЖВП (в контрольной группе) равнялся $3,32 \pm 0,24$ мм, в группе с описторхозом – $2,44 \pm 0,44$ мм, то есть при заболевании описторхозом диаметр уменьшается в среднем на 0,88 мм ($P = 0,000$), что в процентном выражении составляет 26,5%. Средний показатель диаметра просвета БСДК у мужчин исследуемой группы на 0,09 мм оказался меньше чем у женщин ($P = 0,341$), вероятнее всего вследствие более интенсивной инвазии (срок носительства был одинаков).

Характерной является выявленная тенденция к прогрессирующему уменьшению просвета сосочка в зависимости от длительности носительства. С каждым 5-тилетием его диаметр становился меньше минимум на 0,14 и максимум на 0,47 мм. Разница между группами с минимальным сроком инвазии (до 6 лет) и максимальным (более 20 лет) составила 1,35 мм ($P = 0,000$). Корреляционный анализ подтвердил наличие статистически достоверной максимально тесной обратной связи между значениями диаметра сосочка и длительностью носительства ($r_s = -1,0$, $P = 0,000$).

Тенденция к уменьшению просвета сосочка в зависимости от интенсивности инвазии также прослеживалась: максимальный диаметр просвета БСДК (3,7 мм) был обнаружен у лиц с наименьшей степенью инвазии, а минимальный (1,6 мм) – с высокой. Однако выявленная тенденция не была прямолинейной. Наименьший показатель усреднённого значения просвета сосочка имелся в группе не с высокой степенью инвазии ($2,42 \pm 0,45$ мм), а со средней ($2,32 \pm 0,31$ мм), впрочем, разница незначительная и статистически незначима ($P = 0,200$). Результат корреляционного анализа: зависимость размера просвета сосочка от интенсивности инвазии умеренная по силе, обратная по направленности и статистически недостоверна ($r_s = -0,5$, $P = 0,037$).

И, наконец, полученные данные были проанализированы с целью выявления степени влияния вышеуказанных факторов (длительности и интенсивности инвазии) на развитие папиллита, динамика которого оценивалась в стадиях процесса; а также для выявления степени корреляции интенсивности папиллита, оцениваемого количеством эпителиальной или соединительной ткани в стенке сосочка (читай стадии заболевания) с показателями внутреннего диаметра БСДК. Была выявлена логически обусловленная зависимость между стадиями папиллита и показателями длительности инвазии, интенсивности её и размерами просвета канала сосочка. На фоне прогрессирования папиллита длительность и интенсивность инвазии синхронно возрастали ($P = 0,010$ и $P = 0,000$ соответственно), а просвет сосочка прогрессивно уменьшался ($P = 0,000$). 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 ($r_s = 1,0$, $P = 0,000$).

На практике сказанное подтверждается следующими данными. У 90% обследованных формирование аденоматозной стадии папиллита происходило в первые 5 лет носительства паразитов, в следующие 10 лет носительства 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 ($P = 0,01$). Выраженная разница в сроках носительства необходимых для формирования стадий папиллита сохранялась и при одинаковой интенсивности инвазии (к примеру, при средней интенсивности инвазии на развитие I стадии требовалось $4,7 \pm 0,6$, II – $12,0 \pm 3,3$, III – 20 лет, $P = 0,000$).

Подобной чёткой зависимости развития папиллита от интенсивности инвазии отмечено не было. Вопреки ожиданию, при увеличении числа паразитов в печени, прямолинейная зависимость с прогрессированием папиллита прослеживалась не всегда: развитие той или иной стадии папиллита при меньшей интенсивности инвазии происходило быстрее, а с ростом интенсивности инвазии увеличивался и временной период.

В то же время зависимость прогрессирования папиллита (то есть формирование стадий) от количества паразитов в печени существует и подтверждается тем, что для каждой стадии заболевания характерна та или иная степень инвазии: при I стадии низкий уровень инвазии выявлен у большинства, у 67% умерших, при II – в 57% наблюдениях присутствовала инвазия средней интенсивности, при III – в 93% имел место высокий уровень инвазии. Кроме этого, статистически подтверждено характерное для каждой стадии папиллита определённое присутствие среднего количества паразитов в ЖВП ($1074,4 \pm 939,9$,

$4297,7 \pm 2349,6$ и $10957,1 \pm 3464,4$ особей соответственно стадиям, $P = 0,000$).

Описторхозный папиллит, являясь примером продуктивного воспаления с прогрессированием фибропластических процессов, приводит в итоге к утолщению стенок и, как следствие, к уменьшению просвета сосочка. Степень сужения последнего отражает степень развития соединительнотканых структур в его стенках: чем меньше диаметр, тем более выражены процессы фиброза и склероза, и наоборот. Поэтому степень сужения просвета БСДК можно считать своего рода интегральным критерием происходящих патологических изменений в сосочке в результате развития папиллита. Биологически обусловленная имеющаяся связь в математическом выражении определялась как максимально высокая ($r_s = 1,0$), а доверительный интервал значений диаметра просвета сосочка, соответствующий конкретной стадии папиллита при этом был определён с вероятностью в 95%. В связи с чем можно с уверенностью утверждать, что в определённых ситуациях, в контексте описторхозного папиллита, понятия «стадия» и «диаметр просвета БСДК» могут быть взаимозаменяемы с достоверностью в 95%.

Проведя анализ таких влияющих на развитие описторхозного папиллита факторов как длительность и интенсивность инвазии и изучив их изолированное влияние на развитие патологических процессов в БСДК, были выявлены некоторые отличительные особенности их воздействия на эти процессы. Поэтому для установления силы влияния данных факторов на интенсивность изменений в сосочке при их совместном воздействии и определения наиболее результативного из них был проведён многофакторный корреляционно-регрессионный анализ.

Коэффициент регрессии временного фактора (b_1) составил - 0,79 ($P = 0,000$), а коэффициент интенсивности инвазии (b_2) - 0,21 ($P = 0,000$). В обоих случаях коэффициенты имели отрицательное значение, что обозначает обратную направленность влияния этих факторов на результативный признак. То есть, при увеличении длительности и (или) интенсивности инвазии, толщина эпителиального слоя будет уменьшаться (именно этот слой был выбран в качестве результативного и маркерного признака). При анализе скалярных значений этих коэффициентов, видно, что

сила влияния фактора длительности инвазии в 3,8 раза больше влияния интенсивности инвазии на процессы, происходящие в БСДК.

Показатели частных коэффициентов корреляции явились подтверждением того, что толщина эпителия стенки БСДК в большей мере (почти в 2 раза) определяется длительностью ($r'_1 = -0,87$) нежели интенсивностью ($r'_2 = -0,42$) инвазии.

Высокую зависимость толщины эпителиальной ткани стенки большого сосочка ДПК от рассматриваемых факторов характеризуют также коэффициент линейной множественной корреляции (R), определяющий тесноту связи результативного признака с факторными как весьма высокую ($0,93$, $P = 0,000$) и коэффициент множественной детерминации (D), определяющий её как высокую ($0,87$, $P = 0,000$). Другими словами, с вероятностью в 95% можно утверждать, что 87% всех возможных вариаций значений толщины эпителиального слоя сосочка обусловлены влиянием факторов времени и интенсивности инвазии.

Подтвердили выявленные закономерности и результаты корреляционно-регрессионного анализа линейных размеров всей стенки сосочка: коэффициент регрессии временного фактора превышал аналогичное значение фактора интенсивности инвазии также в 3,8 раза, зависимость толщины всей стенки БСДК также более чем в 2 раза определялся длительностью ($r'_1 = -0,87$) нежели интенсивностью ($r'_2 = -0,41$) инвазии, а коэффициент множественной детерминации (D) равнялся $0,78$ ($P = 0,000$).

Таким образом, на основании данных морфологического исследования и их статистического анализа можно сделать следующие выводы:

1. описторхозный папиллит можно характеризовать как хронический продуктивный воспалительный процесс в БСДК, в своём развитии последовательно проходящий три стадии – аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую, которые были выявлены соответственно в 9,2%, 76,5% и 14,3% у умерших с описторхозной патологией;
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 величиной просвета 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 ($P = 0,000$).

Г Л А В А 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.

Предположение о механизме прохождения жёлчи через терминальный замыкательный аппарат ЖВП по типу просачивания, подтверждаемого наличием щелеобразных структур в конечном отделе БСДК, описанных в предыдущей главе, требует дальнейшего, в том числе прижизненного изучения. Учитывая невозможность проведения определённых (инвазивных) исследований на живых людях, было решено некоторые аспекты данного вопроса изучить в лабораторных условиях, на животных и искусственно созданной модели БСДК.

3.1.1. Описторхозный папиллит у кроликов.

Согласно поставленным задачам предполагалось у кроликов изучить пропускную способность дуоденального сосочка ДПК в нормальных условиях, при его стенозе и при наличии в жёлчи макровключений. В последнем случае оптимальным вариантом, в плане моделирования ситуации, является описторхозное поражение желчевыводящих путей, так как описторхоз является естественным патологическим состоянием, для которого характерно наличие в желчи макро- и микровключений - так называемого, описторхозного шлама или детрита (смеси слизи, слущенного эпителия, мёртвых и живых описторхов, их яиц, гранул пигмента) в сочетании с прогрессивным ухудшением (на фоне стенозирования) проходимости БСДК.

Экспериментальная часть исследования проводилась на половозрелых кроликах обоего пола среднешёрстной породы. В качестве экспериментальных моделей кролики были выбраны в связи с более крупными размерами жёлчевыводящих путей по сравнению с хомяками и более высокой чувствительностью к описторхам по сравнению с кошками и собаками [120, 151, 228, 232, 280, 322, 447]. Средний возраст кроликов составил $11,3 \pm 1,76$ месяцев ($Me = 11,0$), средний вес – $3,5 \pm 0,38$ кг ($Me = 3,5$). После инвазирования животных изменения в дуоденальном сосочке исследовались в остром опыте в различные сроки наблюдения – через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Заражение животных производи-

лось путём введения взвеси метацеркариев в желудок кролика через желудочный зонд. Для снятия возбуждения животному за 20-30 минут до введения зонда выполнялась премедикация путём в/м введения медикаментозного коктейля следующего состава: дроперидол из расчета 0,5 мг/кг, димедрол – 1,5 мг/кг, анальгин – 50 мг/кг [256]. Взвесь живых метацеркариев в физиологическом растворе хлорида натрия готовилась из сырой мышечной массы язей (*Leuciscus idus*) путем его ферментативного переваривания искусственным желудочным соком по методике Г.А. Глазкова [36, 74, 75, 175] с последующим определением их жизнеспособности под воздействием желчи в условиях ветеринарной лаборатории (рис. 40) [128]. Для инвазирования одного животного использовали взвесь 100 - 150 метацеркариев *O. felineus* в 50 мл физиологического раствора. Всего было заражено 50 животных, которые содержались в типовом виварии. В результате падежа, а также выбраковке животных, исследованию подверглись 35 особей. Контрольную группу составили 5 интактных животных, 30 вошли в основную группу (по 5 особей соответственно указанным месяцам).

Группа животных, состоящая из 5 особей, подвергшаяся острому опыту через 1 месяц после инвазии числилась под № 1, группа, подвергшаяся опыту через 2 месяца – под № 2, через 3 месяца - № 3, через 6 - № 4, через 9 - № 5, через 12 - № 6. Отбор животных и распределение их по группам производился по случайному принципу.

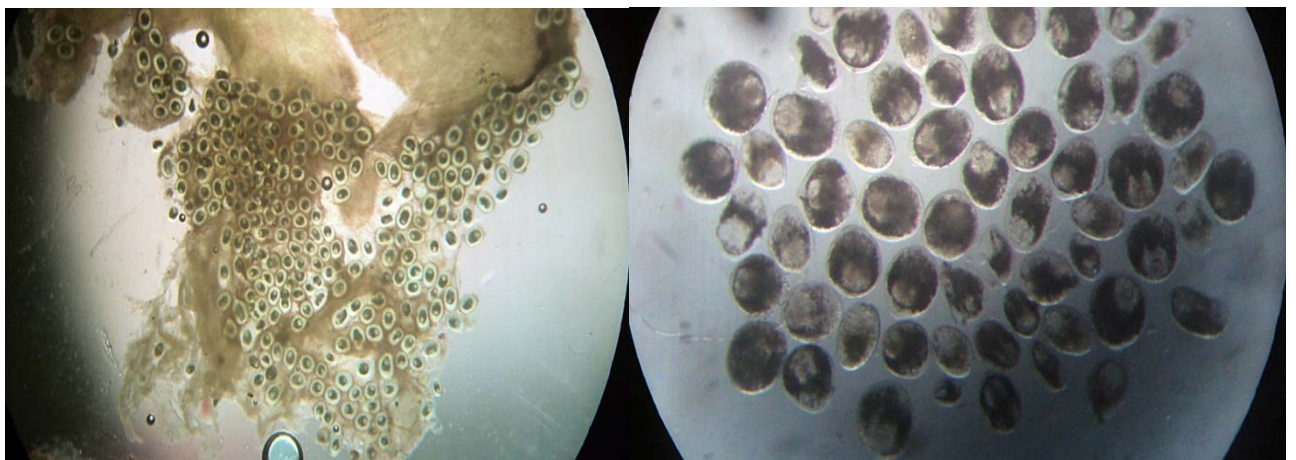


Рисунок 40. Метацеркарии *Opisthorchis felinus*.

В процессе работы с животными руководствовались требованиями правил гуманного обращения с ними на основании приказов МЗ СССР № 755 от

12.08.77 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», № 701 от 27.07.78 «О внесении дополнений в приказ Министерства здравоохранения СССР №755 от 12.08.77» [189] и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» от 1985 г и на основании Директивы Совета Европы 86/609 ЕЭС [300]. Проведение клинических и экспериментальных исследований одобрено решением этического комитета медицинского института Сургутского государственного университета (приказ №178 от 14 апреля 2012 г).

В день операции животных не кормили. После оценки поведенческой реакции и взвешивания, за 20-30 минут до операции, производили премедикацию (пропись представлена выше). До начала операции производили осмотр склер, измерение ректальной температуры, катетеризацию мочевого пузыря для оценки цвета мочи. Все данные фиксировали в операционном журнале. Оперативное вмешательство выполняли в экспериментальной операционной с соблюдением правил асептики под гексеналовым наркозом (3-3,5 мл 2% раствора). Перед введением гексенала из краевой ушной вены производили забор 20 мл крови для лабораторных исследований. Для выявления признаков механической желтухи в плазме крови определяли уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), общего билирубина и его фракций в автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus AU 640» (Olympus Corporation, Япония); при клиническом исследовании в качестве маркеров воспаления определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и количество форменных элементов белой крови («CELL-DYN 3700», Abbott Laboratories S.A., США).

После лапаротомии (рис. 41) производилась холецистэктомия, макроскопическая оценка слизистой пузыря и забор жёлчи для последующего исследования. Холангиомано- и дебитометрию осуществляли по методике описанную в монографии С.А. Шалимова [255]. Канюляцию магистральных жёлчных путей (в месте слияния пузырного и общего печёночного протоков) производили пластиковой трубкой для билиарного эндопротезирования (Wilson Cook) 10 Fr (3,3

мм), внутреннюю поверхность которой предварительно обрабатывали жидким силиконом. С помощью аппарата Вальдмана, заполненным изотоническим раствором, измеряли исходное внутрипротоковое давление; создавая повышение давления в системе посредством подсоединённого через тройник шприца емкостью 20 мл, отмечали давление открытия сфинктера сосочка ДПК, после чего трехкратно (с интервалом в 1 минуту) измеряли остаточное давление в желчных протоках. Используя эту же систему для манометрии, дебитометрию проводили дважды по 1 мин под давлением в 2,45 кПа. Вначале изучали дебит чистого изотонического раствора, а затем на его основе взвеси описторхов из расчёта до 50 паразитов на 10 мл жидкости (что примерно соответствует крайне высокой степени инвазии у людей).

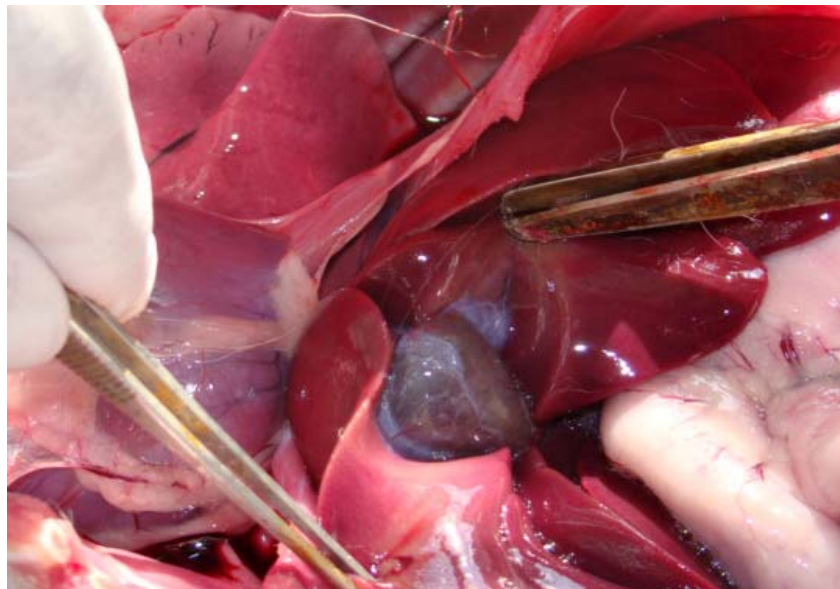


Рисунок 41. Печень и жёлчный пузырь кролика.

Условия дебитометрии, а именно, концентрация паразитов, давление в 2,45 кПа, приближающееся к величине секреторного давления печени у людей, обусловлены стремлением создания ситуации максимально приближающейся к естественным условиям человеческого организма, чему в большой степени способствует размер внутреннего диаметра дуоденального сосочка подопытного животного, который приближается к таковому у человека. Несмотря на миниатюрные размеры внепечёчных жёлчных протоков кроликов, внутренний диаметр сосочка, как мы выяснили, составляет $2,86 \pm 0,11$ мм.

В качестве следующего этапа эксперимента выполнялась дуоденотомия.

После обнаружения сосочка ДПК оценивались его форма, размеры, наличие отёка, гиперемии. Затем сосочек с небольшим участком стенки ДПК иссекался. По окончании опыта производилась эвтаназия животного путём внутривенного введения 20 мл 2% раствора гексенала.

Измерение внутреннего диаметра сосочка осуществлялось по методике, описанной в разделе 2.1.1.

С целью изучения микроскопического строения сосочка, последний нарезался в поперечном направлении. Для чего, после извлечения катетера, для восстановления естественной формы сосочка, макропрепарат в течение 10-15 мин находился в физиологическом растворе, затем фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина и после проводки в спиртах заливался парафином. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону на соединительную ткань. Микроскопия и фотографирование производились в проходящем свете на видеокомплексе Nikon DXM-1200 (Nikon, Япония), для морфометрии использовалось программное обеспечение Nikon NIS-Elements Advanced Research (Ver. 4.00).

Пузырную желчь подвергали макро- и микроскопической оценке по следующим параметрам: цвет, прозрачность, наличие, количество и характер макровключений и осадка; микроскопию выполняли в проходящем свете на микроскопе фирмы ZEISS «Ахиоскор 40» (Германия), оценивали клеточный состав, наличие кристаллов, слизи, паразитов и других включений (отсутствия паразитов в желчи являлось критерием исключения животного из основной группы).

С целью подтверждения влияния застоя жёлчи, в том числе на фоне описторхозного папиллита, на развитие воспалительных явлений в жёлчных путях, в частности на развитие вторичного инфицирования жёлчи, производились бактериологические исследования последней. Микрофлору изучали следующим образом. Из каждой порции пузырной жёлчи готовили серийные разведения с коэффициентом 10, из которых брали по 0,1 мл для посева на 5% кровяной агар, среду Эндо, желточно-солевой агар и агар Сабуро. При появлении изолированных колоний микроорганизмов производили их идентификацию с исполь-

зованием общепринятых методов [157].

Статистическую обработку проводили методами, описанными в главе 2.1.1.

В таблице 17 приведены нормальные физиологические и лабораторные показатели половозрелых кроликов, используемые в нашей работе [89, 102, 239].

Таблица 17

Нормальные физиологические и лабораторные показатели животных

Вес (кг)	t (°C)	СОЭ (мм/ч)	Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Палочкояд. лейкоц. (%)	Сегментояд. лейкоц. (%)	Эозиноф. (%)	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин прямой (мкмоль/л)	ЩФ (мЛМоль/л)
2,5 – 4,3	38,5 – 39,5	1,0 – 3,0	3,8 – 12,0	6,5 – 8	35 – 43	0 – 2	3,4 – 8,5	0,0 – 5,1	19 – 173

3.1.2. Гидродинамическая модель работы БСДК.

3.1.2.1. Моделирование работы БСДК в условиях *in vitro*.

Для изучения влияния величины просвета канала на его способность пропускать жидкость, содержащую плотные включения, с целью создания математической модели работы БСДК, был смоделирован принцип работы сосочка *in vitro*. Использование искусственной модели обусловлено так же необходимостью создания критически малых размеров внутреннего диаметра канала, которые к концу эксперимента у лабораторных животных получить не удалось.

С целью моделирования общего желчного протока животных использовали трубку из лабораторного стекла длиной 40 мм с внутренним диаметром 3 мм. После нагревания над горелкой на конце трубки формировали конусовидное сужение (наподобие терминального отдела общего желчного протока), с длиной канала в 3 мм и диаметрами в 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0 и 0,5 мм (трубка каждого диаметра изготовлялась в трёх экземплярах). Разброс значений величин диаметров обусловлен следующими причинами: верхнее значение (3,0 мм) – соответствием общепринятому размеру диаметра сосочка, нижнее (0,5 мм) – задачей эксперимента. Изготовить трубки с пропускным сечением соответствующих среднему диаметру дуоденальным сосочкам животных (для точного сравнения количества протекавшей по ним жидкости) нам не удалось в силу их малых различий, составляющих сотые доли миллиметра. Поэтому, с определённой долей погрешности, мы приравнивали близлежащие значения измерен-

ных традиционным способом диаметров дуоденальных сосочков кроликов и искусственных трубок (2,86 к 3,0 мм, 2,54 к 2,5, 2,14 к 2,0), предполагая, что эта погрешность не мешает выявить общую закономерность.

Экспериментально мы хотели доказать, что закупорка пропускного канала происходит в случае содержания в жидкости плотных включений, размер которых приближается к размеру поперечного сечения данного канала (или его выходного отверстия), следовательно, постепенно уменьшая диаметр этого отверстия до размеров включений, мы можем это проверить. Поскольку данное исследование продолжило эксперимент, проведённый в естественных условиях (на кроликах), в качестве жидкой среды использовался тот же физиологический раствор, в качестве включений – описторхи, взятые из трупной желчи больных с хроническим описторхозом. Необходимо, чтобы размер выходного отверстия трубки приближался к площади поперечного сечения одного включения, то есть был соизмерим с площадью поперечного сечения одного паразита. Учитывая, что данный показатель составляет примерно $0,2 \text{ мм}^2$, диаметр отверстия трубки соответственно должен равняться 0,5 мм. Концентрация паразитов во взвеси оставалась неизменной.

К верхнему концу испытываемой трубки подсоединяли систему, состоящую из аппарата Вальдмана и соединённой с ним посредством тройника ёмкостью с физиологическим раствором (или взвесью), в системе в течение 1 мин создавали давление в 2,45 кПа (250 мм вод. ст.). В течение данного времени измеряли дебит физиологического раствора, а затем взвеси по трубкам с вышеуказанными диаметрами выходного отверстия. С каждой из трубок и обеими исследуемыми средами опыт повторяли по 10 раз, с учётом тройного количества трубок одного диаметра – 30 раз с трубками одного диаметра.

3.1.2.2. Гидродинамическое описание принципа работы БСДК.

Пытаясь математически описать работу БСДК, мы исходили из того, что давление в системе, размер пропускного сечения канала и дебит протекающей среды с определёнными свойствами находятся в тесной взаимосвязи и подчи-

няются определённым законам гидродинамики. В зависимости от того, каким образом желчь поступает в ДПК через сосочек, а именно, путём протекания через зияющее отверстие (один вариант) или методом просачивания через щелевидные пространства слизистой оболочки (второй вариант), формулы, описывающие данные процессы, будут различны. Сравнивая данные, полученные опытным путём с расчётными, соответственно можно будет сделать вывод о механизме протекания желчи через БСДК.

Руководствуясь основополагающими принципами гидродинамики, для решения поставленных задач использовали закон Бернулли, согласно которому скорость *потока* идеальной жидкости пропорциональна градиенту давления (или закон Пуазейля для вязкой жидкости) и закон Дарси, при котором, скорость *фильтрации* пропорциональна градиенту давления [159].

Выбор именно этих законов основывался на следующем. Движение жидкостей в разных условиях представляет собой сложное физическое явление и описывается многими физическими законами, но в зависимости от преобладания тех или иных условий (вида движения, особенностей исследуемой среды и т.д.) в конкретном случае наглядно проявляется какая-то определённая закономерность или иначе, определённый закон гидродинамики. Учитывая, что в случае протекания жидкости (воды, желчи) через трубку (первый вариант) изучается перемещение (а) несжимаемой жидкости, (б) с низкой вязкостью, (в) на коротком участке трубки с открытыми концами и (г) с постоянной малой скоростью движения, при котором допустимо пренебрежение силами трения – можно условно говорить о стационарном потоке ньютоновской жидкости, при котором не происходит превращения механической энергии во внутреннюю, а значит, выполняется закон сохранения механической энергии [165], хорошо описываемый именно уравнением Бернулли:

$$Q_I = \pi R^2 \sqrt{2(P + \rho gh)} \quad , \quad (3.1)$$

где Q_I – объёмный расход жидкости ($м^3/с$);

R – радиус выходного отверстия трубки (текущий радиус) ($м$);

P – давление, действующее на жидкость в системе ($Па$);

ρ – плотность жидкости (кг/м^3);

g – ускорение свободного падения ($9,8 \text{ м/с}^2$);

h – длина трубки (м).

В этом случае вязкость среды отсутствует или настолько мала, что силы трения между слоями жидкости незначительны, а значит ими можно пренебречь; все слои среды движутся параллельными потоками, не смешиваются друг с другом, отсюда – соответствие радиуса текущего потока жидкости (текущего радиуса) радиусу выходного отверстия трубы.

В случае возрастания вязкости жидкости, между слоями текущей среды возникают силы трения, для преодоления которых необходима дополнительная энергия, поэтому часть силы давления, действующая на жидкость, будет расходоваться на преодоление данного сопротивления [130]. Соответственно дебит жидкости при одинаковом перепаде давления с более высокой вязкостью будет ниже. Здесь также слои жидкости движутся параллельными потоками, не перемешиваясь между собой (ламинарное течение). Расход вязкой жидкости в трубе описывается формулой Пуазейля [48]:

$$Q'_l = \frac{\pi(P + \rho gh)}{8\eta h} R^4, \quad (3.2)$$

где Q'_l – объемный расход жидкости ($\text{м}^3/\text{с}$);

R – радиус выходного отверстия трубки (текущий радиус) (м);

P – давление, действующее на жидкость в системе (Па);

ρ – плотность жидкости (кг/м^3);

g – ускорение свободного падения ($9,8 \text{ м/с}^2$);

η – динамическая вязкость жидкости (кг/мс);

h – длина трубки (м).

Одним из условий выполнения (3.1) и (3.2) является отсутствие превращения механической энергии во внутреннюю (в результате отсутствия завихрений в токе жидкости), то есть течение жидкости, как уже говорилось, должно быть ламинарным [237], как раз такое и наблюдается при небольших скоростях ее движения.

Для определения характера течения жидкости существует безразмерная величина, называемая числом Рейнольдса (Re) [231]. Физический смысл числа Рейнольдса состоит в отношении сил инерции к силам вязкости. Для каждого вида течения существует критическое число Рейнольдса ($Re_{кр}$), которое определяет переход от ламинарного течения к турбулентному. При $Re < Re_{кр}$ течение происходит в ламинарном режиме, при $Re > Re_{кр}$ возможно возникновение турбулентности. Критическое значение числа Рейнольдса для течения в круглой трубе составляет $Re_{кр} \leq 1000$ [238]. Таким образом, зная число Рейнольдса, можно контролировать, сохраняются ли оговоренные условия в изучаемом потоке жидкости. Иными словами, формулы (3.1) и (3.2) являются расчетными, если $Re_{кр} \leq 1000$. Число Рейнольдса при движении жидкости в круглых трубах (у нас это первый рассматриваемый вариант, поэтому обозначим его Re_I) высчитывается по формулам

$$Re_I = \frac{2Rv\rho}{\eta}, \quad (3.3)$$

или, учитывая, что $\rho = \eta / \nu$

$$Re_I = \frac{2Rv}{\nu}. \quad (3.3')$$

Здесь в (3.3) и (3.3') R – текущий радиус (м);

v – скорость течения жидкости (м/с);

ρ – плотность жидкости (кг/м³);

η – динамическая вязкость жидкости (кг/мс);

ν – кинематическая вязкость жидкости (м²/с).

Предполагая существование вместо прямолинейного канала БСДК наличие в нем комплекса извилистых щелей, образованных складками слизистой оболочки, через которые просачивается желчь (второй вариант), можно обобщённо говорить о некоей пористой среде, через которую фильтруется некая жидкость. Под фильтрацией понимают движение (просачивание) жидкости (или газа) через среду, имеющую пустоты, одни из которых называют порами, другие трещинами [100, 229]. Подобный вид протекания жидкости описывается законом Дарси, который устанавливает линейную зависимость между объемным расходом жидкости (или газа) в пористых средах и градиентом давления,

причем величина последнего является относительно малой. То есть, для того, чтобы ток жидкости подчинялся закону Дарси необходимо, во-первых, наличие пористой среды с достаточно узкими поровыми каналами и, во-вторых, скорость фильтрации должна быть низкой (или по-другому, должна быть низкой сила давления, действующая на жидкость) [37]. В этом случае жидкость фильтруется сквозь поры, и в силу крайней медленности процесса переноса вещества, силы инерции, как уже говорилось, становятся несущественными. Поскольку движение является безинерционным, плотность жидкости, которая характеризует ее инерционные свойства, значения не имеет [163]. Зависимость указанных функций будет иметь линейный характер, а формула линейного закона фильтрации Дарси следующий вид:

$$v_{\phi} = \frac{Q_2}{S} = -\frac{k}{\eta} \frac{\Delta P}{\Delta l}, \quad (3.4)$$

где v_{ϕ} – скорость фильтрации жидкости (м/с);

Q_2 – объёмный расход жидкости (м³/с);

S – суммарная площадь всех щелей (м²);

k – коэффициент проницаемости среды (м²);

η – динамическая вязкость жидкости (кг/мс);

ΔP – перепад давления на участке среды длиной l (Па);

Δl – длина пористого участка (м).

Формулу Дарси (3.4) можно записать в ином виде:

$$Q_2 = \frac{k}{\eta} \rho g \frac{P}{l} S, \quad (3.5)$$

где ρ – плотность жидкости (кг/м³);

g – ускорение свободного падения (м/с²).

В (3.4) и (3.5) коэффициент проницаемости k , является физической характеристикой фильтрационных свойств пористой среды и имеет размерность площади (м²):

$$k = \frac{S^4}{2\pi N(1-S)^2}, \quad (3.6)$$

здесь S – суммарная площадь всех щелей (м²), N – число щелей (пор) [20, 27]. Он определяет пропускную способность среды при фильтрации вязкой жидко-

сти без учета ее плотности при скорости фильтрации, обеспечивающей сохранение линейной зависимости между перепадом давления и расходом жидкости и традиционно выражается в Дарси ($1\text{Д} = 1,02 \cdot 10^{-12} \text{ м}^2 \approx 1 \text{ мкм}^2$). [18].

Существует еще одна величина, называемая коэффициентом фильтрации k_{ϕ} , которая характеризует скорость потока жидкости в среде (дебит), в отличие от предыдущей, она зависит не только от свойств среды, но и от свойств фильтрующейся жидкости [27]. Оба коэффициента связаны между собой следующим образом:

$$k_{\phi} = \frac{k}{\eta} \rho g . \quad (3.7)$$

Фильтрационное течение является частным случаем, так называемого, ползущего движения, для которого характерно преобладание вязких сил над инерционными. При этом число Рейнольдса течения, подчиняющегося закону Дарси, очень мало и рассчитать его можно по формуле Щелкачева [249]. Обозначим его Re_2 (для второго, рассматриваемого нами варианта течения):

$$Re_2 = \frac{10}{S^{2,3}} \left(\frac{v_{\phi} \rho \sqrt{k}}{\eta} \right) = 1 \div 12 \quad , \quad (3.8)$$

где S - суммарная площадь щелей (м^2);

v_{ϕ} - скорость фильтрации жидкости (м/с);

ρ - плотность жидкости (кг/м^3);

k - коэффициент проницаемости среды (м^2);

η - динамическая вязкость жидкости (кг/мс).

Учитывая, что коэффициент динамической вязкости (η) можно выразить через произведение кинематической вязкости (ν) и плотности (ρ) [247]:

$$\eta = \nu \rho \quad ,$$

формула (3.8) примет вид:

$$Re_2 = \frac{10}{S^{2,3}} \left(\frac{v_{\phi} \sqrt{k}}{\nu} \right) = 1 \div 12 \quad , \quad (3.8')$$

ν - кинематическая вязкость жидкости ($\text{м}^2/\text{с}$).

Из формул (3.8) и (3.8') можно определить предельную (критическую) скорость фильтрации ($v_{\phi \text{ кр}}$), при которой выполняется указанное равенство (т.е., еще

справедлив закон Дарси). Если значения Re превысят $Re_{кр}$, линейный закон Дарси перестанет выполняться, а расчетная формула примет другой вид, но и в этом случае нарушения ламинарного характера потока жидкости не произойдет [222].

Значительное количество работ отечественных и зарубежных исследователей [37, 217] посвящено изучению условий, при которых происходит отклонение процесса фильтрации от линейного закона Дарси.

Так, если реальная скорость перемещения жидкости (v_ϕ) превышает критическую ($v_{\phi кр}$) (или $Re > Re_{кр}$), то линейный закон Дарси перестает выполняться, а вместо линейного закона фильтрации, становится справедлив, так называемый, нелинейный (квадратичный или двучленный) закон фильтрации [222]:

$$v_\phi + b v_\phi^2 = \frac{Q'_2}{S} = -\frac{k}{\eta} \frac{\Delta P}{\Delta l} \quad (3.9)$$

лучше описываемый формулой такого рода:

$$\frac{\Delta P}{\Delta l} = a v_\phi + b v_\phi^2 \quad (3.10)$$

Здесь в (3.9) и (3.10) a и b – характерные соответственно для данного флюида и пористой среды параметры (которые могут быть определены экспериментально), Q'_2 – объемный расход жидкости (m^3/c).

Обоснованием использования квадратичного (двучленного) закона фильтрации служат следующие доводы. Одной из возможных причин невыполнения линейного закона фильтрации может быть игнорирование инерционных сил в формулах (3.4) и (3.5). Сила давления, действующая на жидкость при прохождении участка пористой среды, необходима для преодоления как сил внутреннего трения, что зависит от вязкости жидкости, так и инерционных сил, зависящих от плотности вещества [222], то есть:

$$\frac{\Delta P}{\Delta l} = \frac{\Delta P_\eta}{\Delta l} + \frac{\Delta P_\rho}{\Delta l} \quad (3.11)$$

где $\Delta P_\eta / \Delta l$ - величина градиента давления, необходимого для преодоления сил трения вязкой жидкости;

$\Delta P_\rho / \Delta l$ - величина градиента давления, необходимого для преодоления инерционного сопротивления.

Величина $\Delta P_\eta / \Delta l$ - определяется из закона Дарси:

$$\frac{\Delta P_\eta}{\Delta l} = \frac{\eta}{k} v_\phi, \quad (3.12)$$

соответственно градиент $\Delta P_\rho / \Delta l$ равняется:

$$\frac{\Delta P_\rho}{\Delta l} = \frac{\rho}{k'} v_\phi^2, \quad (3.13)$$

где k' (коэффициент проницаемости среды) будет иметь размерность длины (м) и равняться:

$$k' = \frac{S^3}{2\pi N(1-S)^2}. \quad (3.14)$$

Физико-математическое обоснование (3.13) и (3.14) взято из учебного пособия Пыхачева Г.Б. и Исаева Р.Г. «Подземная гидродинамика» (стр. 32-33) [222].

Подставив (3.12) и (3.13) в формулу (3.11) получим:

$$\frac{\Delta P}{\Delta l} = \frac{\eta}{k} v_\phi + \frac{\rho}{k'} v_\phi^2, \quad (3.15)$$

а сравнив (3.10) и (3.15), выясним, что:

$$a = \frac{\eta}{k}; \quad b = \frac{\rho}{k'}. \quad (3.16)$$

Из формулы (3.15) видно, что зависимость необходимой энергии на преодоление вязкостных сил (пропорционально коэффициенту вязкости и скорости фильтрации) является прямолинейной, а для преодоления инерционных сил (пропорционально плотности жидкости и квадрату скорости) – квадратичной, при этом вместо одного коэффициента проницаемости используется два: k – для вязкой жидкости и k' – для инерционной. Также очевидно, что при малых скоростях фильтрации квадратом скорости (v_ϕ^2) можно пренебречь, движение становится безинерционным и тогда градиент давления будет зависеть только от первого слагаемого, что соответствует прямолинейному закону Дарси. С увеличением скорости фильтрации, и соответственно числа Рейнольдса, квадратичный член в выражении (3.15) оказывается преобладающим, и (3.15) сводится тогда к квадратичному закону фильтрации. Учитывая, что $Q = v \cdot S$, из (3.15) получим:

$$Q'_{2} = \frac{-\frac{\eta}{k} \pm \sqrt{\left(\frac{\eta}{k}\right)^2 + 4 \frac{\rho}{k'} \cdot \frac{\Delta P}{\Delta l}}}{2 \frac{\rho}{k'}} S \quad (3.17)$$

Из двух результатов уравнения (3.17) один, исходя из разумности полученных цифр, будет соответствовать количеству фильтрующейся жидкости (Q'_2).

Таким образом, сравнивая реальный (полученный в опыте) дебит Q с Q_1 , Q'_1 , Q_2 и Q'_2 можно сделать вывод о механизме переноса желчи через БСДК. Если $Q = Q_1$ или $Q = Q'_1$, то конец трубы (холедоха) можно считать открытым (круглым в сечении). Если $Q = Q_2$ или $Q = Q'_2$, то конечный отдел холедоха состоит из множества щелей (пор) и механизм переноса желчи будет фильтрационным.

Если верен последний вариант, то мы принимаем, что на конечном участке ЖВП имеется участок, обеспечивающий фильтрационное поступление желчи в ДПК. Этим участком может являться постампулярный отдел БСДК, в котором происходит соприкосновение слизистой канала и тем самым формируются щелевидные пространства, через которые и просачивается желчь.

В гидродинамике подобные среды называются пористыми, трещиноватыми и т.п. Законы механики жидкости или газов в подобных средах широко применяются в народном хозяйстве для расчетов параметров движения воды в грунтах, водоснабжения, ирригации, газификации угля, разработки нефтяных и газовых залежей и пр. Свойства этих сред хорошо изучены [6], они обладают рядом параметров, например, пористостью ($m_{пор}$) – отношением объема пор ($V_{пор}$) ко всему объему (V) пористой среды:

$$m_{пор} = V_{пор} / V ; \quad (3.18)$$

просветностью ($n_{пр}$) – отношением площади проходов в некотором сечении пористой среды ($S_{пр}$) ко всей площади (S) этого сечения:

$$n_{пр} = S_{пр} / S ; \quad (3.19)$$

свойствами (скоростью фильтрации (дебитом) – объёмным расходом жидкости в единицу времени через некоторое сечение пористой среды, проницаемостью – способностью пропускать через себя жидкость или газ под действием определённых сил) и другими качествами. Одним из условий физико-математического моделирования процессов, протекающих в этих средах, является неизменность исходных свойств самих сред или медленное их изменение в течение относительно длительного периода времени, позволяющее учесть эти изменения при

расчетах (например, пористость земельного пласта), от этого зависит точность результата и прогноза изучаемых параметров. В биологических тканях подобная статичность отсутствует, мы не можем в каждый конкретный момент времени знать, к примеру, тонус сфинктера Одди, влияющий на размер просвета щелей канала сосочка, давление в желчных путях или реальную плотность желчи. Поэтому применительно к быстроизменяющимся биологическим структурам использование универсальных законов гидродинамики в принципе возможно, но полученные конкретные результаты будут иметь актуальность только для определённой временной точки и в следующий момент времени они могут быть другими, что, впрочем, не исключает указанных выше закономерностей.

Тем не менее, мы можем определить диапазон возможных изменений некоторых параметров фильтрующего участка в зависимости от исходных данных. Если предположить, что на поперечном сечении участка ширина и длина всех щелей одинакова, то метрические параметры фильтрующей среды будут объединены следующей формулой [6]:

$$S = r l N , \quad (3.20)$$

где S – суммарная площадь всех щелей канала БСДК (m^2);

d – диаметр щели (m);

l – длина щели (m);

N – количество щелей,

а используя (3.5) и (3.6) – диапазон возможных значений дебита желчи и коэффициента проницаемости (k) данного участка сосочка соответственно.

Необходимо подчеркнуть, что точное определение (вычисление) всех упомянутых в этом разделе параметров не является самоцелью исследования, мы хотим лишь определить механизм прохождения желчи по терминальному отрезку желчевыводящих путей в ДПК.

В таблице 18 приводятся значения констант, некоторых исходных данных (в единицах СИ), величины которых оставались неизменными на протяжении всех опытов и последующих вычислений [223 ,268]. В связи с разбросом показателей плотности и вязкости физиологического раствора по данным различных

источников, а также низкую концентрацию солевого раствора, при расчётах мы использовали значения плотности и вязкости, соответствующие воде.

Таблица 18

Неизменные математические и физические значения, используемые при расчётах (СИ)

π	$g \text{ (м/с}^2\text{)}$	Давление $P \text{ (Па)}$	Высота водного столба $h \text{ (м)}$	Плотность воды $\rho \text{ (кг/м}^3\text{)}$	Динамическая вязкость воды $\eta \text{ (кг/мс)} \times 10^{-3}$	Кинематическая вязкость воды $\nu \text{ (м}^2\text{/с)} \times 10^{-6}$
3,14	9,81	2451,7	0,04	998,2	1,002	1,004

3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

3.2.1. Описторхозный папиллит у экспериментальных животных.

3.2.1.1. Клинико-лабораторные данные.

Все данные полученные в процессе эксперимента представлены соответственно группам животных в приложении №2. На начало эксперимента различия возрастно-весовых параметров особей контрольной и основной групп отсутствовали (табл. 19).

Таблица 19

Возрастно-весовые показатели животных ($\bar{X}$, σ , Me , s)

Месяц (группа)	Возраст (мес.)				Вес (кг)			
	$\bar{X}$	σ	Me	s	$\bar{X}$	σ	Me	s
Контр. ($n = 5$)	11,1	1,47	11,0	2,18	3,4	0,46	3,5	0,21
1 (I) ($n = 5$)	12,0	1,54	12,0	2,38	3,4	0,40	3,6	0,16
2 (II) ($n = 5$)	11,7	1,64	12,0	2,70	3,5	0,40	3,5	0,16
3 (III) ($n = 5$)	10,2	1,30	10,0	1,70	3,6	0,40	3,7	0,16
6 (IV) ($n = 5$)	12,0	1,58	12,0	2,50	3,4	0,35	3,4	0,12
9 (V) ($n = 5$)	11,2	1,79	11,0	3,20	3,3	0,45	3,3	0,20
12 (VI) ($n = 5$)	11,1	2,07	11,0	4,30	3,5	0,37	3,6	0,14

Отличия в среднем возрасте животных контрольной и основных групп составляли не более 1,8 месяцев, при нормальном распределении совокупности ($W = 0,936 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,058$, ($n = 35$)), однородность дисперсий в малочисленных группах (которых больше двух) определяли, используя классический критерий Бартлетта ($M_{(\chi^2)} = 0,995 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,986$ ($m = 7$, $n = 5$)), с учётом полученных результатов, для оценки достоверности различий между группами был выбран критерий Фишера ($F = 0,749 < F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,615$ ($m = 7$, $n = 5$)); разница в среднем весе животных не превышала 0,2 кг (принципы статистического анализа те же: $W = 0,936 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,057$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 0,415 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,999$ ($m = 7$, $n = 5$); $F = 0,148 < F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,988$ ($m = 7$, $n = 5$)). Результаты статистического анализа указывают на однородность выборок.

По мере развития изменений в ЖВП постепенно появлялись клинические проявления патологии. Средняя температура животных контрольной группы

составляла $38,92 \pm 0,58$ °C ($Me = 38,9$), поведение было спокойным, аппетит обычным, окраска склер белой, моча бесцветной или соломенной окраски.

Изменение температурной кривой представлено на рис. 42:

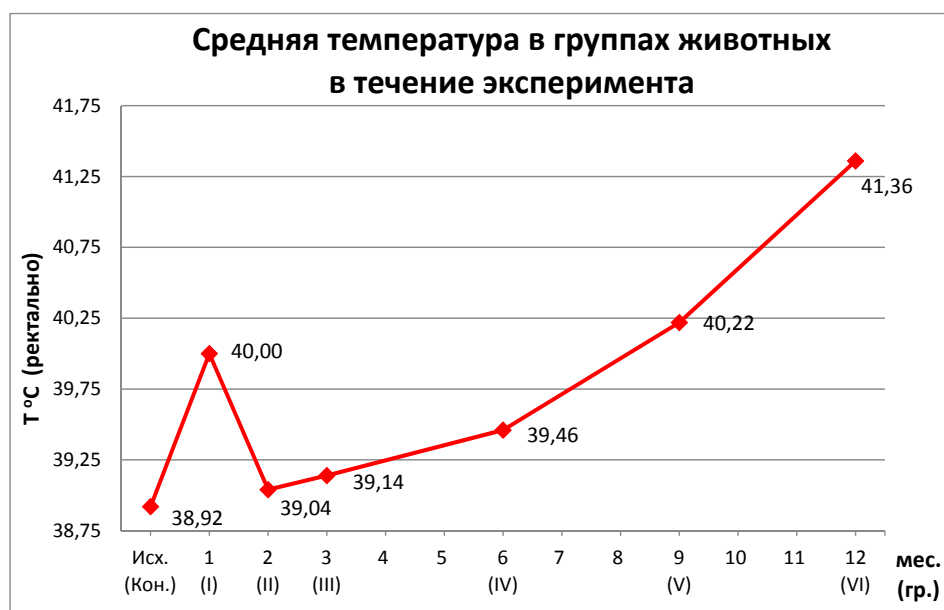


Рисунок 42. Температурная кривая групп животных на фоне описторхозной инвазии

Подъем температуры (до $40,0 \pm 0,51$ °C, $Me = 40,1$) на первом месяце инвазии объясняется развитием в организме острой фазы заболевания, в течение которой, в результате накопления в организме хозяина продуктов жизнедеятельности и распада описторхов, происходит сенсibilизация и последующая аллергическая реакция немедленного типа с токсико-аллергическими проявлениями [24, 33, 193, 211, 267].

По литературным данным после стихания явлений острого аллергоза клинические проявления описторхоза обусловлены воспалительными явлениями в ЖВП, в том числе в результате их вторичного инфицирования [168, 213, 240, 243]. Мы согласны с таким мнением. На представленном графике повторный подъем температурной кривой обусловлен развитием воспалительных явлений в ЖВП и наши дальнейшие исследования это подтверждают. На фоне прогрессирования патологических процессов в желчных протоках прогрессивно изменялась и температурная кривая: $39,04 \pm 0,39$ °C ко 2-му месяцу ($Me = 39,0$), к 3-му – $39,14 \pm 0,46$ °C ($Me = 39,1$), к 6-му – $39,46 \pm 0,56$ °C ($Me = 39,5$), к 9-му – $40,22 \pm 0,54$ °C ($Me = 40,2$) и $41,36 \pm 0,52$ °C к 12-му ($Me = 41,4$).

Поскольку распределение данных в анализируемой совокупности ($n = 35$) относилось к нормальному ($W = 0,956 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P=0,220$), для оценки равенства дисперсий в группах ($m = 7$; $n = 5$) был выбран критерий Бартлетта: $M_{(\chi^2)} = 0,787 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,992$, который свидетельствовал в пользу нулевой гипотезы об отсутствии различий. Для оценки достоверности разности средних в подгруппах ($m = 7$ по $n = 5$) также использовали критерий Фишера: $F = 14,331 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,000$. Полученный результат позволяет выявленные различия считать статистически значимыми, детализация же различий между подгруппами нас не интересовала, поэтому апостериорный анализ мы не производили.

Поведение животных на протяжении первых 3 месяцев практически не отличалось от контрольной группы, лишь у единичных особей в каждой из групп имелись беспокойство или вялость в поведенческих реакциях; несколько снижен был аппетит у животных I группы (к концу 1 месяца исследования). К концу 6 и 9 месяцев (IV и V группы) вялость поведения сочеталась со снижением аппетита, к концу эксперимента (12 месяц) у животных VI группы вялость нарастала, аппетит был резко снижен или отсутствовал, что подтверждалось отрицательной динамикой веса животных (рис. 43).

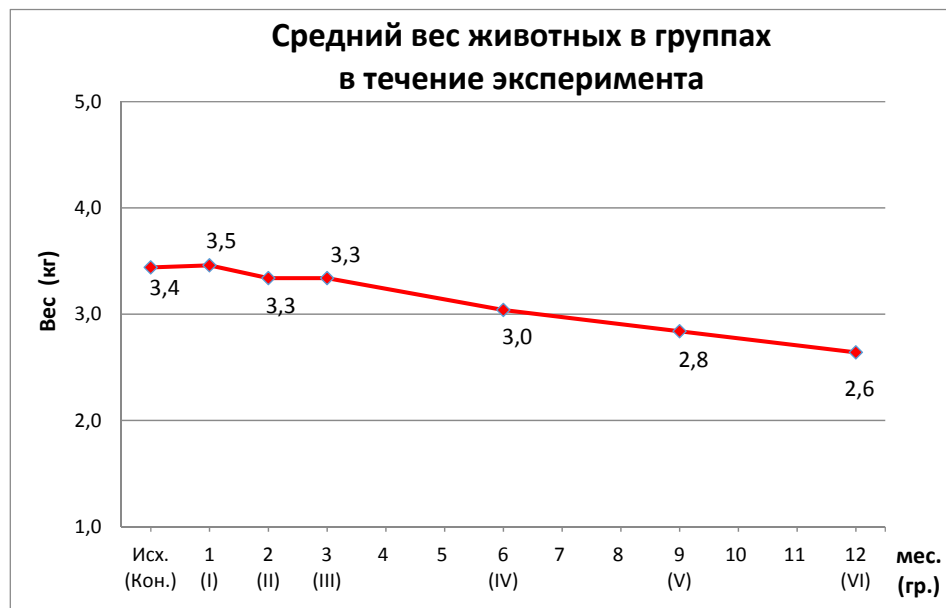


Рисунок 43. Изменение веса животных на фоне описторхозной инвазии

В целом вес животных уменьшился на четверть от исходного и составил

$3,3 \pm 0,39$ кг ($Me = 3,5$) к 3-му месяцу, к 6-му – $3,0 \pm 0,3$ кг ($Me = 3,0$), к 9-му – $2,8 \pm 0,43$ кг ($Me = 2,7$), к 12-му – $2,6 \pm 0,32$ кг ($Me = 2,8$). При нормальном распределении ($W = 0,962 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,333$, $n = 35$) сохранялась истинность нулевой гипотезы о единстве генеральной совокупности ($M_{(\chi^2)} = 4,998 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,544$, ($m = 7$, $n = 5$)). При анализе средних в группах ($F = 4,179 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$ при $P = \mathbf{0,004}$ ($m = 7$, $n = 5$)) подтвердилась значимость их различий; сравнения каждой из групп между собой не производились.

Изменение цвета склер стало отмечаться у кроликов IV группы, и с 6 до 12 месяца интенсивность нарастала от желтизны (IV-V группы) до жёлтой (VI группа) окраски. В те же сроки происходили аналогичные изменения с окраской мочи: соломенного цвета или бесцветная на протяжении первых 3 месяцев эксперимента (I-III группы), темно-жёлтая к 6-му (IV гр.) и 9-му (V гр.) месяцам, коричневая – к 12-му (VI гр.).

Из клинико-биохимических показателей крови нас интересовали лишь те, которые характеризуют наличие воспаления и признаки застоя в ЖВП. Выборочные средние данные лабораторных показателей представлены в таблице 20.

Таблица 20

Лабораторные показатели животных ($\bar{X} \pm \sigma$ (Me))

Месяц (группа) (n)	СОЭ (мм/ч)	Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	Палочкояд. лейк. (%)	Сегментояд. лейк. (%)	Эозиноф. (%)	Билирубин общ. (мкмоль/л)	Билирубин прям. (мкмоль/л)	ЩФ (мг/моль/л)
Исх. (контр) (n = 5)	$2,0 \pm 0,61$ (2,0)	$7,8 \pm 2,00$ (7,8)	$6,6 \pm 0,89$ (6,0)	$35,8 \pm 4,92$ (34,0)	$0,2 \pm 0,45$ (0,0)	$2,94 \pm 1,29$ (2,4)	$0,80 \pm 0,85$ (0,8)	$27,4 \pm 12,26$ (25,0)
1 (I) (n = 5)	$3,3 \pm 0,67$ (3,0)	$8,9 \pm 2,10$ (9,0)	$6,6 \pm 0,55$ (7,0)	$41,8 \pm 3,49$ (40,0)	$0,6 \pm 0,55$ (1,0)	$4,36 \pm 0,68$ (4,6)	$0,80 \pm 0,79$ (1,0)	$49,6 \pm 14,91$ (53,0)
2 (II) (n = 5)	$3,0 \pm 0,50$ (3,0)	$10,2 \pm 2,20$ (10,2)	$7,2 \pm 0,84$ (7,0)	$45,6 \pm 4,62$ (47,0)	$3,8 \pm 2,39$ (4,0)	$4,90 \pm 0,66$ (5,1)	$2,08 \pm 0,27$ (2,2)	$52,6 \pm 17,17$ (56,0)
3 (III) (n = 5)	$4,2 \pm 0,57$ (4,0)	$10,8 \pm 1,66$ (11,1)	$8,4 \pm 0,55$ (8,0)	$51,6 \pm 2,88$ (51,0)	$3,8 \pm 2,17$ (4,0)	$5,48 \pm 0,75$ (5,6)	$2,56 \pm 0,59$ (2,8)	$64,8 \pm 17,71$ (66,0)
6 (IV) (n = 5)	$6,8 \pm 1,04$ (7,0)	$12,7 \pm 1,72$ (13,0)	$10,0 \pm 0,71$ (10,0)	$60,0 \pm 3,39$ (58,0)	$1,2 \pm 0,84$ (1,0)	$8,60 \pm 2,20$ (7,2)	$4,72 \pm 1,73$ (3,8)	$120,4 \pm 29,92$ (122,0)
9 (V) (n = 5)	$8,1 \pm 0,82$ (8,0)	$15,5 \pm 0,79$ (15,8)	$11,4 \pm 1,95$ (12,0)	$67,0 \pm 2,83$ (68,0)	$0,2 \pm 0,45$ (0,0)	$19,22 \pm 4,42$ (18,8)	$10,80 \pm 3,40$ (10,2)	$222,0 \pm 34,35$ (230,0)
12 (VI) (n = 5)	$10,4 \pm 1,43$ (10,5)	$15,8 \pm 1,92$ (16,0)	$13,4 \pm 2,07$ (13,0)	$63,6 \pm 3,85$ (64,0)	$1,0 \pm 0,71$ (1,0)	$26,02 \pm 3,35$ (25,2)	$14,70 \pm 1,21$ (14,4)	$305,6 \pm 43,24$ (295,0)

Изменение значений СОЭ иллюстрирует следующий график (рис. 44).

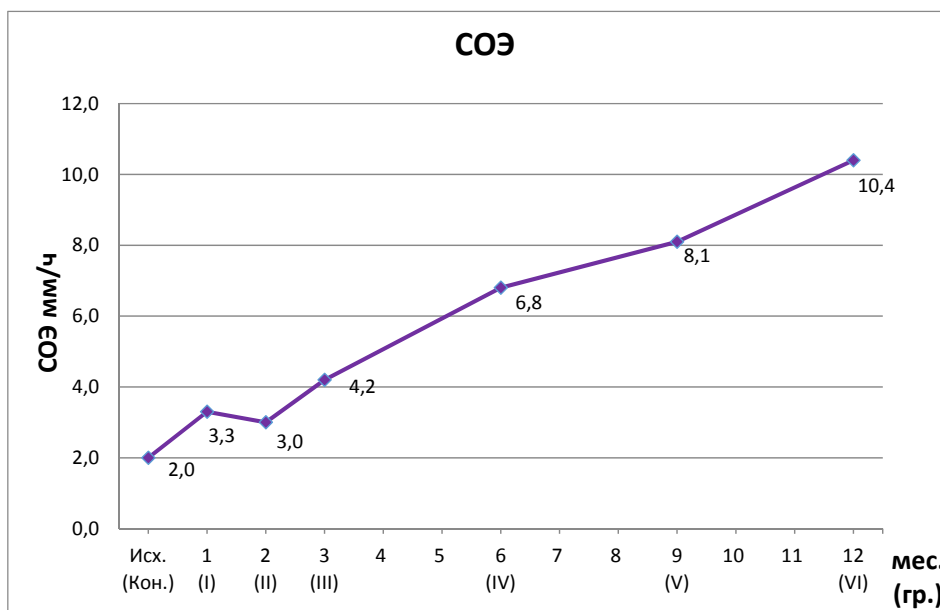


Рисунок 44. Показатели СОЭ животных на фоне описторхозной инвазии

Отмечалось прогрессивное увеличение СОЭ в процессе эксперимента. Поскольку нормальность распределения не подтверждалась ($W = 0,909 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,010$, $n = 35$), принадлежность оцениваемых данных к единой генеральной совокупности проверяли по Кохрену ($Q = 0,274 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$)) [79]; по этой же причине оценку различий средних в группах производили, используя непараметрический критерий Пирсона, который значимость различий не подтвердил ($\chi^2 = 5,037 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,833$ ($m = 7$, $n = 5$)).

Та же динамика прослеживалась и в показателях белой крови (рис. 45)

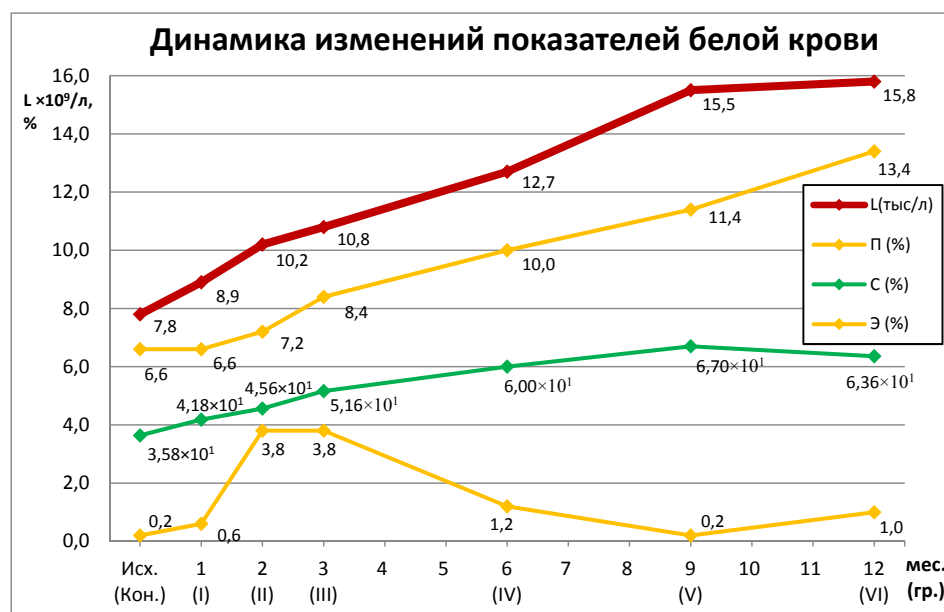


Рисунок 45. Лабораторные показатели крови животных на фоне описторхозной инвазии

На фоне описторхозного поражения ЖВП в течение года лейкоцитоз возрос с $7,8 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$ до $15,8 \pm 1,92 \times 10^9/\text{л}$ ($W = 0,967 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,433$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 3,822 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,701$ ($m = 7$, $n = 5$); $F = 14,711 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,000$ ($m = 7$, $n = 5$), различия во всех группах статистически значимы); количество палочкоядерных лейкоцитов увеличилось с $6,6 \pm 0,89\%$ до $13,4 \pm 2,07\%$ ($W = 0,901 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,006$ ($n = 35$); $Q = 0,284 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$); $\chi^2 = 1,789 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,775$ ($m = 7$, $n = 5$), различия между группами недостоверны); сегментоядерных – с $35,8 \pm 4,92\%$ до $63,6 \pm 3,85\%$ ($W = 0,944 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,098$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 2,078 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,912$ ($m = 7$, $n = 5$); $F = 48,323 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,000$ ($m = 7$, $n = 5$), различия статистически значимы).

Отличалась динамика эозинофилов: максимальное их количество отмечалось на 2-м и 3-м месяцах инвазии ($3,8 \pm 2,39\%$ и $3,8 \pm 2,17\%$ соответственно) и спад к 9-му до $0,2 \pm 0,45\%$, к концу эксперимента их число составляло $1,0 \pm 0,71\%$ ($W = 0,759 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 9,383$ ($n = 35$); $Q = 0,426 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$); $\chi^2 = 6,061 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,195$ ($m = 7$, $n = 5$), различия во всех группах статистически не значимы).

На следующем рисунке (рис. 46) представлен график динамики изменений уровня некоторых биохимических показателей крови, повышение которых наблюдается при механической желтухе.

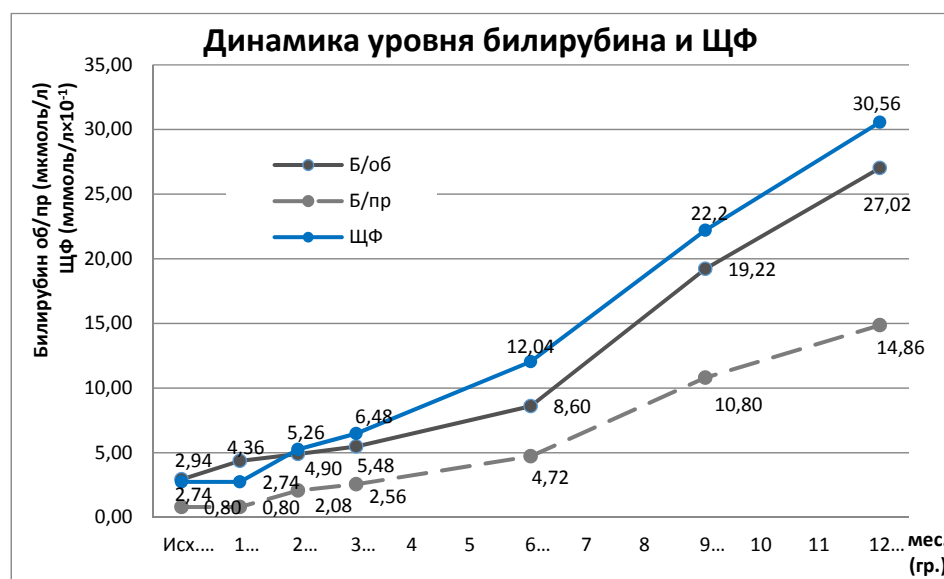


Рисунок 46. Биохимические показатели крови кроликов на фоне описторхозной инвазии

Имело место прогрессивное изменение уровня общего билирубина с $2,94 \pm 1,29$ мкмоль/л вначале эксперимента до $27,02 \pm 4,68$ мкмоль/л к концу ($W = 0,788 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934, P = 0,000 (n = 35); Q = 0,290 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431, P = 0,050 (m = 7, n = 5); \chi^2 = 19,610 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592, P = \mathbf{0,000} (m = 7, n = 5)$), различия во всех группах статистически значимы; соответственно уровень прямого билирубина возрос с $0,8 \pm 0,85$ до $17,0 \pm 1,48$ мкмоль/л ($W = 0,802 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934, P = 0,000 (n = 35); Q = 0,252 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431, P = 0,050 (m = 7, n = 5); \chi^2 = 15,400 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592, P = \mathbf{0,004} (m = 7, n = 5)$), различия во всех группах также статистически значимы. Аналогичные изменения прослеживались в показателях ЩФ, отмечался их рост с $27,4 \pm 12,3$ мкмоль/л до $305 \pm 43,2$ мкмоль/л ($W = 0,846 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934, P = 0,000 (n = 35); Q = 0,276 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431, P = 0,050 (m = 7, n = 5); \chi^2 = 222,462 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592, P = \mathbf{0,000} (m = 7, n = 5)$), различия статистически значимы.

В результате хронического воспаления ЖВП на фоне описторхозной инвазии изменения происходили в самой жёлчи. Макроскопически у животных контрольной группы жёлчь была прозрачной, зелёного цвета, без патологических примесей. Помутнение желчи стало отмечаться с 6-го месяца инвазии с приобретением ею у некоторых особей грязно-зелёного цвета к концу эксперимента. Макровключения в виде единичных хлопьев, мелких частиц тёмного цвета, описторхов выявлялись со 2-3 месяца заболевания, с 6-го у всех особей обнаруживался аморфный осадок, количество которого увеличивалось к 12-му.

Данные микроскопии жёлчи подтверждали наличие воспалительных изменений со стороны желчных протоков. Клеточный состав желчи в процессе эксперимента прогрессивно увеличивался (рис. 47). Исходные данные представлены в приложении №2.

Количество лейкоцитов $1,6 \pm 0,89$ в поле зрения у животных контрольной группы увеличилось к концу эксперимента до $33,6 \pm 25,86$ ($W = 0,638 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934, P = 7,314 (n = 35); Q = 0,439 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431, P = 0,050 (m = 7, n = 5); \chi^2 = 41,256 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592, P = \mathbf{0,000} (m = 7, n = 5)$), различия во всех группах статистически значимы; соответственно увеличилось количество плоского

эпителия в поле зрения с $1,5 \pm 0,71$ до $30,5 \pm 11,65$ ($W = 0,742 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 3,446$ ($n = 35$); $Q = 0,310 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$); $\chi^2 = 34,832 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,000$ ($m = 7$, $n = 5$)), различия статистически значимы; количество эритроцитов в поле зрения возросло с $0,1 \pm 0,22$ до $5,0 \pm 1,66$ ($W = 0,792 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,000$ ($n = 35$); $Q = 0,327 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$); $\chi^2 = 6,215 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,184$ ($m = 7$, $n = 5$)), но статистически различия групп не значимы.

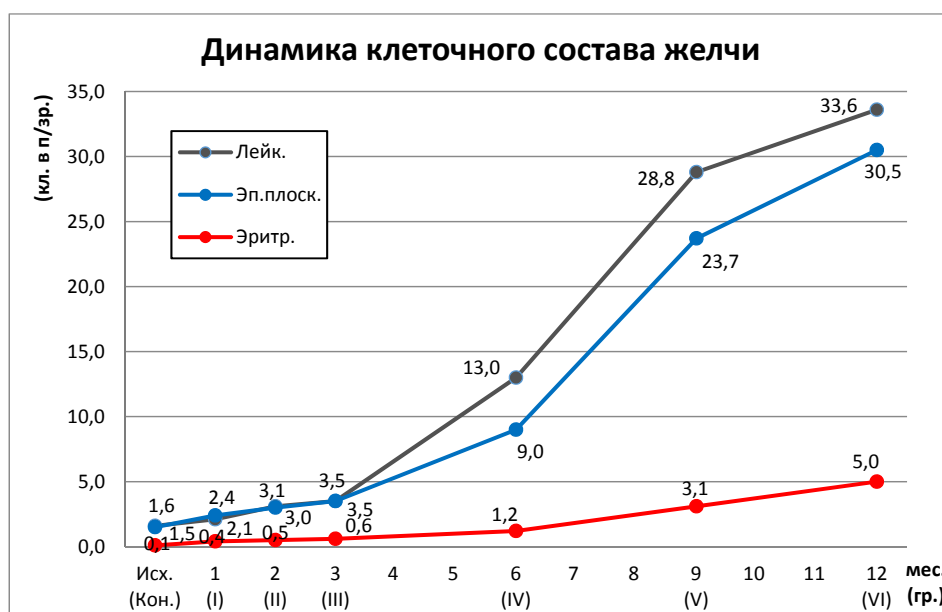


Рисунок 47. Клеточный состав жёлчи кроликов на фоне описторхозной инвазии

У всех кроликов при микроскопии жёлчи обнаруживались описторхи, что являлось подтверждением факта наличия у них описторхоза (и критерием отбора животных для эксперимента).



Рисунок 48. Динамика инфицирования жёлчи кроликов на фоне описторхоза

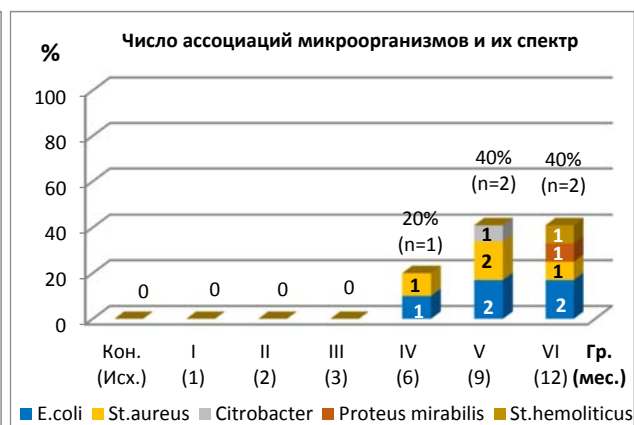


Рисунок 49. Число микробных ассоциаций в жёлчи кроликов при описторхозе

Жёлчь контрольной группы животных при бактериологическом исследовании была стерильной в 100% случаев. На 1-м и 2-м месяце эксперимента (I и II группы) жёлчь оказалась инфицированной у одного животного из каждой группы (по 20%), на 3-м месяце (III группа) – у двух животных (40%), на 6-м (IV группа) – у трёх (60%), на 9-м и 12-м (V и VI группы) – у всех животных (100%) (рис. 48).

В первой половине эксперимента (первые три группы) флора в жёлчи выделялась в виде монокультуры, на 6-м месяце (IV группа) ассоциация микроорганизмов была выявлена в единичном случае (20%), на 9-м и 12-м (V и VI группы) – у 2 животных в каждой группе (по 40%) (рис. 49).

В монокультуре и ассоциациях наиболее часто высевались *E.coli* (с максимальным значением микробного числа – до 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл) и *St.aureus* (10^3 КОЕ/мл), в жёлчи единичных кроликов V и VI групп стали присутствовать *Str.viridans* (10^2 КОЕ/мл), *Str.hemoliticus* (10^2 КОЕ/мл), *Proteus mirabilis* (10^2 КОЕ/мл), *Citrobacter* (10^1 КОЕ/мл), *Klebsiella* (10^1 КОЕ/мл). Изменение микробного спектра жёлчи на протяжении эксперимента представлено на рис. 50.

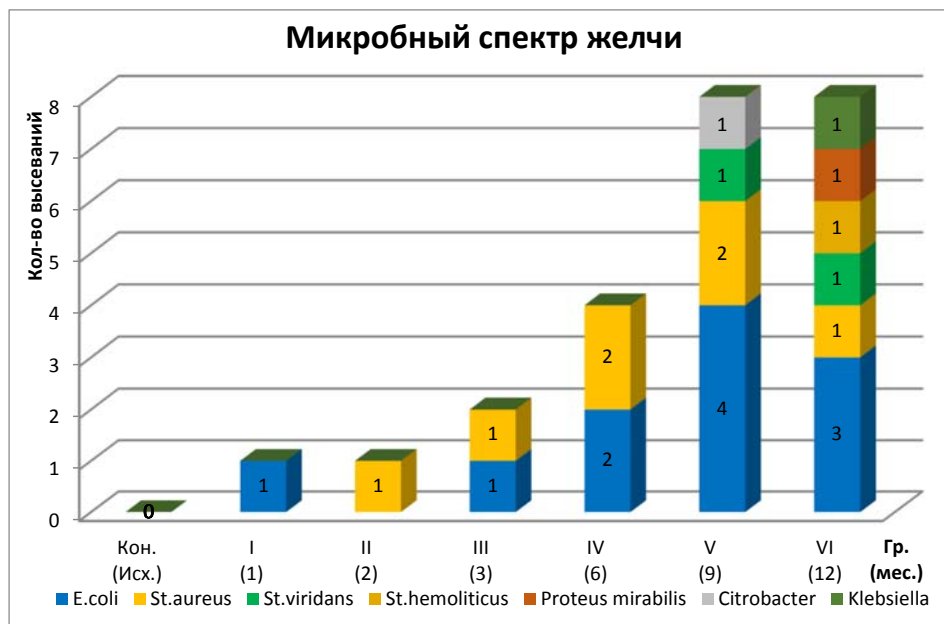


Рисунок 50. Динамика изменений флоры жёлчи кроликов на фоне описторхоза

3.2.1.2. Морфологические аспекты папиллита у животных.

Описторхозное поражение ЖВП сказывалось и на состоянии большого сосочка ДПК. Прогрессирующее воспаление сосочка макроскопически проявлялось постепенно нарастающим отёком и гиперемией слизистой оболочки со стороны просвета ДПК. В первые 2 месяца инвазии эти явления были не выражены, гиперемия отмечалась не у всех животных, к 3-му месяцу изменения выявлялись у всех особей, начиная с 6-го месяца отёк и гиперемия носили выраженный характер в 100% наблюдений. Соответственно изменялась форма дуоденального сосочка. Если вначале эксперимента его форма часто имела валикообразный вид, то вследствие отёка к концу опыта он приобрёл исключительно округлую форму.

Отёком, в первую очередь, объяснялось также увеличение размеров сосочка. В контрольной группе максимальный поперечный его размер и высота были соответственно $2,5 \pm 0,5 \times 3,2 \pm 0,5$ мм, в середине эксперимента (6-й месяц инвазии) – $4,5 \pm 0,4 \times 4,5 \pm 0,4$ мм, в конце опыта (12-й месяц) – $4,6 \pm 0,4 \times 4,6 \pm 0,4$ мм, но наибольшие размеры отмечены на 9-м месяце инвазии – $4,8 \pm 0,5 \times 4,8 \pm 0,5$ мм. Проведённый статистический анализ данных поперечных размеров дуоденального сосочка в группах ($W = 0,931 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,042$ ($n = 35$); $Q = 0,212 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$); $\chi^2 = 0,762 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,943$ ($m = 7$, $n = 5$)) не подтвердил значимость различий. Некоторое уменьшение размеров сосочка к 12-му месяцу инвазии можно объяснить преобладанием явлений фиброза и склероза тканей в процессе описторхозного поражения [121].

Таблица 21

Показатели внутреннего диаметра дуоденального сосочка животных ($\bar{X} \pm \sigma$ (Me))

Месяц (группа)	Исх. (контр.)	1 (I)	2 (II)	3 (III)	6 (IV)	9 (V)	12 (VI)
d (мм)	$2,86 \pm 0,11$ (2,9)	$2,84 \pm 0,13$ (2,9)	$2,80 \pm 0,16$ (2,8)	$2,74 \pm 0,18$ (2,8)	$2,54 \pm 0,15$ (2,5)	$2,32 \pm 0,22$ (2,2)	$2,14 \pm 0,15$ (2,1)
d (м)	$0,00286 \pm 0,00011$	$0,00284 \pm 0,00013$	$0,00280 \pm 0,00016$	$0,00274 \pm 0,00018$	$0,00254 \pm 0,00015$	$0,00232 \pm 0,00022$	$0,00214 \pm 0,00015$

Наряду с увеличением внешних размеров дуоденального сосочка происходило прогрессирующее уменьшение его внутреннего просвета, что можно также объяснить процессами продуктивного воспаления, характерного для описторхозной патологии ЖВП [108, 115]. Этот показатель достаточно значим в контексте данного исследования, его значения приведены в таблице 21.

В группе интактных животных средние показатели внутреннего диаметра сосочка составляли $2,86 \pm 0,11$ мм ($Me = 2,90$), к концу исследования $2,14 \pm 0,15$ мм ($Me = 2,10$); ($W = 0,869 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,842$, $P = 0,099$ ($n = 10$); $F' = 1,769 < F'_{(\alpha=0,05)} = 5,32$, $P = 0,297$ ($n_{кон} = 5$; $n_{осн} = 5$); $F = 72,003 > F_{(\alpha=0,05)} = 5,32$, $P = 0,000$ ($n_{кон} = 5$; $n_{осн} = 5$); $t = 8,485 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,306$, $P = 0,000$ ($n_{кон} = 5$; $n_{осн} = 5$) – различия статистически значимы).

Динамика изменений внутреннего диаметра сосочка ДПК наглядно представлена на следующей диаграмме (рис. 51).

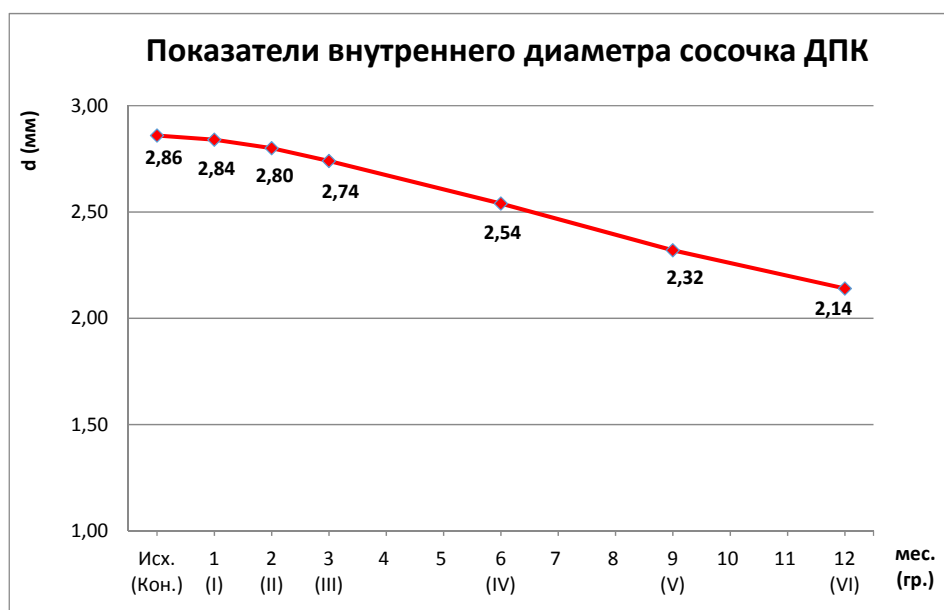


Рисунок 51. Динамика изменений внутреннего диаметра сосочка ДПК на фоне описторхозного папиллита у кроликов

Чтобы определить какие процессы, происходящие в сосочке ДПК на фоне описторхозной инвазии, приводят к вышеописанным изменениям, были проведены морфологические исследования тканей сосочка. У всех 30 (100%) заражённых кроликов были выявлены признаки папиллита (рис. 52).

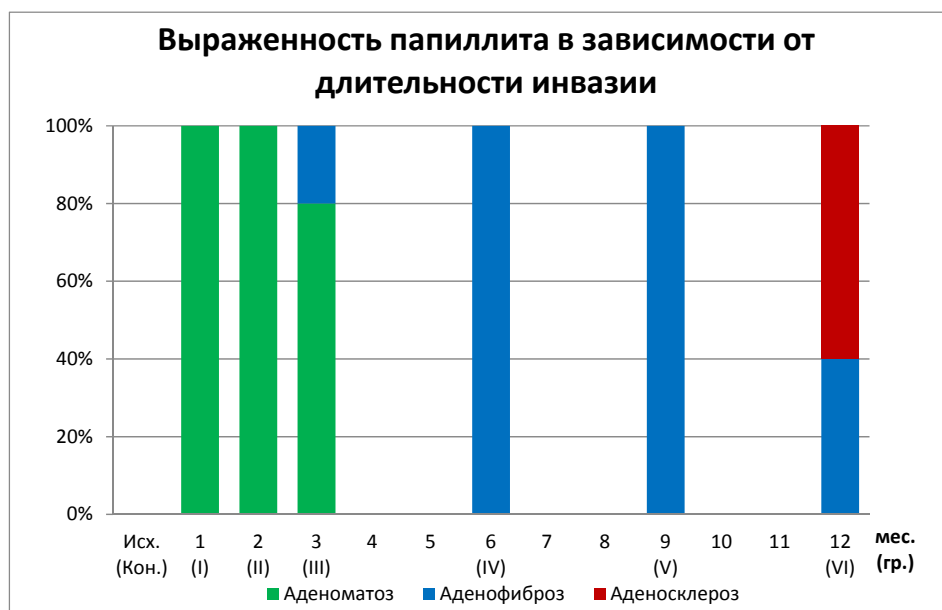


Рисунок 52. Распределение стадий папиллита по месяцам инвазии

В соответствии с морфологическими критериями, представленными в предыдущих разделах, аденоматозный папиллит имелся у 14 (46,7%) животных, в основном в первые 3 месяца инвазии. У одного животного с 3-го месяца, у остальных начиная с 6-го, всего у 13 (43,3%), имелся папиллит в стадии аденофиброза. Склеротическая стадия папиллита выявлена всего у 3 (10%) животных на 12-м месяце инвазии (рис. 53).



Рисунок 53. Стадии описторхозного папиллита в эксперименте

По данным морфометрии в стадии аденоматоза площадь эпителиально-го слоя составляла $61,4 \pm 5,56\%$, мышечного слоя $22,1 \pm 3,34\%$, соединитель-

ной ткани $16,5 \pm 6,35\%$ всей площади стенки ампулы; в стадии аденофибропластического папиллита площадь эпителия составляла $36,7 \pm 4,49\%$, мышечного слоя – $16,1 \pm 3,20\%$, соединительной ткани – $47,2 \pm 5,92\%$; при склеротическом папиллите соответственно $9,3 \pm 2,21\%$, $11,4 \pm 3,69\%$ и $79,3 \pm 1,71\%$. В норме, у животных контрольной группы, площадь эпителия составляла $56,4 \pm 4,61\%$, мышечного слоя $18,7 \pm 3,86\%$, соединительной ткани $24,9 \pm 5,67\%$. Была проведена статистическая обработка, в том числе апостериорное сравнение, полученных данных. Для эпителиального слоя – $W = 0,919 > W_{(\alpha=0,01)} = 0,910$, $P = 0,018$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 2,337 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,505$ ($m = 4$, $n = 5$; 14; 13; 3); $F = 125,588 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,91$, **$P = 0,000$** ($m = 4$, $n = 5$; 14; 13; 3), при попарном (множественном) сравнении групп (с контрольной, n_1), методом Даннета q' (учитывая эффект множественных сравнений), различия в толщине внутреннего (эпителиального) слоя сосочка у интактных животных и у животных с начальной (аденоматозной) стадией папиллита (n_2), при уровне значимости $\alpha = 0,05$, оказались недостоверными ($q' = 1,959 < q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, **$P = 0,092$** ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_2 = 14$)), различия при более выраженных стадиях папиллита (аденофибропластическом (n_3) и склеротическом (n_4)) по сравнению с нормой (n_1) – статистически значимы (соответственно, $q' = 7,674 > q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, **$P = 0,000$** ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_3 = 13$) и $q' = 13,203 > q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, **$P = 0,000$** ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_4 = 3$)). Для мышечного слоя – $W = 0,976 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,301$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 0,243 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,970$ ($m = 4$, $n = 5$; 14; 13; 3); $F = 11,772 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,91$, **$P = 0,000$** ($m = 4$, $n = 5$; 14; 13; 3), при апостериорном сравнении методом Даннета различия в толщине мышечного слоя сосочка интактных животных (n_1) и животных с аденоматозной (n_2) и аденофибропластической (n_3) стадиями папиллита оказались недостоверными (соответственно: $q' = 1,929 < q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, **$P = 0,077$** ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_2 = 14$) и $q' = 1,443 < q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, **$P = 0,163$** ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_3 = 13$)), различия при склеротическом папиллите (n_4) по сравнению с нормой (n_1) – статистически значимы ($q' = 2,940 > q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, **$P = 0,039$** ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_4 = 3$)). Для соеди-

нительной ткани – $W = 0,910 = W_{(\alpha=0,01)} = 0,910$, $P = 0,010$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 3,104 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,376$ ($m = 4$, $n = 5; 14; 13; 3$); $F = 125,283 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,91$, $P = 0,000$ ($m = 4$, $n = 5; 14; 13; 3$), при апостериорном сравнении различия в толщине соединительнотканного слоя сосочка интактных животных (n_1) и животных с аденоматозной (n_2), аденофибропластической (n_3) и склеротической (n_4) стадиями папиллита оказались статистически значимы (соответственно: $q' = 2,727 < q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, $P = 0,019$ ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_2 = 14$), $q' = 7,177 < q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$ ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_3 = 13$) и $q' = 12,611 > q'_{(\alpha=0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$ ($m = 4$, $N = 35$, $n_1 = 5$; $n_4 = 3$)). Данные приведены на диаграмме (рис. 54).

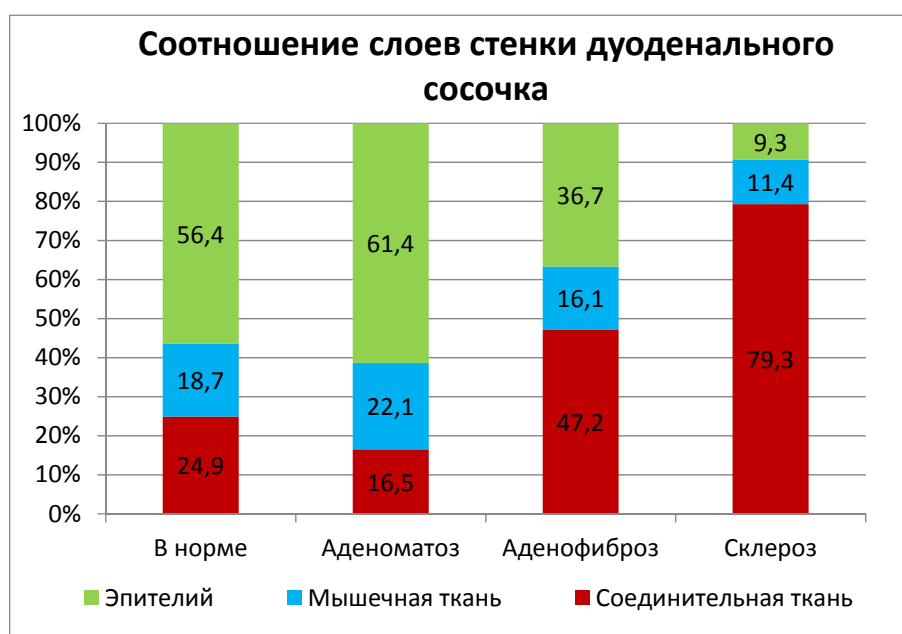


Рисунок 54. Соотношение слоёв стенки дуоденального сосочка в зависимости от стадии папиллита

3.2.1.3. Данные манометрии в условиях in vivo

Каким образом изменения в сосочке, в частности уменьшение его внутреннего диаметра, развивающееся при описторхозном папиллите, влияло на гидродинамические показатели желчных путей? В таблице 22 представлены данные исходного давления, давления открытия сфинктера сосочка и остаточное давление в жёлчных протоках после сброса жидкости у интактных кроликов (контрольная группа) и в динамике на фоне прогрессирующих явлений описторхозного папиллита, приведены данные статистического анализа.

Таблица 22

Данные манометрии жёлчных путей кроликов ($\bar{X} \pm \sigma (Me)$, $q'_{(\alpha=0,05)}$, P)

Месяц (группа)	Исходное давление (мм вод. ст.; кПа)	Давление открытия (мм вод. ст.; кПа)	Остаточное давление (мм вод. ст.; кПа)
Исх. (контр.)	7,4 $\pm$ 2,79 (8,0) 0,07 $\pm$ 0,03 (0,08)	65,6 $\pm$ 14,94 (67,0) 0,64 $\pm$ 0,15 (0,66)	40,5 $\pm$ 7,02 (42,0) 0,40 $\pm$ 0,07 (0,41)
1 (I)	14,0 $\pm$ 4,69 (16,0) 0,14 $\pm$ 0,05 (0,16) $q' = 2,824 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,027$	113,0 $\pm$ 21,33 (125,0) 1,11 $\pm$ 0,21 (1,23) $q' = 4,159 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,004$	64,0 $\pm$ 8,41 (67,7) 0,63 $\pm$ 0,08 (0,66) $q' = 2,919 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,001$
2 (II)	19,6 $\pm$ 3,21 (20,0) 0,19 $\pm$ 0,03 (0,20) $q' = 5,220 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	156,8 $\pm$ 11,78 (155,0) 1,54 $\pm$ 0,12 (1,52) $q' = 8,049 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	101,4 $\pm$ 10,68 (103,0) 0,99 $\pm$ 0,10 (1,01) $q' = 7,590 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$
3 (III)	29,0 $\pm$ 6,32 (30,0) 0,28 $\pm$ 0,06 (0,29) $q' = 8,899 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	182,4 $\pm$ 20,13 (185,0) 1,79 $\pm$ 0,20 (1,81) $q' = 10,299 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	147,1 $\pm$ 10,32 (149,0) 1,44 $\pm$ 0,10 (1,46) $q' = 13,301 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$
6 (IV)	34,8 $\pm$ 2,39 (35,0) 0,34 $\pm$ 0,02 (0,34) $q' = 11,295 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	218,0 $\pm$ 11,22 (216,0) 2,14 $\pm$ 0,11 (2,12) $q' = 13,450 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	188,1 $\pm$ 11,8 (188,3) 1,84 $\pm$ 0,12 (1,85) $q' = 18,403 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$
9 (V)	40,4 $\pm$ 2,70 (40,0) 0,40 $\pm$ 0,03 (0,39) $q' = 13,691 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	243,6 $\pm$ 25,22 (245,0) 2,39 $\pm$ 0,25 (2,40) $q' = 15,701 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	205,5 $\pm$ 20,51 (212,0) 2,01 $\pm$ 0,20 (2,08) $q' = 20,510 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$
12 (VI)	45,4 $\pm$ 2,70 (40,0) 0,45 $\pm$ 0,03 (0,44) $q' = 15,830 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	264,0 $\pm$ 15,95 (262,0) 2,59 $\pm$ 0,16 (2,57) $q' = 17,502 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$	242,9 $\pm$ 15,46 (241,3) 2,38 $\pm$ 0,15 (2,37) $q' = 25,206 > q'_{(0,05)} = 2,72$, $P = 0,000$

Для показателей исходного давления: $W = 0,936 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,057$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 6,809 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,339$ ($m = 7$, $n = 5$); $F = 67,817 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,000$ ($m = 7$, $n = 5$), таким образом, нормальность распределения, принадлежность к единой генеральной совокупности и значимость разницы средних в группах подтвердились. Апостериорные сравнения выполнялись методом Даннета, во всех случаях парных сравнений в качестве контрольных использовались данные интактной (контрольной) группы животных (результаты представлены в таблице 22). Аналогичный анализ был проведён для показателей давления открытия сфинктера сосочка ($W = 0,948 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,130$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 5,219 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,516$ ($m = 7$, $n = 5$); $F = 79,530 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,000$ ($m = 7$, $n = 5$)) и остаточного давления в ЖВП ($W = 0,930 > W_{(\alpha=0,03)} = 0,925$, $P = 0,043$ ($n = 35$); $M_{(\chi^2)} = 5,872 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 12,592$, $P = 0,438$ ($m = 7$, $n = 5$); $F = 177,738 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,45$, $P = 0,000$ ($m = 7$, $n = 5$)), в обоих случаях выборки удовлетворяли условиям возможности

выполнения апостериорных сравнений, которые подтвердили значимость различий во всех случаях (таблица 22).

Для наглядности эти же данные приведены на диаграмме (рис. 55).

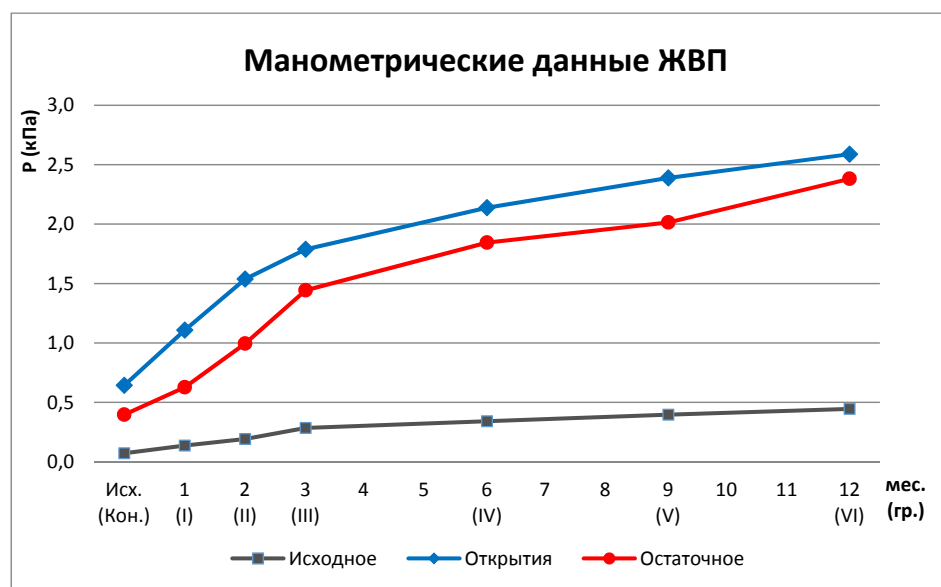


Рисунок 55. Результаты манометрии ЖВП кроликов на фоне описторхозной инвазии

Как видно, имело место прогрессирующее нарастание исходного давления в протоках на фоне инвазии, с $7,4 \pm 2,79$ мм вод. ст. вначале эксперимента, до $45,4 \pm 2,70$ мм вод. ст. к концу опыта ($P = 0,000$), что можно интерпретировать как развитие хронической жёлчной гипертензии, характерной для описторхоза. Постоянный рост давления, необходимого для открытия сфинктера дуоденального сосочка (с $65,6 \pm 14,94$ до $264,0 \pm 15,95$ мм вод. ст., $P = 0,000$), может свидетельствовать и о компенсаторном повышении тонуса сфинктера сосочка, и о развивающемся фиброзе и склерозе последнего, приводящих к его ригидности. Предпосылками такого заключения являются данные морфологических исследований, показавших развитие утолщения и гипертрофии мышечного слоя ампулы сосочка в начальных стадиях папиллита и избыточное развитие фиброзной и грубой соединительной ткани в более поздних сроках инвазии. Описторхозное поражение протоков, в частности сужение просвета сосочка, способствует также нарушению опорожнения жёлчных путей, что находит отражение в повышении остаточного давления в них (с $40,5 \pm 7,02$ до $242,9 \pm 15,46$ мм вод. ст., $P = 0,000$) после физиологического открытия сфинктера.

Между диаметром просвета дуоденального сосочка и манометрическими

данными была выявлена тесная обратная линейная связь, подтверждённая данными корреляционного анализа: для исходного давления коэффициент корреляции Пирсона $r_p = -0,9325$, $t = 5,775 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,571$, $P = 0,00217$, для давления открытия $r_p = -0,898$, $t = 4,563 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,571$, $P = 0,006$, для остаточного давления $r_p = -0,9321$, $t = 5,755 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,571$, $P = 0,00222$.

3.2.1.4. Данные дебитометрии в условиях in vivo

Принципиально важными, с точки зрения данного исследования, явились изменения дебитометрических показателей (таблица 23) в результате поражения описторхозом ЖВП.

Таблица 23

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

Месяц (группа)	Дебит физиологического р-ра (мл/мин; м ³ /с; $\chi^2_{(\alpha=0,05)}$, P)	Дебит взвеси описторхов (мл/мин; м ³ /с; $\chi^2_{(\alpha=0,05)}$, P)
Исх. (контр.)	16,50 ± 2,35 (16,0); 0,28×10⁻⁶ ± 0,04×10⁻⁶ (0,27×10⁻⁶)	14,10 ± 1,56 (14,0); 0,24×10⁻⁶ ± 0,03×10⁻⁶ (0,23×10⁻⁶)
1 (I)	16,0 ± 1,7 (16,5); 0,27×10⁻⁶ ± 0,03×10⁻⁶ (0,28×10⁻⁶); $\chi^2=0,016 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=4,771$	13,9 ± 1,98 (13,0); 0,23×10⁻⁶ ± 0,03×10⁻⁶ (0,22×10⁻⁶); $\chi^2=0,003 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=5,071$
2 (II)	14,9 ± 1,08 (15,5); 0,25×10⁻⁶ ± 0,02×10⁻⁶ (0,26×10⁻⁶); $\chi^2=0,172 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=3,595$	12,5 ± 1,22 (12,0); 0,21×10⁻⁶ ± 0,02×10⁻⁶ (0,20×10⁻⁶); $\chi^2=0,205 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=3,448$
3 (III)	13,4 ± 0,89 (13,5); 0,22×10⁻⁶ ± 0,01×10⁻⁶ (0,23×10⁻⁶); $\chi^2=0,717 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=2,104$	11,1 ± 0,42 (11,0); 0,19×10⁻⁶ ± 0,01×10⁻⁶ (0,18×10⁻⁶); $\chi^2=0,811 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=1,949$
6 (IV)	9,1 ± 1,08 (9,5); 0,15×10⁻⁶ ± 0,02×10⁻⁶ (0,16×10⁻⁶); $\chi^2=6,018 < \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=0,075$	6,0 ± 1,2 (6,0); 0,10×10⁻⁶ ± 0,02×10⁻⁶ (0,10×10⁻⁶); $\chi^2=10,935 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=0,005$
9 (V)	5,7 ± 0,64 (5,6); 0,10×10⁻⁶ ± 0,01×10⁻⁶ (0,09×10⁻⁶); $\chi^2=20,463 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=0,000$	3,8 ± 0,96 (3,9); 0,06×10⁻⁶ ± 0,02×10⁻⁶ (0,07×10⁻⁶); $\chi^2=27,918 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=0,000$
12 (VI)	4,7 ± 0,31 (4,7); 0,08×10⁻⁶ ± 0,01×10⁻⁶ (0,08×10⁻⁶); $\chi^2=29,626 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=0,000$	2,2 ± 0,27 (2,0); 0,04×10⁻⁶ ± 0,005×10⁻⁶ (0,03×10⁻⁶); $\chi^2=64,368 > \chi^2_{(\alpha=0,05/6)} = 6,960$, $P=0,000$

* - сравнения с контрольной группой (в мл/мин) производились с учётом поправки Бонферрони.

Как видно, дебитометрические показатели обратно пропорциональны результатам манометрии. Пропускная способность дуоденального сосочка на фоне описторхозного папиллита прогрессивно ухудшалась. Для физиологического раствора показатели дебита составляли $16,5 \pm 2,35$ мл/мин ($0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$ м³/с) в исходной группе и $4,7 \pm 0,31$ мл/мин ($0,08 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ м³/с)

к 12-му месяцу инвазии ($P = 0,000$), для дебита взвеси описторхов соответственно $14,1 \pm 1,56$ мл/мин ($0,24 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ м³/с) и $2,2 \pm 0,27$ мл/мин ($0,04 \times 10^{-6} \pm 0,005 \times 10^{-6}$ м³/с) ($P = 0,000$). Динамика показателей дебитометрии представлена на диаграмме (рис. 56).

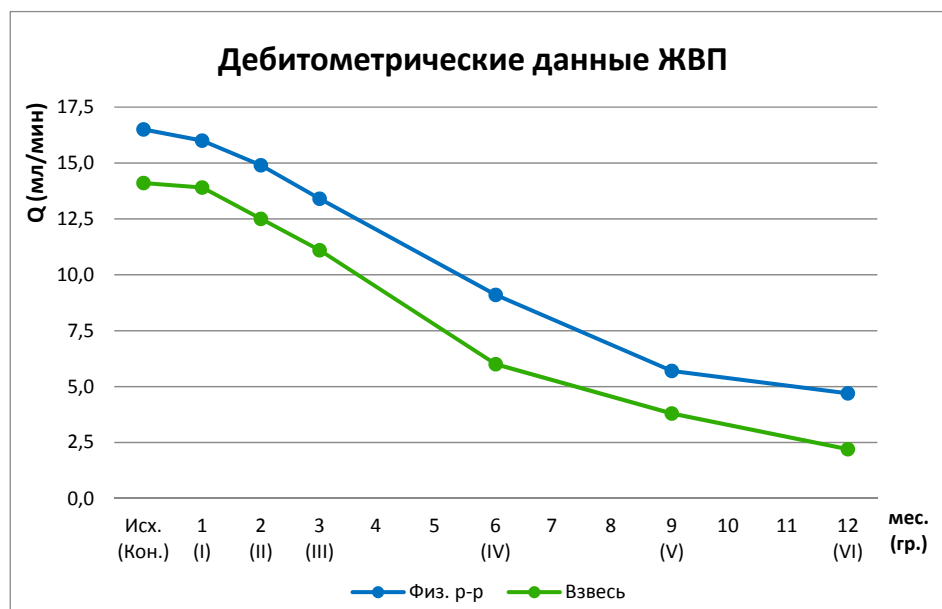


Рисунок 56. Результаты дебитометрии ЖВП кроликов при описторхозной инвазии

Однако, статистический анализ дебитометрических показателей, в отличие от манометрических, выявил ненормальность распределения данных и для физиологического раствора ($W = 0,901 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,005$, $n = 35$), и для взвеси описторхов ($W = 0,889 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,934$, $P = 0,003$, $n = 35$), что косвенно может свидетельствовать об отсутствии линейной зависимости между пропускной способностью дуоденального сосочка и его диаметром. В случаях с физиологическим раствором и взвесью в нем тел описторхов критерии Кохрена, $Q = 0,282 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$) и $Q = 0,289 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,431$, $P = 0,050$ ($m = 7$, $n = 5$) соответственно, свидетельствовали о принадлежности данных к единой генеральной совокупности. Критерий χ^2 для физиологического раствора подтвердил значимость разницы дебитометрических показателей по сравнению с контрольной группой лишь у животных V и VI групп (9 и 12 месяцы инвазии); для взвеси описторхов, также только у животных из 2-й половины опыта, в группах IV, V и VI (6, 9 и 12 месяцы) (таблица 23). То есть, прогрессирующее (статистически значимое, но измеренное традиционным спо-

собою) сужение просвета дуоденального сосочка животных на фоне развития описторхоза и соответствующее этому повышение давления в протоках на протяжении определённого времени (6 месяцев) не привели к существенному изменению дебита ни чистого физиологического раствора, ни взвеси в нем механических включений.

При сравнении обоих графиков (рис. 56) визуально заметные различия в значениях дебита чистого физиологического раствора и содержащего тела описторхов, статистически также явились не значимыми: при максимальном различии в $3,1 \pm 0,9$ мл/мин ($0,05 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ м³/с) в IV группе, $\chi^2 = 1,602 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, ***P* = 0,206**. И величина разницы между ними на протяжении всего эксперимента оставалась практически неизменной, колеблясь от 1,9 мл/мин ($0,03 \times 10^{-6}$ м³/с) до 3,1 мл/мин ($0,05 \times 10^{-6}$ м³/с). То есть, темп изменений дебита, как чистого физиологического раствора, так и взвеси плотных частиц в нём оставался одинаковым.

Учитывая нелинейность возможной связи и ненормальность распределения дебитометрических данных, для корреляционного анализа зависимости дебита дуоденального сосочка от состояния его просвета использовали коэффициент Спирмена (r_s). В наблюдающейся тенденции коэффициент Спирмена позволил выявить максимально высокую корреляционную зависимость между этими величинами – $r_s = 1,0$ ($r_s = 1,000 > r_{s(\alpha=0,05)} = 0,786$, $P < 0,005$, ($n = 7$)) для обеих сред. Впрочем, такая же тесная связь, только с отрицательным знаком ($r_s = -1,0$, $P < 0,005$), определялась во всех случаях возможных сопоставлений показателей давления в протоках с дебитом физиологического раствора и взвеси описторхов.

3.2.1.5. Дебитоманометрические данные в зависимости от стадии папиллита у животных.

Относительно выявленным стадиям папиллита были определены средние значения показателей внутреннего диаметра дуоденальных сосочков экспериментальных животных и соответствующие им данные дебитоманометрических исследований (табл. 24).

Таблица 24

Показатели $\varnothing$ и дебитоманометрии дуоденального сосочка при стадиях папиллита ($\bar{X} \pm \sigma$, P при $\alpha_{(0,05)}$ *)

Критерий	Контр. гр. (n=5)	I стадия (n=14)	II стадия (n=13)	III стадия (n=3)
Внутренний диаметр сосочка (мм; q' ; q)	2,86 $\pm$ 0,11	2,81 $\pm$ 0,14 $q' = 1,306 < q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,510$ $q = 2,954 > q_{(0,05)} = 2,885$, $P = 0,023$	2,42 $\pm$ 0,19 $q' = 6,463 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$ $q = 9,323 > q_{(0,05)} = 3,482$, $P = 0,000$	2,03 $\pm$ 0,06 $q' = 8,383 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$ $q = 11,987 > q_{(0,05)} = 3,84$, $P = 0,000$
Исходное давление (мм вод. ст.; q')	7,4 $\pm$ 2,8	19,8 $\pm$ 6,9 $q' = 4,507 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,001$	38,4 $\pm$ 4,1 $q' = 11,155 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$	46,7 $\pm$ 2,5 $q' = 10,190 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$
Давление открытия (мм вод. ст.; q')	65,4 $\pm$ 14,9	148,3 $\pm$ 34,0 $q' = 5,633 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$	231,0 $\pm$ 25,9 $q' = 11,154 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$	270,0 $\pm$ 18,0 $q' = 9,933 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$
Остаточное давление (мм вод. ст.; q')	40,5 $\pm$ 7,0	100,4 $\pm$ 34,5 $q' = 4,106 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,001$	200,1 $\pm$ 25,6 $q' = 10,832 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$	246,1 $\pm$ 19,6 $q' = 10,055 > q'_{(0,05)} = 2,47$, $P = 0,000$
Дебит физиологич. р-ра (мл/мин; χ^2)	16,5 $\pm$ 2,3	14,9 $\pm$ 1,5 $\chi^2 = 0,081 < \chi^2_{(0,017)} = 5,731$ $P = 2,213$	7,4 $\pm$ 2,5 $\chi^2 = 9,995 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$ $P = 0,004$	4,6 $\pm$ 0,3 $\chi^2 = 28,252 > \chi^2_{(0,017)} = 5,731$ $P = 0,000$

* - исходно, уровень значимости (α) составлял 0,05, при множественных сравнениях с контрольной группой производилась его соответствующая коррекция с учётом поправки Бонферрони.

Оценка имеющихся данных производилась с использованием методов анализа для множественных сравнений с контрольной группой – методы Даннета (q') и χ^2 с поправкой Бонферрони. Как видно из таблицы, показатели просвета дуоденального сосочка прогрессивно уменьшались в зависимости от стадии папиллита. Но отличия этого показателя при I стадии по сравнению с контрольной группой незначительны, что подтверждает метод Даннета ($P = 0,510$) и лишь при использовании менее «строгого» метода Ньюмена–Кейлса (q), применяющийся для попарных сравнений нескольких групп [173], эту разницу удаётся подтвердить ($P = 0,023$). В данном случае невыраженность отличий абсолютных значений сравниваемых показателей не является принципиально важной, так как даже это минимальное сужение просвета сосочка при I стадии папиллита привело к статистически значимому повышению всех манометрических показателей: давлений исходного в протоках ($P = 0,001$), открытия сосочка ($P = 0,000$) и остаточного ($P = 0,001$). При более выраженном сужении внутреннего диаметра сосочка во II и III стадиях папиллита, все аналогичные показатели манометрии имели статистически достоверное различие по сравнению с

контрольными значениями ($P = 0,000$ во всех случаях сравнения).

Показательными являются данные дебитометрии, они не повторяют тенденцию манометрических измерений: у животных с I стадией папиллита дебит физиологического раствора, практически не отличался от дебита кроликов контрольной группы ($14,9 \pm 1,5$ vs $16,5 \pm 2,3$ мл, $P = 2,213$), со II и III стадиями – отличия были статистически значимыми ($P = 0,004$ и $P = 0,000$ соответственно). Такое «несоответствие» показателей у животных с I стадией папиллита, при которой сужение просвета сосочка вызывает повышение исходного давления в жёлчных протоках в 2,7 раза (давления открытия сосочка в 2,3, а остаточного давления в 2,5 раз) и не приводит к статистически значимому снижению дебита протекающей жидкости, говорит о существовании физиологических возможностей компенсации морфологических изменений, происходящих в сосочке при начальной (аденоматозной) стадии папиллита, которую, следовательно, можно считать компенсаторной.

В конце этого раздела, обобщив полученные данные, можно сказать, что достигнутое в эксперименте сужение внутреннего диаметра дуоденального сосочка до $2,14 \pm 0,15$ мм (измеренное традиционным способом), не позволило в полной мере изучить зависимость между величиной просвета сосочка и его пропускной способностью. При данном диаметре размер включений является несоизмеримо малым по отношению к величине просвета сосочка, поэтому разница в дебитах двух сред (физиологического раствора с включениями и без) практически отсутствует.

К сожалению, поправка Бонферрони, используемая для устранения эффекта множественных сравнений, является слишком «строгим» критерием, не позволяющим считать даже большие различия статистически значимыми [325]. Тем не менее, оперируя с абсолютными значениями дебитов физиологического раствора и взвеси, было отмечено почти 2-х кратное отличие их значений к концу эксперимента: дебит физиологического раствора уменьшился в 3,5 раз, дебит взвеси – в 6,4, при этом количество взвеси, протекающей через сосок к концу опыта, равнялось $2,2 \pm 0,27$ мл/мин. Становится понятным, что прогрес-

сирующее сужение просвета сосочка приведёт к прекращению тока взвеси раньше, чем физиологического раствора.

Поскольку инвазированием животных и, как следствие, развитием у них описторхозного папиллита, то есть сужением просвета дуоденального сосочка в естественных условиях, мы не смогли добиться необходимой степени стеноза, для подтверждения выдвинутой нами гипотезы, дальнейшие исследования были продолжены с использованием искусственной модели сосочка.

3.2.2. Математическая модель работы БСДК.

3.2.2.1. Дебитометрические данные искусственной модели БСДК.

Дизайн данного опыта (по изучению влияния величины просвета канала на его способность пропускать жидкость, в том числе содержащую плотные включения) был описан ранее. Полученные данные приведены в приложении №3, в таблице 25 представлены их среднестатистические значения и результаты апостериорных сравнений.

Таблица 25

Данные дебитометрии in vitro (физиологический раствор vs взвесь)
($\bar{X} \pm \sigma$ (Me); q' , t , χ^2 , P)

Диаметр отверстия (мм; м; q' , t , P)	Дебит		Статистика различий (χ^2 , P)
	физиологич. раствор (мл/мин; м ³ /с; χ^2 , P)	взвесь описторхов (мл/мин; м ³ /с; χ^2 , P)	
3,03 ± 0,06 (3,00); 0,0030 ± 0,00006 (0,0030)	293,8 ± 13,6 (295,0); 4,9×10⁻⁶ ± 0,2×10⁻⁶ (4,9×10⁻⁶)	273,0 ± 7,3 (272,5); 4,6×10⁻⁶ ± 0,1×10⁻⁶ (4,5×10⁻⁶)	$\chi^2=1,585 < \chi^2_{(0,05)}=3,841$ $P=0,208$
2,47 ± 0,06 (2,50); 0,0025 ± 0,00006 (0,0025) $q'=10,411 > q'_{(0,05)}=2,90, P=0,000$ $t^{**}=12,021 > t_{(0,05)}=3,75, P=0,000$	199,8 ± 6,7 (200,5); 3,3×10⁻⁶ ± 0,1×10⁻⁶ (3,3×10⁻⁶); $\chi^2=44,224 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=44,224 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	159,8 ± 7,0 (160,0); 2,7×10⁻⁶ ± 0,1×10⁻⁶ (2,7×10⁻⁶); $\chi^2=80,189 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=80,189 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	$\chi^2=10,013 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$ $P=0,002$
2,03 ± 0,06 (2,00); 0,0020 ± 0,00006 (0,0020) $q'=18,372 > q'_{(0,05)}=2,90, P=0,000$ $t=9,192 > t_{(0,05)}=3,75, P=0,000$	125,7 ± 4,0 (125,5); 2,1×10⁻⁶ ± 0,1×10⁻⁶ (2,1×10⁻⁶); $\chi^2=224,802 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=43,682 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	84,5 ± 3,8 (84,0); 1,4×10⁻⁶ ± 0,1×10⁻⁶ (1,4×10⁻⁶); $\chi^2=420,500 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=67,102 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	$\chi^2=20,088 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$ $P=0,000$
1,50 ± 0,10 (1,50); 0,0015 ± 0,00010 (0,0015) $q'=28,170 > q'_{(0,05)}=2,90, P=0,000$ $t=8,000 > t_{(0,05)}=3,75, P=0,002$	70,5 ± 3,2 (70,3); 1,2×10⁻⁶ ± 0,1×10⁻⁶ (1,2×10⁻⁶); $\chi^2=707,275 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=43,220 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	39,5 ± 2,6 (39,3); 0,7×10⁻⁶ ± 0,04×10⁻⁶ (0,7×10⁻⁶); $\chi^2=1380,310 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=51,266 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	$\chi^2=24,329 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$ $P=0,000$
1,03 ± 0,06 (1,00); 0,0010 ± 0,00006 (0,0010) $q'=36,743 > q'_{(0,05)}=2,90, P=0,000$ $t=7,000 > t_{(0,05)}=3,75, P=0,004$	29,3 ± 2,1 (29,5); 0,5×10⁻⁶ ± 0,03×10⁻⁶ (0,5×10⁻⁶); $\chi^2=2387,722 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=57,933 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	11,6 ± 1,2 (11,6); 0,2×10⁻⁶ ± 0,02×10⁻⁶ (0,2×10⁻⁶); $\chi^2=5890,514 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=67,104 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	$\chi^2=27,008 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$ $P=0,000$

Продолжение таблицы 25

0,53 ± 0,06 (0,50); 0,0005 ± 0,00006 (0,0005) $q'=45,929 > q'_{(0,05)}=2,90, P=0,000$ $t=10,607 > t_{(0,05)}=3,75, P=0,000$	7,4 ± 1,4 (7,5); 0,1×10⁻⁶ ± 0,02×10⁻⁶ (0,1×10⁻⁶); $\chi^2=11084,454 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=64,812 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	1,1 ± 0,7 (1,3); 0,02×10⁻⁶ ± 0,01×10⁻⁶ (0,02×10⁻⁶); $\chi^2=67208,736 > \chi^2_{(0,01)}=6,635, P=0,000$ $\chi^2=100,227 > \chi^2_{(0,05)}=3,841, P=0,000$	$\chi^2=36,082 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$ $P=0,000$
--	--	---	--

* - первая строка апостериорных сравнений в ячейках характеризует результат сравнения с контрольным значением (мл/мин);

** - вторая строка апостериорных сравнений в ячейках характеризует результаты сравнения с данными вышележащей ячейки (мл/мин).

С уменьшением диаметра пропускного канала прогрессивно снижался дебит физиологического раствора и взвеси описторхов в нём. Тест Шапиро-Уилка для показателей диаметров отверстия ($W = 0,984 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,788, P = 0,028 (n = 6)$), дебита физиологического раствора ($W = 0,936 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,788, P = 0,430 (n = 6)$), взвеси ($W = 0,885 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,788, P = 0,268 (n = 6)$) и совокупности, объединяющей показатели двух последних групп ($W = 0,886 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,859, P = 0,109 (n = 12)$), свидетельствовал о нормальности распределения данных. В соответствии с тестом Бартлетта для размеров отверстия ($M_{(\chi^2)} = 1,124 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 11,070, P = 0,952 (m = 6, n = 30)$), расхода физиологического раствора ($M_{(\chi^2)} = 184,057 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 11,070, P = 0,000 (m = 6, n = 30)$), дебита взвеси ($M_{(\chi^2)} = 175,941 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 11,070, P = 0,000 (m = 6, n = 30)$) и их совместного набора значений ($M_{(\chi^2)} = 382,884 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 19,675, P = 0,000 (m = 12, n = 60)$), различия средних значений соответственно проверяли с помощью критериев Фишера (F) и χ^2 : для диаметров отверстия – $F = 579,926 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,11, P = 0,000 (m = 6, n = 3)$, расхода физиологического раствора – $\chi^2 = 262,640 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 11,070, P = 0,000 (m = 6, n = 30)$, дебита взвеси – $\chi^2 = 282,983 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 11,070, P = 0,000 (m = 6, n = 30)$ и совокупности всех показателей дебита в целом – $\chi^2 = 554,198 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 19,675, P = 0,000 (m = 12, n = 60)$. Достоверность различий при множественных сравнениях с контрольной группой (в качестве контроля использовались данные соответствующие 3-х миллиметровому диаметру трубки) подтверждались для размеров отверстия методом Даннета (q'), для величин дебита методом хи-квадрат, различия между ближайшими группами - с использованием критерия Стьюдента (t) (для показателей диаметра) и критерия χ^2 (для разницы дебитов), в случаях множественных сравнений – с поправкой Бонферрони, результаты приведены в таблице 25. Таким образом, в от-

личие от результатов, полученных в условиях *in vivo*, разница попарных сравнений результатов в столбцах указанной таблицы для размеров трубки, дебитов физиологического раствора и взвеси описторхов была статистически значимой, также как и разница между дебитами физиологического раствора и взвеси описторхов при одинаковых диаметрах (в строках).

Как и в случае дебитометрии *in vivo* выявлялась очень высокая значимая корреляционная связь между величиной диаметра трубки и количеством протекающей среды по ней: $r_s = 1,0$, $P < 0,01$ (для обеих сред).

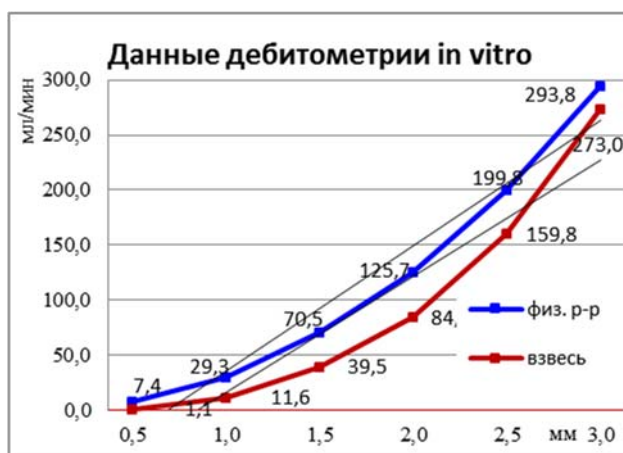


Рисунок 57. Дебит жидких сред по трубкам различного диаметра.



Рисунок 58. Интенсивность изменения расхода жидких сред.

Отмечались более низкие цифры дебита взвеси по сравнению с физиологическим раствором при всех значениях диаметра – более низкая кривая, и менее выраженное снижение расхода взвеси по мере уменьшения размера просвета – более выраженный изгиб кривой на рисунке 57. Это подтверждается данными, представленными на рисунке 58: более высокий темп снижения дебита взвеси и некоторое замедление его при уменьшении диаметра просвета трубки.

Менее выраженное снижение дебита при уменьшении диаметра наблюдалось и у физиологического раствора, что говорит о единой тенденции в динамике показателей обеих сред. Подтверждением этому является близкое расположение обеих кривых на представленных графиках, а почти параллельные линии трендов (рис. 57) могут свидетельствовать о слабом влиянии изменения размеров диаметра трубки (до определённой степени) на её пропускную способность для взвеси инородных тел. Ситуация резко менялась, когда диаметр

пропускного сечения трубки достигал $0,5 (0,53 \pm 0,06)$ мм, при этом, почти сразу же, наблюдался полный блок трубки при прохождении по ней взвеси инородных включений (описторхов) уже в количестве $1,1 \pm 0,7$ мл (что послужило причиной прекращения дальнейшего уменьшения диаметра трубки и опыта в целом). Мы объясняем это тем, что приблизительная площадь одного инородного тела (описторха) составляет $0,2 \text{ мм}^2$ и площадь поперечного сечения трубки с диаметром в $0,5 \text{ мм}$ также равняется $0,2 \text{ мм}^2$, вследствие сопоставимости этих размеров инородное тело приводит к закупорке канала.

То есть, наличие в жидкости механических включений не влияет на дебит до тех пор, пока размер частиц будет меньше размера пропускного сечения канала. В противном случае канал закупоривается и ток жидкости прекращается. Что мы и наблюдали во всех случаях при диаметре канала в $0,5 \text{ мм}$, так как, площадь сечения канала в этом случае равнялась площади частицы, используемой в опыте, при этом результаты опыта можно расценивать как доказательство нашего предположения.

Таким образом, разница в абсолютных значениях дебитов (данные построчных сравнений в таблице 25), подтверждённая статистически, говорит об отсутствии принципиальных отличий в общих закономерностях, влияющих на ток чистого физиологического раствора и взвеси инородных включений в нем до тех пор, пока размер включений не приближается к размеру пропускного сечения трубки.

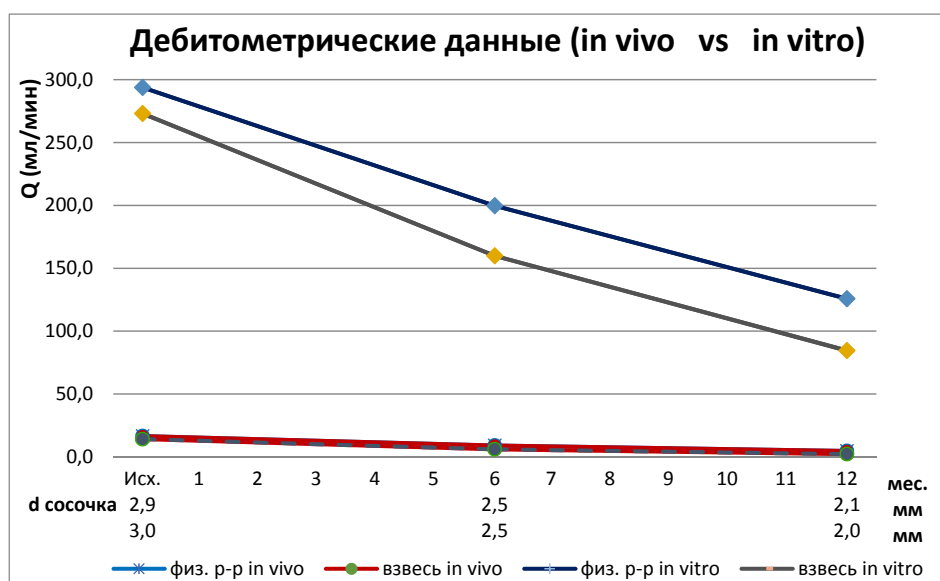


Рисунок 59. Результаты дебитометрии ЖВП кроликов и трубок соответствующего d

Разница значений дебитов *in vivo* и *in vitro*, представленных на рисунке 59, является статистически значимой (для физиологического раствора: $W = 0,860 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,788$, $P = 0,178$ ($n = 6$); $M = 8,200 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,004$ ($m = 2$, $n = 3$); $\chi^2 = 109,702 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ ($m = 2$, $n = 3$); для взвеси: $W = 0,848 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,788$, $P = 0,145$ ($n = 6$); $M = 7,226 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,007$ ($m = 2$, $n = 3$); $\chi^2 = 94,886 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ ($m = 2$, $n = 3$)).

Становится понятным, почему имеет место несоответствие дебита жидкостей по каналам якобы одного диаметра *in vivo* и *in vitro* (рис. 59) и почему наступает блок большого сосочка ДПК при наличии в жёлчи мелких включений (до 1-2 мм в d), тогда как его диаметр, измеренный традиционным способом (путём введения в его просвет зонда), должен составлять не менее 3 мм. Логическое объяснение этому даёт предположение, что просвет сосочка представляет собой не круглое отверстие, а щелевидное пространство, образованное складками слизистой. При введении в его просвет измеряющего зонда, последний просто смещает (раздвигает) складки слизистой оболочки, формируя канал круглого сечения того или иного диаметра (чаще 3 мм).

Чтобы подтвердить это, как уже говорилось, необходимо объём расхода жидкости, полученное опытным путём, сравнить с расчётным, вычисленным по формулам, описывающим ток жидкости для труб круглого сечения и для пористых сред, аналогом которых могут служить щелевидные пространства слизистой оболочки терминального отдела ЖВП. При совпадении данных в последнем случае будет математическим способом подтверждено наличие складок слизистой в просвете БСДК и фильтрационный механизм протекания жёлчи по нему.

3.2.2.2. Результаты математических расчётов.

Для решения вышеназванной задачи использовались результаты расчётов по формулам Бернулли, Пуазейля и Дарси, а также опытные данные расхода жидкости.

В таблице 26 представлены опытные данные дебита физиологического раствора по трубкам разного диаметра ($Q_{in vitro}$) и данные, рассчитанные по формуле Бернулли (Q_I).

Таблица 26

Опытные данные in vitro и рассчитанные по формуле Бернулли ($\bar{X} \pm \sigma$)

Диаметр отверстия, D (мм; м)	Опыт (in vitro), Q (мл/мин; м ³ /с)	Формула Бернулли, Q_1 (мл/мин; м ³ /с)	Статистика различий* (t , $t_{(\alpha=0,05)}$, P)
$0,5 \pm 0,06$; $0,0005 \pm 0,00006$	$7,4 \pm 1,4$; $0,1 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$	$10,1$; $0,2 \times 10^{-6}$	$t = -10,515 < t_{(0,05)} = 2,045$, $P=7,105$
$1,0 \pm 0,06$; $0,0010 \pm 0,00006$	$29,3 \pm 2,1$; $0,5 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$	$37,9$; $0,6 \times 10^{-6}$	$t = -22,898 < t_{(0,05)} = 2,045$, $P=1,110$
$1,5 \pm 0,10$; $0,0015 \pm 0,00010$	$70,5 \pm 3,2$; $1,2 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$	$80,0$; $1,3 \times 10^{-6}$	$t = -16,405 < t_{(0,05)} = 2,045$, $P=4,441$
$2,0 \pm 0,06$; $0,0020 \pm 0,00006$	$125,7 \pm 4,0$; $2,1 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$	$146,9$; $2,4 \times 10^{-6}$	$t = -28,673 < t_{(0,05)} = 2,045$, $P=8,882$
$2,5 \pm 0,06$; $0,0025 \pm 0,00006$	$199,8 \pm 6,7$; $3,3 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$	$216,2$; $3,6 \times 10^{-6}$	$t = -13,426 < t_{(0,05)} = 2,045$, $P=2,998$
$3,0 \pm 0,06$; $0,0030 \pm 0,00006$	$293,8 \pm 13,6$; $4,9 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$	$327,0$; $5,4 \times 10^{-6}$	$t = -13,409 < t_{(0,05)} = 2,045$, $P=2,985$

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

Результаты дисперсионного анализа для совокупности данных, полученных опытным и расчётным путём, составили: $W = 0,912 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,859$, $P = 0,223$ ($n = 12$); $F' = 1,195 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,96$, $P = 0,425$ ($m = 2$; $n = 6$); $F = 0,053 < F_{(\alpha=0,05)} = 4,96$, $P = 0,822$ ($m = 2$, $n = 6$). Данные удовлетворяли условиям возможности проведения апостериорных сравнений, которые указали на однородность выборок и отсутствие статистически значимых различий ($P \gg 0,05$) в опытных и расчётных данных.

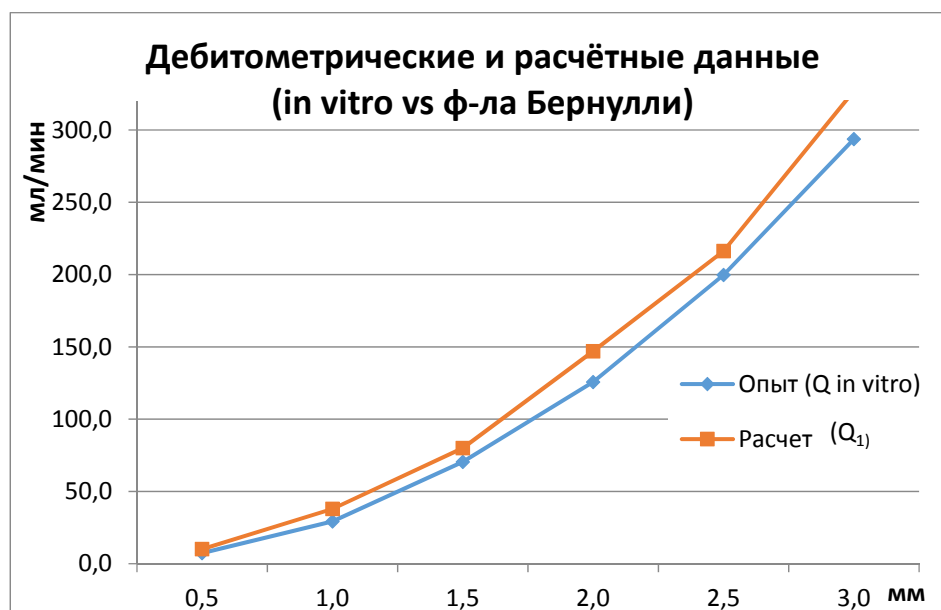


Рисунок 60. График дебитометрии трубок и расчётных значений по формуле Бернулли

Это наглядно представлено на рисунке 60, где обе кривые располагаются

рядом. Учитывая результаты статистического анализа, можно сказать, что $Q_{in\ vitro}$ равняется Q_I с погрешностью, допустимой для доказательства этого факта.

Данные дебита физиологического раствора по дуоденальному сосочку ($Q_{in\ vivo}$) и данные, рассчитанные по формуле Бернулли (Q_I) представлены в таблице 27.

Таблица 27

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

Диаметр сосочка, D (мм; м)	Опыт (<i>in vivo</i>), Q (мл/мин; $м^3/с$)	Формула Бернулли, Q_I (мл/мин; $м^3/с$)	Статистика различий* (χ^2 , $\chi^2_{(\alpha=0,05)}$, P)
$2,14 \pm 0,15$; $0,0021 \pm 0,00015$	$4,7 \pm 0,3$; $0,08 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$162,7$; $0,27 \times 10^{-6}$	$\chi^2=153,436 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,32 \pm 0,22$; $0,0023 \pm 0,00022$	$5,7 \pm 0,6$; $0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$191,3$; $0,32 \times 10^{-6}$	$\chi^2=180,070 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,54 \pm 0,15$; $0,0025 \pm 0,00015$	$9,1 \pm 1,1$; $0,15 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$	$229,3$; $0,38 \times 10^{-6}$	$\chi^2=211,461 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,74 \pm 0,18$; $0,0027 \pm 0,00018$	$13,4 \pm 0,9$; $0,20 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$266,8$; $0,44 \times 10^{-6}$	$\chi^2=240,673 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,8 \pm 0,16$; $0,0028 \pm 0,00016$	$14,9 \pm 1,1$; $0,25 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$	$278,6$; $0,46 \times 10^{-6}$	$\chi^2=249,597 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,84 \pm 0,13$; $0,0028 \pm 0,00013$	$16,0 \pm 1,7$; $0,27 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$	$286,6$; $0,48 \times 10^{-6}$	$\chi^2=255,493 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,86 \pm 0,11$; $0,0029 \pm 0,00011$	$16,5 \pm 2,3$; $0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$	$290,7$; $0,48 \times 10^{-6}$	$\chi^2=258,637 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$

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

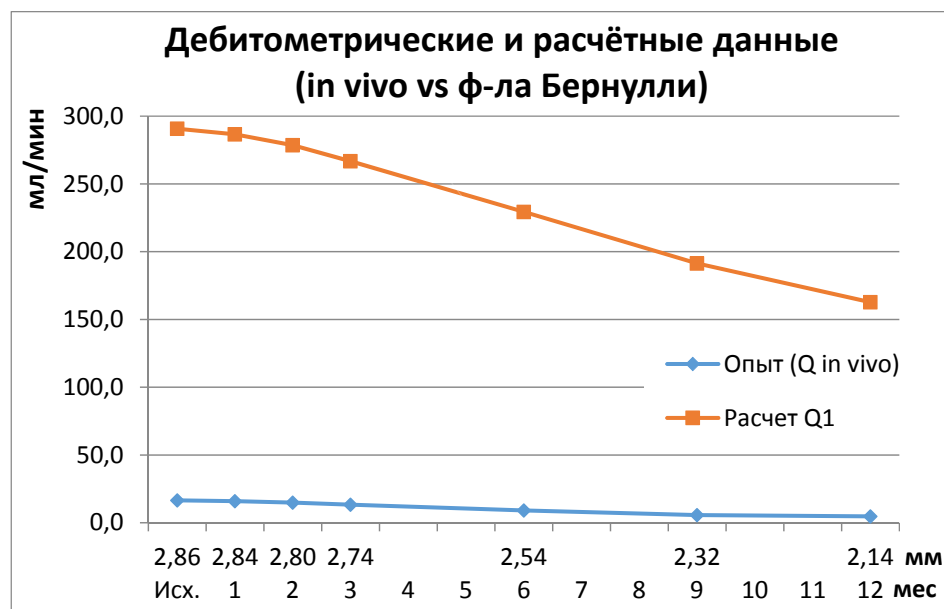


Рисунок 61. График дебитометрии сосочка и расчётных значений по формуле Бернулли

После проведённого дисперсионного анализа выборок ($W = 0,776 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,002$ ($n = 14$); $Q = 0,991 > Q_{(\alpha=0,05)} = 0,917$, $P = 0,05$ ($m = 2$, $n = 7$); $\chi^2 = 130,015 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ ($m = 2$, $n = 7$)) и оценки разницы

попарных сравнений данных (табл. 27), можно отметить неоднородность данных и значительное несовпадение результатов. Расхождение значений наглядно показано на рисунке 61.

Можно сделать статистически подтверждённое заключение, что $Q_{in\ vivo} \neq Q_1$.

Аналогичная ситуация складывалась и при использовании формулы Пуазейля. В таблице 28 приведены данные дебита физиологического раствора по трубкам разного диаметра ($Q_{in\ vitro}$) и рассчитанные по формуле Пуазейля (Q'_1).

Таблица 28

Опытные данные *in vitro* и рассчитанные по формуле Пуазейля ($\bar{X} \pm \sigma$)

Диаметр отверстия, D (мм; м)	Опыт (in vitro), Q (мл/мин; м ³ /с)	Формула Пуазейля, Q'_1 (мл/мин; м ³ /с)	Статистика различий* (χ^2 , $\chi^2_{(0,05)}$, P)
$0,5 \pm 0,06$; $0,0005 \pm 0,00006$	$7,4 \pm 1,4$; $0,1 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$	$0,8$; $0,01 \times 10^{-6}$	$\chi^2=54,450 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$1,0 \pm 0,06$; $0,0010 \pm 0,00006$	$29,3 \pm 2,1$; $0,5 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$	$11,9$; $0,2 \times 10^{-6}$	$\chi^2=25,442 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,016$
$1,5 \pm 0,10$; $0,0015 \pm 0,00010$	$70,5 \pm 3,2$; $1,2 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$	$52,9$; $0,9 \times 10^{-6}$	$\chi^2=5,856 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,032$
$2,0 \pm 0,06$; $0,0020 \pm 0,00006$	$125,7 \pm 4,0$; $2,1 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$	$178,6$; $3,0 \times 10^{-6}$	$\chi^2=15,669 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,038$
$2,5 \pm 0,06$; $0,0025 \pm 0,00006$	$199,8 \pm 6,7$; $3,3 \times 10^{-6} \pm 0,1 \times 10^{-6}$	$386,8$; $6,4 \times 10^{-6}$	$\chi^2=90,406 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$3,0 \pm 0,06$; $0,0030 \pm 0,00006$	$293,8 \pm 13,6$; $4,9 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$	$884,5$; $14,7 \times 10^{-6}$	$\chi^2=394,490 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$

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

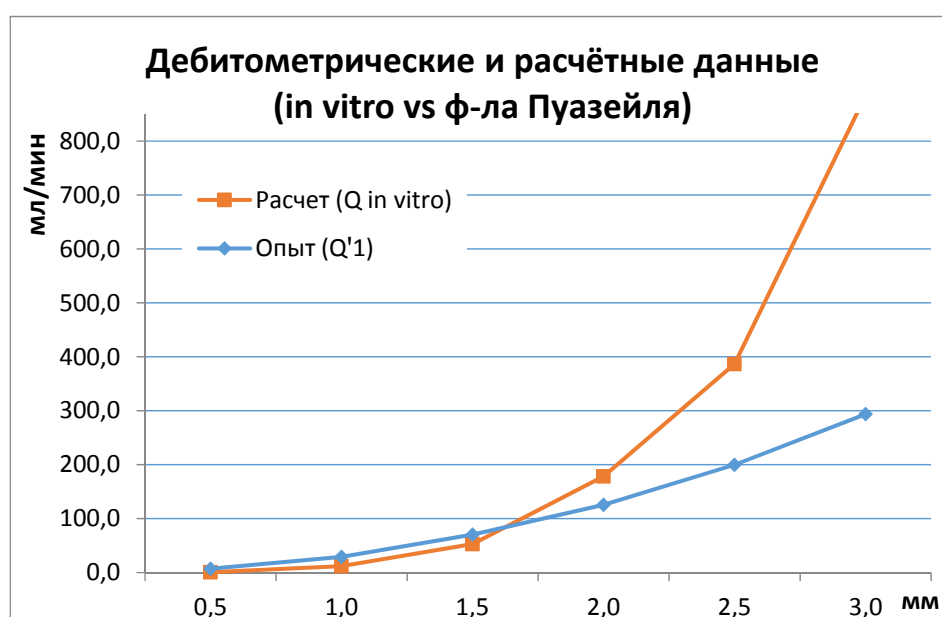


Рисунок 62. График дебитометрии трубок и расчётных значений по формуле Пуазейля

Проведя предварительный дисперсионный анализ ($W = 0,738 < W_{(\alpha=0,05)} =$

0,859, $P = 0,001$ ($n = 12$); $Q = 0,898 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,937$, $P = 0,050$ ($m = 2$, $n = 6$); $\chi^2 = 14,861 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ ($m = 2$, $n = 6$)) и оценив разницу попарных сравнений (табл. 28), можно сделать заключение о несовпадении опытных и расчётных значений дебитов. Графическое подтверждение этого имеется на рисунке 62.

Учитывая имеющиеся статистически значимые различия – данные дебита трубок не соответствовали рассчитанным по формуле Пуазейля значениям ($Q_{in vitro} \neq Q'_1$).

Следующие данные для сравнения – показатели дебита по сосочку животных ($Q_{in vivo}$) с результатами, определёнными по формуле Пуазейля (Q'_1) – в таблице 29.

Таблица 29

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

Диаметр сосочка, D (мм; м)	Опыт (in vivo), Q (мл/мин; m^3/c)	Формула Пуазейля, Q'_1 (мл/мин; m^3/c)	Статистика различий* (χ^2 , $\chi^2_{(\alpha=0,05)}$, P)
$2,14 \pm 0,15$; $0,0021 \pm 0,00015$	$4,7 \pm 0,3$; $0,08 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$219,1$; $3,65 \times 10^{-6}$	$\chi^2=209,801 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,32 \pm 0,22$; $0,0023 \pm 0,00022$	$5,7 \pm 0,6$; $0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$302,7$; $5,04 \times 10^{-6}$	$\chi^2=291,407 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,54 \pm 0,15$; $0,0025 \pm 0,00015$	$9,1 \pm 1,1$; $0,15 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$	$434,8$; $7,25 \times 10^{-6}$	$\chi^2=416,790 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,74 \pm 0,18$; $0,0027 \pm 0,00018$	$13,4 \pm 0,9$; $0,20 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$588,8$; $9,81 \times 10^{-6}$	$\chi^2=562,305 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,8 \pm 0,16$; $0,0028 \pm 0,00016$	$14,9 \pm 1,1$; $0,25 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$	$642,1$; $10,07 \times 10^{-6}$	$\chi^2=612,646 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,84 \pm 0,13$; $0,0028 \pm 0,00013$	$16,0 \pm 1,7$; $0,27 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$	$679,6$; $11,33 \times 10^{-6}$	$\chi^2=647,977 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,86 \pm 0,11$; $0,0029 \pm 0,00011$	$16,5 \pm 2,3$; $0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$	$699,0$; $11,65 \times 10^{-6}$	$\chi^2=665,999 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$

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

Графическое изображение данных – на рисунке 63.

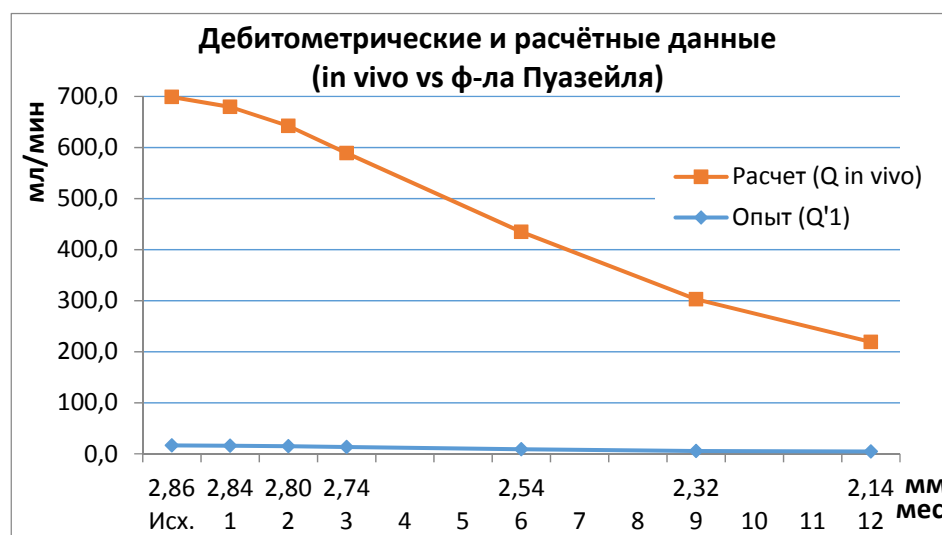


Рисунок 63. График дебитометрии сосочка и расчётных значений по формуле Пуазейля

Дисперсионный анализ ($W = 0,786 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,003$ ($n = 14$); $Q = 0,999 > Q_{(\alpha=0,05)} = 0,917$, $P = 0,050$ ($m = 2$, $n = 7$); $\chi^2 = 185,730 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ ($m = 2$, $n = 7$)) и оценка разницы попарных сравнений данных (табл. 29) указывали на большую разнородность данных и значительное несовпадение результатов (рис. 63). Наблюдалось статистически подтверждённое несоответствие опытных данных дебита трубок значениям, рассчитанным по формуле Пуазейля ($Q_{in vivo} \neq Q'_l$).

Таким образом, проведя четыре серии сравнений, лишь в одном случае, случае сравнения дебита трубок с результатами, полученными по формуле Бернулли, было выявлено искомое соответствие данных. Как указывалось в разделе 3.1.2.2, обязательным условием возможности использования формул Бернулли (3.1) и Пуазейля (3.2) для определения контрольных значений, являлось существование ламинарного характера тока жидкостей. Критерием, позволяющим контролировать выполнение такого условия является число Рейнольдса, значение которого должно быть не более 1000 для труб круглого сечения. Рассчитав число Рейнольдса по формуле (3.3), или (3.3'), мы получили, в зависимости от диаметра трубок (и соответственно площади пропускного сечения), диапазон его значений от 40,1 до 227,9 (табл. 30), тем самым, корректность использования формул (3.1) и (3.2) была подтверждена.

Таблица 30

Значения числа Re в зависимости от диаметра отверстия

Диаметр отверстия, D (мм; м)	Площадь сечения, S (мм ² ; м ²)	Число Рейнольдса, Re
$0,5 \pm 0,06$; $0,0005 \pm 0,00006$	$0,23 \pm 0,05$ $0,0000002 \pm 0,00000005$	40,1
$1,0 \pm 0,06$; $0,0010 \pm 0,00006$	$0,84 \pm 0,10$ $0,0000008 \pm 0,00000010$	77,6
$1,5 \pm 0,10$; $0,0015 \pm 0,00010$	$1,77 \pm 0,24$ $0,0000018 \pm 0,00000024$	112,7
$2,0 \pm 0,06$; $0,0020 \pm 0,00006$	$3,25 \pm 0,19$ $0,0000032 \pm 0,00000019$	152,8
$2,5 \pm 0,06$; $0,0025 \pm 0,00006$	$4,78 \pm 0,22$ $0,0000048 \pm 0,00000022$	185,3
$3,0 \pm 0,06$; $0,0030 \pm 0,00006$	$7,22 \pm 0,28$ $0,0000072 \pm 0,00000028$	227,9

В связи с тем, что в случае с дуоденальным сосочком искомого соответствия значений дебитов найдено не было, мы продолжили сравнения, используя

линейную формулу Дарси (3.4 или 3.5). При этом появились новые переменные, выбор числовых значений которых требует пояснений. Чему быть равным l (протяжённости участка конечного отдела сосочка, в котором имеет место соприкосновение складок слизистой оболочки) и какое количество щелей (N) использовать в расчётах? Имея в наличии 35 парафиновых блока дуоденальных сосочков кроликов и учитывая, что не всегда удавалось выполнить срезы строго перпендикулярно их оси, а также просвет какой длины можно принимать за размер щели, существующие в ряде случаев явления аутолиза и пр. (рис. 64), ограничили число срезов способных определять выбор числовых значений этих переменных. В связи с чем, выбор был сделан достаточно условно (но не противоречащий имеющимся морфологическим данным): l равной 3 мм (0,003 м) и $N = 5$; эти значения были определены как усреднённые и во всех расчётах оставались неизменными.

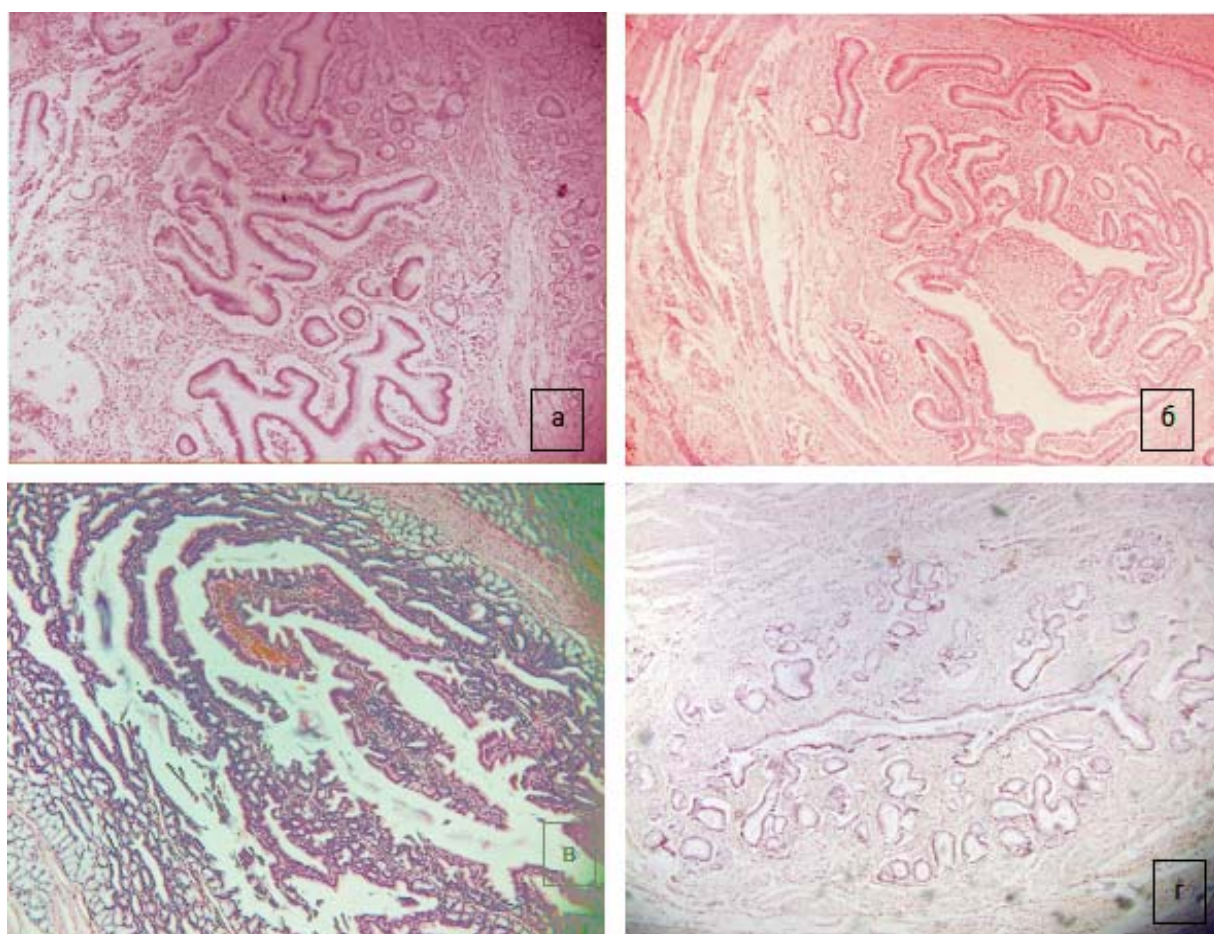


Рисунок 64. Поперечные срезы дуоденального сосочка кроликов (а – окраска по Ван Гизону, $\times 20$; б - окраска по Ван Гизону, $\times 10$; в - окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$; г – окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$)

В таблице 31 приведены данные дебита физиологического раствора по сосочку ($Q_{in vivo}$) и данные, рассчитанные по линейной формуле Дарси (Q_2).

Таблица 31

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

Диаметр сосочка, D (мм; м)	Опыт (<i>in vivo</i>), Q (мл/мин; м ³ /с)	Формула Дарси (л), Q_2 (мл/мин; м ³ /с)	Статистика различий* (χ^2 , $\chi^2_{(\alpha=0,05)}$, P)
$2,14 \pm 0,15$; $0,0021 \pm 0,00015$	$4,7 \pm 0,3$; $0,08 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	918,2 ; $15,30 \times 10^{-6}$	$\chi^2=908,824 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,32 \pm 0,22$; $0,0023 \pm 0,00022$	$5,7 \pm 0,6$; $0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	2059,2 ; $34,32 \times 10^{-6}$	$\chi^2=2047,816 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,54 \pm 0,15$; $0,0025 \pm 0,00015$	$9,1 \pm 1,1$; $0,15 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$	5095,2 ; $84,92 \times 10^{-6}$	$\chi^2=5077,016 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,74 \pm 0,18$; $0,0027 \pm 0,00018$	$13,4 \pm 0,9$; $0,20 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	10872,4 ; $181,21 \times 10^{-6}$	$\chi^2=10845,617 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,8 \pm 0,16$; $0,0028 \pm 0,00016$	$14,9 \pm 1,1$; $0,25 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$	13502,1 ; $225,04 \times 10^{-6}$	$\chi^2=13472,316 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,84 \pm 0,13$; $0,0028 \pm 0,00013$	$16,0 \pm 1,7$; $0,27 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$	15559,8 ; $259,33 \times 10^{-6}$	$\chi^2=15527,816 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,86 \pm 0,11$; $0,0029 \pm 0,00011$	$16,5 \pm 2,3$; $0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$	16691,0 ; $278,18 \times 10^{-6}$	$\chi^2=16658,016 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$

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

Дисперсионный анализ ($W = 0,724 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,000$ ($n = 14$); $Q = 1,000 > Q_{(\alpha=0,05)} = 0,917$, $P = 0,050$ ($m = 2$, $n = 7$); $\chi^2 = 6127,675 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ ($m = 2$, $n = 7$)) и апостериорные сравнения данных (табл. 31) также указали на выраженную разнородность данных и столь же значительное несовпадение результатов. Табличные данные в графическом виде представлены на рисунке 65.

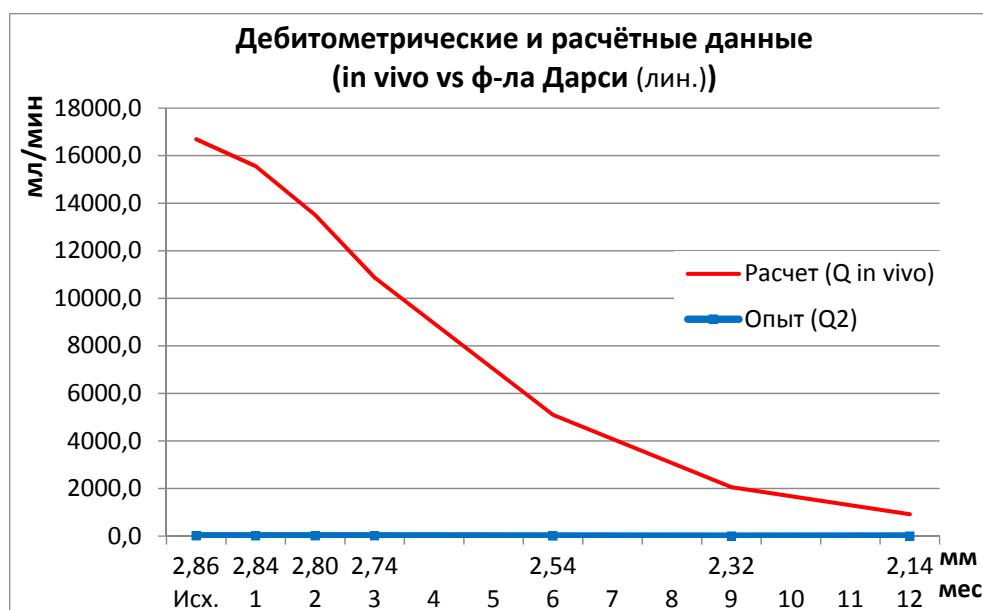


Рисунок 65. График дебитометрии сосочка и расчётных данных по линейной формуле Дарси

Статистически значимые различия подтверждали неравенство данных дебита сосочка у животных в эксперименте и значений, рассчитанных по линейной формуле Дарси (3.4 и 3.5), то есть, $Q_{in vivo} \neq Q_2$.

Столь выраженные отличия сделали необходимым использование квадратичной формулы Дарси (3.17), так как в ней помимо коэффициента проницаемости k (для вязкой жидкости) используется коэффициент k' (для инерционной), который в отличие от предыдущего зависит не только от свойств среды, но и от свойств фильтрующейся жидкости (см. раздел 3.1.2.2), данные представлены в таблице 33. Кроме того, линейная формула Дарси является справедливой при ламинарном потоке жидкости, когда число Рейнольдса для пористых сред не превышает 12 ($Re = 1 \div 12$). Рассчитав число Рейнольдса по формуле (3.8 или 3.8') мы получили значения (табл. 32), в зависимости от диаметра сосочка, в диапазоне от 6,4 до 54,9 (где только 2 показателя из 7 соответствовали указанному диапазону), что также сделало необходимым использование квадратичного варианта формулы Дарси (3.17).

Таблица 32

Значения числа Re , коэффициентов k и k' , в зависимости от суммарной S щелей

Диаметр сосочка, измеренный традиционно, D (мм; м)	Суммарная площадь щелей, S (мм ² ; м ²)	Число Рейнольдса, Re	Коэффициент проницаемости, k (м ² × 10 ⁻¹²) (мкм ²)	Коэффициент проницаемости, k' (м × 10 ⁻⁶) (мкм)
2,14 ± 0,15; 0,0021 ± 0,00015	3,61 ± 0,51 0,0000036 ± 0,00000051	6,4	53,3	14,8
2,32 ± 0,22; 0,0023 ± 0,00022	4,25 ± 0,80 0,0000043 ± 0,00000080	11,7	101,7	24,0
2,54 ± 0,15; 0,0025 ± 0,00015	5,08 ± 0,61 0,0000051 ± 0,00000061	22,8	209,8	41,4
2,74 ± 0,18; 0,0027 ± 0,00018	5,91 ± 0,77 0,0000059 ± 0,00000077	40,0	384,8	65,3
2,80 ± 0,16; 0,0028 ± 0,00016	6,17 ± 0,70 0,0000062 ± 0,00000070	47,0	457,6	74,3
2,84 ± 0,13; 0,0028 ± 0,00013	6,34 ± 0,60 0,0000063 ± 0,00000060	52,2	512,6	80,9
2,86 ± 0,11; 0,0029 ± 0,00011	6,43 ± 0,51 0,0000064 ± 0,00000051	55,3	542,2	84,4

В результате вычисления квадратичного (или двучленного) уравнения в итоге всегда имеется два значения, у нас одно из них – с отрицательным знаком. Поскольку значения дебита не могут выражаться отрицательными числами, исходя из принципа разумности, дальнейшему анализу подвергались только положительные значения.

В таблице 33 представлены данные дебита физиологического раствора по сосочку ($Q_{in vivo}$) и положительные результаты, полученные из квадратичной формулы Дарси (Q'_2).

Таблица 33

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

Диаметр сосочка, D (мм; м)	Опыт (in vivo), Q (мл/мин; м ³ /с)	Формула Дарси (к), Q'_2 (мл/мин; м ³ /с)	Статистика различий* (χ^2 , $\chi^2_{(\alpha=0,05)}$, P)
$2,14 \pm 0,15$; $0,0021 \pm 0,00015$	$4,7 \pm 0,3$; $0,08 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$23,2$; $0,39 \times 10^{-6}$	$\chi^2=14,752 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,024$
$2,32 \pm 0,22$; $0,0023 \pm 0,00022$	$5,7 \pm 0,6$; $0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$34,9$; $0,58 \times 10^{-6}$	$\chi^2=24,431 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,002$
$2,54 \pm 0,15$; $0,0025 \pm 0,00015$	$9,1 \pm 1,1$; $0,15 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$	$55,1$; $0,92 \times 10^{-6}$	$\chi^2=38,403 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,74 \pm 0,18$; $0,0027 \pm 0,00018$	$13,4 \pm 0,9$; $0,20 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$80,6$; $1,34 \times 10^{-6}$	$\chi^2=56,028 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,8 \pm 0,16$; $0,0028 \pm 0,00016$	$14,9 \pm 1,1$; $0,25 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$	$89,9$; $1,50 \times 10^{-6}$	$\chi^2=62,570 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,84 \pm 0,13$; $0,0028 \pm 0,00013$	$16,0 \pm 1,7$; $0,27 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$	$96,5$; $1,61 \times 10^{-6}$	$\chi^2=67,153 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$
$2,86 \pm 0,11$; $0,0029 \pm 0,00011$	$16,5 \pm 2,3$; $0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$	$100,0$; $1,67 \times 10^{-6}$	$\chi^2=69,723 > \chi^2_{(0,05)}=3,841$, $P=0,000$

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

Предварительный дисперсионный анализ значений ($W = 0,814 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,007$ ($n = 14$); $Q = 0,975 > Q_{(\alpha=0,05)} = 0,917$, $P = 0,050$ ($m = 2$, $n = 7$); $\chi^2 = 22,565 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ ($m = 2$, $n = 7$)) и апостериорные сравнения (табл. 33) также указали на разнородность данных и несовпадение результатов (графическое представление – рисунок 66).

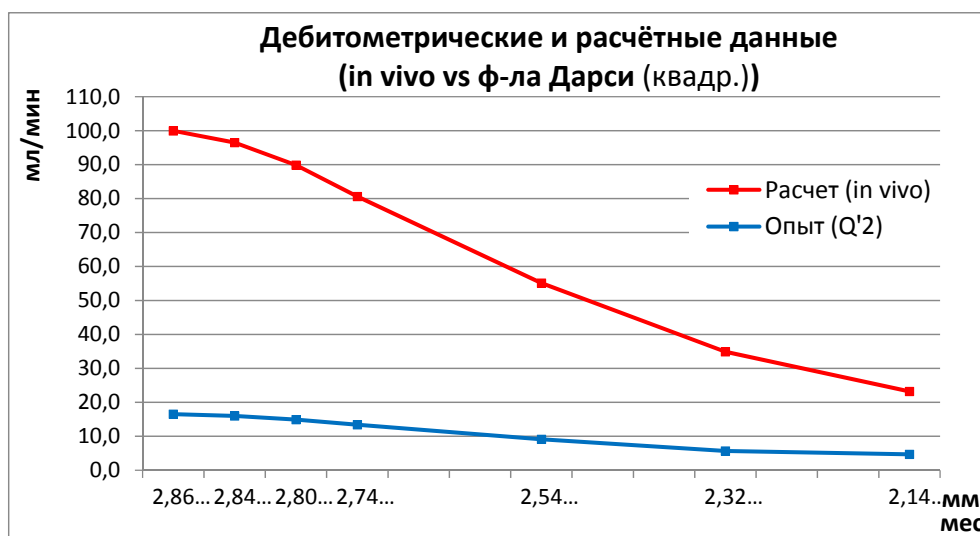


Рисунок 66. График дебитометрии сосочка и расчётных данных квадратичной по формуле Дарси

И вновь, вопреки ожиданиям, имело место статистически значимое неравенство данных дебита сосочка у животных *in vivo* и значений, рассчитанных по квадратичной формуле Дарси (3.17), то есть, $Q_{in\ vivo} \neq Q'_2$.

Взяв за основу постулат, что закон Дарси устанавливает зависимость между объемным расходом жидкости в пористых средах и градиентом давления (который был постоянным на протяжении всех опытов), мы решили ещё раз проанализировать числовые значения факторов, влияющих на пропускную способность нашей «пористой» среды, она же – конечный участок дуоденального сосочка, который по нашему представлению состоит из системы каналов и пор, образованной складками слизистой оболочки. Факторами, определяющими пропускную способность пористой среды (принимаящие вид коэффициентов проницаемости k и k' в формулах Дарси), являются её протяжённость (l), количество в ней щелей (N) и суммарная площадь последних (S). При неизменности градиента давления (P), плотности (ρ) и вязкости (ν , η) жидкости, именно вышперечисленные факторы, согласно (3.17), будут определять дебит последней. Но l и N также оставались постоянными (даже варьируя их значениями, мы не получили приемлемых конечных результатов). Ситуация принципиальным образом изменилась, когда мы пересмотрели значение S . Число, выражающее суммарную площадь всех щелей, вначале было определено нами как площадь отверстия канала сосочка с диаметром, измеренным традиционным способом, по формуле $S = \pi r^2$, по сути это площадь круглого отверстия без всяких щелей и пор. Поскольку мы пытаемся подтвердить идею, что конечный отдел сосочка состоит из системы каналов и пор, образованной складками слизистой, а значит, часть просвета должна быть занята неким каркасом (перемычками), исправляя нашу ошибку, в формулу Дарси (3.17) мы ввели коэффициент просветности (n_{np}), который является отношением площади проходов в поперечном сечении пористой среды (S_{np}) ко всей площади (S) этого сечения (3.19). Коэффициент просветности (n_{np}) может принимать значения от минимально отличных от нуля до стремящихся к 1, мы остановились на его среднем варианте – 0,5 (половина просвета занята каркасом, половина – щелями и порами). Применив

коэффициент просветности (n_{np}), мы заменили S на S_{np} , (3.17) приняла вид:

$$Q'_2 = \frac{-\frac{\eta}{k} \pm \sqrt{\left(\frac{\eta}{k}\right)^2 + 4 \frac{\rho}{k'} \cdot \frac{\Delta P}{\Delta l}}}{2 \frac{\rho}{k'}} S \cdot n_{np}, \quad (3.21)$$

где n_{np} – коэффициент просветности, равный 0,5.

При использовании (3.21) прежде всего изменились величины чисел Рейнольдса и коэффициентов k и k' . В таблице 34 приведены их новые значения.

Таблица 34

Значения числа Re , коэффициентов k и k' , в зависимости от суммарной S_{np} щелей

Диаметр сосочка, измеренный традиционно, D (мм; м)	Суммарная площадь щелей, S (мм ² ; м ²)	Коэффициент просветности, n_{np}	Суммарная площадь щелей, S_{np} (мм ² ; м ²)	Число Рейнольдса, Re	Коэффициент проницаемости, k (м ² × 10 ⁻¹²) (мкм ²)	Коэффициент проницаемости, k' (м × 10 ⁻⁶) (мкм)
2,14 ± 0,15; 0,0021 ± 0,00015	3,61 ± 0,51 0,0000036 ± 0,00000051	0,5	1,80 ± 0,26 0,0000018 ± 0,00000026	7,9	3,3	1,8
2,32 ± 0,22; 0,0023 ± 0,00022	4,25 ± 0,80 0,0000043 ± 0,00000080	0,5	2,13 ± 0,40 0,0000021 ± 0,00000040	14,4	6,4	3,0
2,54 ± 0,15; 0,0025 ± 0,00015	5,08 ± 0,61 0,0000051 ± 0,00000061	0,5	2,54 ± 0,30 0,0000025 ± 0,00000030	28,1	13,1	5,2
2,74 ± 0,18; 0,0027 ± 0,00018	5,91 ± 0,77 0,0000059 ± 0,00000077	0,5	2,96 ± 0,39 0,0000030 ± 0,00000039	49,2	24,0	8,2
2,80 ± 0,16; 0,0028 ± 0,00016	6,17 ± 0,70 0,0000062 ± 0,00000070	0,5	3,09 ± 0,35 0,0000031 ± 0,00000035	57,8	28,6	9,3
2,84 ± 0,13; 0,0028 ± 0,00013	6,34 ± 0,60 0,0000063 ± 0,00000060	0,5	3,17 ± 0,30 0,0000032 ± 0,00000030	64,2	32,0	10,1
2,86 ± 0,11; 0,0029 ± 0,00011	6,43 ± 0,51 0,0000064 ± 0,00000051	0,5	3,21 ± 0,25 0,0000032 ± 0,00000025	68,1	33,9	10,5

Мы намеренно привели в тексте работы ход наших размышлений по поиску решения, желая подчеркнуть принципиальную важность необходимости учёта коэффициента просветности, факта, который ярко демонстрирует верность нашей идеи о существовании порового пространства в конце дуоденального сосочка и возможности фильтрационного способа попадания жёлчи в просвет ДПК.

Уменьшение реальной площади пропускного сечения в 2 раза привело к незначительному изменению значений числа Рейнольдса (Re) и значительному снижению значений коэффициентов проницаемости k и k' , что обусловило ожидаемое

снижение расчётных показателей дебита. В таблице 35 представлены данные дебита физиологического раствора по сосочку ($Q_{in vivo}$) и результаты, рассчитанные по формуле Дарси (Q'_2) с учётом коррекции суммарной площади просветов.

Таблица 35

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

Диаметр сосочка, D (мм; м)	Опыт (<i>in vivo</i>), Q (мл/мин; $м^3/с$)	Формула Дарси (к), Q'_2 (мл/мин; $м^3/с$)	Статистика различий* (χ^2 , $\chi^2_{(\alpha=0,05)}$, P)
$2,14 \pm 0,15$; $0,0021 \pm 0,00015$	$4,7 \pm 0,3$; $0,08 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$3,87$; $0,06 \times 10^{-6}$	$\chi^2 = 0,178 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $P = 0,673$
$2,32 \pm 0,22$; $0,0023 \pm 0,00022$	$5,7 \pm 0,6$; $0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$5,93$; $0,10 \times 10^{-6}$	$\chi^2 = 0,009 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $P = 0,925$
$2,54 \pm 0,15$; $0,0025 \pm 0,00015$	$9,1 \pm 1,1$; $0,15 \times 10^{-6} \pm 0,2 \times 10^{-6}$	$9,50$; $0,16 \times 10^{-6}$	$\chi^2 = 0,017 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $P = 0,897$
$2,74 \pm 0,18$; $0,0027 \pm 0,00018$	$13,4 \pm 0,9$; $0,20 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$	$14,01$; $0,23 \times 10^{-6}$	$\chi^2 = 0,027 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $P = 0,871$
$2,8 \pm 0,16$; $0,0028 \pm 0,00016$	$14,9 \pm 1,1$; $0,25 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$	$15,64$; $0,26 \times 10^{-6}$	$\chi^2 = 0,035 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $P = 0,852$
$2,84 \pm 0,13$; $0,0028 \pm 0,00013$	$16,0 \pm 1,7$; $0,27 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$	$16,81$; $0,28 \times 10^{-6}$	$\chi^2 = 0,039 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $P = 0,843$
$2,86 \pm 0,11$; $0,0029 \pm 0,00011$	$16,5 \pm 2,3$; $0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$	$17,43$; $0,29 \times 10^{-6}$	$\chi^2 = 0,050 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, $P = 0,824$

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

В этом случае результаты дисперсионного анализа ($W = 0,870 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,044$ ($n = 14$); $Q = 0,551 < Q_{(\alpha=0,05)} = 0,917$, $P = 0,050$ ($m = 2$, $n = 7$); $\chi^2 = 0,022 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,882$ ($m = 2$, $n = 7$)) и апостериорные сравнения данных (табл. 35) указали на однородность выборок и отсутствие статистически значимых различий ($P > 0,05$) в опытных и расчётных данных.

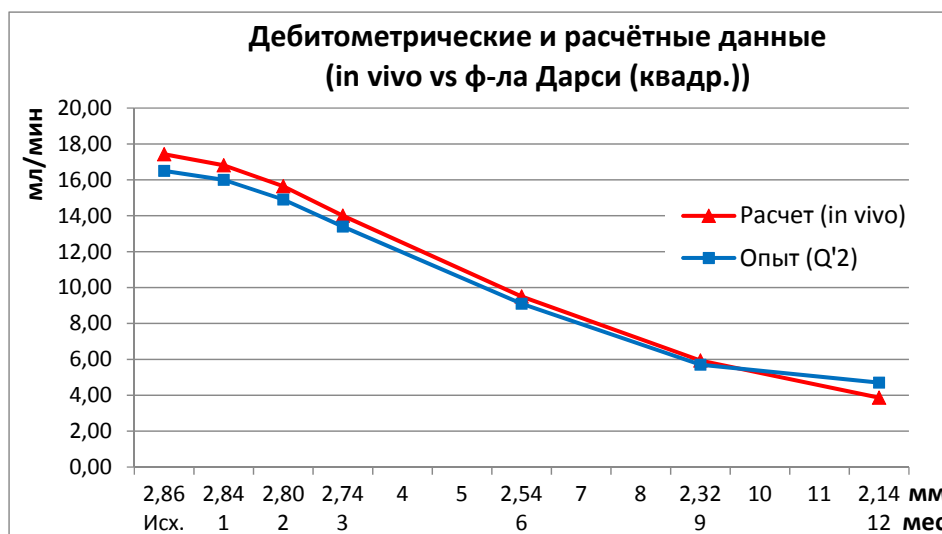


Рисунок 67. График дебитометрии сосочка с площадью просвета равной $S_{пр}$ и расчётных данных по квадратичной формуле Дарси

Наглядное доказательство этого представлено на рисунке 67, где обе кривые располагаются рядом. Учитывая результаты статистического анализа, можно сказать, что $Q_{in vivo}$ равняется Q'_2 с погрешностью, допустимой для принятия этого факта.

Итоговые данные проведённых сравнений сведены в таблице 36.

Таблица 36

Формула	Дебит трубки ($Q_{in vitro}$)	Дебит сосочка ($Q_{in vivo}$)
Бернулли (Q_1)	$P = 0,822$ $F = 0,053 < F_{(\alpha=0,05)} = 4,96$	$P = 0,000$ $\chi^2 = 130,015 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$
Пуазейля (Q'_1)	$P = 0,000$ $\chi^2 = 14,861 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$	$P = 0,000$ $\chi^2 = 185,730 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$
Дарси-линейная (Q_2)	-	$P = 0,000$ $\chi^2 = 6127,675 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$
Дарси-квадратич. с S (Q'_2)	-	$P = 0,000$ $\chi^2 = 22,565 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$
Дарси-квадратич. с S_{np} (Q'_2)	-	$P = 0,882$ $\chi^2 = 0,022 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$

Лишь в двух сериях сравнений дебитов, для трубок – с результатами формулы Бернулли и для дуоденального сосочка – с результатами квадратичной формулы Дарси, отсутствовали статистически значимые различия данных.

3.3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.3.1. Особенности описторхозного папиллита у животных.

Для выяснения механизма поступления жёлчи из жёлчных путей в ДПК и влияния наличия мелких инородных включений в жёлчи на нарушение пропускной способности канала БСДК, в эксперименте на кроликах был смоделирован естественный стеноз сосочка ДПК путём развития в организме животного описторхозного поражения ЖВП, для которого характерно развитие сужения просвета дуоденального сосочка и одновременное появление в жёлчи механических включений (описторхозного детрита). Исследования проводились на половозрелых кроликах обоего пола средне шёрстной породы. Средний возраст кроликов составил $11,3 \pm 1,76$ месяцев, средний вес – $3,5 \pm 0,38$ кг. Контрольная группа состояла из 5 интактных животных, основная из 30, подвергшихся инвазии метацеркариями. Различия по возрастным и весовым параметрам кроликов контрольной и основной группам на начало эксперимента отсутствовали ($P = 0,615$ и $P = 0,988$ соответственно).

Основной задачей эксперимента являлось изучение зависимости дебито- и манометрических показателей сосочка от размеров его просвета на фоне прогрессирования описторхозного папиллита. Развитие же самого описторхозного процесса в организме животных контролировалось клинико-инструментальными методами исследования. В течение эксперимента изменялось поведение кроликов, появлялись вялость, беспокойство, снижение или отсутствие аппетита, что выражалось в отрицательной динамике их веса. В целом вес животных уменьшился на четверть от исходного ($P = 0,004$).

Температурная реакция свидетельствовала о прогрессировании воспалительного процесса, разница средней температуры в начале и конце опыта была значительной ($P = 0,000$). Подъем температуры (до $40,0 \pm 0,51$ °C) на первом месяце инвазии с последующим снижением был обусловлен процессами сенсibilизации и аллергической реакцией немедленного типа, характерного для описторхоза. Подтверждением чему может служить динамика изменений коли-

чества эозинофилов в период острого аллергоза: рост с 1-го и максимальные значения на протяжении 2-го и 3-го месяцев инвазии ($P = 0,195$ по отношению к исходным значениям), с последующим снижением показателей.

О развитии неспецифического воспалительного процесса, помимо температурной кривой, могут говорить статистически значимый рост лейкоцитоза ($P = 0,000$) за счёт сегментоядерных лейкоцитов ($P = 0,000$). Увеличение СОЭ (с $2,0 \pm 0,61$ до $10,4 \pm 1,43$ мм/ч) и числа палочкоядерных лейкоцитов (с $6,6 \pm 0,89$ до $13,4 \pm 2,07\%$) также имело место, но изменения не были статистически значимы ($P = 0,833$ и $P = 0,775$ соответственно).

Появление и нарастание желтизны склер, а так же изменения цвета мочи стали отмечаться у кроликов с 6 месяца инвазии, что косвенно свидетельствовало о развитии жёлчной гипертензии, начиная с середины эксперимента. Ухудшение функции печени подтверждалось ростом показателей уровня общего билирубина ($P = 0,000$), прямого билирубина ($P = 0,004$) и щелочной фосфатазы ($P = 0,000$).

Параллельно происходили макро- и микроскопические изменения со стороны жёлчи. Так, появление макровключений в виде единичных хлопьев, мелких частиц тёмного цвета, описторхов выявлялись со 2-3 месяца заболевания, а с 6-го изменялись прозрачность (до мутной) и цвет жёлчи (до грязно-зелёного), появлялось и увеличивалось количество аморфного осадка. Данные микроскопии жёлчи подтверждали наличие воспалительных изменений со стороны жёлчных протоков увеличением в ней клеточных элементов по сравнению с контрольной группой: лейкоцитов ($P = 0,000$), плоского эпителия ($P = 0,000$), эритроцитов ($P = 0,184$). При микроскопии жёлчи всех животных, вошедших в основную группу, обнаруживались описторхи или продукты их жизнедеятельности.

На фоне прогрессирования заболевания число случаев и интенсивность инфицирования жёлчи нарастала (жёлчь контрольной группы животных была стерильной): на 1-м и 2-м месяце эксперимента – по 20% инфицирования, на 3-м – 40%, на 6-м – 60%, на 9-м и 12-м – 100%; в первой половине эксперимента флора в жёлчи выделялась в виде монокультуры, на 6-м месяце ассоциация микроорганизмов была выявлена в 20% случаев, на 9-м и 12-м – в 40%. С дли-

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

Появление вышеперечисленных изменений во многом обусловлено состоянием дуоденального сосочка. Макроскопически изменения сосочка в виде отёка и гиперемии стали выявляться у единичных особей со 2-3 месяцев инвазии, с 6-го они присутствовали у 100% особей. Наружные размеры сосочка постепенно увеличивались 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 к концу эксперимента ($P = 0,943$), но что более важно, уменьшался его внутренний просвет – с $2,86 \pm 0,11$ мм до $2,14 \pm 0,15$ мм ($P = 0,000$).

Гистологическими исследованиями было подтверждено наличие в сосочке признаков продуктивного воспаления, характерного для описторхозной патологии ЖВП. Как известно, типичным для описторхозного папиллита является прогрессирующее увеличение соединительной ткани и замещение ею других слоёв сосочка в зависимости от длительности инвазии. Так, к концу эксперимента относительная площадь эпителиального слоя у животных контрольной группы с $56,4 \pm 4,61\%$ снижалась до $9,3 \pm 2,21\%$ ($P = 0,000$), площадь мышечного слоя с $18,7 \pm 3,86\%$ снижалась до $11,4 \pm 3,69\%$ ($P = 0,039$), а толщина соединительной ткани увеличивалась с $24,9 \pm 5,67\%$ до $79,3 \pm 1,71\%$ ($P = 0,000$). У всех животных основной группы, в зависимости от соотношения слоёв сосочка, были выявлены различные стадии описторхозного папиллита: у 46,7% - аденоматозный папиллит, у 43,3% - аденофибропластический, у 10% - склеротический. В результате развития продуктивного воспаления в сосочке с течением времени, происходило прогрессирующее уменьшение его просвета.

Следствием сужения просвета сосочка явилось развитие жёлчной гипертензии, подтверждённое данными манометрии. Исходное давление в протоках на фоне описторхоза в течение года возросло в 6,4 раза ($P = 0,000$), давление открытия в 4 раза ($P = 0,000$), остаточное давление в 6 раз ($P = 0,000$). Повышение давления открытия могло свидетельствовать и о компенсаторном повышении тонуса сфинктера сосочка (в результате гипертрофии мышечного слоя в начальных ста-

диях папиллита), и о развившихся фиброзе и склерозе последнего, приведших к его стенозу и ригидности. О хроническом нарушении процесса опорожнения протоков свидетельствовало стойкое повышение исходного и остаточного давлений.

Между диаметром просвета дуоденального сосочка и манометрическими данными была выявлена сильная обратная линейная связь: коэффициент корреляции Пирсона для исходного давления составлял $r_p = -0,9325$ ($P = 0,002$), для давления открытия $r_p = -0,898$ ($P = 0,006$), для остаточного давления $r_p = -0,9321$ ($P = 0,002$).

Но основной задачей эксперимента на животных являлось изучение дебитометрических показателей сосочка на фоне его прогрессирующего сужения, и влияния на дебит присутствия в протекающей жидкости макровключений. Было установлено, что 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 просвета сосочка статистически значимого снижения дебита протекающих сред не происходило, что можно объяснить существованием неких компенсаторных возможностей ЖВП. Статистически достоверное снижение дебита физиологического раствора с $16,5 \pm 2,35$ мл/мин ($0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$ м³/с) до $5,7 \pm 0,64$ мл/мин ($0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ м³/с) произошло к 9 месяцу, а для взвеси, с $14,1 \pm 1,56$ мл/мин ($0,24 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ м³/с) до $6,0 \pm 1,2$ мл/мин ($0,10 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ м³/с), – к 6 месяцу инвазии ($P = 0,000$ 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 ($0,2 \times 10^{-6}$ м³/с) и $11,9$ мл/мин ($0,2 \times 10^{-6}$ м³/с), ($P = 0,9995$); не отличался друг от друга и темп этих изменений ($P = 0,767$) на протяжении наблюдения. Это говорит об отсутствии разницы дебитов двух сред на фоне уменьшающегося просвета сосочка, и свидетельствует об отсутствии зависимости дебита жидкости содержащей макровключения (взвеси) от диаметра просвета, если размер этих включений меньше размера просвета. Коэффициент Спирмена позволил выявить максимально высокую прямую корреляционную за-

зависимость между размерами просвета сосочка и его пропускной способностью – $r_s = 1,0$, $P < 0,005$ (для обеих сред). Следствием такой зависимости является снижении 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.

Таким образом, в результате эксперимента с участием животных были получены следующие результаты. Путём развития описторхозного процесса у животных, *in vivo* была смоделирована ситуация прогрессирующего сужения просвета дуоденального сосочка ДПК с одновременным появлением в жёлчи мелких инородных включений. На наш взгляд такая модель является оптимальным вариантом изучения пропускной способности дуоденального сосочка, так как факторы, ухудшающие дебит, развиваются на фоне естественного патологического процесса. Факт развития описторхоза, воспалительных изменений жёлчных путей был подтверждён клинически, данными микроскопии жёлчи, лабораторными методами, бактериологическими исследованиями. На наличие папиллита указывали макро- и микроскопические исследования сосочка, при этом было зафиксировано прогрессирующее сужение его просвета с $2,86 \pm 0,11$ до $2,14 \pm 0,15$ мм (данные были получены традиционным методом измерения). Гистологически была подтверждена специфическая стадийность описторхозного папиллита и сужение просвета сосочка за счёт прогрессирующей гипертрофии соединительной ткани.

Дебито- и манометрические исследования имели ключевые значения. Статистически значимое уменьшение внутреннего диаметра сосочка привело к статистически значимому изменению (увеличению) манометрических данных с 1 месяца инвазии и к статистически значимому снижению дебита физиологического раствора и взвеси тел описторхов в нём только к 9 и 6 месяцам инвазии соответственно. В результате можно сделать следующее заключение. Сужение канала сосочка не было столь значимым, чтобы критически нарушить дебит физиологического раствора и взвеси описторхов. Последним может подтверждаться тот факт, что включения, размер которых значительно меньше диаметра пропускного сечения канала, не могут вызвать его закупорку.

Относительно выявленным стадиям папиллита были определены средние значения показателей внутреннего диаметра дуоденальных сосочков экспериментальных животных и соответствующие им данные дебитоманометрических исследований. Было установлено, что у животных с I стадией папиллита сужение просвета сосочка вызывает повышение внутрипротокового давления в 2,7 раза и, в то же время, не приводит к статистически значимому снижению дебита протекающей жидкости (при II и III стадиях – такого противоречия нет). Данный факт говорит о физиологических возможностях компенсации тех морфологических изменений, которые происходят в сосочке в начальную (аденоматозную) стадию папиллита и, следовательно, даёт право считать (и называть) первую стадию описторхозного папиллита компенсаторной.

Учитывая существование максимально высокой корреляционной зависимости между диаметром и его пропускной способностью и в связи с невозможностью достичь критического сужения протоков в естественных условиях, дальнейшие исследования были продолжены в условиях *in vitro*.

3.3.2. Обоснование математической модели работы БСДК.

В условиях искусственной модели сосочка, на фоне такой же очень высокой корреляционной связи между диаметром трубки и её 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).

Стабильно статистически значимые различия в абсолютных значениях дебитов физиологического раствора и взвеси, подтвердили отсутствие влияния размера диаметра трубки на её пропускную способность для чистого физиологического раствора и взвеси, динамика их изменений была одинакова (линии трендов на графиках дебитов (рисунок 57) располагались рядом и были паралельны друг другу). Но ситуация резко менялась при уменьшении диаметра трубки до 0,5 мм ($S = 0,2 \text{ мм}^2$): проходимость для физиологического раствора сохранялась, а при прохождении взвеси, содержащей макровключения (с площадью поперечного сечения $\approx 0,2 \text{ мм}^2$) наступал её полный блок. Можно сде-

лать заключение, что блок канала возможен лишь тогда, когда размер включений соизмерим с размером поперечного сечения канала.

При сравнении дебитометрических данных *in vivo* и *in vitro* каналов с одинаковыми площадями сечения (традиционно измеренных путём введения в просвет зонда), вопреки ожидаемым схожим результатам, были получены данные сильно отличающиеся друг от друга, и для физиологического раствора ($P = 0,000$) и для взвеси ($P = 0,000$). Значительно меньшие величины дебита сосочка, при равенстве всех прочих условий, говорят о том, что истинная площадь поперечного сечения его канала является меньшей, нежели измеренная посредством зонда. Сопоставив среднее значение дебита дуоденального сосочка контрольной группы животных ($16,5 \pm 2,35$ мл/мин) со значениями дебитов трубок, мы определили, что соответствующий расход жидкости мог наблюдаться у трубки при значении его диаметра, находящегося в диапазоне между 0,5 и 1,0 мм (и соответствующим диапазоном площадей от 0,20 до 0,79 мм²). Эти данные, по нашему мнению, и соответствуют истинным параметрам просвета сосочка здоровых животных, тогда как измеренные зондом параметры были: $d = 2,86$ мм и $S = 6,43$ мм², отличия в показателях площади при этом составили от 8 до 32 раз.

Основываясь на дебитометрических данных, с помощью которых был определён диапазон возможных значений площади просвета сосочка, оказавшийся значительно меньше ожидаемого, и учитывая то, что закупорку его канала может вызвать взвесь, содержащая инородные тела с площадью в поперечнике $\approx 0,2$ мм², можно обоснованно говорить о том, что просвет конечного отдела дуоденального сосочка представлен не сплошным каналом круглого сечения, а комплексом щелей и пор, образованный складками слизистой, суммарная площадь просвета которых меньше значений, определенных с помощью зонда.

Окончательно этот факт был подтверждён путём сравнения дебитометрических данных, полученных в опыте с расчётными значениями, определёнными с помощью формул, математически описывающих движение жидкостей по трубам (формулы Бернулли и Пуазейля) и пористым пространствам (линейная и квадратичная формулы Дарси). Было получено полное соответствие опытных

данных дебита трубок со значениями, рассчитанными по формуле Бернулли ($P = 0,822$) и опытных данных дебита сосочка со значениями, рассчитанными по квадратичной формуле Дарси ($P = 0,882$). Иными словами, при определённых условиях, жидкость, протекающая по конечному участку дуоденального сосочка, подчиняется закону Дарси.

С учётом этого факта, используя в качестве расчётной формулу 3.21, а вместо Q подставляя данные дебита из опыта на животных, можно определить площадь просвета сосочка. Так, у кроликов контрольной группы он составил $0,32 \text{ мм}^2$, что находится в, определённом ранее опытным путём, диапазоне допустимых значений.

Подчинение тока жидкости в сосочке закону Дарси полностью подтверждает факт наличия в сосочке порового пространства, а перемещение жидкости по нему позволяет называть просачиванием или фильтрацией.

Таким образом, на основании данных, полученных в результате проведённого эксперимента можно заключить, что:

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 $2,14 \pm 0,15 \text{ мм}$, 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 $0,79 \text{ мм}^2$, позволяет данные размеры считать максимально приближёнными к реальным значениям площади просвета сосочка животных, что в 8-32 раза меньше общепринятого (из-

меренного посредством зонда);

4. *in vitro*: механические включения (описторхи), содержащиеся в жидкости (с $S \approx 0,2 \text{ мм}^2$) приводят к закупорке пропускного канала при соразмерности частиц с величиной поперечного сечения канала ($d = 0,5 \text{ мм}$), 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. ток жидкости по дуоденальному сосочку подчиняется закону Дарси и описывается одноимённым квадратичным уравнением;
6. конечный участок дуоденального сосочка представляет собой комплекс щелей и пор, образованных слизистой оболочкой, через которые, при определённых условиях, фильтруется (просачивается) жёлчь;
7. фильтрационный механизм протекания жёлчи через щелевидные пространства складок слизистой оболочки сосочка, при наличии в жёлчи инородных тел (описторхозного детрита), способствует закупорке сосочка при описторхозе.

Складки слизистой оболочки конечного участка ЖВП, образующие щелепорный комплекс с изменяемыми характеристиками, позволяют при неполном их смыкании регулировать дебит жёлчи, а при полном – осуществлять клапанную функцию по предупреждению развития дуоденобилиарного рефлюкса. Данный комплекс и механизм его работы следует рассматривать как вариант функционирования БСДК в определённые периоды пищеварения, наряду с состоянием полного закрытия сфинктера Одди в период покоя, или зияния его просвета при полном открытии в период пиковой нагрузки на систему жёлчеотделения. Существование такого механизма требует бережного к нему отношения при выполнении манипуляций с БСДК при его патологии. Выбор методов коррекции патологических изменений БСДК в клинике, в частности при описторхозном папиллите, обосновывается в следующей главе.

Г Л А В А 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

4.1.1. Клиническая характеристика больных.

В основу клинической части работы легли данные ретроспективного исследования результатов лечения больных с описторхозным папиллитом у лиц с описторхозным поражением жёлчевыводящих путей (ЖВП), находящихся в лечебных учреждениях г. Сургута. В связи с отсутствием специфических клинико-лабораторных признаков описторхозного папиллита при отборе клинического материала мы исходили из того, что с наибольшей степенью вероятности те или иные явления папиллита будут присутствовать у больных с холангитом на фоне описторхозной инвазии. Обоснованием такого подхода может служить тот факт, что для развития холангита необходимо наличие препятствия для оттока жёлчи, формирование жёлчной гипертензии, что патогенетически обусловлено наличием папиллита, в том числе. Поэтому шанс обнаружения папиллита среди больных с описторхозным холангитом возрастает. В процессе анализа медицинской документации с целью отбора больных в группу исследования было просмотрено 4327 медицинских карт с патологией ЖВП. Всего с холангитом было выявлено 1012 (23,4%) больных. Из 536 пациентов с холангиолитиазом холангит имел место у 76 (14,2%). Из 149 больных со стенозами и стриктурами внепечёночных желчных протоков различной этиологии холангит развился у 124 (83,2%). Количество больных с описторхозом составило 952 (22,0% от общего числа с патологией ЖВП), холангит из них присутствовал у 812 (85,3%).

Поскольку по данным морфологических исследований явления папиллита присутствуют не у 100% инвазированных, критериями включения в анализируемую группу являлись: 1) наличие папиллита на фоне холангита у больных с описторхозом, 2) подтверждение наличия описторхоза данными копрологического исследования, либо обнаружением описторхов (яиц) при микроскопии жёлчи и 3) указание в медицинской документации длительности описторхозного анамнеза. Наличие папиллита оценивали по данным клинических, лабора-

торных, инструментальных и морфологических методов обследования имеющих в историях болезней; наличие описторхозной инвазии верифицировалось обнаружением паразитов *Opisthorchis felinus* или их яиц в кале (методом Като) либо микроскопией нативной жёлчи, полученной как в интра-, так и в послеоперационном периоде (при наличии дренажа холедоха); указание на длительность заболевания описторхозом находили в историях болезней либо амбулаторных картах. Критериями не включения служили данные, указывающие на наличие другой патологии ЖВП, могущее вызывать схожие изменения с их стороны. В первую очередь исключали наличие ЖКБ, онкопатологию, постоперационные стриктуры и т.д. Данные комплексного обследования среди больных холангитом описторхозной этиологии позволили нам увидеть наличие признаков папиллита у 604 (74,4%) больных, но всем вышеперечисленным критериям соответствовали **384** пролеченных, именно эта группа больных стала предметом более углублённого анализа (приложение №4).

В таблице 37 представлено распределение больных по полу и возрасту, в таблице 38 – распределение в зависимости от пола и длительности описторхозного носительства (знание последнего важно для предположительной оценки степени папиллита, развивающегося в большом сосочке двенадцатиперстной кишки). Отмечалось преобладание женщин, соотношение мужчин (167 – 43,5%) к женщинам (217 – 56,5%) составило 1 : 1,3. Возраст пациентов находился в диапазоне от 23 до 77 лет; при этом более половины больных находились в интервале от 40 до 59 лет и почти по 20% – в интервалах 30-39 и 60 лет и старше. Средний возраст больных составил $48,7 \pm 12,3$ ($Me = 49,0$; $s = 150,2$) лет, у мужчин – $48,1 \pm 12,3$ ($Me = 49,0$; $s = 150,8$), у женщин – $49,1 \pm 12,2$ ($Me = 50,0$; $s = 150,0$).

Основную массу – 64,3%, представляли больные с длительностью заболевания от 6 до 15 лет – 247, из них женщин – 168 (43,7 %), мужчин – 79 (20,6%). Среди женщин большинство имели длительность заболевания от 11 до 15 лет (111 – 28,9%), среди мужчин – от 6 до 10 лет (46 – 12,0%). Длительность инвазии 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 ($Me =$

11,0; $s = 37,1$), у мужчин – $11,4 \pm 6,8$ ($Me = 10,0$; $s = 45,6$) и $11,8 \pm 5,7$ ($Me = 12,0$; $s = 32,7$) у женщин.

Таблица 37

Распределение больных по полу и возрасту

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 38

Распределение больных по полу и длительности заболевания

Длительность, годы	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%)

В следующей таблице (табл. 39) представлено распределение имеющейся патологии (по данным медицинской документации). Холангит в качестве основного заболевания (диагноза) на фоне описторхоза имелся у всех 384 (100%) больных. У 211 (55,0%) пациентов холангит сочетался с острым холециститом. Изменения со стороны окружающих тканей в виде инфильтрата подпечёночного пространства, перипечёночных абсцессов, местного или распространённого жёлчного перитонита имели место у 21 (5,5%) больного. Стриктура ЖВП были установлена у 53 (13,8%).

То или иное осложнение основного заболевания присутствовало у всех пациентов выделенной группы, у ряда больных их было более одного (табл. 39). Механическая желтуха наблюдалась у 100% больных. Другим наиболее частым осложнением основной патологии являлся гепатит холестатической этиологии (69 – 18,0%). Плеврит, как реакция на присутствие гнойно-воспалительного очага в верхнем этаже брюшной полости, отмечен у 47 (12,2%) пациентов. Развитием сепсиса холангит осложнился у 42 (10,9%) больных. Хронический панкреатит, как следствие поражения ЖВП, сформировался

у 24 (6,3%) больных. Примерно с одинаковой частотой, как исход заболевания, развивались цирроз печени (17 – 4,4%) и полиорганная недостаточность (15 – 3,9%), реже – острый панкреатит (10 – 2,6%). С меньшей частотой развивались другие гнойно-воспалительные осложнения описторхозного поражения ЖВП: перипечёночные абсцессы в 8 (2,1%), инфильтрат подпечёночного пространства в 7 (1,8%), жёлчный перитонит в 6 (1,6%). Стриктура холедоха или большого сосочка ДПК в качестве осложнения основного заболевания были отдельно выделены у 21 (5,5%) обследованных. Средний возраст 56 пациентов, у которых развились острые хирургические осложнения составил $57,5 \pm 8,3$ ($Me = 59,0$; $s = 69,2$) года, а длительность описторхозного анамнеза – $17,1 \pm 5,6$ ($Me = 16,0$; $s = 31,8$); для 21 пациента с сформированными стриктурами ЖВП эти показатели составили $61,8 \pm 7,6$ ($Me = 62,0$; $s = 57,8$) и $18,5 \pm 4,8$ ($Me = 17,0$; $s = 23,2$) лет соответственно.

Таблица 39

Патология, имеющаяся у пациентов анализируемой группы

Основной диагноз	Кол-во	Осложнение основного диагноза	Кол-во	Сопутствующий диагноз	Кол-во
Хр. описторхоз. Острый холангит. Острый бескаменный холецистит	211	Механическая желтуха	384	Гастродуоденит	82
Хр. описторхоз. Острый холангит.	87	Гепатит холестатический	69	Гипертоническая болезнь	53
Хр. описторхоз. Хр. рецидивирующий холангит, обострение.	54	Плеврит	47	ИБС	25
Хр. описторхоз. Стриктура холедоха. Острый холангит.	19	Сепсис	42	Язвенная болезнь	23
Хр. описторхоз. Стеноз БСДК. Острый холангит.	13	Панкреатит хронический	24	Сахарный диабет	17
		Цирроз печени	17	Бронхиальная астма	12
		ПОН	15	Цирроз печени	8
		Стриктура терминального отдела холедоха	13	Хр. вирусный гепатит	7
		Панкреатит острый	10	Последствия ОНМК	6
		Стриктура БСДК	8	Пиелонефрит	5
		Инфильтрат подпечёночного пространства	7	Аденома предстательной железы	3
		Жёлчный перитонит	6		
		Подпечёночный абсцесс	5		
		Поддиафрагм. абсцесс	3		

Сопутствующая патология присутствовала у 241 (62,8%) человек. Наиболее частой сопутствующей патологией у этой группы больных была патология

органов пищеварения (120 – 31,3%) и чаще всего язвенная болезнь и гастродуоденит (105 – 27,3%). Далее следовала патология сердечно-сосудистой системы (78 – 20,3%). Сахарный диабет присутствовал у 17 (4,4%) больных, бронхиальная астма у 12 (3,1%). Остальная патология встречалась реже: последствия ОНМК – у 6 (1,6%), пиелонефрит – у 5 (1,3%), аденома предстательной железы – у 3 (0,9%).

4.1.2. Диагностика описторхозного папиллита.

4.2.2.1. Критерии оценки клинических проявлений.

Проводился анализ клинических проявлений. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по трёхуровневой шкале: "невыраженный" ("+") – боль не вызывала особых беспокойств у больных, легко купировалась медикаментозными средствами; "умеренный" ("++") – больные акцентировали внимание на болевых проявлениях, купирование которых требовало сочетания анальгетических и спазмолитических средств; "выраженный" ("+++") – стойкий, упорный болевой синдром, с трудом поддающийся купированию при использовании максимальных суточных дозировок медикаментозных средств. Желтушный синдром: "субклинический" ("-") – при отсутствии внешних проявлений гипербилирубинемии; "неинтенсивный" ("+") – лёгкое желтушное окрашивание склер и эпителиальных покровов; "умеренной интенсивности" ("++") – желтуха интенсивная, но не стойкая; "интенсивный" ("+++") – выраженные и стойкие проявления. Оценивалась температурная реакция ("да"("+)/"нет"("-") и её среднее значение) и наличие озноба, последний делили на "сомнительный" (" +/-") – пациенты сомневались в его наличии, "лёгкий" ("+"), "средний" ("++") и "выраженный" ("+++") в зависимости от субъективной оценки больных по трёхбалльной шкале. Учитывалось наличие таких жалоб пациентов как сухость во рту ("да"("+)/"нет"("-")), тошнота–рвота ("да"("+)/"нет"("-")), вздутие живота ("да"("+)/"нет"("-")) и других проявлений: наличие симптомов раздражения брюшины ("да"("+)/"нет"("-")), гепатомегалии ("да"("+)/"нет"("-")) и по выстоянию печени из-под рёберной дуги в см.). Степень нарушения сознания делили на: "отсутствие нарушений" ("-") – при ясном сознании, 15 баллов по

Glasgow, "лёгкую" ("+") – выражающуюся в некоторой эйфории и некритическом отношении к своему состоянию, 14 баллов по Glasgow, "среднюю" ("++") – при наличии дезориентации во времени и пространстве, 13 баллов по Glasgow и "тяжёлую" ("+++") – при невозможности продуктивного контакта с пациентом, 12 и менее баллов по Glasgow. Критериями оценки одышки, тахикардии, артериального давления (систолического) и лабораторных показателей являлись их цифровые значения. При комплексной оценке тяжести течения холангита придерживались следующей градации: тяжёлое течение ("+++") – наличии органной дисфункции какого-либо органа или системы; средней степени ("++") – присутствие септического компонента, температурной реакции фебрильного или гектического характера и других выраженных явлений интоксикации, но с положительной реакцией на проводимое лечение; лёгкий вариант ("+") – с гипербилирубинемией не более 3 норм показателя общего билирубина ($\approx$ до 50-60 мкмоль/л), минимальными проявлениями интоксикации и быстрым хорошим ответом уже на начальном этапе лечения [23, 350].

4.1.2.2. Лабораторно-инструментальные методы диагностики.

Лабораторные исследования выполнялись на биохимическом – «Olympus AU 640» (Olympus Corporation, Япония) и гематологическом – «CELL-DYN 3700» (Abbott Laboratories S.A., США) автоматических анализаторах. Нас интересовали показатели крови, характеризующие степень нарушения дренажной функции ЖВП и выраженность их воспалительной реакции. Фиксировались такие показатели плазмы крови как уровень аланин- и аспартаттрансаминаз (нормальные показатели АЛТ – до 31 U/l, АСТ – до 45 U/l), щелочной фосфатазы (105-145 U/l), общего билирубина (8,5-20,5 мкмоль/л) и его фракций (непрямой – 17,1 мкмоль/л, прямой – 0-4,3 мкмоль/л), при клиническом исследовании – количество форменных элементов белой крови и величина СОЭ. Копро- (методом Като) и микроскопия жёлчи проводилась на микроскопе ZEISS «Аxiоскор 40»).

УЗИ органов брюшной полости выполнялось транскутанно на аппаратах Acuson X300 (Siemens, Германия) и Voluson 730 Expert (General Electric, США)

абдоминальными датчиками 7,5 МГц в В-режиме и с использованием режима цветного доплеровского картирования (с целью дифференциации с сосудистыми структурами). Исследование проводили натощак, без какой-либо дополнительной подготовки. Сканирование печени и ЖВП проводили из трёх стандартных позиций: под мечевидным отростком, в правом подреберье и через межрёберные промежутки; исследование выполняли в положении пациента лёжа на спине, на левом боку, на высоте глубокого вдоха или при надувании живота. Данное исследование выполнено у 100% больных.

В процессе осмотра оценивали состояние внутри- и внепечёночных жёлчных протоков, вирсунгова протока, жёлчного пузыря: их диаметр, состояние стенок, содержимое, а также наличие изменений в паренхиме печени и поджелудочной железы. Пограничными размерами считали: диаметр гепатикохоледоха до 8 мм, внутripечёночных протоков до 1-1,5 мм, вирсунгова протока до 2 мм, длину жёлчного пузыря до 10 мм и ширину до 35-40, с толщиной стенок до 3 мм (и однородным жидкостным содержимым) [364, 401].

ЭндоУЗИ выполнялось с использованием эндоскопического ультразвукового центра EUS EXERA OLYMPUS EU-M60 и гастроинтестинальных видеоскопов GF-UCT140-AL5 и GF-UC160P-AL5 (Olympus Corporation, Япония) с возможностью радиального и конвексного сканирования с частотой сканирования 7,5-10 МГц. Полноценное исследование удалось выполнить у 141 (36,7%) пациентов. В большом сосочке ДПК выявлялись изменения со стороны его стенок (толщина, эхоструктура) и диаметра просвета. Картирование старались производить в основном на расстоянии 1,0-1,5 см от дуоденального отверстия БСДК. Для профилактики спазма сфинктера Одди во время измерения и соответствующего искажения измеряемых параметров, исследования выполняли натощак на фоне введения спазмолитиков (2,0 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида (40 мг), п/к, за 40-60 минут до процедуры или в/в медленно, предварительно разбавив указанный раствор в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида, за 10-15 минут до процедуры).

КТ и МРТ органов брюшной полости выполнялись для более детальной ви-

зуализации вышеприведённых изменений со стороны печени и жёлчных протоков, а также для диагностики патологии других органов. Компьютерная томография производилась на аппарате NXI Pro (General Electric, США). На первом этапе - без внутривенного введения контрастного вещества. Далее вводили неионные рентгеноконтрастные вещества (Омнипак-350, Ультравист-370, Оптирей-350) из расчёта 1 мл/кг массы тела и выполняли исследование в различные фазы (артериальную, венозную и отсроченную). Скорость введения контрастного вещества составляла 3,5 мл/сек. Средние задержки от начала введения контрастного вещества: в артериальную фазу – 15-28 сек., в венозную фазу – 40-70 сек., в отсроченную фазу – 5-6 минут. Стандартные толщина среза и интервал составляли 0,5 мм. Толщина среза реконструкции – 0,8 мм. Затем осуществлялся анализ аксиальных срезов и мультипланарных реконструкций. Данные обрабатывались на рабочей консоли томографа, для лучшей визуализации сосудов печени использовали мультипланарные 2D и 3D реконструкции, алгоритм MIP. Мультиспиральная КТ печени является малоинвазивной, высокоинформативной методикой оценки состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, в том числе при описторхозном поражении [147, 303, 392]. Помимо этого, за одно исследование с помощью многослойной спиральной компьютерной томографии с применением внутривенного контрастирования возможно оценить состояние трубчатых структур паренхимы печени и поджелудочной железы, а полученные результаты использовать для определения дальнейшей тактики ведения пациентов. КТ гепатобилиарной зоны по описанной методике была сделана 152 (39,6%) пациентам.

Магниторезонансная томография выполнялась на MAGNETOM ESSENZA, 1,5 T (Siemens, Германия) в режимах T1 и T2 взвешенных изображениях (ВИ) в корональной (от передней поверхности печени до передней поверхности контуров позвонков) и аксиальной (от верхних отделов печени и всё подпечёночное пространство) плоскостях, с жироподавлением (режим FS) на область поджелудочной железы с зоной визуализации (FOV) до 450 mm. Исследование проводили натощак, при необходимости ставились очистительные клизмы за 6-12 часов до исследования. Первичное центрирование пациента осуществляли положе-

нию осевых линий поверхностной катушки и световой метки по срединной линии живота дистальнее мечевидного отростка на 5—10 см. Исследование проводилось на задержке дыхания в режимах импульсной последовательности сигналов HASTE (TR/TE 4,4/64 ms, thick. of sl. 6 mm, matrix (MTX) 192x256, FOV 450 mm) для получения T2 ВИ и FLASH 2d (TR/TE 160/2.3 ms, MTX 192x256, FOV 450 mm, thick. of sl. 6 mm) для получения T1 ВИ. Для детальной визуализации ворот печени и подавлении сигналов от содержимого кишечника исследование дополнялось корональной программой T2 ВИ с жироподавлением (HASTE, TR 4,6 ms, TE 64 ms) с толщиной сечения 3-4 мм.

Повышению диагностических возможностей метода способствовали режим MPR тонких срезов по MIP-алгоритму программой MultiVox, позволяющий более точно определять топику патологических очагов и DWI режим в случаях дифференциальной диагностики с онкопатологией. Обследованию подверглись 133 (34,6%) пациентов.

МРХПГ позволяло более чётко визуализировать жёлчные протоки на всём их протяжении (что является хорошим подспорьем при выборе хирургической тактики лечения). Исследование проводилось поэтапно, вначале в hard T2 последовательности TSE (TR/TE 2800/1100 ms, thick. of sl. 70 mm, MTX 256x256, FOV 300 mm) с жироподавлением в косой коронарной проекциях; после оценки полученных изображений выбирался оптимальный срез, в котором внепечёчные жёлчные протоки исследовались в режиме HASTE (TR/TE 11.90/95 ms, thick. of sl. 3 mm, MTX 256x256, FOV 270 mm) и TOF. МРХПГ была выполнена 120 (31,3%) больным.

Для более прицельного изучения состояния ЖВП, особенно дистальных их отделов (при подозрении на холангиолитиаз) использовались методы прямого контрастирования протоков — ЭРХПГ (эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография). При выполнении этой процедуры использовались: дуоденофиброскопы TJF-30 и JF-1T40 (Olympus Corporation, Япония) и рентгенодиагностический комплекс Super X 164-D («Электрон», Россия). Для контрастирования протоков пользовались водорастворимые

контрастные вещества (омнипак, верографин и др.), в ряде случаев разведённые в 0,9% растворе хлорида натрия в соотношении 1:1. Выполнение ЭРХПГ по общепринятой методике была предпринята у 338 (88,0%) пациентов, успешно процедура была произведена 305 (79,4%) больным.

Чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ) является ещё одним методом прямого контрастирования ЖВП. Методика антеградного введения контрастного вещества и, как следствие, хорошая визуализация периферических отделов жёлчного дерева является актуальной в случаях с многоуровневыми стриктурами билиарного тракта, что является характерной чертой описторхозного поражения. Тем более, наличие множества расширенных протоков вплоть до периферии органа облегчает техническое выполнение данной процедуры. Однако, на фоне описторхоза наряду с расширением протоков и формированием жёлчной гипертензии, происходит истончение стенок протоков и потеря ими своей эластичности, что способствует развитию жёлчеистечения в свободную брюшную полость. ЧЧХГ производилась иглой Chiba 18G × 20 см (Sterylab, Италия) под УЗ контролем аппаратом Pro Focus 2202 (B-K Medical ApS, Дания), рентгенологический контроль осуществлялся на аппарате Super X 164-D («Электрон», Россия).

ЭГДС (эзофагогастродуоденоскопия), как метод прямой визуализации патологического очага выполнялась с помощью эндоскопов гастрофиброскопы GIF-Q40, GIF-E3 (Olympus Corporation, Япония) и видеогастроскопа EXERA II GIF H180 (Olympus Corporation, Япония). Признаками папиллита служили: отёк и гиперемия слизистой оболочки БСДК, наличие фибрина в его устье, увеличение размеров сосочка и ригидность его тканей. ЭГДС была выполнена практически всем пациентам (376 – 97,9%).

Биопсия во время выполнения эндоскопического исследования выполнялась щипцовым способом, прежде всего для исключения опухолевого генеза обнаруженных в сосочке изменений. Биопсия произведена у 296 (77,1%) больных (она не всегда выполнялась при выраженных воспалительных изменениях во избежание развития кровотечений). Следует обратить внимание, что при

прижизненной биопсии БСДК эндоскопически её возможно выполнить только щипковым способом, при этом производится в основном забор только слизистой оболочки, при этом глубже лежащие структуры БСДК гистологическому исследованию остаются не доступны. Морфологическое исследование биоптатов, после окраски препаратов гематоксилином и эозином и по ван Гизону, методом световой микроскопии проводились на микроскопе Nikon DXM-1200.

Подтверждением наличия холангита являлись также данные бактериологического исследования, показывающие наличие и степень инфицированности жёлчи. К методам диагностики папиллита данное исследование не имеет никакого отношения, но оно позволяет правильно и своевременно корректировать антибактериальную терапию, которая в лечении холангита играет одну из решающих ролей. Бактериологическому исследованию подвергалась жёлчь из гепатикохоледоха, полученная либо интраоперационно, либо из дренажа жёлчных протоков. Бактериологическое исследование проведено у 134 (34,9%) больных (методика описана в гл. 3.1).

Таким образом, пациенты исследуемой группы подверглись комплексному обследованию, направленному на выявление признаков холангита и папиллита на фоне описторхозного поражения ЖВП. Подробный анализ результатов исследования, диагностическая ценность методов, а также возможность определения стадийности процесса клиническими методами диагностики представлены в разделе 4.2. Определение точности методов диагностики не производилось, так как в исследуемой группе ложноположительных результатов заведомо быть не могло.

4.1.3. Тактика и методы лечения.

При отсутствии явлений холангита описторхозный папиллит требует лишь проведения курса антипаразитарного лечения и необходимости какого-либо воздействия на сосочек не возникала. В противном случае лечебная тактика диктовалась степенью воспалительных изменений со стороны ЖВП и у подавляющего числа больных начиналась с консервативной терапии, включающей антибактериальное воздействие, инфузионно-трансфузионную терапию с

целью коррекции водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, снижения интоксикации, противовоспалительное лечение, коррекцию работы соответствующих органов и систем, в том числе и их протезирование в случае органной недостаточности, симптоматическое лечение [1]. К оперативному лечению прибегали либо в экстренных случаях, при наличии у больных гнойных осложнений в брюшной полости, либо в случаях неэффективности консервативного лечения. Экстренные оперативные вмешательства в виде стартового этапа лечения описторхозного холангита необходимы на наш взгляд лишь при наличии у госпитализированных больных признаков местного или распространённого перитонита [15]. При неэффективности консервативной терапии оперативные вмешательства выполнялись в отсроченном порядке, при этом хирургическое лечение больным производилось либо одномоментно и в максимально необходимом объёме, либо поэтапно, обеспечивая на начальном этапе лишь декомпрессию жёлчных путей одним из миниинвазивных методов [81, 126]. Таким образом, вышеприведённая комплексная консервативная терапия была применена всем 384 больным, лечебная программа отличалась лишь временем выполнения и объёмом инвазивных воздействий.

У 67 (17,4%) человек улучшение было достигнуто только в результате консервативных мероприятий. В случае необходимости выполнения им назобилиарного дренирования (НБД) или стентирования ЖВП использовались пластиковые катетеры и эндопротезы фирм «Cook» (США) и «Olympus» (Япония): назобилиарные зонды диаметром 7 и 10 Fr, стенты от 7 до 12 Fr и длиной от 4 до 15 см.

4.1.3.1. Формирование клинических групп.

Остальные больные (317 – 82,6%) подверглись тем или иным оперативным вмешательствам. В экстренном порядке с признаками перитонита прооперированы 28 (8,8%) человек (I группа), объём вмешательств при этом состоял в лапаротомии, холецистэктомии, наружном дренировании гепатикохоледоха одним из известных методов и дренировании брюшной полости.

При формировании лечебной тактики у больных, не требующих экстрен-

ных вмешательств, предпочтение отдавали этапному лечению с применением на первом этапе миниинвазивных технологий с целью создания декомпрессии жёлчных путей. В эту группу больных вошло 243 (76,7%) человека (IIA группа). В качестве первого этапа оперативного лечения выполнялись: холецистэктомия под эндовидеоскопическим и ультразвуковым контролем (УЗК), ЧЧХС под УЗК, ЭБД сфинктера Одди, ЭПСТ.

Данные вмешательства у некоторых больных (143 – 58,8%) сочетались с НБД или стентированием ЖВП. Оставление дренажа в жёлчных протоках производили в основном при обнаружении признаков формирования в них многоуровневых стриктур.

Второму этапу хирургического лечения подверглись 53 (21,8%) больных (IIB группа), им были выполнены лапаротомии, холецистэктомии, наружное или внутреннее дренирование ЖВП.

Последнюю группу составили пациенты в 46 (14,5%) человек, которым в отсроченном порядке, без предварительных миниинвазивных манипуляций сразу были выполнены оперативные вмешательства, соответствующие второму этапу лечения из предыдущей группы – лапаротомия, холецистэктомия, наружное или внутреннее дренирование гепатикохоледоха (III группа).

Состав выделенных групп был проверен на однородность по возрастнополовым признакам. Соотношение мужчин и женщин среди больных, пролеченных консервативно составило 1 : 1,4, среди больных I группы – 1 : 2,5, среди II – 1 : 1,3, среди III – 1 : 0,8, при этом сравнение долей не выявило статистически значимых различий: $\chi^2 = 5,801 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,161$ ($m = 4$; $n_1 = 67$, $n_2 = 28$, $n_3 = 243$, $n_4 = 46$). Оценка возрастных отличий предполагала предварительный анализ малочисленных групп на нормальность распределения данных. Такой группой оказались больные, пролеченные в экстренном порядке – I ($n = 28$): $W = 0,970 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,896$, $P = 0,408$ ($n = 28$). Методом Бартлетта была также подтверждена однородность дисперсий сравниваемых показателей: $M_{(\chi^2)} = 7,762 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 7,815$, $P = 0,051$ ($m = 4$, $n_1 = 67$, $n_2 = 28$, $n_3 = 243$, $n_4 = 46$), но критерий Фишера показал, что между средними значениями возрастов указанных групп, существуют

статистически значимые различия: $F = 14,559 > F_{(\alpha=0,05)} = 2,61$, $P = 0,000$ ($m = 4$, $n_1 = 67$, $n_2 = 28$, $n_3 = 243$, $n_4 = 46$). Объяснения этому были получены в процессе дальнейшего исследования. Забегая вперёд скажем, что существует доказанная зависимость между длительностью описторхозного носительства (соответственно и возрастом пациентов) и эффективностью консервативной терапии, а также частотой развития хирургических осложнений. Поэтому средний возраст у больных пролеченных консервативно и требующих оперативного вмешательства, прооперированных в плановом порядке или по поводу развившихся осложнений будет заведомо отличный (что и было подтверждено критерием Фишера).

4.1.3.2. Техническое обеспечение эндоскопических вмешательств.

Лапароскопические операции производились на эндоскопической стойке Richard Wolf (GmbH, Германия). УЗ контроль осуществлялся ультразвуковым аппаратом Pro Focus 2202 (B-K Medical ApS, Дания). Для чрескожного дренирования жёлчных протоков использовались наборы «Нефрофикс» (Bbraun, Германия) с диаметром трубок 8 Fr.

Эндоскопические вмешательства осуществлялись с помощью дуоденофиброскопов TJF-30 и JF-1T40 (Olympus Corporation, Япония). ЭБД выполнялась баллонными дилататорами QBD диаметром 6 мм (18 Fr), 8 мм (24 Fr) и 10 мм (30 Fr) и длиной 30 мм (Wilson-Cook Medical Inc., США), при постепенном повышении давления от 2 до 6 атм ($2,02 - 6,06 \times 10^{-1}$ Па) и с экспозицией на максимальном давлении до 5 минут; раздувающее устройство – QBID-1, объемом на 20 мл (Cook, США). При выполнении данной процедуры принципиально важным считали необходимость сохранения анатомической целостности БСДК, то есть, старались расширить просвет сосочка (вызвать его зияние на некоторое время), а не производить полный разрыв его стенки.

ЭПСТ выполнялась по стандартным методикам с использованием струнных папиллотомов DASH («Cook», США) диаметром 6 – 7 Fr с длиной струны от 20 до 30 мм и игольчатых папиллотомов Zimmon («Cook», США) – 5 Fr и длиной иглы 7 мм.

4.1.3.3. Особенности выполнения «открытых» методов операций при описторхозе.

Следует отдельно подчеркнуть, что техника холецистэктомии при описторхозном поражении ЖВП имеет свои особенности. На фоне характерной для описторхозной инвазии хронической жёлчной гипертензии имеется высокая вероятность развития жёлчеистечения из ложа жёлчного пузыря после его удаления из сформированных холангиоэктазов или ходов Люшка. Зачастую этому способствует невозможность субсерозного удаления пузыря в результате формирования фиброзно-рубцовых изменений в его стенке, вызванных длительным хроническим воспалительным процессом. Особенностью жёлчеистечения у этих больных является то, что она развивается не сразу, а по истечении нескольких суток после операции, чаще на 4-е – 7-е. Объяснение этому факту мы находим в том, что в результате снижения отёка и инфильтрации тканей печёночного ложа на фоне купирования воспалительных явлений и уменьшения их послеоперационного отёка открывается просвет, травмированных при удалении жёлчного пузыря, мелких жёлчных протоков. Поэтому мы выполняем ушивание ложа жёлчного пузыря после его удаления даже если во время операции не было признаков жёлчеистечения. Этим же объясняем необходимость обязательного дренирования подпечёчного пространства по окончании операции. Известным является также тот факт, что после выполнения лапаротомии, холецистэктомии и других вмешательств на ЖВП, в результате операционной травмы рефлекторно в послеоперационном периоде развивается той или иной степени выраженности парез со стороны жёлчных путей, ДПК, других отделов ЖКТ, что усугубляет имеющуюся жёлчную гипертензию у инвазированных больных. Поэтому следующей профилактической мерой по предупреждению развития жёлчеистечения являются действия, направленные на купирование жёлчной гипертензии в протоках, а именно выполнение их декомпрессии. Как правило, после этапа холецистэктомии у этих больных, мы выполняли дренирование гепатикохоледоха по Холстеду.

Частое сочетание описторхоза и ХНДП (по нашим данным до 89,6% [194]) диктует необходимость использования при формировании билиодигестивного

анастомоза не ДПК, а петлю тощей кишки (выделенную по Ру или с брауновским соустьем); жёлчный пузырь в связи с его атонией и частой облитерацией пузырного протока при описторхозе, также не должен использоваться для билиодигестивного анастомоза. Исходя из вышесказанного, оптимальным вариантом внутреннего дренирования ЖВП (при наличии показаний) является холедохоеюностомия.

Результаты лечения представлены в следующем разделе.

Статистическую обработку материала проводили согласно алгоритму, представленному в главе 2.1.1. В настоящей главе при сравнении результатов обследования и лечения, данные, отражающие их характеризовались как качественный признак, который мог принимать только два значения (патология выявлена – не выявлена, осложнение есть – нет и т.п.). Поэтому для оценки значимости различий подобных данных (долей) использовался непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2), в случаях сравнения двух групп – с поправкой Йеитса на непрерывность. Правомерностью использования метода хи-квадрат служили следующие критерии: при сравнении двух групп все ожидаемые числа должны были быть больше 5, при большем количестве групп – не менее 1, а доля значений меньше 5 при этом не превышать 20% [325].

4.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.

4.2.1. Клинико-лабораторные проявления при описторхозном папиллите.

Клиническая симптоматика холангита хорошо известна. Те или иные проявления заболевания разной степени выраженности были обнаружены в медицинской документации у всех членов группы исследования: болевой синдром – у 384 (100%), желтушность кожи, склер, изменение цвета мочи и кала, кожный зуд – у 361 (94,0%), гипертермия (средний показатель – $38,7 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$) у – 359 (93,5%), гипо- или нормотермия ($36,4 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$) – у 25 (6,5%), озноб – у 334 (87,0%), сухость во рту – у 348 (90,6%), тошнота, рвота – у 287 (74,7%), гепатомегалия (в среднем до $3,9 \pm 1,7$ см) – у 227 (59,1%), вздутие живота – у 293 (76,3%), симптомы раздражения брюшины – у 9 (2,3%), одышка (в среднем до $21,3 \pm 1,5$ в мин.) – у 66 (17,2%), тахикардия (в среднем до $111,8 \pm 8,2$ в мин.) – у 372 (96,9%), гипотония (со снижением систолического давления в среднем до $84,4 \pm 6,2$ мм рт. ст.) – у 86 (22,4%), нарушение сознания – у 72 (18,8%) и др. Выявленные симптомы были проанализированы и явились подтверждением имеющихся обструкций и воспаления ЖВП, естественно, без специфически клинических проявлений, указывающих на наличие папиллита.

Классические признаки холангита в виде триады Шарко были выявлены у 262 (68,2%) больных, в ряде случаев, при наличии выраженной интоксикации, клинические проявления укладывались в пентаду Рейнольдса – у 72 (18,8%). Тяжёлое течение холангита с присутствием органной недостаточности наблюдалось у 91 (23,7%) больного, проявления средней степени выраженности холангита – у 169 (44,0%), у 124 (32,3%) – как лёгкий вариант манифестации воспаления жёлчных протоков.

В лабораторных анализах были выявлены следующие изменения: эозинофилия в среднем до $7,5 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$ у 132 (34,4%) больных, палочкоядерный сдвиг в формуле белой крови до $17,4 \pm 8,6 \times 10^9/\text{л}$ – у 307 (79,9%), лейкоцитоз до $15,7 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$ – у 367 (95,6%), в биохимических анализах – гипербилирубинемия до $128,6 \pm 53,0$ мкмоль/л отмечена у 384 (100%), повышение трансаминаз: АСТ до $281,4 \pm 129,8$ МЕ, АЛТ до $218,6 \pm 101,6$ МЕ, и щелочной фосфатазы до $418,7 \pm 106,1$ Ед – у 384 (100%).

4.2.2. Результаты инструментального обследования.

4.2.2.1. Результаты ультразвуковых методов диагностики.



Рисунок 68. Ультразвуковые сканограммы: а) внутрипечёночные протоки расширены неравномерно, контуры неровные; б) дилатация холедоха при стенозирующем папиллите.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости выполнено у 100% больных, при этом явления холангита были выявлены у всех больных. При УЗ исследовании были выявлены следующие характерные признаки холангита описторхозной этиологии: гепатомегалия, увеличение наружного размера холедоха и уменьшение внутреннего, наличие увеличенного атоничного жёлчного пузыря с большим количеством осадка в жёлчи, усиление рисунка внутрипечёночных жёлчных ходов, нечёткие и неровные контуры расширен-

ных и извитых внутрипечёночных жёлчных протоков, наличие подкапсульных холангиоэктазов (рис. 68). Те или иные УЗ признаки отмечались у всех больных, у 10 (2,6%) человек были выявлены мелкие абсцессы печени. Но ни в одном случае БСДК визуализировать не удалось, явления папиллита выявлены не были. У 171 (44,5%) больных изменения в жёлчном пузыре были расценены как признаки острого холецистита, при этом явления перихолецистита или перигепатита (воспалительные изменения со стороны окружающих тканей, инфильтрация, абсцедирование) были обнаружены у 22 (5,7%).

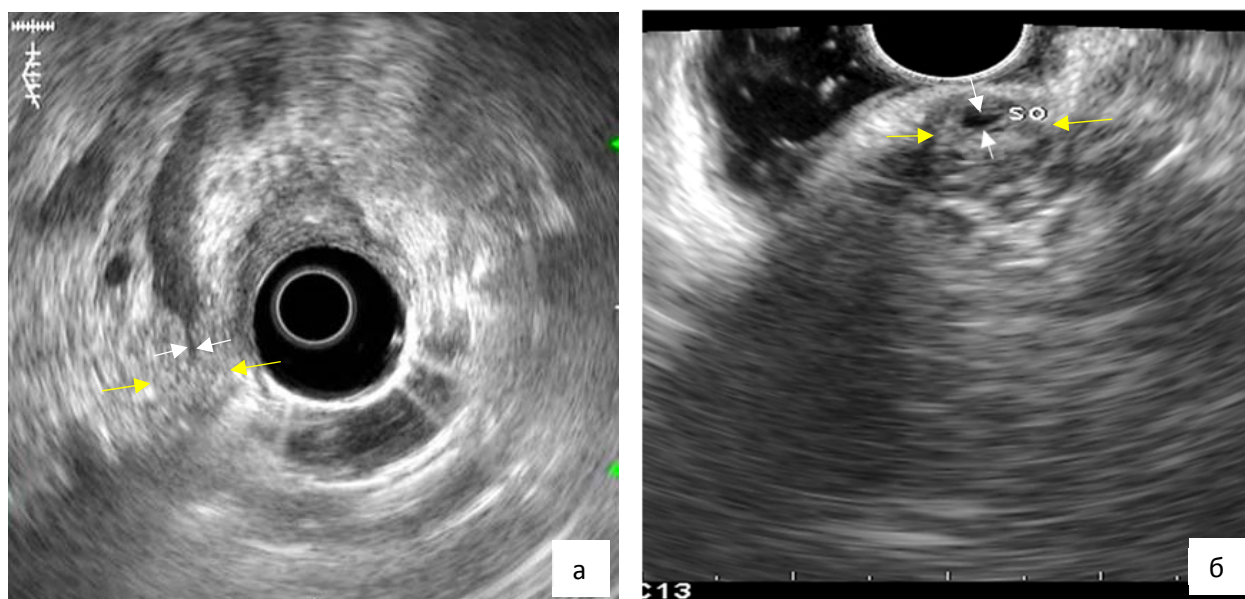


Рисунок 69. ЭУЗИ БСДК: стенки сосочка утолщены (жёлтыми стрелками отмечены наружные границы, белыми – его просвет): а) скан с радиального датчика, б) скан с конвексного датчика.

При эУЗИ БСДК (рис. 69) были получены следующие данные. Диапазон значений поперечных размеров стенки сосочка составлял от 3,4 до 10,4 мм, в среднем – $5,8 \pm 2,1$ мм, максимальное утолщение стенки сосочка вследствие отёка равнялось 10,4 мм (наиболее выраженная отёчность тканей отмечалась в слизистом и подслизистом слоях); изменения эхоплотности в виде уплотнения тканевых структур стенок сосочка (в основном более глубоких его слоёв), расцениваемое нами как развитие фиброзного процесса, было отмечено в 96 (70,1%) протоколах; при этом параметры просвета сосочка составляли: диапазон показателей диаметра – 0,6 - 3,3, среднее значение – $2,0 \pm 0,5$ мм. Был определён также диаметр терминального отдела холедоха: min – 5 мм, max – 21,

среднее значение – $11,7 \pm 3,1$, диаметр 10 мм и выше был отмечен у 102 (74,5%) обследованных. Всего полноценное эУЗИ, подтверждающее патологию сосочка, было выполнено у 137 человек (35,7%).

4.2.2.2. Результаты диагностики методами КТ и МРТ.

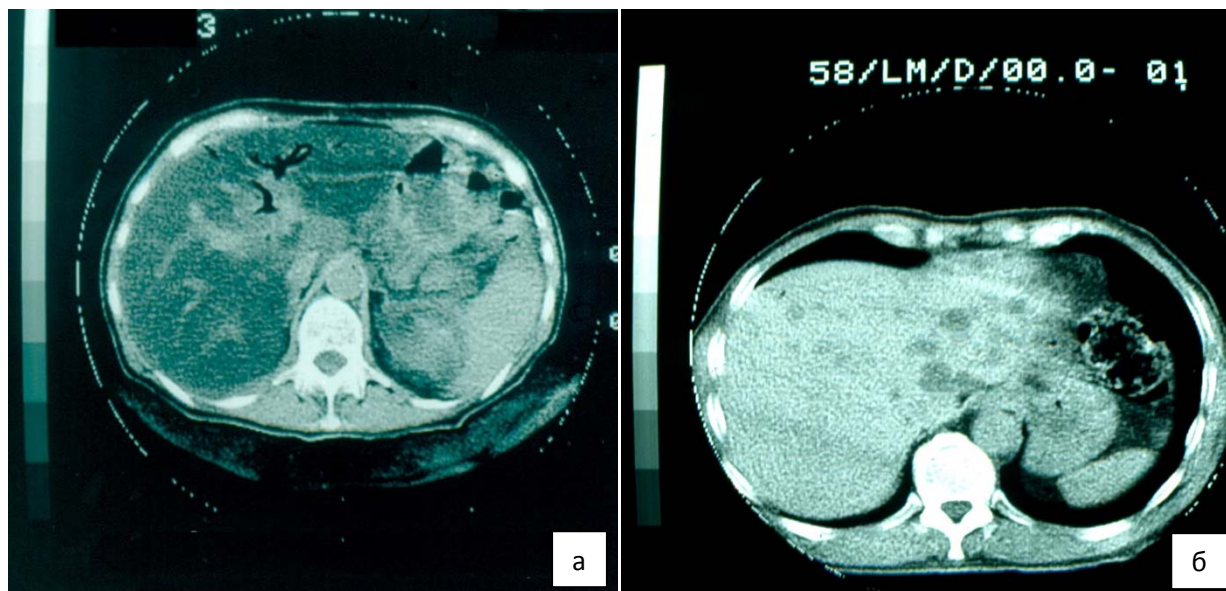


Рисунок 70. КТ (120 кВ, 300 мАс, спиральное сканирование, pitch – 0,8, толщина среза – 3 мм, интервал 3 мм.): а) внутрипечёчные протоки расширены, характерно преимущественное поражение правой доли печени; б) формирующиеся абсцессы левой доли печени.

КТ гепатобилиарной зоны была сделана 152 (39,6%) пациентам (рис. 70). У всех больных на КТ были отмечены признаки паразитарного поражения ЖВП: протяжённая дилатация внутрипечёчных протоков, неравномерность их расширения, наличие холангиоэктазов преимущественно в правой доле печени с признаками формирования мелких абсцессов в них (13 – 8,6%). Признаки сужения на уровне терминального отдела холедоха были зафиксированы у 25 (16,4%) обследованных. Острые воспалительные изменения в стенке жёлчного пузыря имели место у 72 (47,4%) человек, воспалительные изменения со стороны брюшины (перигепатит, перитонит) – у 29 (19,1%).

Магниторезонансная томография выполнена 133 (34,6%) пациентам. При МРТ гепатохолангиографии также, как и при КТ исследованиях явления холангита были выявлены у всех обследованных (рис. 71). Лучшая визуализация жёлчных протоков отмечалась в T1 и T2 FS, 2D и 3D TOF МРХПГ режимах. Стеноз и увеличение размеров большого сосочка ДПК отмечены у 38 (28,6%)

обследованных, холангиоэктазы с абсцедированием – у 14 (10,5%), признаки острого холецистита – у 65 (48,9%), околопечёночной инфильтрации тканей с формированием абсцессов, перитонеальные изменения – у 31 (23,3%).

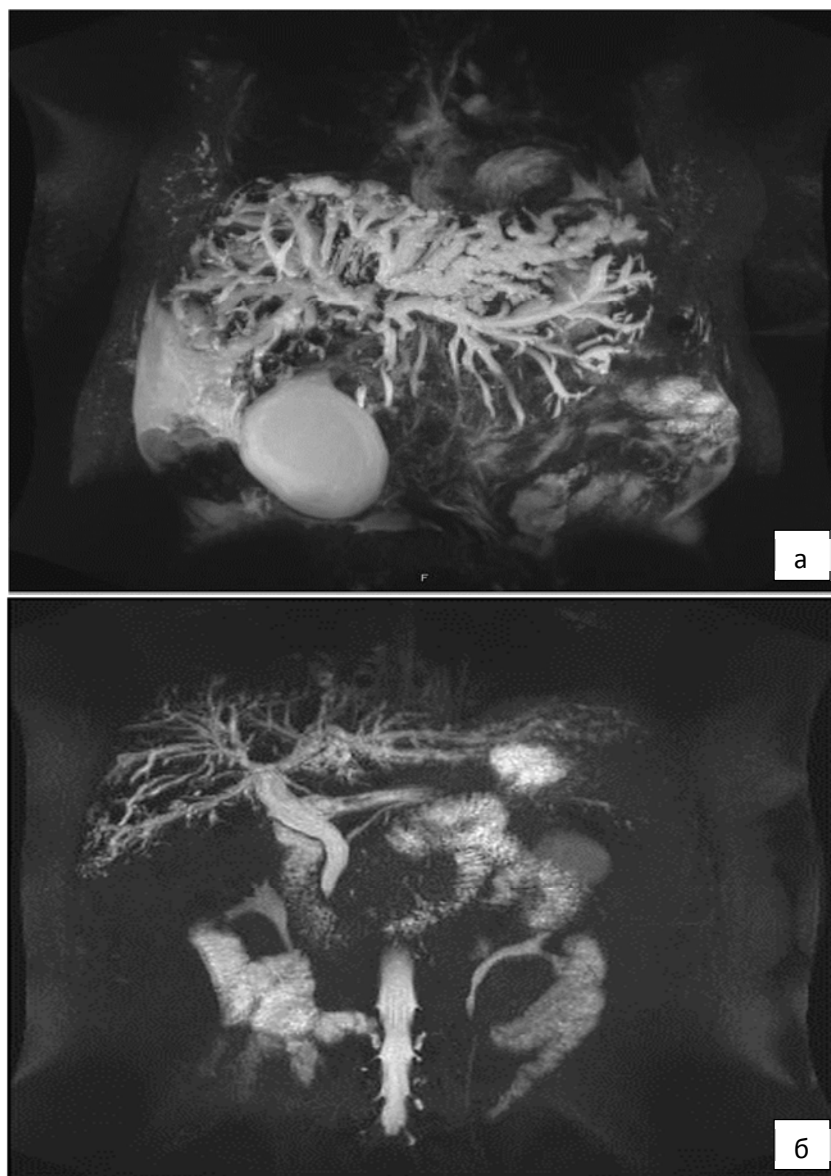


Рисунок 71. МРТ: а) T1 на задержке дыхания: TR - 52700 мс, TE - 2,3 мс, МТХ - 256×184 – внутрипечёночные протоки извитые, с неровными стенками, расширены на всём протяжении, вплоть до капсулы; имеется сужение на уровне гепатикохоледоха, просвет его дистального отдела не определяется; жёлчный пузырь значительно увеличен (134×62 мм); б) T1 FS на задержке дыхания: TR - 6 мс, TE - 3 мс, МТХ - 256×200 – холангиоэктазы наблюдаются во всех отделах печени, их диаметр, практически, одинаков в центральных и периферических участках органа.

Преимуществом МРХПГ перед ЭРХПГ являлось также возможность определения протяжённости стриктуры и, вместе с тем, оценки состояния окружающих её тканевых структур. Хорошо выявлялись особенности описторхозного холангита в виде множественности стриктур с чередованием рас-

ширений с сужением протоков, множественности холангиоэктазов, распространяющихся вплоть до капсулы печени (рис. 72). МРХПГ была выполнена 120 (31,3%) больным.

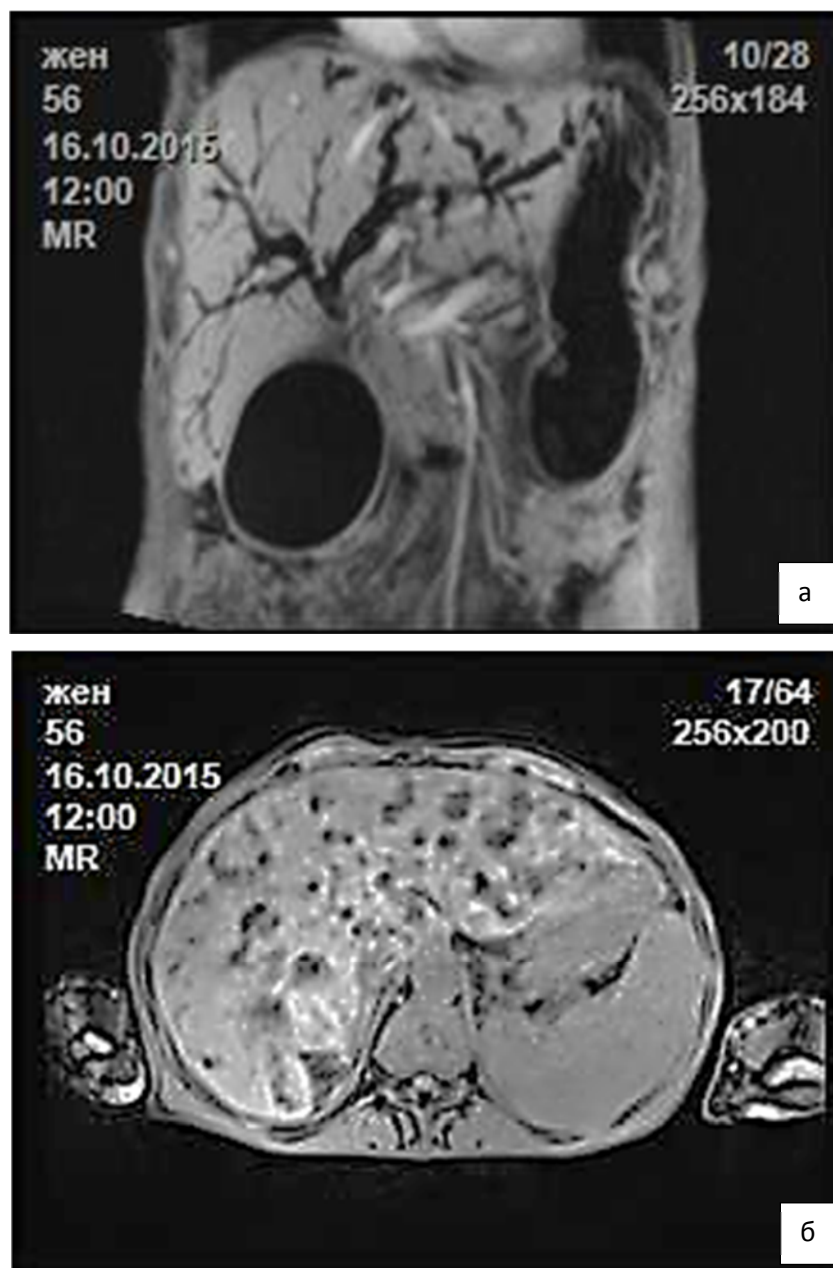


Рисунок 72. МРХПГ (2D TOF с респираторной синхронизацией (метод «тонких срезов»), TR - 4730 мс, TE - 676 мс, МТХ - 384х384): а) внутрипечёчные протоки расширены до 12 мм; сигнал от гепатикохоледоха прерывистый, диаметр его до 4 мм; пузырный проток не визуализируется; жёлчный пузырь увеличен до 110×48 мм; б) дилатации желчных протоков при стенозирующем папиллите.

Признаки холангита с помощью МРХПГ определялись в 100% обследований, многоуровневые стриктуры были выявлены у 64 (53,3%), внутрипечёчное абсцедирование – у 16 (13,3%), поражение БСДК – лишь у 89 (74,2%) обследованных, при этом сочетание сужений просвета сосочка с другими локализациями – у 29 (24,2%).

4.2.2.3. Результаты холангиографий методом прямого контрастирования.

На ЭРХПГ у исследованных пациентов отмечались локальные сужения и расширения вне- и внутрипечёночных протоков (вплоть до печёночной капсулы), при этом протоки имели трубчатую форму с чередованием суженных участков с расширенными и неровными («изъеденными») контурами стенок (рис. 73).

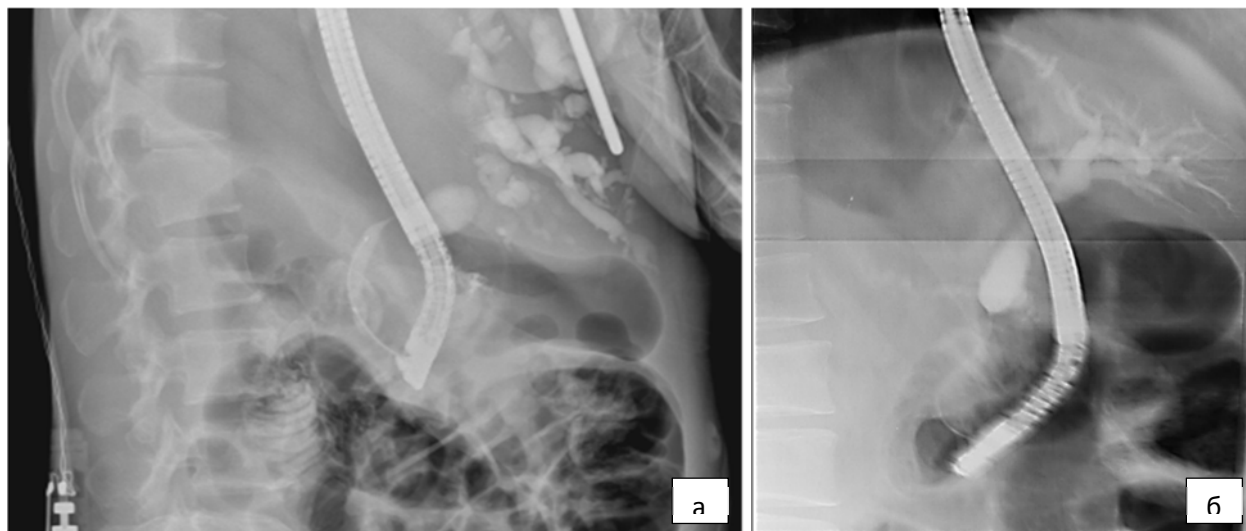


Рисунок 73. ЭРХПГ: а) расширение внутрипечёночных протоков, стриктура холедоха; б) расширение жёлчных протоков, сужение терминального отдела холедоха, признаки папиллита (симптом «писчего пера»).

Многоуровневые стриктуры жёлчных протоков, как вне-, так и внутрипечёночной локализации, выявлены у 89 (29,2%) обследованных, в сочетании со стриктурой на уровне БСДК – у 48 (15,7%), при этом у 68,8% из них длительность носительства была более 10 лет; степень сужения протоков – от незначительной до выраженной, но полной обтурации просвета не наблюдалось, протяжённость стриктур составляла от 3-4 мм до 3 см. Диаметр терминальной части холедоха равнялся: min – 7 мм, max – 33, среднее значение – $16,5 \pm 5,6$, ширина 10 мм и выше была отмечена у 290 (95,1%) обследованных. Признаки поражения БСДК имели место у 84 (27,5%) обследованных, при этом протяжённость стеноза достигала 2,5-3,0 см.

ЧЧХГ являясь информативным методом топической диагностики патологии ЖВП (рис. 74), при описторхозном поражении зарекомендовала себя крайне опасной процедурой, так как на фоне жёлчной гипертензии и склеротических изменений в стенках протоков при извлечении иглы зачастую происходило жёлчеистечение в свободную брюшную полость.

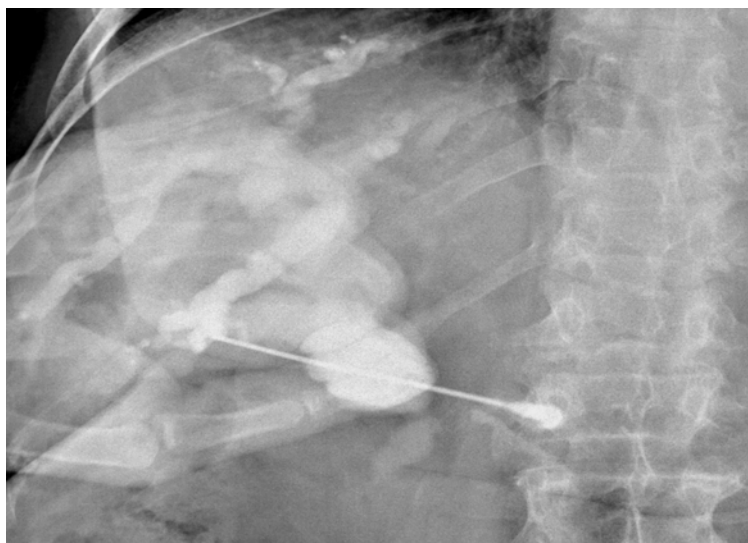


Рисунок 74. ЧЧХГ: внутрипечёночные жёлчные протоки расширены, деформированы.

При анализе медицинской документации было обнаружено, что ЧЧХГ выполнялась двум пациентам (2 – 0,5%), и в обоих случаях имело место подтекание жёлчи в области прокола капсулы печени, поэтому в дальнейшем такие манипуляции у больных описторхозом не выполнялись.

4.2.2.4. Результативность ЭГДС и щипцовой биопсии.

При ЭГДС, из 376 обследованных больных завершить обследование, осмотреть БСДК и выявить, не только выраженные, но даже минимальные признаки папиллита в виде незначительной гиперемии или отёка, удалось у 352 (93,6%) обследованных (рис. 75).

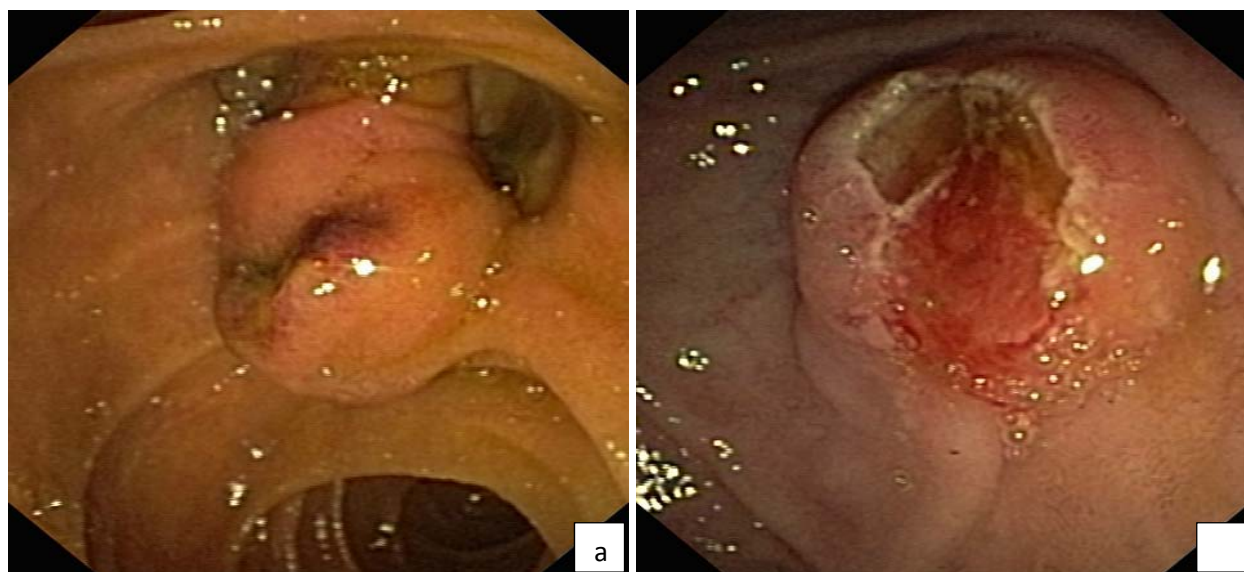


Рисунок 75. ЭГДС: а) картина папиллита – сосочек увеличен, отёчен, деформирован, устье гиперемировано; б) БСДК после биопсии, папиллит.

При гистологическом исследовании биоптатов ткани наружной поверхности сосочка, полученных щипковым способом, онкопатология не подтвердилась ни у одного больного. В слизистой оболочке признаки воспаления в виде лимфоцитарной инфильтрации и склероза собственной пластинки, а также гиперплазия железистого эпителия были обнаружены в 242 (81,8%) исследованиях (рис. 76).

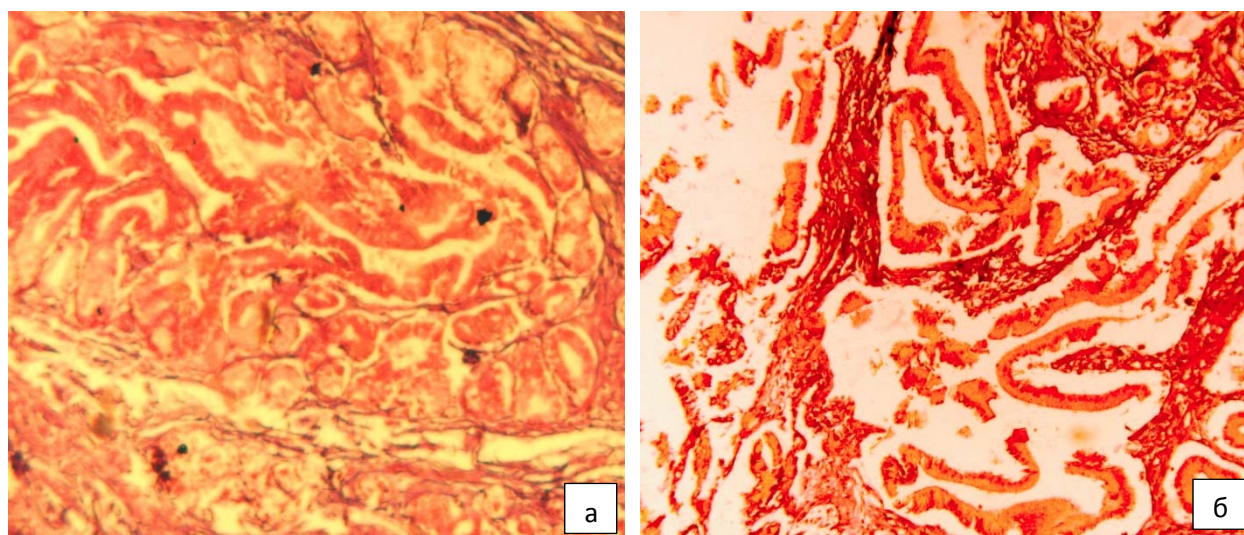


Рисунок 76. Гиперплазия эпителиальной слизистой оболочки, очаговый склероз собственной пластинки слизистой оболочки ((а) и (б)); окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 400$

Являясь наиболее объективным методом из всех перечисленных, в плане верификации воспалительных явлений, для полноценной диагностики хронического описторхозного папиллита этот метод использоваться не может, так как при щипковой биопсии исследованию подвергается только поверхностный фрагмент слизистой оболочки, тогда как фиброзно-склеротические процессы при папиллите протекают в основном в соединительнотканном и мышечном слоях сосочка.

4.2.2.5. Бактериологическое исследование жёлчи.

Результаты бактериологического исследования были следующие: отсутствие роста какой бы то ни было флоры отмечено у 21 (15,7%) больных, при положительных результатах чаще высевалась Гр- флора: E.Coli (86 – 64,2%) и другие микроорганизмы кишечной группы (72 – 53,7%), Гр+ флора обнаружена в (19 – 14,2%) (табл. 40).

Таблица 40

Микробный «пейзаж» протоковой жёлчи при описторхозном холангите

Микроорганизмы	<i>n</i>	%
E.coli*	86	64,2
Klebsiella	22	15,7
Enterococcus faecalis*	18	12,7
Streptococcus haemoliticus	13	9,7
Enterococcus faecium*	12	9,0
Enterobacter cloacae*	11	7,5
Streptococcus viridans	6	4,5
Proteus mirabilis	5	3,7
Citrobacter	4	2,2

* - микроорганизмы, выделенные в монокультуре.

Монокультура присутствовала в 53 исследованиях (46,9% от положительных результатов) и часто была представлена кишечной палочкой (31 – 57,4%), ассоциация микроорганизмов обнаружена в 60 (53,1%) наблюдениях, при этом наиболее часто высевалась также E.coli – 55 (93,2%).

4.2.2.6. Сравнительная результативность инструментальных методов диагностики.

Таким образом, на основании данных комплексного обследования наличие признаков папиллита, выявленных хотя бы одним из методов диагностики, было подтверждено у всех лиц, вошедших в исследуемую группу. Результаты обследования приведены в сводной таблице 41.

Таблица 41

Частота выявления папиллита при описторхозном поражении ЖВП

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

Всего было использовано 9 инструментальных методов для диагностики воспалительного процесса большого сосочка ДПК, их сочетание у одного и того же больного было произвольным. Ни в изолированном виде одного метода, ни полное их всех сочетание у одного пациента применено не было, сочетание двух методов отмечено у 2 (0,5%) больных, трёх – у 26 (6,8%), четырёх – у 92 (24,0%), пяти (наиболее часто) – у 147 (38,3%), шести – у 99 (25,8%), семи – у 14 (3,6%), восьми – у 4 (1,0%) (рис. 77).

Одним из девяти методов диагностики наличие папиллита было подтверждено в 83 (21,6%) наблюдениях, двумя (наиболее часто) – в 134 (34,9%), тремя – в 86 (22,4%), четырьмя – в 55 (14,3), пятью – в 18 (4,7%), шестью – в 8 (2,1%), семи и более положительных результатов ни у одного пациента не наблюдалось (рис. 77). Как видно на диаграмме, простое увеличение числа методов исследования не способствует росту положительных результатов по выявлению заболевания, так наиболее частое произвольное сочетание 5 методов было выполнено у 147 человек, при этом все 5 методов выявили наличие папиллита всего у 18 из них, тогда как сочетание всего 2 методов было успешным у 134 больных. Следовательно, необходимо оптимальное сочетание методов обследования с учётом их диагностической направленности и эффективности, а также во избежание дублирования получаемой информации.

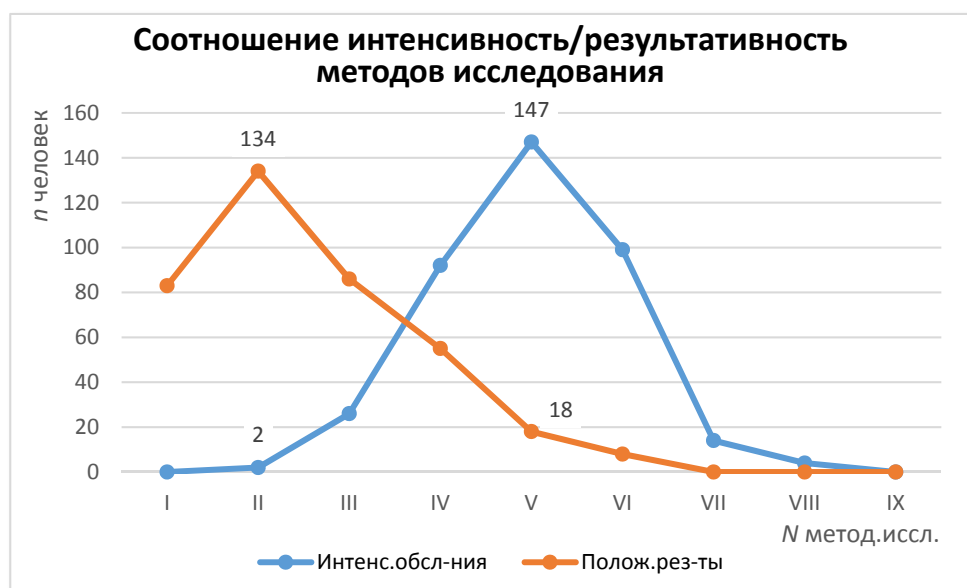


Рисунок 77. График оценки эффективности методов исследования.

Закономерно, с увеличением числа используемых методов возрастало количество методик (не случаев), подтверждающих положительный результат. Так, при использовании двух или трёх методов в 100% и 92% соответственно, наличие папиллита подтверждалось лишь одним методом, при использовании четырёх – одним методом подтверждение отмечено в 39%, а двумя – уже в 58%, при пяти – доля положительных результатов, приходящих на два и три метода составила 76%, при шести – 76% подтверждений пришлось уже на три и четыре метода, при семи – 93% подтверждений обеспечили комбинации четырёх, пяти и шести методик, а при восьми – 100% подтверждений – при использовании шести методов. Следует сказать, что ни в одном случае, ни у одного больного наличие папиллита не было подтверждено всеми используемыми у него методами диагностики.

Сравнительный анализ обобщённых данных результативности методов исследования показал, что наиболее эффективными по выявлению папиллита являлись ЭГДС (93,6%) и морфологический анализ биопсийного материала тканей сосочка (81,8%), затем следовали такие методы как КТ и МРТ жёлчных путей (37,5%), за ними – холангиография (27,4%) и наименее эффективным оказалось УЗИ ЖВП и фатерова сосочка (26,1%) (рис. 78). Групповая информативность методов, позволяющих оценивать состояние просвета БСДК – УЗИ, КТ, МРТ и холангиография, оказалась меньшей, хотя информация, получаемая с их помощью, имеет принципиально важное значение для определения тактики лечения. В этой группе наиболее результативными оказались методы КТ и МРТ, которые в 1,4 раза превосходили эффективность контрастных ($\chi^2 = 7,697 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,006$) и ультразвуковых ($\chi^2 = 13,430 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$) методов визуализации терминального отдела холедоха (различия статистически достоверны). Различия в эффективности контрастных (27,4%) и ультразвуковых (26,1%) методов диагностики папиллита оказались статистически незначимы ($\chi^2 = 0,134 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,715$).



Рисунок 78. Сравнительная оценка эффективности методов исследования.

Однако иная картина проявилась при более тщательном изучении полученных данных. Изучение каждого из методов по отдельности позволило проанализировать их положительные и отрицательные стороны и объективно выбрать наиболее приемлемые из них.

Эндоскопические методы исследования в настоящее время являются распространёнными и доступными методами диагностики. ЭГДС относится к методам прямой визуализации объекта исследования, в связи с чем метод является достаточно информативным, но в то же время оценка состояния объекта в значительной мере носит субъективный характер.

Следующим недостатком визуального метода диагностики является возможность оценки лишь поверхности изучаемого объекта, что не позволяет выяснить состояние глубжележащих тканей, определить глубину и степень воспалительных и иных процессов, имеющих в мышечном и соединительно-тканых слоях сосочка, также, как и определить диаметр его просвета и стадию папиллита в целом. Поэтому, несмотря на высокий процент выявления воспаления слизистой оболочки сосочка (до 93,6%), метод в диагностике папиллита является малоинформативным и в ряду других может служить только в качестве ориентировочного.

Биопсия с последующим гистологическим исследованием выполняется

с целью морфологической верификации патологического процесса, выявленного, в том числе, при эндоскопическом обследовании. При этом результат в наибольшей степени зависит от качества полученного материала или, иными словами, от особенностей проведения процедуры, то есть от способа и техники выполнения биопсии. К сожалению, при щипковой биопсии исследованию подвергается только поверхностный, слизистый покров БСДК, в то время как фиброзно-склеротические процессы, приводящие к развитию стриктур, протекают в основном в соединительнотканном и мышечном слоях сосочка. Таким образом, несмотря на высокий процент (81,8%) выявления воспалительного процесса в исследуемых тканях, диагностическая ценность метода в целом, в плане возможностей определения стадии папиллита, ничуть не лучше предыдущего, так как исследованию подвергаются опять же только поверхностные структуры сосочка.

Холангиография, как метод прямого контрастирования жёлчных путей, относится к высокоинформативным методам визуализации патологических процессов, сопровождающихся нарушением проходимости протоков независимо от локализации поражения жёлчного дерева, в том числе и на уровне БСДК. Но наряду с этим, существует и недостаток, характерный для выше проанализированных методов – также невозможна оценка внутренних структур сосочка.

Кроме этого, прямая холангиография может привести к развитию опасных осложнений, таких как острый панкреатит, кровотечение и жёлчеистечение. При выполнении ЭРХПГ развитие острого панкреатита нами было получено в 5,2% (16) исследованиях, невозможность канюляции сосочка (в связи с анатомическими, техническими, клиническими и пр. особенностями) – в 9,8% (33). При антеградном контрастировании, то есть выполнении ЧЧХГ, подтекание жёлчи в брюшную полость с развитием перитонита, обусловленное жёлчной гипертензией и склерозированием стенок протоков на фоне описторхозного поражения, развилось у 2 пациентов. Учитывая тяжёлые последствия ЧЧХГ, от выполнения её в последствие у больных с описторхозом решено было воздержаться.

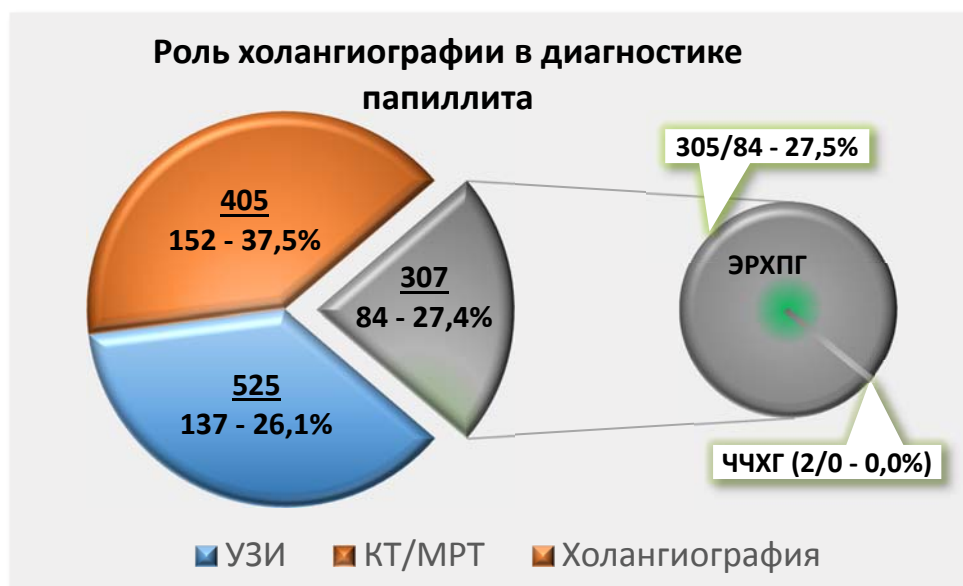


Рисунок 79. Результативность методов холангиографии в диагностике папиллита.

Таким образом, из 307 случаев выполнения холангиографии 305 (99,3%) выполнены методом ЭРХПГ, результативность которой составила 27,5% и 2 (0,7%) – методом ЧЧХГ с нулевой результативностью (рис. 79). В связи с чем из двух анализируемых методов предпочтение следует отдать ЭРХПГ, хотя в данном случае статистическая достоверность разницы между ними подтверждена не была ($\chi^2 = 0,006 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,940$). По сравнению с ЭГДС информативность ЭРХПГ в диагностике папиллита меньше в 3,4 раза ($\chi^2 = 302,501 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$), однако полученная информация является более значимой, так как характеризует состояние просвета сосочка.

Особенностью таких высокотехнологичных методов диагностики как КТ и МРТ, является их высокая разрешающая способность, позволяющая детально исследовать структуру тканей, что принципиально отличает данные методы от вышеописанных (за исключением морфологических исследований). Кроме этого, высокая технологичность методов позволяет создавать виртуальный образ исследуемого органа, при МРХПГ формируется детальное изображение гепатобилиарной и панкреатической систем без их контрастирования.

Тем не менее, визуализация структурных особенностей терминального отдела холедоха и БСДК была возможна лишь в редких случаях, при резком увеличении размеров сосочка и выраженных изменениях в нём. В нашем исследо-

вании результативность методов в целом составила не более 37,5% (рис. 80).

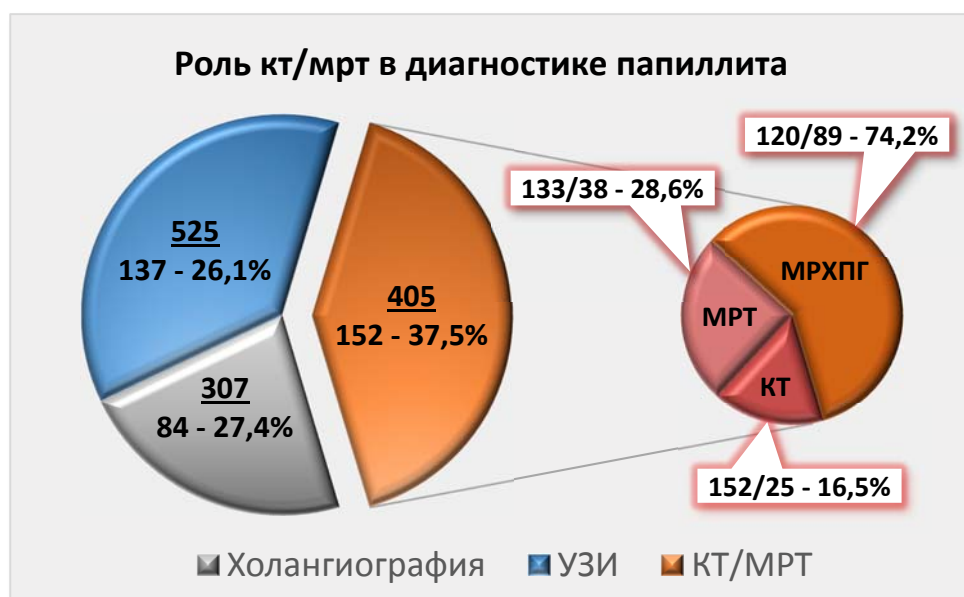


Рисунок 80. Результативность КТ и МРТ в диагностике папиллита.

При отдельном анализе каждой из методик становится очевидной статистически значимая разница в их способности выявления признаков папиллита: КТ – 16,5%, МРТ – 28,6%, МРХПГ – 74,2% ($\chi^2 = 102,069 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,000$). Из этой группы методов наиболее результативной оказалась МРХПГ (74,2%). По сравнению с ЭРХПГ, МРХПГ является намного безопасней, а в диагностическом плане эффективнее в 2,7 раза ($\chi^2 = 75,647 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$).

Из ультразвуковых методов диагностики для выявления признаков папиллита использовались две методики – традиционное УЗИ органов брюшной полости (через переднюю брюшную стенку) и эУЗИ (сочетающее эндоскопическое и ультразвуковое исследования). Их общая результативность составила 26,1% на 525 исследований (рис. 81). Но столь низкий результат обусловлен тем, что 384 (73,1%) исследований из них составили традиционные УЗИ, при которых визуализация дуоденального сосочка не была достигнута ни разу. Все положительные результаты были получены при использовании эУЗИ – 137 на 141 исследование, соответственно его результативность составила 97,2%. Разница в результатах очевидна и статистически достоверна ($\chi^2 = 499,822 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$).

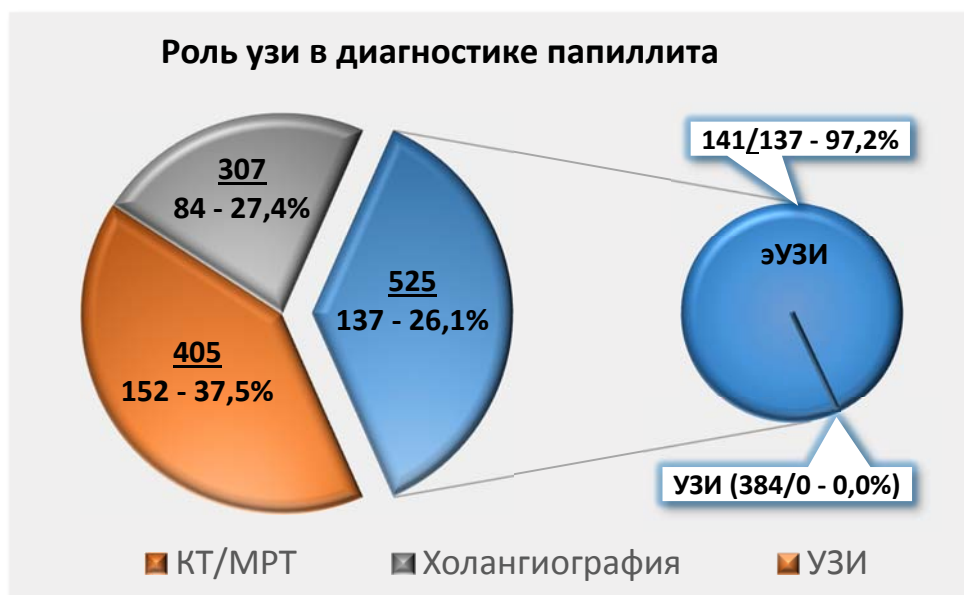


Рисунок 81. Результативность методов УЗИ в диагностике папиллита.

Результативность применённых методик наглядно представлена на следующей диаграмме (рис. 82). Как видно, вполне заслуженно на первом месте находится эУЗИ, это обусловлено как высокой частотой выявления патологии, так и возможностью метода оценивать внутреннюю структуру тканей сосочка. Следующие два места по частоте выявления признаков папиллита занимают ЭГДС и биопсия слизистой оболочки БСДК с её морфологическим исследованием.

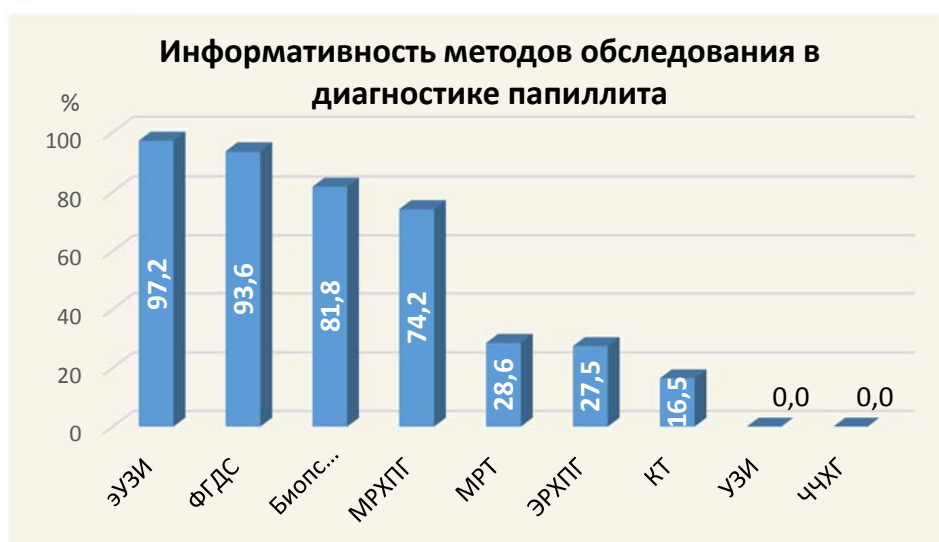


Рисунок 82. Частота выявления папиллита по данным разных методов обследования.

Но, несмотря на довольно высокие цифры положительных результатов, информация, полученная с их помощью в практическом плане малоинформативна, так как не позволяет оценить состояние просвета сосочка, а именно его

диаметр в значительной степени имеет ключевое значение для выбора последующей тактики лечения. Именно поэтому МРТ, КТ и ЭРХПГ, несмотря на относительно низкие показатели выявляемости ими стриктур на уровне БСДК, в практическом отношении имеют большую ценность. И совершенно нулевую значимость в диагностике описторхозного папиллита имеют такие методы как УЗИ и ЧЧХГ.

В итоге возникает вопрос, какому методу следует отдавать предпочтение, использовать какой-то один из них, или их комбинацию? Предпочтение необходимо отдавать тем методам, которые позволяют оценить просвет большого сосочка ДПК и состояние его стенок: ЭРХПГ, МРТ, КТ, эУЗИ. С целью получения комплексной картины патологии БСДК, эти методы желательно дополнить внешним осмотром сосочка (ЭГДС) и биопсией его тканей (для верификации в нём процессов воспаления и исключения онкопатологии). По результатам полученных данных для диагностики папиллита в первую очередь необходимо использовать эУЗИ БСДК.

4.2.3. Стадирование описторхозного папиллита в клинике.

Далее мы попытались ответить на вопрос, возможно ли использование выводов, полученных в предыдущих главах для определения степени поражения сосочка в клинике с целью оптимизации тактики лечения? С какой долей вероятности на основании данных о длительности заболевания, или состоянии просвета канала БСДК прижизненно можно судить о стадии папиллита? В разделе морфологических исследований, в частности, было доказано существование и сила влияния двух факторов, определяющих развитие патологических изменений в БСДК при его описторхозном поражении – длительности и интенсивности паразитарной инвазии и, что своеобразным индикатором влияния этих факторов на БСДК является диаметр его просвета, показатель, который в клинических условиях достаточно легко можно измерить с помощью эндоУЗИ. К сожалению, в данном случае простая экстраполяция методов исследований и их результатов из патоморфологии в клинические условия невозможны. Так, как известно, метод К.И. Скрябина для определения интенсивности паразитарной инвазии предполагает внекорпо-

ральное исследование печени путём её разрушения с целью подсчёта числа паразитов, содержащихся в ней. Что обозначает невозможность использования этого метода, а, следовательно, и определения фактора интенсивности, влияющего на степень развития папиллита, у живых людей в принципе.

Определение второго фактора, длительности паразитарной инвазии, а также измерение внутреннего диаметра БСДК в клинических условиях возможно. Корректность сравнения данных двух исследований зависит от сопоставимости сравниваемых выборок. Мы сравнили исходные возрастно-половые признаки группы численностью в 98 умерших, подвергшихся анализу в разделе морфологических исследований и группы числом 137 из больных, участвующих в клинических исследованиях, которым методом эУЗИ был определён диаметр канала БСДК. С учётом размеров выборок нормальность распределения данных предполагалась априори, поэтому однородность выборок и достоверность разницы средних оценивали с помощью критериев Фишера (F') и Стьюдента (t) соответственно. Для показателей среднего возраста в группах: $F' = 1,072 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,840$, $P = 0,351$ ($n_1 = 98$; $n_2 = 137$); $t = 1,831 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,067$** ($n_1 = 98$; $n_2 = 137$), различия оказались статистически недостоверными, различия соотношений долей мужчин и женщин также оказались статистически незначимыми: $\chi^2 = 2,019 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,155$** , то есть группы по исходным показателям оказались однородны и сопоставимы между собой.

4.2.3.1. Стадирование на основании длительности заболевания.

Учитывая результаты морфологического исследования, каждой стадии папиллита чётко соответствуют определённые значения диаметра канала БСДК: для I стадии его среднее значение составляло $3,2 \pm 0,3$, для II – $2,5 \pm 0,3$, для III – $1,9 \pm 0,2$ мм, а также длительность заболевания в годах: для I стадии – $4,0 \pm 1,2$, для II – $10,9 \pm 3,4$, для III – $26,4 \pm 7,4$ (гл. 2.2). Ориентируясь на диапазон значений 95% доверительных интервалов (ДИ) вышеприведённых показателей, из 137 пациентов (кому в клинике при эУЗИ был установлен показатель внутреннего диаметра БСДК) были отобраны лица, которые затем были поделены на группы соответственно стадиям папиллита. Таким образом,

была сделана попытка в клинических условиях на основании таких показателей как длительности заболевания и величины просвета БСДК разделить пациентов с описторхозным поражением сосочка по стадиям папиллита. Результаты приведены в сводных таблицах 42 и 43, в которых для сравнения показаны аналогичные показатели из раздела морфологических исследований и, которая стала, таким образом, контрольной группой.

Таблица 42

Деление пациентов по стадиям папиллита на основании
длительности заболевания

Стадия	Контрольная группа (умершие, гл. 2.2)			Основная группа (клиническая)		
	Кол-во (n=98)	Длит. заб-я (г)	Ø БСДК (мм)	Кол-во (n=59)	Длит. заб-я (г)	Ø БСДК (мм)
I	9	4,0 ± 1,2	3,2 ± 0,3	15	4,1 ± 1,0	2,6 ± 0,3
II	75	10,9 ± 3,4	2,5 ± 0,3	32	11,2 ± 0,8	2,2 ± 0,1
III	14	26,4 ± 7,4	1,9 ± 0,2	12	25,3 ± 3,3	1,5 ± 0,2

При разделении пациентов по стадиям папиллита по фактору длительности заболевания к I (аденоматозной) стадии было отнесено 15 пациентов, ко II (аденофибропластической) – 32, к III (склеротической) – 12, с соответствующими им показателями длительности заболевания и диаметра просвета БСДК (таб. 41). Результаты соотношений полученных данных было проверено статистическими методами. Изначальную принадлежность выборок к нормальному распределению методом Шапиро-Уилка выполняли лишь если их численность была менее 50 (иначе распределение, в силу численности групп, принималось как нормальное). Так, в контрольной группе такие расчёты были сделаны для выборок с I и III стадиями папиллита: для длительности заболевания это $W = 0,963 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,829$, $P = 0,194$ ($n = 9$) и $W = 0,897 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,108$ ($n = 14$), а для диаметра – $W = 0,947 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,829$, $P = 0,368$ ($n = 9$) и $W = 0,891 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,874$, $P = 0,088$ ($n = 14$) соответственно; в основной группе – для всех выборок: для длительности заболевания соответственно стадиям – $W = 0,888 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,881$, $P = 0,064$ ($n = 15$), $W = 0,934 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,930$, $P = 0,065$ ($n = 32$) и $W = 0,872 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,859$, $P = 0,073$ ($n = 12$), для диаметра – $W =$

$0,950 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,881$, $P = 0,493$ ($n = 15$), $W = 0,946 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,930$, $P = 0,137$ ($n = 32$) и $W = 0,911 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,859$, $P = 0,222$, ($n = 12$), что подтвердило нормальный тип распределения данных во всех выборках.

Поскольку формирование контрольных и основных групп происходило по принципу длительности заболевания, различий между этими показателями в сравниваемых группах не должно было быть, что было подтверждено статистическими методами: для I стадии ($4,0 \pm 1,2$ vs $4,1 \pm 1,0$) – $F' = 1,522 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,30$, $P = 0,235$ ($n_1 = 9$; $n_2 = 15$); $t = -0,307 < t_{(\alpha=0,05)} = 2,074$, **$P = 0,762$** , для II ($10,9 \pm 3,4$ vs $11,2 \pm 0,8$) – $F' = 16,791 > F'_{(\alpha=0,05)} = 3,930$, $P = 0,000$ ($n_1 = 75$; $n_2 = 32$); $\chi^2 = 0,759 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, **$P = 0,384$** , для III ($26,4 \pm 7,4$ vs $25,3 \pm 3,3$) – $F' = 5,128 > F'_{(\alpha=0,05)} = 4,260$, $P = 0,0052$ ($n_1 = 14$; $n_2 = 12$); $\chi^2 = 0,495 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, **$P = 0,482$** .

Однако, и это принципиально важно, внутренний диаметр БСДК у пациентов этих группах имели выраженные отличия, которые были статистически значимыми: для I стадии ($3,2 \pm 0,3$ vs $2,6 \pm 0,3$) – $F' = 1,240 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,30$, $P = 0,346$ ($n_1 = 9$; $n_2 = 15$); $t = 4,114 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,074$, **$P = 0,000$** , для II ($2,5 \pm 0,3$ vs $2,2 \pm 0,1$) – $F' = 6,021 > F'_{(\alpha=0,05)} = 3,930$, $P = 0,000$ ($n_1 = 75$; $n_2 = 32$); $\chi^2 = 56,912 > \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, **$P = 0,000$** , для III ($1,9 \pm 0,2$ vs $1,5 \pm 0,2$) – $F' = 1,279 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,260$, $P = 0,332$ ($n_1 = 14$; $n_2 = 12$); $t = 5,247 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,064$, **$P = 0,000$** . Чего не может наблюдаться, если бы группы действительно были идентичными и фактор времени способствовал бы у всех развитию сходных изменений в БСДК. Поэтому деление пациентов на основании фактора длительности заболевания не может быть приемлемым.

4.2.3.2. Стадирование на основании диаметра просвета БСДК.

Противоположная ситуация наблюдалась при выделении стадий папилита на основании показателя внутреннего диаметра дуоденального сосочка (таб. 42), так из 137 человек I стадия оказалась у 12, II – у 52, III – у 73 пациентов.

Таблица 43

Распределение пациентов по стадиям папиллита на основании диаметра просвета БСДК

Стадия	Контрольная группа (умершие, гл. 2.2)			Основная группа (клиническая)		
	Кол-во (n=98)	Длит. заб-я (г)	ø БСДК (мм)	Кол-во (n=137)	Длит. заб-я (г)	ø БСДК (мм)
I	9	4,0 ± 1,2	3,2 ± 0,3	12	5,3 ± 1,4	2,9 ± 0,3
II	75	10,9 ± 3,4	2,5 ± 0,3	52	8,3 ± 2,8	2,4 ± 0,1
III	14	26,4 ± 7,4	1,9 ± 0,2	73	16,3 ± 6,1	1,6 ± 0,4

Нормальность распределения данных для клинической группы была подтверждена только для выборки, соответствующей I стадии заболевания (в силу её малочисленности): для длительности заболевания – $W = 0,867 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,859$, $P = 0,063$ ($n = 12$), для диаметра – $W = 0,866 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,859$, $P = 0,062$, ($n = 12$); аналогичные показатели для малочисленных выборок из контрольной группы были выполнены выше.

С учётом используемого принципа деления на группы, ожидаемая достоверность отсутствия различий средних показателей просвета БСДК в сравниваемых группах была подтверждена статистическими методами: для I стадии ($3,2 \pm 0,3$ vs $2,9 \pm 0,3$) – $F' = 1,393 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,380$, $P = 0,298$ ($n_1 = 9$; $n_2 = 12$); $t = 2,001 < t_{(\alpha=0,05)} = 2,074$, **$P = 0,060$** , для II ($2,5 \pm 0,3$ vs $2,4 \pm 0,1$) – $F' = 14,706 > F'_{(\alpha=0,05)} = 3,840$, $P = 0,000$ ($n_1 = 75$; $n_2 = 52$); $\chi^2 = 0,979 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, **$P = 0,322$** , для III ($1,9 \pm 0,2$ vs $1,6 \pm 0,4$) – $F' = 5,091 > F'_{(\alpha=0,05)} = 3,950$, $P = 0,001$ ($n_1 = 14$; $n_2 = 73$); $\chi^2 = 0,019 < \chi^2_{(0,05)} = 3,841$, **$P = 0,890$** . Результат свидетельствует о сопоставимости групп.

Соответственно при сравнении показателей длительности заболевания в аналогичных группах было выявлено их выраженное и статистически значимое различие: для I стадии ($4,0 \pm 1,2$ vs $5,3 \pm 1,4$) – $F' = 1,234 < F'_{(\alpha=0,05)} = 4,380$, $P = 0,392$ ($n_1 = 9$; $n_2 = 12$); $t = 2,230 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,074$, **$P = 0,038$** , для II ($10,9 \pm 3,4$ vs $8,3 \pm 2,8$) – $F' = 1,498 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,840$, $P = 0,064$ ($n_1 = 75$; $n_2 = 52$); $t = 4,624 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,000$** , для III ($26,4 \pm 7,4$ vs $16,3 \pm 6,1$) – $F' = 1,501 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,950$, $P = 0,138$ ($n_1 = 14$; $n_2 = 73$); $t = 5,473 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,989$, **$P = 0,000$** .

Таким образом, распределение пациентов по стадиям папиллита на основе того или иного фактора – длительности заболевания или величины просвета БСДК, привело к противоречивым результатам. Какой из них является истинным и может использоваться в клинике в качестве определяющего? Временной фактор, как было доказано, несомненно относится к факторам, влияющим на развитие папиллита, но не единственным и возможно не основным, оказывающим воздействие на сосочек. Поэтому рассматривать данный фактор в качестве определяющего, без учёта влияния других факторов (интенсивности инвазии и прочих) можно только теоретически, а с прогностической целью использовать его нельзя (что подтверждается результатами исследования).

Величина же просвета БСДК относится к результирующему фактору, так как позволяет оценивать конечный результат воздействия на сосочек всех факторов влияния (даже тех, о существовании которых мы не знаем).

4.2.3.3. Клиническая характеристика простадированных пациентов.

Далее, данные, характерные для пациентов той или иной стадии папиллита, определённые на основании величины просвета сосочка, были проанализированы более подробно. Средний возраст в изучаемой группе ($n = 137$) составил $51,6 \pm 11,9$ лет, минимальное значение равнялось 26, максимальное 77 годам. Мужчин было 80, женщин 57 человек, преобладание мужчин – в соотношении 1,4 : 1. Средний возраст мужчин составил $50,2 \pm 11,9$, женщин – $53,5 \pm 11,8$ лет, разница статистически незначима ($F' = 1,009 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,84$, $P = 0,491$ ($n_1 = 80$; $n_2 = 57$); $t = -1,574 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,115$** ($n_1 = 80$; $n_2 = 57$)). 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 (нормальность распределения проверялась только в малочисленной выборке – $W_{(lcm)} = 0,970 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,859$, $P = 0,141$, $n = 12$; $M_{(\chi^2)} = 3,794 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,150$ ($m = 3$; $n_1 = 12$, $n_2 = 52$, $n_3 = 73$); $F = 51,814 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,00$ **$P = 0,000$** ($m = 3$; $n_1 = 12$, $n_2 = 52$, $n_3 = 73$)).

В таблице 44 представлены значения временного фактора у анализируе-

мой группы больных папиллитом.

Таблица 44

Показатели длительности инвазии у разной категории больных ($\bar{X}$, σ , Me , s)

Категория	Количество (<i>n</i>)	Длительность инвазии (г)			
		$\bar{X}$	σ	<i>Me</i>	<i>s</i>
Мужчины	80	12,1	7,1	11,0	50,9
Женщины	57	12,5	5,4	11,7	29,6
Длит. нос-ва 2-5 лет	16	4,2	1,0	4,5	1,0
Длит. нос-ва 6-10 лет	45	8,1	1,5	8,0	2,3
Длит. нос-ва 11-15 лет	46	12,9	1,4	13,0	1,9
Длит. нос-ва 16-20 лет	15	18,0	1,5	18,0	2,1
Длит. нос-ва > 20 лет	15	26,1	4,2	26,0	17,6
I стадия	12	5,3	1,4	5,0	1,9
II стадия	52	8,3	2,8	8,0	7,8
III стадия	73	16,3	6,1	15,0	36,9
Всего	137	12,3	6,5	11,4	41,8

В связи с численностью группы проверка нормальности распределения показателей длительности инвазии, выраженную в годах, не производилась; принадлежность оцениваемых данных к единой генеральной совокупности в зависимости от количества сравниваемых выборок проверяли критериями Фишера (F') или Бартлетта (M), а оценку разности средних критериями Фишера (F), Стьюдента (t), либо хи-квадрат (χ^2).

Средняя длительность инвазии составила $12,3 \pm 6,5$ года. Отличия в средней длительности паразитарного носительства у мужчин и женщин практически отсутствовали – $12,1 \pm 7,1$ и $12,5 \pm 5,4$ года соответственно ($F' = 1,718 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,84$, $P = 0,017$ ($n_1 = 80$; $n_2 = 57$); $t = 0,297 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, $P = 0,767$ ($n_1 = 80$; $n_2 = 57$)).

Наблюдаемые различия в усреднённых показателях длительности инвазии в группах с 5-тилетней разницей длительности носительства, проверенные статистическими методами ($M = 52,925 > M_{(\alpha=0,05)} = 9,488$, $P = 0,000$ ($m = 5$; $n_1 = 16$, $n_2 = 45$, $n_3 = 46$, $n_4 = 15$, $n_5 = 15$); $\chi^2 = 11,322 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 9,488$, $P = 0,023$), подтверждает значимость 5-тилетнего срока в развитии заболевания и возможность использования данного временного промежутка в качестве этапа наблюдения.

При сравнении показателей длительности заболевания у больных с раз-

личными стадиями заболевания прослеживалась прямая зависимость – чем выше стадия, тем длительнее время заболевания: для развития I стадии необходимо $5,3 \pm 1,4$, для II – $8,3 \pm 2,8$, для III – $16,3 \pm 6,1$ лет; разница между всеми показателями статистически достоверна ($M = 47,956 > M_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,000$ ($m = 3$; $n_1 = 12$, $n_2 = 52$, $n_3 = 73$); $\chi^2 = 6,125 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,047$), что было также подтверждено значениями их 95% ДИ: $4,41 < X_{Icm} > 6,19$; $7,52 < X_{IIcm} > 9,08$; $14,88 < X_{IIIcm} > 17,72$.

Имеющуюся связь наглядно демонстрирует рисунок 83: в первое 5-летие заболевания более чем у половины пациентов – у 63% развивается аденоматозный папиллит (и у 37% - аденофибропластический), в следующий, 6-10-летний период, преобладает развитие уже II стадии, аденофиброза сосочка – у 76% больных, в следующий, 11-15-летний период – у 74% больных уже развивается склеротическая стадия папиллита, а после 16 лет болезни у всех больных формируется склероз БСДК, то есть в первые 10 лет возможно развитие в основном начальной или второй стадии папиллита, а позже преобладает риск развития рубцового стеноза сосочка.

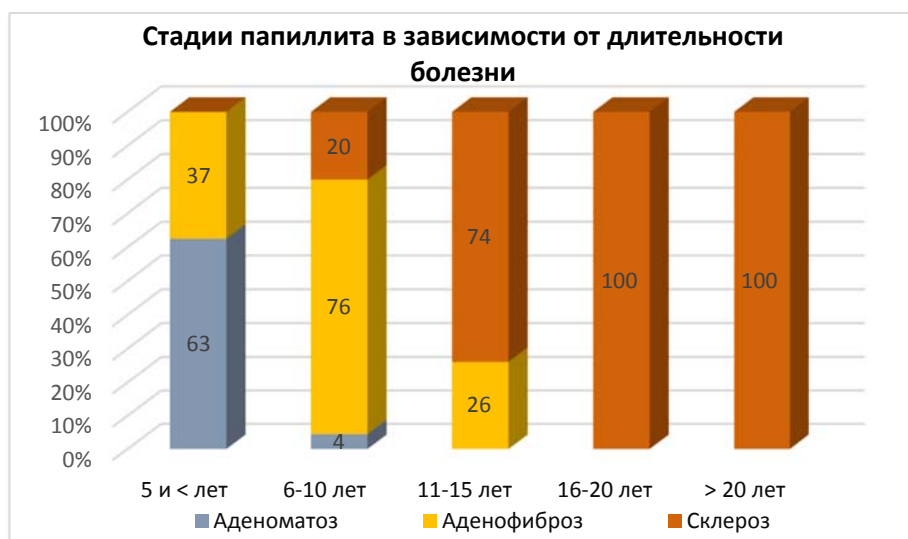


Рисунок 83. Влияние длительности заболевания на формирование стадий папиллита

Данная зависимость была обчислена с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r_p) (с учётом нормальности распределения данных), который позволил выявить линейную прямо пропорциональную максимально высокую корреляционную зависимость между этими факторами – $r_p = 0,967$ ($r_p = 3,811 <$

$r_p (\alpha=0,05) = 12,706, P = 0,163 (n = 3))$.

В таблице 45 приведены средние значения внутреннего диаметра БСДК у больных с описторхозным папиллитом (по данным эУЗИ). В среднем по группе просвет сосочка составил $2,04 \pm 0,54$ мм (минимальный диаметр – 0,6 мм, максимальный – 3,3 мм).

Таблица 45

Показатели диаметра просвета БСДК у разной категории больных ($\bar{X}$, σ , Me, s)

Категория	Количество (<i>n</i>)	Диаметр просвета БСДК (мм)			
		$\bar{X}$	σ	<i>Me</i>	<i>s</i>
Мужчины	80	2,07	0,57	2,20	0,32
Женщины	57	2,00	0,50	2,00	0,25
Длит. нос-ва 2-5 лет	16	2,73	0,31	2,60	0,10
Длит. нос-ва 6-10 лет	45	2,35	0,22	2,40	0,05
Длит. нос-ва 11-15 лет	46	1,98	0,31	2,00	0,10
Длит. нос-ва 16-20 лет	15	1,25	0,37	1,10	0,13
Длит. нос-ва > 20 лет	15	1,35	0,30	1,30	0,09
I стадия	12	2,91	0,27	2,90	0,07
II стадия	52	2,39	0,08	2,40	0,01
III стадия	73	1,64	0,40	1,75	0,16
Всего	137	2,04	0,54	2,10	0,29

Подчинение данных нормальному закону распределения в выборках с более 50 членами принималось априори, в более мелких – будет определено (если не было подтверждено ранее).

Средний показатель диаметра просвета БСДК у мужчин исследуемой группы на 0,07 мм оказался больше чем у женщин ($F' = 1,278 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,94$, $P = 0,166 (n_1 = 80; n_2 = 57)$; $t = 0,752 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,451 (n_1 = 80; n_2 = 57)$**) – разница статистически незначима.

Можно сказать, что в целом имеется тенденция к прогрессирующему уменьшению просвета сосочка в зависимости от длительности носительства. До 20-летнего периода с каждым 5-летием его диаметр уменьшался от 0,37 до 0,73 мм, при этом интенсивность сужения была неравномерной, а после 20-летнего периода отмечено даже увеличение диаметра БСДК на 0,1 мм по сравнению с предыдущим 5-летием (впрочем различие оказалось статистически незначимым – $W_{(16-20 \text{ лет})} = 0,945 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,881$, $P = 0,440$, ($n = 15$), $W_{(>20 \text{ лет})} = 0,952 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,881$, $P = 0,463$, ($n = 15$); $F = 1,493 < F_{(\alpha=0,05)} = 4,20$, $P = 0,231 (n_1 = 15$,

$n_2 = 15$); $t = -0,818 < t_{(\alpha=0,05)} = 2,048$, **$P = 0,420$** ($n_1 = 15$; $n_2 = 15$)). Разница между максимальным средним – $2,73 \pm 0,31$ мм (при наименьшем сроке заболевания, до 5 лет) и минимальным средним – $1,25 \pm 0,37$ мм (в период заболевания от 16 до 20 лет) значениями просвета сосочка составила 1,48 мм и являлась статистически значимой ($W_{(<5 \text{ лет})} = 0,898 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,887$, $P = 0,075$, ($n = 16$), $W_{(16-20 \text{ лет})} = 0,945 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,881$, $P = 0,440$, ($n = 15$); $F = 1,453 < F_{(\alpha=0,05)} = 4,18$, $P = 0,241$ ($n_1 = 16$, $n_2 = 15$); $t = 12,213 > t_{(\alpha=0,05)} = 2,045$, **$P = 0,000$** ($n_1 = 16$; $n_2 = 15$)). В то же время, при сравнении средних значений внутреннего диаметра дуоденального сосочка соответствующих каждому 5-летнему периоду наблюдения статистически значимая разница выявлена не была ($W_{(<5 \text{ лет})} = 0,898 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,887$, $P = 0,075$, ($n = 16$), $W_{(6-10 \text{ лет})} = 0,875 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,945$, $P = 0,000$, ($n = 45$), $W_{(11-15 \text{ лет})} = 0,953 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,945$, $P = 0,099$, ($n = 46$), $W_{(16-20 \text{ лет})} = 0,945 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,881$, $P = 0,440$, ($n = 15$), $W_{(>20 \text{ лет})} = 0,952 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,881$, $P = 0,463$, ($n = 15$); $W' = 2,092 < W'_{(\alpha=0,05)} = 2,440$, $P = 0,0853$ ($m = 5$; $n_1 = 16$, $n_2 = 45$, $n_3 = 46$, $n_4 = 15$, $n_5 = 15$); $\chi^2 = 0,816 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 9,488$, **$P = 0,936$** ($m = 5$; $n_1 = 16$, $n_2 = 45$, $n_3 = 46$, $n_4 = 15$, $n_5 = 15$)).

Тем не менее, был проведён корреляционный анализ зависимости диаметра просвета сосочка от длительности заболевания. В связи с ненормальностью распределения значений диаметра сосочка в одном из периодов наблюдения, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена (r_s): $r_s = -0,900$ ($r_s = -0,90 < r_{s(\alpha=0,05)} = 0,94$, $P = 0,062$, ($n = 5$)). Зависимость диаметра просвета БСДК от длительности инвазии была высокой и обратно пропорциональной.

Разница средних значений диаметра БСДК (I – $2,9 \pm 0,3$, II – $2,4 \pm 0,1$, III – $1,6 \pm 0,4$ мм) от стадии к стадии папиллита нарастала и составляла 0,5 до 0,8 мм, просвет сосочка от I к III стадии уменьшился на 1,3 мм, в процентном выражении – на 44,8% (немного менее половины). Разница являлась статистически значимой: $M_{(\chi^2)} = 80,591 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, $P = 0,000$ ($m = 3$; $n_1 = 12$, $n_2 = 52$, $n_3 = 73$); $\chi^2 = 149,574 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,991$, **$P = 0,000$** , подтверждением чему явилось так же отсутствие «перекрывтия» диапазонов значений их 95% ДИ: $2,74 < X_{Icm} > 3,08$; $2,37 < X_{IIcm} > 2,41$; $1,55 < X_{IIIcm} > 1,73$. То есть, с уверенностью в 95% мож-

но утверждать, что значения внутреннего диаметра БСДК у больных с описторхозным папиллитом при I стадии находились в интервале между 2,74 и 3,08 мм, при II – между 2,37 и 2,41 мм и при III – между 1,55 и 1,73 мм (рис. 84). На диаграмме для сравнения серым цветом выделены значения просвета сосочка из раздела «Морфологические исследования».

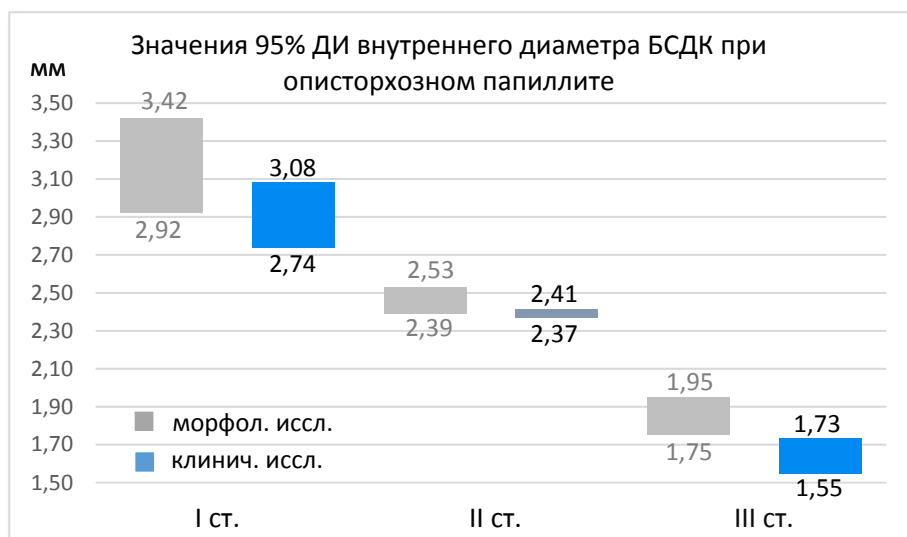


Рисунок 84. Показатели просвета БСДК у больных с разными стадиями папиллита

Для корреляционного анализа зависимости размеров просвета БСДК от стадии папиллита, учитывая нормальный характер распределения данных, использовался критерий Пирсона (r_p), который характеризовал имеющуюся связь как линейную, обратно пропорциональную и максимально высокую: $r_p = -0,995$ ($r_p = -9,562 < r_p (\alpha=0,05) = 12,706, P = 0,066 (n = 3)$) (рис. 85).

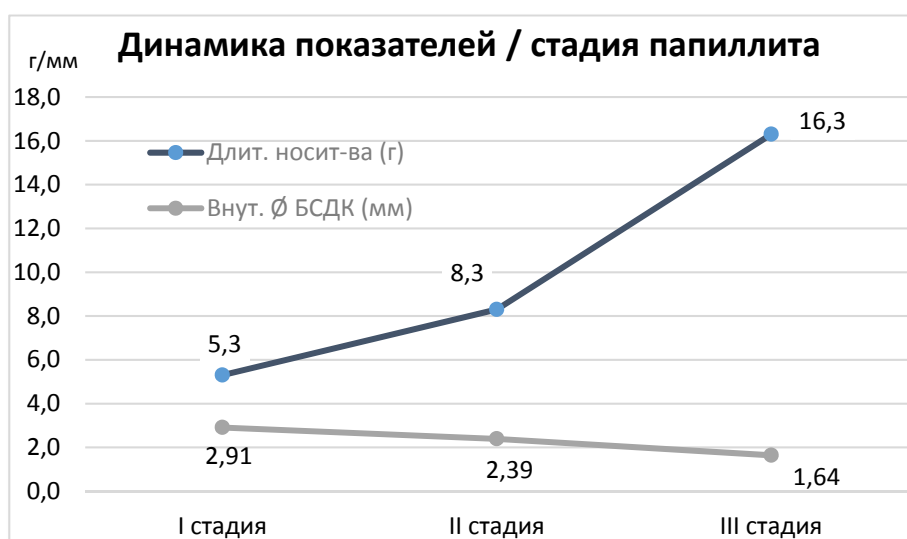


Рисунок 85. Изменения показателей в зависимости от стадии заболевания

Сказанное позволяет на основании данных клинического обследования, а именно показателя внутреннего диаметра БСДК, предложить для практического использования клинический вариант патоморфологической классификации описторхозного папиллита, где размер канала сосочка, вызванный аденоматозными изменениями в нём будет определять соответственно I стадию папиллита, аденофиброзными – II, склерозом – III.

4.2.3.4. Особенности клинико-лабораторных проявлений в зависимости от стадии папиллита.

Далее был проведён анализ клинических проявлений у больных с верифицированными стадиями папиллита. В нижеследующей сводной таблице (таб. 46) в качественном и количественном выражении представлены 23 клинических проявлений холангита, развивающиеся на фоне прогрессирующего стеноза большого сосочка ДПК. Имеющиеся данные, с целью выявления зависимости выраженности клинических проявлений от стадии папиллита, были подвергнуты статистическому анализу. При этом, с учётом характера анализируемого признака, использовались параметрические и непараметрические методы, анализ проводился в соответствии с алгоритмом, представленным в разделе 2.1.

Таблица 46

Особенности симптоматики холангита в зависимости от стадии папиллита

Признак	Ин-тенс.	Стадия			Статистика*
		I (n=12)	II (n=52)	III (n=73)	
Боль	+	8	10	7	$\chi^2 = 25,587 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	++	3	29	35	
	+++	1	13	31	
Желтуха	-	4	2	0	$\chi^2 = 35,855 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	+	4	9	7	
	++	3	26	36	
	+++	1	15	30	
$t^0 C^{**}$	-	1	2	0	$\chi^2 = 4,415 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,110$
	+	11	50	73	
	$X \pm \sigma$	$37,5 \pm 0,9$	$38,4 \pm 1,1$	$38,8 \pm 1,1$	$W_{(1cm)}=0,835 < W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,025^*$ $W'=0,435 < W'_{(\alpha=0,05)} = 3,064, P = 0,648$ $\chi^2 = 0,062 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,969$
Озноб	+/-	7	6	1	$\chi^2 = 40,600 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	+	1	14	19	
	++	4	24	31	
	+++	0	8	22	

Угнетение сознания	-	12	50	47	$\chi^2 = 23,589 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	+	0	0	17	
	++	0	2	7	
	+++	0	0	2	
Сухость во рту	-	7	7	2	$\chi^2 = 31,138 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	+	5	45	71	
Тошнота/рвота	-	10	20	6	$\chi^2 = 36,438 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	+	2	32	67	
Метеоризм	-	8	12	7	$\chi^2 = 21,819 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	+	4	40	66	
Раздражен. брюшины	-	12	52	73	$\chi^2 = 0,000 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 1,000$
	+	0	0	0	
Увеличение печени (см)	-	12	37	5	$\chi^2 = 72,801 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,000$
	+	0	15	68	
	$X \pm \sigma$	0,0	$3,2 \pm 1,9$	$3,6 \pm 1,7$	$W_{(Icm)}=0,830 > W_{(\alpha=0,05)}=0,881, P = 0,007$ $F' = 1,229 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,95, P = 0,276$ $t = -0,796 < t_{(\alpha=0,05)} = 1,988, P = 0,428$
ЧСС	$X \pm \sigma$	$101,4 \pm 8,7$	$109,9 \pm 6,7$	$114,0 \pm 7,0$	$W_{(Icm)}=0,872 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,072$ $M=1,349 < M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,509$ $F = 5,407 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,00, P = 0,006$ 95% ДИ: $95,9 < X_{Icm} > 106,9***$ 95% ДИ: $108,0 < X_{IIcm} > 111,8$ 95% ДИ: $112,5 < X_{IIIcm} > 115,6$
А/д сист. (мм.рт.ст)	$X \pm \sigma$	$127,1 \pm 13,4$	$119,5 \pm 20,8$	$108,7 \pm 25,3$	$W_{(Icm)}=0,860 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,051$ $M=6,943 > M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,031$ $\chi^2 = 0,699 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,705$
ЧДД	$X \pm \sigma$	$17,4 \pm 1,2$	$18,2 \pm 1,0$	$18,9 \pm 1,1$	$W_{(Icm)}=0,846 < W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,034$ $W' = 1,253 < W'_{(\alpha=0,05)} = 3,064, P = 0,289$ $\chi^2 = 0,056 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,973$
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$X \pm \sigma$	$12,6 \pm 3,6$	$14,7 \pm 2,6$	$17,2 \pm 3,4$	$W_{(Icm)}=0,944 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,483$ $M=4,243 < M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,120$ $F = 16,682 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,00, P = 0,000$ 95% ДИ: $10,3 < X_{Icm} > 13,9$ 95% ДИ: $14,0 < X_{IIcm} > 15,4$ 95% ДИ: $16,4 < X_{IIIcm} > 18,0$
Эозино-филы (%)	-	6	28	57	$\chi^2 = 9,589 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,008$
	+	6	24	16	
	$X \pm \sigma$	$7,3 \pm 3,4$	$7,8 \pm 3,0$	$6,9 \pm 2,3$	$W_{(Icm)}=0,914 > W_{(\alpha=0,05)}=0,788, P = 0,419$ $W_{(IIcm)}=0,951 > W_{(\alpha=0,05)}=0,916, P = 0,298$ $W_{(IIIcm)}=0,964 > W_{(\alpha=0,05)}=0,887, P = 0,302$ $M=1,664 < M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,435$ $F = 0,492 < F_{(\alpha=0,05)} = 3,25, P = 0,615$
Палочкояд. лейко. (%)	$X \pm \sigma$	$8,6 \pm 4,2$	$11,9 \pm 4,9$	$18,6 \pm 7,3$	$W_{(Icm)}=0,919 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,270$ $M=11,151 > M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,004$ $\chi^2 = 1,880 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,391$
СОЭ (мм/ч)	$X \pm \sigma$	$25,3 \pm 7,8$	$30,1 \pm 9,2$	$37,0 \pm 9,1$	$W_{(Icm)}=0,776 < W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,004$ $W' = 1,337 < W'_{(\alpha=0,05)} = 3,064, P = 0,266$ $\chi^2 = 1,183 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,553$
Общ. бил. (мкмоль/л)	$X \pm \sigma$	$79,9 \pm 43,0$	$114,5 \pm 36,9$	$155,2 \pm 52,9$	$W_{(Icm)}=0,911 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,218$ $M=7,431 > M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,024$ $\chi^2 = 12,274 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,002$ 95% ДИ: $52,6 < X_{Icm} > 105,2$ 95% ДИ: $106,2 < X_{IIcm} > 124,8$ 95% ДИ: $142,9 < X_{IIIcm} > 167,5$

Продолжение таблицы 46

Прям. бил. (мкмоль/л)	$X \pm \sigma$	65,4 ± 36,0	82,9 ± 30,2	101,9 ± 41,5	$W_{(lcm)}=0,924 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,308$ $M=5,717 < M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,057$ $F = 7,222 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,00, P = \mathbf{0,001}$ 95% ДИ: 33,5 < X_{Icm} > 75,3 95% ДИ: 75,5 < X_{IIcm} > 91,3 95% ДИ: 92,2 < X_{IIIcm} > 111,6
Непрям. б. (мкмоль/л)	$X \pm \sigma$	14,5 ± 8,9	31,6 ± 16,2	53,3 ± 20,4	$W_{(lcm)}=0,948 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,431$ $M=10,477 > M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,005$ $\chi^2 = 12,347 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = \mathbf{0,002}$ 95% ДИ: 8,8 < X_{Icm} > 20,2 95% ДИ: 27,1 < X_{IIcm} > 36,1 95% ДИ: 48,5 < X_{IIIcm} > 58,1
ЩФ (U/l)	$X \pm \sigma$	321,2 ± 58,6	397,5 ± 95,9	474,7 ± 101,6	$W_{(lcm)}=0,869 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,067$ $M=4,389 < M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,111$ $F = 18,347 > F_{(\alpha=0,05)} = 3,00, P = \mathbf{0,000}$ 95% ДИ: 284,0 < X_{Icm} > 358,4 95% ДИ: 370,8 < X_{IIcm} > 424,2 95% ДИ: 451,0 < X_{IIIcm} > 498,4
АЛТ (U/l)	$X \pm \sigma$	157,7 ± 104,0	258,8 ± 124,8	352,7 ± 113,8	$W_{(lcm)}=0,783 < W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,0051$ $W' = 1,544 < W'_{(\alpha=0,05)} = 3,064, P = 0,217$ $\chi^2 = 38,732 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = \mathbf{0,000}$ 95% ДИ: 91,6 < X_{Icm} > 223,8 95% ДИ: 224,1 < X_{IIcm} > 293,5 95% ДИ: 326,2 < X_{IIIcm} > 379,2
АСТ (U/l)	$X \pm \sigma$	126,0 ± 93,6	197,8 ± 100,4	273,5 ± 87,3	$W_{(lcm)}=0,656 < W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,000$ $W' = 4,117 > W'_{(\alpha=0,05)} = 3,064, P = 0,018$ $\chi^2 = 28,291 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = \mathbf{0,000}$ 95% ДИ: 66,5 < X_{Icm} > 175,5 95% ДИ: 179,9 < X_{IIcm} > 225,7 95% ДИ: 253,2 < X_{IIIcm} > 293,8
Ø холедоха (мм)	$X \pm \sigma$	8,2 ± 2,6	10,5 ± 2,2	13,2 ± 3,0	$W_{(lcm)}=0,884 > W_{(\alpha=0,05)}=0,859, P = 0,102$ $M=6,248 > M_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = 0,044$ $\chi^2 = 7,202 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = \mathbf{0,000}$ 95% ДИ: 6,5 < X_{Icm} > 9,8 95% ДИ: 9,9 < X_{IIcm} > 11,1 95% ДИ: 12,5 < X_{IIIcm} > 13,9
Тяжесть течения	+	9	18	10	$\chi^2 = 42,728 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992, P = \mathbf{0,000}$
	++	3	32	31	
	+++	0	2	32	

* – нормальность распределения данных определялась только в группах с численностью членов менее 50;

** – серым цветом обозначены строки с тем признаком, различия в интенсивности проявления которого в зависимости от стадии папиллита были статистически незначимыми;

*** - 95% ДИ определялся только для параметрических данных со статистически подтвержденной разницей средних.

Симптомы раздражения брюшины отсутствовали у всех пациентов анализируемой группы, что свидетельствует об отсутствии у них местного или распространенного перитонита, и подтверждает развитие симптоматики лишь тяжестью течения холангита.

Болевой синдром наблюдался у всех 137 (100%) больных: лёгкой степени выраженности – у 25 (18,2%), умеренной – у 67 (48,9%), выраженной – у 45 (32,9%). При холангите у пациентов с I стадией папиллита превалировала лёгкая степень болевого синдрома (у 66,7%), при II и III стадиях – средней степени выраженности (55,8% и 48,0% соответственно). Проявление *механической желтухи* в виде лёгкого желтушного окрашивания склер и эпителиальных покровов имело место у 20 (14,6%) человек, желтуха умеренной интенсивности – у 65 (47,4%), интенсивная – у 46 (33,6%), отсутствие окрашивания тканей – у 6 (4,4%); при начальной стадии папиллита у 4 (33,3%) больных гипербилирубинемия видимой желтухой не проявлялась вовсе, а при её наличии чаще (у такого же количества больных – 4 (33,3%)) присутствовало лёгкое окрашивание тканей, при II стадии папиллита видимые проявления желтухи отсутствовали всего у 2 (3,8%) больных, а в случаях её проявления – преимущественно в виде умеренной интенсивности – 26 (50,0%), при III стадии субклинического течения желтухи не отмечалось, но превалировала также умеренная интенсивность окраски тканей – 36 (49,3%). Хотя в среднем *гипертермия* была характерной для всех групп с папиллитом (min – 36,3°C, max – 41,6°C, в среднем – 38,6 ± 1,1°C, Me = 38,6, s = 1,2, 95%ДИ: 38,4 – 38,7); для I стадии – субфебрильная, для II и III – умеренная фебрильная), но при I стадии она наблюдалась лишь у 91,7%, а при II у 96,1% больных. Впрочем, разница между группами ни в частоте выявления ($P = 0,110$), ни в средних значениях ($P = 0,969$) статистически была недостоверной. Тем не менее, результат статистического анализа для *озноба*, который часто сопровождает гипертермию, был иным. У 14 (10,2%) человек озноб был малозаметным проявлением интоксикации (указание на него было получено только при целенаправленном опросе), лёгкий озноб обнаружен у 34 (24,8%) больных, средней выраженности – у 59 (43,1%), тяжёлый – у 30 (21,9%); для I стадии характерно стёртое проявление этого признака (7 – 58,3%), для II и III – средней выраженности (соответственно у 24 (46,1%) и 31 (42,5%) больного). *Угнетение сознания* тяжёлой степени имело место у 2 (1,5%) пациентов, средней степени – у 9 (6,6%) и лёгкой – у 17 (12,4%), ясным сознание оставалось у большинства – у 109 (79,6%), при этом у всех пациентов при I стадии

(12 – 100%), подавляющего большинства при II (50 – 96,1%) и более половины, у 47 (64,4%) – при III. Следующее проявление интоксикации, *сухость во рту*, отмечена у 121 (88,3%) больного, 5 (41,7%) при I стадии папиллита, 45 (86,5%) – при II и 71 (97,3%) – при III. Диспепсические проявления: тошнота и рвота присутствовали у 101 (73,7%) обследованного, у 2 (16,7%) при I, у 32 (61,5%) при II и у 67 (91,8%) при III стадии папиллита; *метеоризм* наблюдался у 110 (80,3%) больных холангитом, у 4 (33,3%) при I стадии, 40 (76,9%) – при II и 66 (90,4%) – при III.

Гепатомегалия (от 1 до 7 см, в среднем $3,5 \pm 1,7$ см, $Me = 3,0$, $s = 2,9$, 95%ДИ: 3,2 – 3,9) была обнаружена не у всех пациентов, при I стадии папиллита её не было ни в одном случае, при II – у 15 (28,8%) больных, при III – у 68 (93,2%), и отличия по частоте развития – статистически значимые ($P = 0,000$), чего нельзя сказать про незначительные различия их средних значений при II и III стадиях ($P = 0,428$). Такие показатели гемодинамики как величина *тахикардии* в зависимости от стадии папиллита статистически достоверные отличия имела ($P = 0,006$), а величина систолического артериального давления, в плане развития *гипотонии*, – нет ($P = 0,705$), при этом показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) составляли от 88 до 126 ударов (в среднем $111,3 \pm 7,9$, $Me = 112,0$, $s = 63,2$, 95%ДИ: 109,9 – 112,6), а систолического давления – от 78 до 175 мм рт. ст. (в среднем $114,4 \pm 23,6$ мм рт. ст., $Me = 110,0$, $s = 556,8$, 95%ДИ: 110,5 – 118,4). *Одышка* (при частоте дыхательных движений (ЧДД) от 16 до 22, в среднем $18,5 \pm 1,2$, $Me = 19,0$, $s = 1,4$, 95%ДИ: 18,3 – 18,7) не была характерной для данного контингента больных. В итоге, статистически значимыми из количественных признаков патологии можно считать значения ЧСС и сам факт гепатомегалии, но не её величину.

Лабораторные показатели. *Лейкоцитоз* (min – $7,6 \times 10^9/\text{л}$, max – $26,7 \times 10^9/\text{л}$, в среднем – $15,8 \times 10^9/\text{л} \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$, $Me = 15,7$, $s = 12,2$, 95%ДИ: 15,2 – 16,4) в целом можно было отнести к умеренно выраженному и имел статистически значимые отличия в зависимости от стадии папиллита ($P = 0,000$). *Эозинофилия* (min – 3%, max – 13%, в среднем – $7,4 \pm 2,8\%$, $Me = 7,5$, $s = 7,7$, 95%ДИ: 6,6 – 8,2) развивалась не у всех пациентов с описторхозным холангитом: при I стадии папиллита – у 6 (50,0%), при II – у 24 (46,2%), при III – у 16 (21,9%), то есть отмечалась об-

ратно пропорциональная направленность изменений, различия по частоте развития были статистически значимы ($P = 0,000$), по разнице средних значений – нет ($P = 0,615$). Различия в *палочкоядерном сдвиге* (min – 4%, max – 37%, в среднем – $15,2 \pm 7,3\%$, $Me - 14,0$, $s - 52,8$, 95%ДИ: 13,9 – 16,4) и величине *СОЭ* (min – 14 мм/ч, max – 59 мм/ч, в среднем – $33,4 \pm 9,9$ мм/ч, $Me - 35,0$, $s - 98,1$, 95%ДИ: 31,7 – 35,0) были статистически незначимыми ($P = 0,391$ и $P = 0,553$ соответственно). Биохимические показатели отражающие состояния печени: *общего билирубина* (min – 22,6 мкмоль/л, max – 328,2 мкмоль/л, в среднем – $133,1 \pm 52,8$ мкмоль/л, $Me - 129,4$, $s - 2785,5$, 95%ДИ: 124,3 – 142,0), *прямого билирубина* (min – 19,5 мкмоль/л, max – 236,6 мкмоль/л, в среднем – $91,5 \pm 38,9$ мкмоль/л, $Me - 89,0$, $s - 1512,0$, 95%ДИ: 84,9 – 98,0), *непрямого билирубина* (min – 0,6 мкмоль/л, max – 111,8 мкмоль/л, в среднем – $41,7 \pm 22,3$ мкмоль/л, $Me - 37,7$, $s - 497,2$, 95%ДИ: 37,9 – 45,4), *ЩФ* (min – 262,7 U/l, max – 684,7 U/l, в среднем – $432,0 \pm 108,2$ U/l, $Me - 434,4$, $s - 11701,5$, 95%ДИ: 413,8 – 450,1), *АЛТ* (min – 53,0 U/l, max – 536,0 U/l, в среднем – $300,0 \pm 132,3$ U/l, $Me - 328,0$, $s - 17496,1$, 95%ДИ: 277,8 – 322,1), *АСТ* (min – 57,0 U/l, max – 397,0 U/l, в среднем – $231,8 \pm 104,3$ U/l, $Me - 277,0$, $s - 10881,7$, 95%ДИ: 214,3 – 249,3), все имели статистически значимые различия средних показателей в зависимости от стадии папиллита (P – от 0,000 до 0,002).

Увеличение диаметра терминального отдела холедоха по данным эУЗИ отмечалось у подавляющего большинства больных с описторхозным холангитом (min – 5,0 мм, max – 21,0 мм, в среднем – $11,7 \pm 13,1$ мм, $Me - 12,0$, $s - 9,79$, 95%ДИ: 11,2 – 12,2 мм); различия в зависимости от стадии папиллита также оказались статистически значимыми ($P = 0,000$).

Из всего перечня признаков не оказалось ни одного наиболее характерного для той или иной стадии папиллита, который развивался бы только при определённой стадии процесса и, соответственно, мог на неё указать.

После комплексной оценки клинических и лабораторных данных была определена *тяжесть течения* холангита в анализируемых группах: лёгкое течение было выявлено у 37 (27,0%) больных, средней степени – у 66 (48,2%), тяжёлое – у 34 (24,8%). При холангите у пациентов с I стадией папиллита пре-

валировало лёгкое течение заболевания – у 9 (75,0%), при II стадии чаще отмечалась средняя степень течения – у 32 (61,5%), при III стадии – тяжёлое, также у 32 (43,8%). Выявленная закономерность и оценка её корреляции была проверена методом Спирмена (r_s): $r_s = 1,000$ ($r_s = 1,00 > r_{s(\alpha=0,05)} = 0,94$, $P = 0,035$, ($n = 3$)). Зависимость тяжести течения холангита от стадии папиллита была подтверждена и характеризовалась как весьма высокая и прямо пропорциональная.

4.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.

Согласно вышеописанной тактике комплексное консервативное и хирургическое лечение было применено у 384 больных, лечебная программа отличалась лишь временем выполнения и объёмом инвазивных воздействий.

4.3.1. Особенности и результаты консервативной терапии.

Без оперативного вмешательства улучшение состояния было достигнуто у 67 (17,4%) человек, у части из них (29 – 43,3%) этому способствовало назобилиарное дренирование или стентирование ЖВП (рис. 86). Объяснение этому даёт следующая особенность описторхозного поражения билиарного тракта: даже на фоне мультифокального характера препятствия жёлчеоттоку в протоках, ведущую роль в патогенезе жёлчной гипертензии всё же играет стеноз БСДК, являющийся самым узким местом дистальных отделов ЖВП и развивающийся вследствие описторхозного папиллита. Естественно, эффективность НБД выше при малых сроках заболевания, когда многоуровневые поражения ещё не успевают развиваться. Так, средняя длительность заболевания больных, эффективно пролеченных консервативно была менее 10 лет и составляла в среднем $8,7 \pm 4,6$ ($Me = 7,0$, $s = 21,3$).

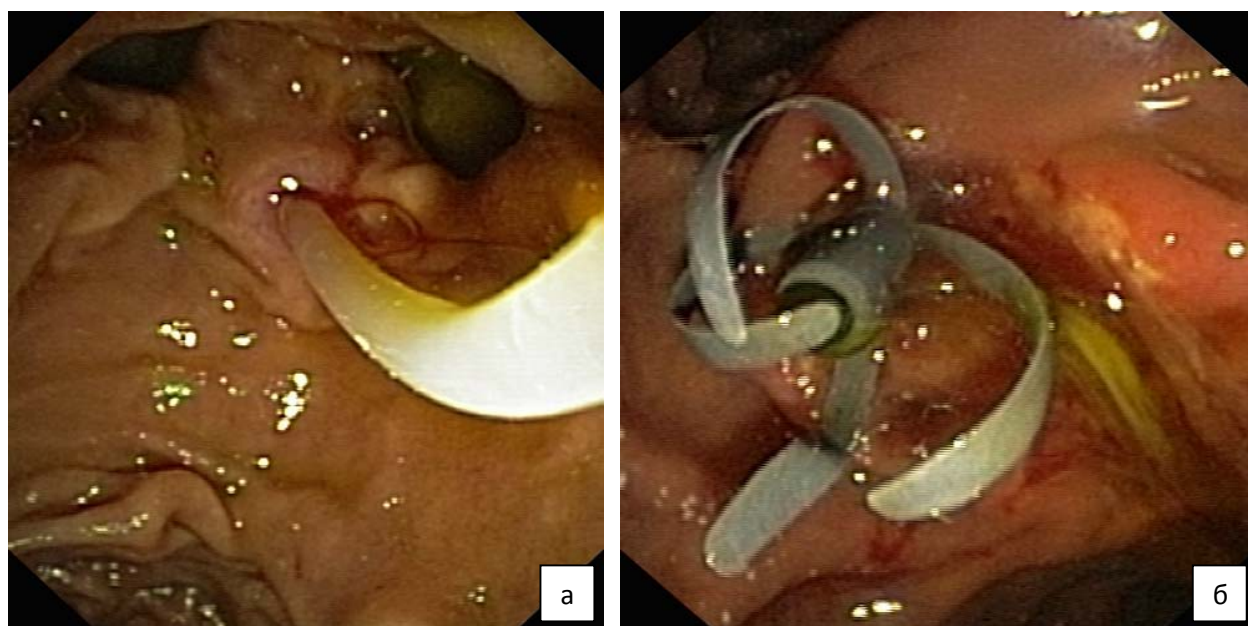


Рисунок 86. ЭГДС: а) назобилиарный дренаж установлен при папиллите; б) стент в терминальном отделе холедоха при папиллите.

Всего, у кого на начальном этапе на фоне проводимой консервативной

терапии лечебная программа была дополнена НБД (или стентированием) составили 45 человек (с положительным эффектом у 29 – 64,4%). Назобилиарный зонд позволял вести учёт количества и характера отделяемого из ЖВП, при снижении дебита выполнялось его промывание раствором антисептика, что помимо санации способствовало механическому вымыванию описторхозного детрита из просвета жёлчного дерева. Для промывания зонда использовался 0,02% (1:5000) раствор фурацилина или 0,5% водный раствор биглюконата хлоргексидина.

Длительность стояния назобилиарного зонда ($n = 17$) составляла от 3 до 7 дней ($5,4 \pm 1,2$, $Me = 5,5$, $s = 1,4$), стента ($n = 19$) от 14 до 27 ($22,6 \pm 3,5$, $Me = 24,0$, $s = 12,4$) суток. Изменение характера отделяемого наблюдались со 2-3 суток, при этом, как правило, снижалась температурная реакция и происходило улучшение общего состояния. Показаниями к удалению стента служили видимая положительная динамика со стороны БСДК при контрольных ЭГДС и улучшение состояния больного. Осложнений и летальных исходов у этой категории больных не наблюдалось.

4.3.2. Особенности и результаты лечения экстренных больных.

Соответственно 317 (82,6%) больных, помимо медикаментозной коррекции, были прооперированы; средняя длительность заболевания их была не менее 10 лет и составила $12,3 \pm 6,2$ ($Me = 12,0$, $s = 37,9$), разница в сравнении с аналогичным показателем больных, пролеченных консервативно ($8,7 \pm 4,6$ лет) явилась статистически значимой ($F' = 1,795 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,84$, $P = 0,343$; $t = 4,566 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,000$**). Поскольку препятствия для нормального пассажа жёлчи при описторхозном поражении формируются на всём протяжении ЖВП, добиться полноценного дренирования всех отделов жёлчного дерева (используя все существующие варианты) не всегда представляется возможным. В связи с этим, показанием к оперативному лечению служили неэффективность консервативной терапии, многоуровневый характер стриктур жёлчных протоков, развившиеся осложнения. Результаты комплексного обследования показали, что хирургические осложнения описторхоза развиваются в основном при длитель-

ности инвазии около 15 лет, в среднем это $15,7 \pm 6,5$ ($Me = 13,0$, $s = 42,2$): множественные стриктуры протоков выявлены у 142 (37,0%) обследованных, гнойный холангит – у 159 (41,4%), холангиотические абсцессы – у 26 (6,8%), перигепатит и жёлчный перитонит – у 31 (8,1%). Разница в средних значениях длительности инвазии у больных с осложнениями и без них ($9,6 \pm 4,8$ лет, $Me = 9,0$, $s = 23,2$) явилась статистически значимой ($F' = 1,819 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,84$, $P = 0,352$; $t = 8,559 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,000$**).

В экстренном порядке по поводу местного или распространённого перитонита прооперированы 28 (8,8%) из 317 пациентов (I группа). Объем вмешательств при этом состоял в лапаротомии, холецистэктомии, наружном дренировании гепатикохоледоха и дренировании брюшной полости (количество дренажей было обусловлено распространённостью перитонита). Холецистэктомия выполнялась с учётом имеющихся особенностей техники её выполнения. Послеоперационные осложнения в виде жёлчеистечения из ложа желчного пузыря (1 – 20%), повреждённого холангиоэктаза (1 – 20%), аррозивного кровотечения из полости абсцесса (1 – 20%), прогрессирования перитонита (1 – 20%), формирования межкишечного абсцесса (1 – 20%), развились у 5 (17,9%) прооперированных; всем были выполнены релапаротомии. Летальный исход развился у 6 – 21,4% (у 5 – на фоне указанных осложнений, у 1 – на фоне имеющегося сепсиса), у всех, причиной явилась декомпенсация синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) на фоне прогрессирования септических процессов. Согласно классификации Clavien-Dindo [299, 304], всего имели место 6 (21,4%) послеоперационных осложнений V типа.

4.3.3. Особенности и результаты двухэтапной хирургической тактики лечения.

243 (76,7%) человек (II группа), не требующих экстренных вмешательств, подверглись оперативному лечению по двухэтапной программе с применением на первом этапе (IIА группа), с целью создания декомпрессии жёлчных путей, миниинвазивных технологий – холецистостомии под эндовидеоскопическим или УЗК, ЧЧХС под УЗК, ЭБД сфинктера Одди, ЭПСТ. У 143 (58,8%) из них, при наличии многоуровневых стриктур, вмешательства сочетались с НБД или

стентированием ЖВП. У больных этой группы время стояния назобилиарного зонда ($n = 62$) составляла $4,2 \pm 1,6$ ($Me = 4,0$, $s = 2,4$), стента ($n = 81$) $16,3 \pm 3,3$ ($Me = 17,0$, $s = 10,7$) суток.

Сочетание холангита с воспалением жёлчного пузыря, всего наблюдаемое у 178 (46,3%) человек, учитывалось при выборе тактики лечения. В данной группе при наличии застойного жёлчного пузыря или обтурационного холецистита 93 (38,3%) больным была сформирована холецистостома: 60 (64,5%) из них – под эндовидеоскопическим контролем, 33 (35,5%) – под ультразвуковым. При выполнении холецистостомии на фоне описторхозного поражения риск развития послеоперационных осложнений возрастает. Это обусловлено значительным увеличением размеров жёлчного пузыря при описторхозной инвазии, снижением эластичности тканей и уменьшением размеров пузыря при его декомпрессии приводит к выраженному смещению стенок, что способствует миграции дренажа из пузыря в брюшную полость при чресстеночной постановке дренажа; при выполнении пункции через паренхиму печени – существует угроза жёлчеистечения из имеющихся холангиоэктазов. Это делает данную процедуру крайне опасной, поэтому мы прибегали к ней только при обтурационном холецистите и нежелательности выполнения холецистэктомии в качестве первого этапа лечения в связи с общим состоянием больного. Эффективным (то есть приведшим к улучшению состояния с последующей выпиской больного) данное вмешательство оказалось у 69 (74,2%) пациентов. После холецистостомии осложнения развились у 4 (4,3%) больных: у 2 (50%) в виде подтекания жёлчи мимо дренажа жёлчного пузыря, у 2 (50%) – в виде кровотечения из места прокола капсулы печени, последние были прооперированы в экстренном порядке, они же – 2 (2,6%), умерли на фоне прогрессирования холангиогенного сепсиса. Следовательно, 22 (25,8%) пациентам потребовались дополнительные манипуляции, которые были выполнены вторым этапом.

ЧЧХС была выполнена дважды (2 – 0,8%), в обоих случаях имело место подтекание желчи из места пункции печени мимо дренажа в свободную брюшную полость (2 – 100%), что потребовало экстренной лапаротомии. По нашему

мнению, эта процедура не должна выполняться больным с описторхозным поражением печени при имеющихся холангиоэктазах (рис. 87).

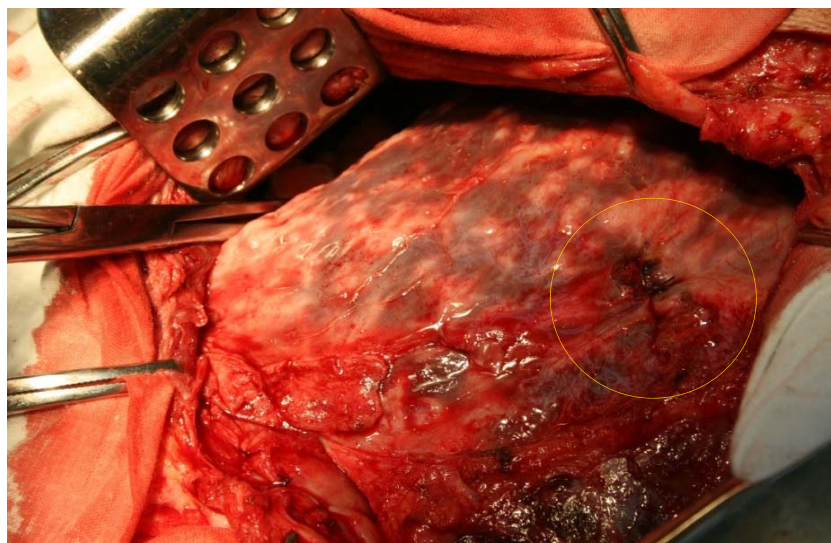


Рисунок 87. Интраоперационное фото: печень увеличена в размере, деформирована, со множеством подкапсульных холангиоэктазов; место жёлчеистечения ушито.

До развития рубцовых стриктур степень сужения просвета БСДК зачастую не является критическим и после купирования воспалительного отёка слизистой оболочки его просвет восстанавливается, способствуя нормализации дебита жёлчи.

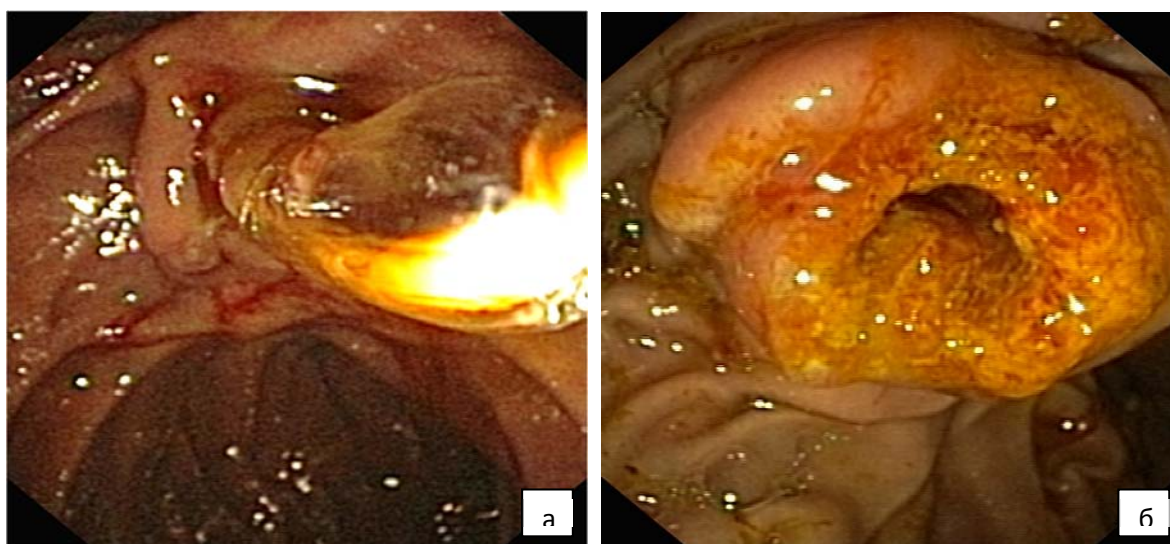


Рисунок 88. ЭГДС: а) баллонная дилатация БСДК; б) зияние просвета БСДК после ЭБД без разрыва стенок.

Эндоскопическая баллонная дилатация папиллы (ЭБД) с сохранением целостности стенок БСДК в этот период создаёт временное расширение просвета сосочка, обеспечивая адекватные условия для декомпрессии жёлчных путей, тем самым, способствует купированию острых воспалительных явлений. В от-

личие от ЭПСТ дозированная папиллодилатация не приводит к постоянному и грубому нарушению функционально-морфологической целостности БСДК, являясь, таким образом, органосберегающей процедурой (рис. 88).

Для выполнения сфинктеросберегающего варианта ЭБД применялась техника медленного постепенного повышения давления в дилатационном баллоне винтообразным поршнем до уровня не более 6 атм ($6,06 \times 10^{-1}$ Па) и с экспозицией максимального давления в течение 5 минут. Анатомическую целостность стенок сосочка и сохранность сфинктерного аппарата при использовании описанной методики удалось достигнуть у 94 (74,6%) пациентов.

ЭБД папиллы выполнена нами 126 (51,9%) больным, завершающим этапом лечения она оказалась у 105 (83,3%) пациентов. У 1 (0,8%) пациента развился постманипуляционный панкреатит, купированный консервативно.

Иное вмешательство выполнялось у больных со склерозирующим папиллитом в связи с пролиферацией соединительной ткани, приводящей к исчезновению эластичности тканей сосочка. В данной ситуации, на наш взгляд, более деликатным и адекватным методом декомпрессии желчных путей является ЭПСТ (при протяжённости стриктуры до 2,0 – 2,5 см), позволяющий производить манипуляции более дозированно и этапно (рис. 89).

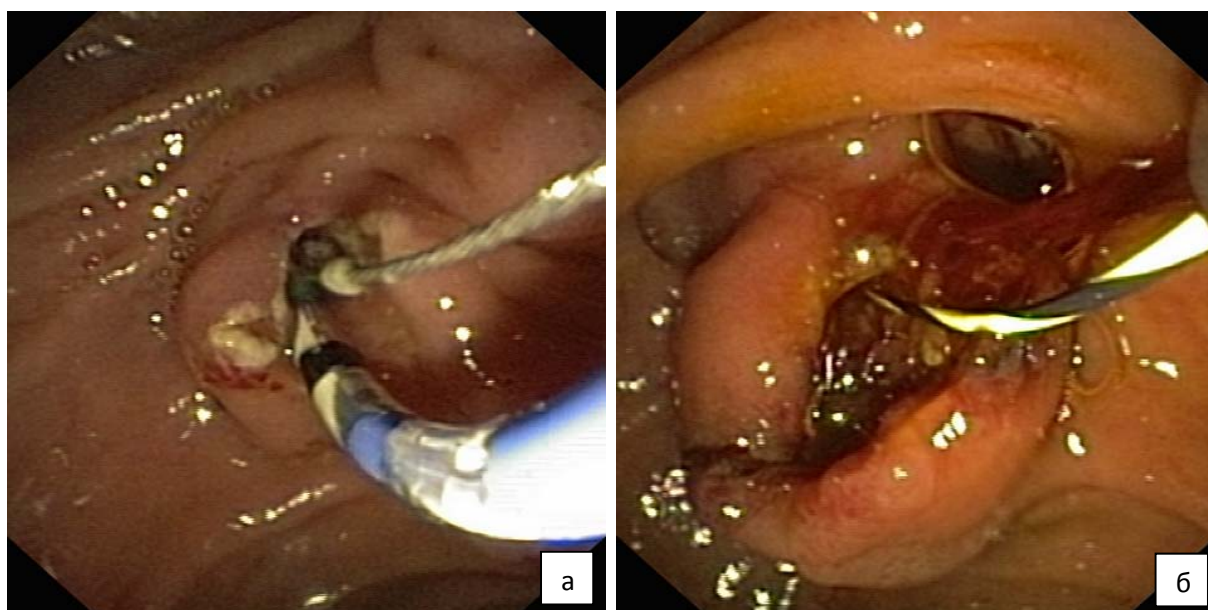


Рисунок 89. ЭГДС: а) ЭПСТ (этап рассечения); б) состояние после ЭПСТ.

ЭПСТ выполнена 56 (23,1%) больным, что позволило 40 (71,4%) из них

выписать без дополнительных вмешательств. Осложнения в виде панкреатита (1 – 1,8%) и кровотечения (1 – 1,8%) имели место у 2 (3,6%) человек. Кровотечение было остановлено эндоскопическими методами, развившийся панкреатит оперативного лечения не потребовал, но способствовал усугублению тяжести состояния у септического пациента и развитию летального исхода (1 – 1,8%).

У 14,0% (34) больных на первом этапе лечения (с интервалом между операциями не более 2 суток) было выполнено 2 вмешательства – холецистостомия сочеталась с манипуляциями на сосочке.

Всего после малоинвазивных вмешательств первого этапа лечения ($n = 243$) в соответствии с классификацией Clavien-Dindo осложнения II типа развились у 1 (0,4%), IIIa типа – также у 1 (0,4%), IIIb – у 3 (1,2%), IVb – у 1 (0,4%) и V – у 3 (1,2%) прооперированных, всего – у 9 (3,7%). Осложнения в виде кровотечения (2 – 0,8%) и жёлчеистечения (4 – 1,7%) в брюшную полость (способствующие развитию перитонита у 2 (0,8%) больных), панкреатита (2 – 0,8%) и желудочно-кишечного кровотечения (1 – 0,4%) развились у 9 (3,7%) пациентов; наиболее частым осложнением явилось жёлчеистечение, которое составило 44,4% от всех осложнений. По поводу осложнений было выполнено 3 (33,3%) релапаротомии, 1 (11,1%) лапароскопия, 2 (22,2%) дренирования брюшной полости под контролем УЗИ, 3 (33,3%) пациентам проводилась консервативная терапия. Летальный исход, развившийся у 3 (1,2%) больных, был обусловлен холангиогенным сепсисом (2 – 0,8%) и панкреатитом (1 – 0,4%), приведшими к декомпенсации СПОН.

Второй этап хирургического лечения понадобился 58 (23,9%) больным (IIb группа), он состоял в лапаротомии, холецистэктомии, наружном или внутреннем дренировании ЖВП (в последнем случае, как правило, использовали холедохоэнтеростомию). Повторные операции выполнялись в сроки от 2 до 5 ($3,1 \pm 0,8$) суток после первого вмешательства.

43 больным (74,1%) выполнена холецистэктомия: эндовидеоскопическим способом у 11 (25,6%), из минидоступа – у 20 (46,5%), традиционной лапаротомией – у 12 (27,9%). Учитывая имеющийся повышенный риск жёлчеистече-

ния из ложа желчного пузыря после холецистэктомии и, в связи с чем, необходимостью ушивания ложа, предпочтение отдавали открытой лапаротомии из минидоступа; традиционная широкая лапаротомия выполнялась, как правило, при повторных вмешательствах. Во всех случаях холецистэктомия дополнялась наружным дренированием ЖВП, холедохотомическое отверстие для этого использовалось у 22 (37,9%) больных.

В связи с протяжённой стриктурой БСДК, множественными стриктурами желчных путей 19 (32,8%) больным было выполнено наложение билиодигестивного анастомоза (в подавляющем числе с петлёй тонкой кишки, выделенной по Ру) (у 4 (6,9%) из них в сочетании с холецистэктомией). При выполнении холедохотомии при описторхозном поражении протоков в дистальных отделах холедоха обнаруживалось большое количество осадка, состоящего из аморфной рыхлой субстанции с включениями глыбок пигмента и телами живых и мёртвых паразитов. На фоне стенозирующего папиллита данный осадок способен вызвать закупорку жёлчных протоков и быть причиной механической желтухи и холангита.

Со стороны брюшной полости имели место следующие осложнения по Clavien-Dindo: II типа – у 1 (1,7%), IVb – у 1 (1,7%), V – у 3 (5,2%), всего 5 (8,6%). У 2 (3,5%) прооперированных в связи с жёлчеистечением из ложа жёлчного пузыря развились биломы подпечёчного пространства (у одного из них сформировался наружный жёлчный свищ), у 1 (1,7%) – подтекание жёлчи мимо дренажа холедоха, у 1 (1,7%) – формирование поддиафрагмального абсцесса и ещё у 1 (1,7%) – формирование гематомы в правом подпечёчном пространстве. По поводу осложнений двое (2 – 40,0%) были прооперированы (1 – минилапаротомически и 1 – лапароскопически), двоим (2 – 40,0%) под УЗ-контролем выполнено дополнительное дренирование жидкостных скоплений, один (1 – 20,0%) пролечен консервативно. Всего после вмешательств второго этапа лечения больных описторхозным холангитом ($n = 58$) осложнения (жёлчеистечение в брюшную полость (3 – 5,2%), поддиафрагмальный абсцесс (1 – 1,7%) и внутрибрюшное кровотечение (1 – 1,7%)) отмечены у 5 (8,6%) больных,

наиболее часто – это вновь жёлчеистечение (60,0%). Летальный исход наступил у 3 (5,2%) больных и был обусловлен холангиогенным сепсисом.

Итого, после обоих этапов лечения лиц с описторхозным холангитом осложнения имели место у 14 (5,8%) пациентов, наиболее часто (у 7 – 2,9%), или у половины из них (50,0%), – это попадание жёлчи в брюшную полость. Послеоперационная летальность в этой группе составила 2,5% (6 пациентов), у подавляющего большинства (у 5 – 83,3%) – в результате прогрессирования сепсиса, вызванного гнойным холангитом. По Clavien-Dindo осложнения 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%).

4.3.4. Особенности и результаты одномоментной хирургической тактики лечения.

Последнюю группу составили пациенты в 46 (14,5%) человек (III группа), которым, как уже говорилось, в отсроченном порядке, без предварительных миниинвазивных манипуляций сразу были выполнены оперативные вмешательства, соответствующие второму этапу лечения. Лапароскопическая холецистэктомия была выполнена 4 (9,7%), из минидоступа – 9 (22,0%) и, наибольшее количество, лапаротомным доступом – 28 (68,3%) пациентам, всего холецистэктомия была произведена у 41 (89,1%) человек. В большинстве случаев (за исключением лапароскопических холецистэктомий) они сочетались с наружным (23 – 50,0%) или внутренним (19 – 41,3%) дренированием жёлчных протоков; наружное дренирование жёлчных путей через холедохотомическое отверстие произведено у 13 (28,3%) больных.

По Clavien-Dindo осложнения развились у 7 (15,2%) пациентов: 1 (2,2%) – IIa типа и 6 (13,0%) – V типа. Самое частое, связано с попаданием жёлчи в брюшную полость, развилось у 3 (42,9%) больных (подтекание из ложа после лапароскопической холецистэктомии (1 – 14,3%), формирование биломы в подпечёночном пространстве после холецистэктомии из минидоступа (1 – 14,3%), поддиафрагмальный абсцесс после повреждения холангиоэктаза при выполнении холецистэктомии лапаротомным доступом (1 – 14,3%)), ещё у одного боль-

ного (1 – 14,3%) после лапаротомной холецистэктомии развились гидроторакс и нижнедолевая пневмония справа, у 1 (14,3%) – после лапаротомии и наружном дренировании холедоха сформировался инфильтрат подпечёчного пространства и два – после наложения билиодигестивных анастомозов (несостоятельность холедохоэнтероанастомоза (1 – 14,3%) и спаечная кишечная непроходимость (1 – 14,3%)). По поводу осложнений повторно прооперированы были 3 (42,9%) пациентов, дополнительное дренирование под ЗК-контролем выполнено 3 (42,9%), консервативно пролечен – 1 (14,3%). Летальные исходы имели место у 6 (13,0%) больных: у 2 (33,3%) причиной смерти явился холангиогенный сепсис, у 1 (16,7%) – печёночная недостаточность, у 1 (16,7%) – перитонит, у 1 (16,7%) – пневмония и ещё у одного (1- 16,7%) – инфаркт миокарда.

4.3.5. Сравнительная характеристика результатов лечения.

Таким образом, при лечении 384 больных описторхозным холангитом оперативная активность составила 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 равнялась 5,4% (18), самой частой причиной такого исхода служило прогрессирование холангиогенного сепсиса (13 – 72,2%).

В нижеследующих сводных таблицах 47, 48 и 49 представлены результаты лечения в зависимости от применённой тактики.

Таблица 47

Число осложнений и летальных исходов среди прооперированных больных по поводу описторхозного холангита

Группа	I (n = 28)	II (n = 243)		III (n = 46)	Всего (n = 317)
		A (n = 243)	Б (n = 58)		
Число про- оперирован- ных, n (%)	28 (8,8)	243 (76,7)	58 (18,3)	46 (14,5)	317 (100)
		243 (76,7)			
Осложне- ния, n (%)	5 (17,9)	9 (3,7)	5 (8,6)	7 (15,2)	26 (8,2)
		14 (5,8)			
Умерли, n (%)	6 (21,4)	3 (1,2)	3 (5,2)	6 (13,0)	18 (5,8)
		6 (2,5)			

Таблица 48

Классификация хирургических осложнений по Clavien-Dindo

Группа Степень	I (n = 28)	IIА (n = 243)	IIБ (n = 58)	III (n = 46)	Всего (n = 317)
I, n (%)	-	-	-	-	0
II, n (%)	-	1 (0,4)	1 (1,7)	-	2 (0,6)
IIА, n (%)	-	1 (0,4)		1 (2,2)	2 (0,6)
IIБ, n (%)	-	3 (1,2)	1 (1,7)	-	4 (1,3)
IVа, n (%)	-	-	-	-	0
IVб, n (%)	-	1 (0,4)	-	-	1 (0,3)
V, n (%)	6 (21,4)	3 (1,2)	3 (5,2)	6 (13,0)	18 (5,8)
Итого	6 (21,4)	9 (3,7)	5 (8,6)	7 (15,2)	27 (8,5)

Различия внутри II группы (у больных прооперированных в два этапа, то есть между подгруппами А и Б) и в количестве осложнений ($\chi^2 = 2,553 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,110$) и между показателями летальности ($\chi^2 = 3,717 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,054$) оказались незначимыми. Хуже явились результаты лечения экстренных больных (I группа) по сравнению с плановыми, пролеченными в два этапа (II группа), как по осложнениям ($\chi^2 = 5,634 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,018$), так и по летальности ($\chi^2 = 21,326 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$). Сравнение результатов лечения плановых больных между собой, пролеченных двухэтапно (II группа) и одномоментно (III группа), показывает преимущества этапного метода лечения больных холангитом – достоверно меньшее количество осложнений ($\chi^2 = 5,133 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,023$) и числа летальных исходов ($\chi^2 = 10,867 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,001$). Доказано отсутствие снижения числа осложнений ($\chi^2 = 0,089 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,765$) и летальных исходов ($\chi^2 = 0,901 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,343$) у больных, пролеченных в плановом порядке, но одномоментно по сравнению с больными прооперированными в экстренном порядке.

В таблице 49 представлены результаты эффективности лечения в виде численности выздоровевших больных в зависимости от используемой тактики и методов лечения.

Таблица 49

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)		

Так, на основании данного критерия, консервативная терапия оказалась эффективной всего у 17,4% больных, что намного меньше 94,3% выздоровевших после оперативных вмешательств (разница статистически значима: $\chi^2 = 411,282 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$). Доля выздоровевших пациентов в группе экстренных больных (78,6%) была статистически достоверно меньшей по сравнению с группой II, где плановые операции выполнялись в два этапа (97,5%): $\chi^2 = 21,326 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$ и эта же разница не была статистически подтверждена между той же группой экстренных больных (78,6%) и III, плановой, но с одномоментными операциями (87,0%): $\chi^2 = 0,901 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,343$, то есть эффективность операций в последних двух группах была одинаковой. Эффективность же плановых двухмоментных операций (II группа – 97,5%) по сравнению с плановыми одномоментными (III группа – 87,0%) была подтверждена статистическими методами: $\chi^2 = 10,867 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,001$.

4.3.6. Особенности и результаты лечения в зависимости от стадии папиллита.

При сопоставлении составов групп больных, пролеченных по разработанным методикам с группами больных с различными стадиями папиллита были получены следующие результаты (рис. 90 и 91). Из 45 больных, пролеченных консервативно, и кому в качестве дополнительного вмешательства на жёлчных протоках было выполнено только НБД или стентирование ЖВП, у 11 (24,4%) имелась I (начальная, аденоматозная) стадия папиллита, все 11 (100%) с

выздоровлением были выписаны и у 2 (4,4%) – II (с хорошим эффектом у 1 (50%). У больных I группы в связи с необходимостью проведения им лечебных мероприятий в экстренном порядке, исследования с целью стадирования папиллита не проводились. Среди пациентов IIА группы (пролеченных с использованием малоинвазивных технологий, 243 человека) у 1 (0,4%) имелась I стадия папиллита, у 50 (20,6%) – II, у 63 (25,9%) – III. Из них ЭБД была выполнена при I стадии 1 (0,4%) пациенту (с последующей выпиской), при II – 44 (18,1%) больным (39 – 88,6% после процедуры поправились, 5 – 11,4% были повторно прооперированы, но уже в составе IIБ группы), при III – 17 (7,0%) больным (у 10 – 58,8% с хорошим эффектом, 7 – 41,2% потребовалось повторное вмешательство); ЭПСТ при II стадии выполнено 6 (2,5%) больным, 5 (83,3%) с хорошим эффектом (1 – 16,7% через 2 суток наложен билиодигестивный анастомоз) и 46 (18,9%) – при III стадии, при этом 35 (76,1%) из них поправились, а 11 (23,9%) были ещё раз прооперированы. В III группе больных с установленной стадией папиллита присутствовало 10 (21,7%) пациентов, все с III (склеротической) стадией воспаления сосочка.

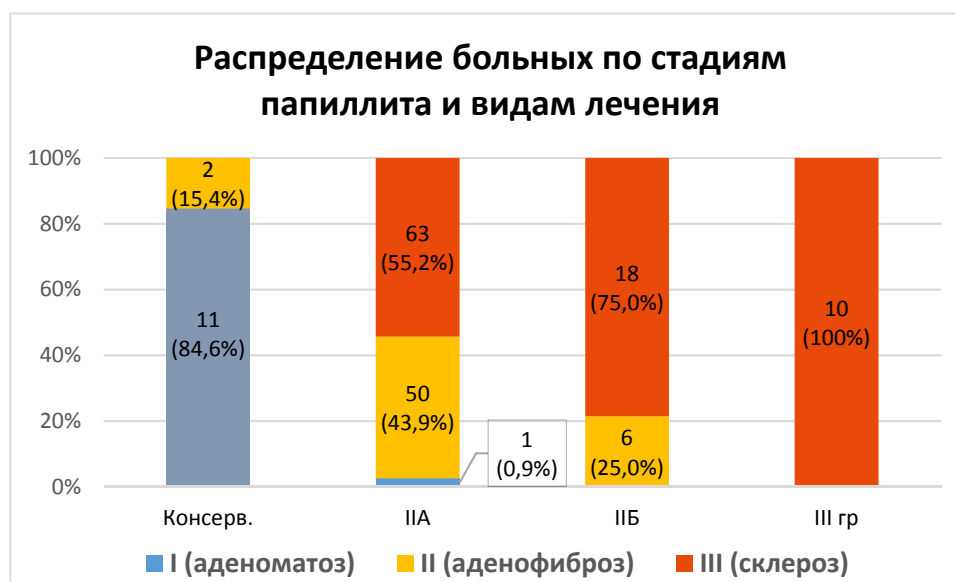


Рисунок 90. Принадлежность пациентов с определённой стадией папиллита к группам с различной тактикой лечения.

Как видно из диаграммы (рис. 90) консервативная терапия (в сочетании с эндоскопическим дренированием жёлчных путей) наиболее часто выполнялась больным с I, начальной, стадией папиллита (84,6%); различие по частоте выполнения яв-

лялось статистически значимым: $\chi^2 = 12,462 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$. Малоинвазивные вмешательства I этапа лечения (IIА группа) выполнялись примерно поровну у пациентов со II (43,9%) и III (55,2%) стадиями папиллита (за исключением одного пациента с начальной стадией), разница в их численности была статистически незначимой: $\chi^2 = 2,991 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,084$. Но из них повторные вмешательства (IIБ группа) статистически достоверно чаще потребовались больным с последней (III) стадией папиллита (75,0%): $\chi^2 = 12,000 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,001$. В III группе присутствовали пациенты только со склеротическими изменениями в БСДК (10 – 100%).

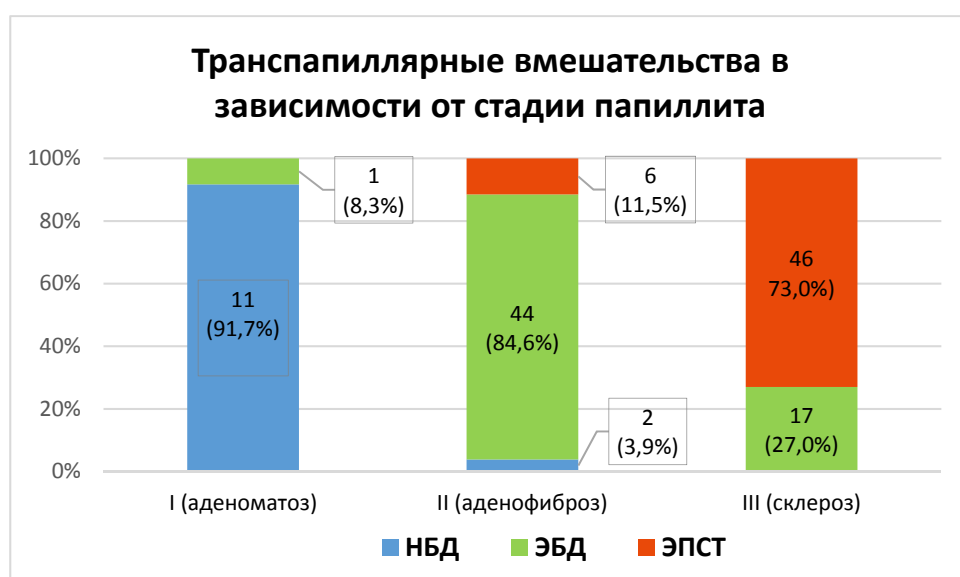


Рисунок 91. Лечебная тактика у стадированных больных.

Анализ выбранной лечебной тактики в зависимости от степени воспалительных изменений в БСДК позволил определить, что основным видом лечения (в 91,7%) у больных с I стадией папиллита была консервативная терапия с эндоскопическим дренированием холедоха ($\chi^2 = 16,667 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$). У больных с аденофиброзом сосочка (II стадия) статистически достоверно преобладали малоинвазивные вмешательства этапного лечения – 96,2% ($\chi^2 = 116,808 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$). Аналогичная ситуация наблюдалась и при склерозе БСДК – вмешательства первого этапа были выполнены у 86,3% больных при III стадии папиллита ($\chi^2 = 92,090 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$).

На диаграмме (рис. 92) показаны какие именно вмешательства на большем сосочке ДПК выполнялись у простадированных больных.

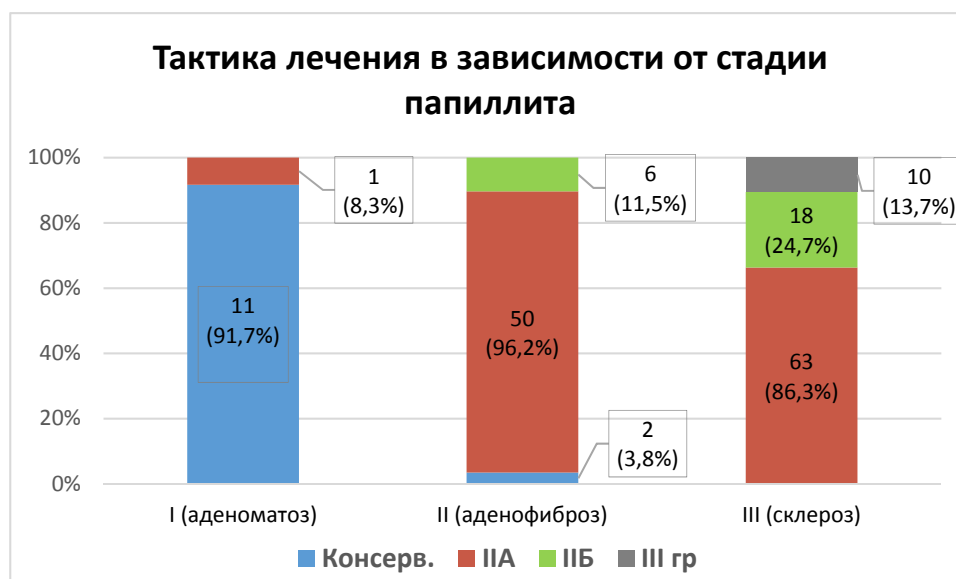


Рисунок 92. Транспапиллярные вмешательства у стадированных больных.

При I стадии превалировало НБД (или эндоскопическое стентирование сосочка) – у 91,7% пролеченных (преимущество подтверждено статистически, $\chi^2 = 16,667 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$), при II стадии превалировала ЭБД сосочка – у 84,6% ($\chi^2 = 93,000 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$), а при III – ЭПСТ у 73,0% пациентов ($\chi^2 = 26,698 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, $P = 0,000$), преобладание указанных манипуляций во всех группах статистически значимо.

Проанализировав эффективность методов лечения у больных с известной стадией папиллита (табл. 50) было выяснено, что из 12 человек с аденоматозной стадией у 11 (100,0%) из 11 (91,7%) пролеченных, купирование явлений холангита было достигнуто консервативной терапией в сочетании с НБД или стентированием ЖВП и у 1 (8,3%) после выполнения ЭБД. Эффективность консервативной терапии свидетельствует о начальных явлениях стенозирования сосочка в эту стадию и невыраженном уровне жёлчной гипертензии, или же о достаточной компенсации этих изменений. При аденофиброзе БСДК эффективной методикой оказалась сфинктеросохраняющая ЭБД (в сочетании с НБД или стентированием, или без них), так из 52 больных со II стадией папиллита баллонная дилатация сосочка была выполнена у 45 (86,5%) (у одного из них после неэффективного НБД), с хорошим эффектом у 40 (88,9%) пациентов, ещё 1 (50%) из 2 (4,0%) выздоровел на фоне консервативной терапии в сочетании эндоскопическим дренированием холедоха и 5 (83,3%) из 6 (11,5%) после ЭПСТ. Хорошие результаты лечения больных в этой стадии папиллита достигнуты в основном методами, обеспечивающими временную декомпрес-

сию ЖВП, необходимую только на период обострения воспалительных процессов со стороны БСДК, что косвенным образом характеризует имеющиеся изменения как компенсаторные. При склерозе сосочка (73 пациента) более эффективным методом лечения оказалась ЭПСТ – 35 (76,1%) хороших результатов из 46 (63,0%), при ЭБД – 8 (47,1%) из 17 (23,3%) (и ещё 10 (13,7%) человек со склерозом БСДК вошли в состав III группы). Необходимость постоянной деконпрессии билиарного дерева при рубцовом стенозе БСДК говорит о декомпенсированном сужении просвета сосочка в эту стадию заболевания.

Таблица 50

Результаты лечения в зависимости от стадии папиллита

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

* - в знаменателе представлено количество и процент выздоровлений

Более наглядно эти же данные представлены на диаграмме (рис. 93).

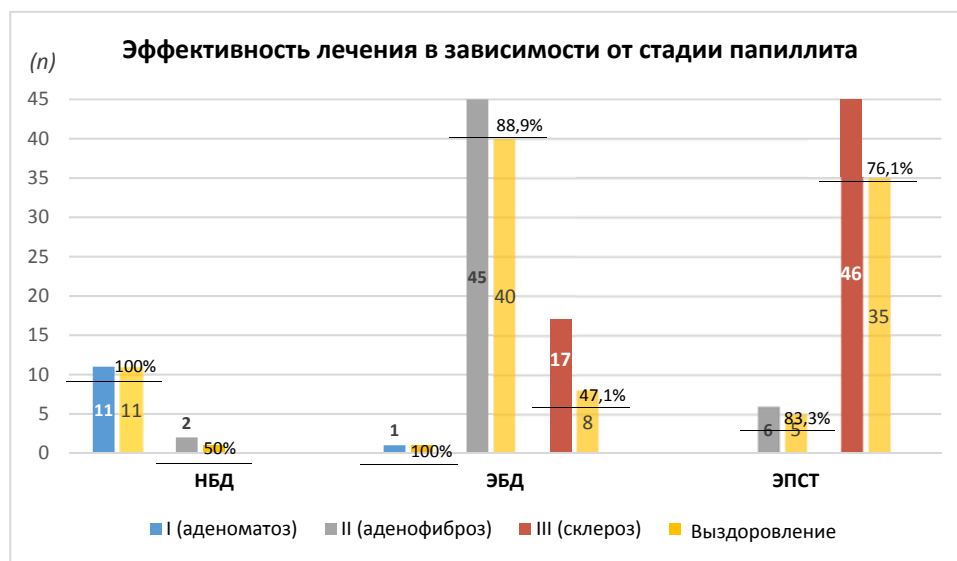


Рисунок 93. Результативность эндоскопических методов лечения

Доказательство выявленного преимущества дифференцированного подхода к выбору метода коррекции нарушений жёлчеоттока в зависимости от стадии папиллита было подтверждено статистической обработкой полученных данных. Так, достоверность разницы исходов лечения с использованием НБД подтверждает его эффективность при лечении больных описторхозным холангитом с аденоматозной стадией папиллита – $\chi^2 = 5,958 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,015$** , а ЭБД наиболее эффективно у больных с аденофиброзом сосочка – $\chi^2 = 12,782 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 5,992$, **$P = 0,002$** , при склерозе сосочка наиболее эффективной оказалась ЭПСТ – $\chi^2 = 4,827 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,028$** .

Но ЭПСТ оказалась одинаково эффективной как при фиброзе (83,3%), так и при склерозе БСДК (76,1%) – отличия статистически незначимы: $\chi^2 = 0,157 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,692$** , также как и в сравнении с результатами ЭБД при аденофиброзе сосочка (88,9%): $\chi^2 = 2,573 < \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,109$** . Следовательно, при II стадии папиллита можно использовать два метода лечения с одинаковой эффективностью, какой выбрать? Опять же, исходя из принципа разумной целесообразности, незачем при аденофиброзе сосочка выполнять более инвазивную и калечащую процедуру в виде ЭПСТ, когда можно обойтись органосохраняющей эндоскопической дилатацией сосочка, приводящей, как было только что показано, при этой стадии к очень хорошим результатам. Таким образом, эффективность указанных методов коррекции жёлчеоттока в зависимости от стадии папиллита доказана хорошими (статистически подтверждёнными) исходами лечения.

4.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

4.4.1. Особенности диагностики описторхозного папиллита.

Особенности диагностики описторхозного папиллита в клинических условиях изучались методом ретроспективного исследования на основании анализа медицинской документации 384 больных описторхозным холангитом. Среди них отмечалось преобладание женщин – 1 : 1,3, средний возраст составил $48,7 \pm 12,3$ ($Me = 49,0$; $s = 150,2$) лет; длительность паразитарного анамнеза колебалась от 2 до 36 лет, в среднем $11,7 \pm 6,1$ года ($Me = 11,0$; $s = 37,1$).

4.4.1.1. Особенность клинико-лабораторных проявлений при описторхозном папиллите.

Осложнённое течение описторхозного поражения присутствовало у всех пациентов. Механическая желтуха наблюдалась у 100% больных. Другим наиболее частым осложнением основной патологии являлся гепатит холестатической этиологии (69 – 18,0%). Развитием сепсиса холангит осложнился у 42 (10,9%) больных. С меньшей частотой развивались другие гнойно-воспалительные осложнения описторхозного поражения ЖВП: перипечёчные абсцессы в 8 (2,1%), инфильтрат подпечёчного пространства в 7 (1,8%), жёлчный перитонит в 6 (1,6%). Стриктура холедоха или БСДК были выделены у 21 (5,5%) обследованных. Была выявлена и статистически подтверждена отчётливая тенденция: длительность описторхозного анамнеза у больных с развившимися осложнениями больше нежели средняя длительность инвазии в исследуемой группе в целом – $17,1 \pm 5,6$ ($Me = 16,0$; $s = 31,8$) лет vs $11,7 \pm 6,1$ ($Me = 11,0$; $s = 37,1$), $t = 6,244 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, $P = 0,000$ ($n_1 = 56$; $n_2 = 384$) (критерий Стьюдента использовался в силу размера численности выборки), соответственно и средний возраст пациентов – $57,5 \pm 8,3$ ($Me = 59,0$; $s = 69,2$) vs $48,7 \pm 12,3$ ($Me = 49,0$; $s = 150,2$) лет, $t = 5,177 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, $P = 0,000$ ($n_1 = 56$; $n_2 = 384$) у больных с развившимися осложнениями был выше. Та же статистически значимая тенденция была характерна и для больных с сформированными стриктурами ЖВП: длительность инвазии – $18,5 \pm 4,8$ ($Me = 17,0$; $s = 23,2$) ($W = 0,841 < W_{(\alpha=0,05)} = 0,908$, $P = 0,002$, ($n = 21$); $W' = 1,124 < W'_{(\alpha=0,05)} = 3,865$, $P = 0,290$ ($m =$

2; $n_1 = 21$, $n_2 = 384$); $\chi^2 = 3,952 > \chi^2_{(\alpha=0,05)} = 3,841$, **$P = 0,047$** ($m = 2$, $n_1 = 21$, $n_2 = 384$)), средний возраст – $61,8 \pm 7,6$ ($Me = 62,0$; $s = 57,8$) лет ($W = 0,954 > W_{(\alpha=0,05)} = 0,908$, $P = 0,385$, ($n = 21$); $F' = 2,601 < F'_{(\alpha=0,05)} = 3,840$, $P = 0,108$ ($n_1 = 21$; $n_2 = 384$); $t = 4,854 > t_{(\alpha=0,05)} = 1,960$, **$P = 0,000$** ($n_1 = 56$; $n_2 = 384$)).

Сопутствующая патология присутствовала у 241 (62,8%) человек, наиболее частой сопутствующей патологией у этой группы больных была патология органов пищеварения (120 – 31,3%). При анализе клинических признаков учитывали их наличие и степень выраженности. Классические признаки холангита в виде триады Шарко были выявлены у 262 (68,2%) больных, в ряде случаев, при наличии выраженной интоксикации, клинические проявления укладывались в пентаду Рейнольдса – у 72 (18,8%). Тяжёлое течение холангита с присутствием органной недостаточности наблюдалось у 91 (23,7%) больного. Специфических клинических проявлений, указывающих на наличие папиллита, выявлено не было. Диагностика папиллита на основании анализа клинических данных не представляется возможной.

Лабораторная диагностика позволяла выявить признаки воспаления, интоксикации и функциональное состояние печени, производилось бактериальное исследование жёлчи. Изменения в лабораторных показателях также носили неспецифический характер: эозинофилия в среднем до $7,5 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$ обнаруживалась у 132 (34,4%) больных, палочкоядерный сдвиг в формуле белой крови до $17,4 \pm 8,6 \times 10^9/\text{л}$ – у 307 (79,9%), лейкоцитоз до $15,7 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$ – у 367 (95,6%), в биохимических анализах – гипербилирубинемия до $128,6 \pm 53,0$ мкмоль/л отмечена у 384 (100%), повышение трансаминаз: АСТ до $281,4 \pm 129,8$ МЕ, АЛТ до $218,6 \pm 101,6$ МЕ, и щелочной фосфатазы до $418,7 \pm 106,1$ Ед – у 384 (100%), инфицированность жёлчи подтверждена у 113 (84,3%).

4.4.1.2. Роль инструментальных методов обследования в диагностике описторхозного папиллита.

Более информативными в плане возможности выявлять признаки папиллита оказались инструментальные методы исследования. Использовались УЗИ органов брюшной полости, эУЗИ терминального отдела холедоха, КТ и МРТ

органов брюшной полости, в том числе в режиме МРХПГ, а также ЭГДС с биопсией сосочка, ЭРХПГ, ЧЧХГ. Анализ каждого из них позволил определить их положительные и отрицательные стороны и объективно выбрать наиболее приемлемые для диагностики патологии БСДК. Оценка точности методов диагностики не производилась, так как наличие ложноположительных результатов в исследуемой группе было исключено в результате отбора больных.

ЭГДС относится к методам прямой визуализации объекта исследования, в связи с чем метод является достаточно информативным, но в то же время оценка состояния объекта в значительной мере носит субъективный характер. Для устранения данного недостатка существуют различные унифицированные системы оценки данных, что позволяет объективизировать интерпретацию имеющейся картины. К сожалению, оценочные шкалы носят ограниченный характер, так для оценки степени воспаления слизистых оболочек и, в частности оценки папиллита, объективных критериев оценки воспалительных явлений не существует. Следующим недостатком визуального метода диагностики является возможность оценки лишь поверхности изучаемого объекта, что не позволяет выяснить состояние глубжележащих тканей, определить глубину и степень воспалительных и иных процессов, имеющих место в мышечном и соединительно-тканном слоях сосочка, также, как и определить диаметр его просвета. То есть, информация носит ограниченный характер, так как состояние слизистой оболочки сосочка и его наружные размеры не позволяют ответить на вопрос о степени воспалительных изменений в тканях БСДК и стадии папиллита. Поэтому, несмотря на высокий процент выявления воспаления слизистой оболочки сосочка (до 93,6%), метод в диагностике папиллита в целом является малоинформативным и в ряду других может служить только в качестве ориентировочного.

ЭГДС помимо осмотра БСДК позволяет выполнить биопсию его тканей. При этом результат гистологического результата биоптата в наибольшей степени зависит от качества полученного материала или, иными словами, от особенностей его забора, то есть от способа и техники выполнения биопсии. При биопсии во время эндоскопического исследования большого сосочка ДПК в

подавляющем числе случаев методом забора материала является метод отщипывания фрагментов ткани сосочка специальными щипцами. При этом, в силу анатомических и физиологических особенностей такой структуры как большой сосочек ДПК, очень актуальным является принцип «не навреди». В связи с чем результатом щипцовой биопсии сосочка являются поверхностные фрагменты его слизистой оболочки, причём со стороны ДПК, и даже если выполнять браш-биопсию со стороны его просвета, материалом будут также только клетки слизистой оболочки, чего явно недостаточно для установления стадии папиллита, так как фиброзно-склеротические процессы, приводящие к развитию стриктур, протекают в основном в соединительнотканном и мышечном слоях сосочка. Поэтому выявление в биоптатах при морфологическом исследовании гиперплазии железистого эпителия, лимфоцитарной инфильтрации и склероза собственной пластинки, является по сути лишь подтверждением методом световой микроскопии тех изменений слизистой оболочки, которые визуализировались при эндоскопическом исследовании, и только. Также, как и для предыдущего метода для данного исследования остаются недоступными более глубокие структуры БСДК, а значит верификация стадии папиллита также остаётся невозможной. Таким образом, несмотря на высокий процент (81,8%) выявления воспалительного процесса в исследуемых тканях, диагностическая ценность метода в целом, в плане возможностей определения стадии папиллита, ничуть не лучше предыдущего, так как исследованию подвергаются только поверхностные структуры сосочка. Положительным моментом метода, несомненно, является возможность дифференциальной диагностики папиллита с опухолевым процессом, в связи с чем биопсия обязательно должна быть в арсенале методов диагностики папиллита.

Холангиография, как метод прямого контрастирования жёлчных путей, относится к высокоинформативным методам визуализации патологических процессов, сопровождающихся нарушением проходимости протоков независимо от локализации поражения жёлчного дерева, в том числе и на уровне БСДК. В отличие от предыдущих методов фокусом диагностической направленности холангиогра-

фии является состояние просвета жёлчных протоков, в частности, наличие и степень стриктур, холангиоэктазов, присутствие инородных включений в протоках, нарушение их проходимости и пр. Поэтому в диагностике некоторых аспектов папиллита, а именно в выявлении степени нарушения проходимости на уровне канала сосочка ДПК, определении диаметра его просвета, данный метод имеет высокую диагностическую значимость. Но наряду с этим, существует и недостаток, характерный для выше проанализированных методов – также невозможна оценка внутренних структур сосочка.

Кроме этого методу присуще ещё одно отрицательное качество, он является достаточно инвазивным и, следовательно, потенциально опасным в плане развития определённых осложнений, в первую очередь таких как острый панкреатит, кровотечение и жёлчеистечение. Как известно, существует два метода выполнения дооперационной холангиографии с прямым контрастированием жёлчного дерева – ретро- и антеградный путь введения контрастного вещества. При выполнении первого варианта (ЭРХПГ) 16 (5,2%) исследований осложнились развитием острого панкреатита, а у 33 (9,8%) пациентов исследование (по разным причинам) выполнить не удалось.

При антеградном контрастировании, то есть выполнении ЧЧХГ (2 – 0,5%), подтекание жёлчи в брюшную полость с развитием перитонита, обусловленное жёлчной гипертензией и склерозированием стенок протоков на фоне описторхозного поражения, развилось у обоих пациентов. Поэтому ЧЧХГ при описторхозном поражении зарекомендовала себя крайне опасной процедурой и, на наш взгляд, при сформированных холангиоэктазах не может быть рекомендована к выполнению.

Признаки поражения БСДК по данным ЭРХПГ имели место у 84 (27,5%) обследованных, при этом протяжённость его стеноза достигала 2,5-3,0 см. По сравнению с ЭГДС информативность ЭРХПГ в диагностике папиллита меньше в 3,4 раза ($P = 0,000$), однако полученная информация является более значимой, так как характеризует состояние просвета сосочка (к сожалению, менее чем у трети исследованных).

Особенностью таких высокотехнологичных методов диагностики как КТ и МРТ, является их высокая разрешающая способность, позволяющая детально исследовать структуру тканей, что принципиально отличает данные методы от вышеописанных (за исключением морфологических исследований). Следующей их положительной стороной является неинвазивность и, следовательно, высокая степень безопасности. Кроме этого, высокая технологичность методов позволяет на аппаратном уровне, изменяя режимы исследования, резко повысить возможность визуализации определённых структур организма, создавая их виртуальный образ. В рамках нашего исследования из подобных режимов актуальным является магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), при которой формируется детальное изображение гепатобилиарной и панкреатической систем без их контрастирования. Преимуществом МРХПГ является возможность не только определения протяжённости стриктуры, но и оценка состояния окружающих её 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. Визуализация структурных особенностей их тканей возможна лишь в редких случаях, при резком увеличении размеров сосочка и выраженных изменениях в нём. В нашем исследовании результативность методов в целом составила не более 37,5%. При отдельном анализе каждой из методик становится очевидной существенная (статистически значимая) разница в их способности выявления признаков папиллита: КТ – 16,5%, МРТ – 28,6%, МРХПГ – 74,2% ($P = 0,000$). Из этой группы методов наиболее результативной оказалась МРХПГ (74,2%), следовательно, при возможности выбора, предпочтение нужно отдавать данной методике. По сравнению с ЭРХПГ, МРХПГ является намного безопасней, а в диагностическом плане эффективнее в 2,7 раза ($P = 0,000$).

Тем не менее, несмотря на уникальные возможности методов компьютерной и магнитно-резонансной томографий, практически диагностика папиллита по-прежнему основана лишь на изучении размеров его просвета, иными словами, на способности метода выявлять его стеноз.

Из ультразвуковых методов диагностики для выявления признаков папиллита использовались две методики – традиционное УЗИ органов брюшной полости (через переднюю брюшную стенку) и эУЗИ (сочетающее эндоскопическое и ультразвуковое исследования). Их общая результативность составила 26,1% на 525 исследований. Но столь низкий результат обусловлен тем, что 384 (73,1%) исследований из них составили традиционные УЗИ, при которых визуализация дуоденального сосочка не была достигнута ни разу. Все положительные результаты были получены при использовании эУЗИ – 137 на 141 исследование, соответственно его результативность составила 97,2%; кроме того, была изучена структура органа: величина просвета сосочка составила $2,0 \pm 0,5$, толщина стенки – $5,8 \pm 2,1$ мм, признаки фиброзных изменений в них выявлены у 70,1%. Разница в результатах очевидна и статистически достоверна ($P = 0,000$). Столь высокая информативность эУЗИ оказалась наибольшей из всех проанализированных методов – в 3,5 раза выше, чем у ЭРХПГ ($P = 0,000$) и в 1,3, чем у МРХПГ ($P = 0,000$).

Высокая эффективность метода обусловлена следующими факторами: возможностью контакта ультразвукового датчика непосредственно с тканями большого сосочка ДПК (при этом устраняется экранирующее влияние воздуха, содержащегося в ДПК), высокой разрешающей способностью ультразвуковых датчиков, недоступной другим устройствам (менее 1 мм), качеством изображения на мониторе с возможностью увеличения картинки, а также имеющейся функции соноэластографии, позволяющей оценивать эластичность тканей. Благодаря перечисленному эУЗИ позволяет не только определить диаметр просвета сосочка, но и, в отличие от предыдущих методов, качественно изучить состояние его стенок, зафиксировать структурные изменения, произошедшие во всех слоях БСДК и, что принципиально важно, измерить толщину каждого из них. То есть данное исследование предоставляет возможность для наиболее комплексного проведения полноценной оценки состояния как структур сосочка по отдельности, так и органа в целом. Вышесказанное в сочетании с неинвазивностью метода делает эУЗИ наиболее предпочтитель-

ным в диагностике данного заболевания.

На основании данных комплексного обследования наличие признаков папиллита (выявленных хотя бы одним из вышеперечисленных методов диагностики) было подтверждено у всех 384 больных, при этом наиболее часто, более чем у трети обследованных (134 – 34,9%), патология сосочка подтверждалась не более двумя исследованиями. 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, а также во избежание дублирования получаемой информации.

4.4.1.3. Обоснование дифференцированного подхода к выбору методов диагностики описторхозного папиллита.

Изучив результативность, положительные и отрицательные стороны перечисленных методов диагностики, в зависимости от их возможности выявлять патологию БСДК, в частности папиллит, мы оценили их диагностическую значимость в клинических условиях следующим образом. На первом месте находится эУЗИ, это обусловлено как высокой частотой выявления патологии, так и возможностью метода оценивать внутреннюю структуру тканей сосочка. Следующие два места по частоте выявления признаков папиллита занимают ЭГДС и биопсия слизистой оболочки БСДК с её морфологическим исследованием. Но, несмотря на довольно высокие цифры положительных результатов, информация, полученная с их помощью в практическом плане малоинформативна, так как не позволяет оценить состояние просвета сосочка, а именно его диаметр в значительной степени имеет ключевое значение для выбора последующей тактики лечения. Именно поэтому МРТ, КТ и ЭРХПГ, несмотря на относительно низкие показатели выявляемости ими стриктур на уровне БСДК, в практическом отношении имеют большую ценность. И совершенно нулевую значимость в диагностике описторхозного папиллита имеют такие методы как УЗИ и ЧЧХГ.

В итоге возникает вопрос, какому методу следует отдавать предпочтение, использовать какой-то один из них, или их комбинацию? Предпочтение необ-

ходимо отдавать тем методам, которые позволяют оценить просвет большого сосочка ДПК и состояние его стенок. С целью получения комплексной картины патологии БСДК, эти методы желательно дополнить внешним осмотром сосочка (ЭГДС) и биопсией его тканей (для верификации в нём процессов воспаления и исключения онкопатологии). При возможности выбора в первую очередь необходимо использовать эУЗИ с его уникальным набором возможностей по оценке состояния всех структур БСДК, после чего потребность в выполнении МРТ, КТ или ЭРХПГ отпадает. Уместно напомнить, что аппарат для выполнения эндоУЗИ имеет в своём составе помимо ультразвукового датчика оптическое устройство для визуализации объекта и встроенный канал для выполнения прицельной биопсии, в том числе пункционной, позволяющей производить забор тканей из глубоких слоёв стенки БСДК. Поэтому имея в распоряжении аппаратный комплекс для выполнения эУЗИ, им можно одновременно выполнить все три исследования – ЭГДС, эУЗИ и биопсию, то есть ответить на все вопросы касательно диагностики папиллита.

Таким образом, проанализировав все используемые методы, можно с уверенностью сказать, что наиболее приемлемым для выявления признаков папиллита у больных описторхозом является эндоУЗИ (с возможностью одновременного выполнения ЭГДС и биопсии).

4.4.1.4. Роль величины просвета БСДК в прижизненном стадировании описторхозного папиллита.

Была изучена возможность использования в клинике таких критериев как длительность и интенсивность паразитарной инвазии, а также показателя диаметра БСДК, тесная связь которых со стадией папиллита была доказана в главе морфологических исследований на трупном материале, для прижизненного стадирования воспалительных процессов в сосочке в результате его описторхозного поражения. К сожалению, простая экстраполяция методов исследований и их результатов из патоморфологии в клинические условия невозможны. Так, метод К.И. Скрябина для определения интенсивности паразитарной инвазии предполагает внекорпоральное исследование печени путём её раз-

рушения с целью подсчёта числа паразитов, содержащихся в ней. Что обозначает невозможность использования этого метода, а, следовательно, и определения фактора интенсивности, влияющего на степень развития папиллита, у живых людей в принципе.

Сравнение других показателей (продолжительности инвазии и диаметра сосочка), полученных в процессе морфологических и клинических исследований проводилось после проверки сопоставимости групп. Их однородность по возрастно-половым признакам была подтверждена статистически. Сравнивались показатели группы численностью в 98 умерших, подвергшихся анализу в разделе морфологических исследований (в качестве контрольной) и группы числом 137 из больных, участвующих в клинических исследованиях (основной). Вторая группа была сформирована из лиц, которым методом эУЗИ был определён диаметр канала БСДК. Учитывая, что больным с определённой стадией папиллита чётко соответствует свой диапазон значений длительности заболевания и диаметра просвета сосочка (что было доказано во II гл.), и наличие статистически подтверждённой однородности основных признаков членов сопоставляемых групп, мы посчитали обоснованной возможность из больных клинической группы выбрать пациентов с аналогичными показателями просвета сосочка и длительности инвазии с целью их стадирования. Таким образом была сделана попытка разделения пациентов с описторхозным поражением сосочка по стадиям папиллита в клинических условиях.

В результате деления пациентов по стадиям папиллита на основании временного фактора было выявлено 15 больных с I стадией, 32 – со II и 12 – с III; длительность заболевания при I стадии составила $4,1 \pm 1,0$, при II – $11,2 \pm 0,8$, при III – $25,3 \pm 3,3$ года. Соответствие указанных показателей с данными контрольной группой была подтверждена статистическими методами: для I стадии ($4,0 \pm 1,2$ vs $4,1 \pm 1,0$) – $P = 0,762$, для II ($10,9 \pm 3,4$ vs $11,2 \pm 0,8$) – $P = 0,384$, для III ($26,4 \pm 7,4$ vs $25,3 \pm 3,3$) – $P = 0,482$.

При определении стадий папиллита на основании величины просвета большого сосочка ДПК были получены следующие данные: I стадия обнаружена у 12 человек (с внутренним диаметром сосочка $2,9 \pm 0,3$ мм), II – у 52 ($\phi = 2,4 \pm 0,1$ мм),

III – у 73 ($\phi = 1,6 \pm 0,4$ мм). Результат статистической обработки подтвердил отсутствие достоверных различий с контрольной группой: для I стадии ($3,2 \pm 0,3$ vs $2,9 \pm 0,3$) – $P = 0,060$, для II ($2,5 \pm 0,3$ vs $2,4 \pm 0,1$) – $P = 0,322$, для III ($1,9 \pm 0,2$ vs $1,6 \pm 0,4$) – $P = 0,890$. В среднем по группе просвет сосочка составил $2,04 \pm 0,54$ мм (минимальный диаметр – 0,6 мм, максимальный – 3,3 мм).

В результате использования двух различных критериев в качестве определяющего фактора для стадирования пациентов, мы получили две различные группы больных. Возникла дилемма: какой из факторов является истинным и может использоваться в клинике в качестве определяющего? Временной фактор, как было показано выше, относится к факторам, влияющим на развитие папиллита, он является одним из патогенетических звеньев, наряду с интенсивностью инвазии и прочими факторами, формирующим степень поражения стенок сосочка. Иными словами, интенсивность поражения тканей зависит не только от временного фактора, но и от многих других, которые в клинике в настоящее время не могут быть должным образом оценены. Следовательно, судить о степени папиллита только на основании временного фактора, пренебрегая другими, является неверным. К тому же, на практике далеко не все больные описторхозом знают дату своего инвазирования и, следовательно, длительность заболевания.

Величина же просвета БСДК относится к результирующему фактору, так как позволяет оценивать конечный результат воздействия на сосочек всех факторов влияния (даже тех, о существовании которых мы не знаем). Диаметр просвета БСДК, как уже говорилось в главе морфологических исследований, является индикатором тех изменений в тканях сосочка, которые успели развиться в них к данному моменту времени, независимо от комбинации и силе влияния каждого из воздействующих факторов. Таким образом, имея данные о состоянии просвета сосочка, для оценки происходящих в его тканях изменений, информацией о влияющих факторах можно даже пренебречь. Поэтому фактор величины просвета БСДК, в данном случае являясь универсальным показателем, может быть в клинических условиях использован для определения стадийности

описторхозного папиллита. В результате проведённой работы и анализа полученных данных, можно сказать, что, зная диаметр просвета БСДК, можно с уверенностью в 95% судить о стадии папиллита.

В данной группе больных с верифицированными стадиями папиллита средний возраст составил $51,6 \pm 11,9$ лет. Мужчин было 80, женщин 57 человек, преобладание мужчин – в соотношении 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 ($P = 0,000$).

Средний показатель диаметра просвета БСДК у мужчин исследуемой группы на 0,07 мм оказался больше чем у женщин, разница статистически незначима ($P = 0,451$).

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 (немного менее половины); разница являлась статистически значимой ($P = 0,000$). Подтверждением последнего можно считать различия значений 95% ДИ показателей внутреннего диаметра сосочка: $2,74 < X_{Icm} < 3,08$; $2,37 < X_{IIcm} < 2,41$; $1,55 < X_{IIIcm} < 1,73$ мм.

Учитывая нормальный характер распределения данных корреляционный анализ зависимости размеров просвета БСДК от стадии папиллита критерием Пирсона (r_p) определил имеющуюся связь как линейную, обратно пропорциональную и максимально высокую ($r_p = - 0,995$).

4.4.1.5. Влияние длительности инвазии на развитие описторхозного папиллита.

В зависимости от длительности носительства в целом можно констатировать, что имеется тенденция к прогрессирующему уменьшению просвета сосочка, что подтверждает разница между максимальным средним – $2,73 \pm 0,31$ мм (при наименьшем сроке заболевания, до 5 лет) и минимальным средним – $1,25 \pm 0,37$ мм (в период заболевания от 16 до 20 лет) значениями просвета сосочка, которая составила 1,48 мм и являлась статистически значимой ($P = 0,000$). До 20-летнего периода с каждым 5-летьем его диаметр уменьшался от

0,37 до 0,73 мм, при этом интенсивность сужения была неравномерной и статистически незначимой ($P = 0,936$). Что ещё раз свидетельствует о неправомерности использования временного критерия для определения стадии папиллита. Тем не менее, корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена (r_s) показал, что зависимость диаметра просвета БСДК больных от длительности инвазии была высокой и обратно пропорциональной ($r_s = - 0,900$).

Средняя длительность инвазии у этих больных составила $12,3 \pm 6,5$ года. При сравнении показателей длительности заболевания у больных с различными стадиями заболевания прослеживалась прямая зависимость – чем выше стадия, тем длительнее время заболевания, так как на формирование более выраженных изменений в тканях БСДК, требуется более длительный период: для I стадии необходимо $5,3 \pm 1,4$, для II – $8,3 \pm 2,8$, для III – $16,3 \pm 6,1$ лет; разница между всеми показателями статистически достоверна ($P = 0,047$), что было также подтверждено значениями их 95% ДИ: $4,41 < X_{Icm} > 6,19$; $7,52 < X_{IIcm} > 9,08$; $14,88 < X_{IIIcm} > 17,72$ г.

Наблюдаемые различия в усреднённых показателях длительности инвазии в группах с 5-тилетней разницей длительности носительства, проверенные статистическими методами ($P = 0,023$), подтверждает значимость 5-тилетнего срока в развитии заболевания и возможность использования данного временного промежутка в качестве этапа наблюдения. В первое 5-летие заболевания более чем у половины пациентов – у 63% развивается аденоматозный папиллит (и у 37% - аденофибропластический), в следующее 5-летие (6-10-летний период) преобладает развитие уже II стадии, аденофиброза сосочка – у 76% больных, в следующий (11-15-летний период) – у 74% больных уже развивается склеротическая стадия папиллита, а после 16 лет болезни у всех больных формируется склероз БСДК, то есть в первые 10 лет возможно развитие в основном начальной или второй стадии папиллита, а позже преобладает риск развития рубцового стеноза сосочка. Данная зависимость была подтверждена с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r_p) (с учётом нормальности распределения данных), который позволил выявить линейную, прямо пропорциональную, максимально высокую корреляционную за-

висимость между этими факторами – $r_p = 0,967$.

4.4.1.6. Клиническая значимость особенности течения заболевания в зависимости от стадии папиллита.

С целью выявления особенностей клинических проявлений от стадии папиллита 23 клинических признака холангита, развившихся на фоне прогрессирующего стеноза большого сосочка ДПК, были подвергнуты статистическому анализу. Следует сказать, что только болевой синдром присутствовавший у больных в 100% наблюдений можно считать постоянным клиническим признаком, на втором месте (95,6%) – внешние проявления механической желтухи и гипертермия (свыше $37,0^{\circ}\text{C}$), которая сопровождалась ознобом лишь у 89,8% больных. Из качественных признаков только такие симптомы как боль, желтушность, озноб, угнетение сознания, сухость во рту и диспепсические проявления имели статистически значимые отличия по степени их выраженности в зависимости от стадии папиллита ($P = 0,000$ для всех признаков). Из количественных признаков патологии (размеры печени, ЧДД, ЧСС, гипотония) статистически значимыми можно считать только значения ЧСС ($P = 0,006$) и факт гепатомегалии у пациентов со II и III стадиями ($P = 0,000$), но не её величину ($P = 0,428$).

Все лабораторные показатели имели статистически значимые различия средних значений в зависимости от стадии папиллита (P – от 0,000 до 0,002). Поэтому прогностическое значение могут иметь уровень билирубина, трансаминаз и ЩФ, величина лейкоцитоза и факт развития эозинофилии (но не её интенсивность).

После комплексной оценки клинических и лабораторных данных была определена тяжесть течения холангита в анализируемых группах: у пациентов с I стадией папиллита превалировало лёгкое течение заболевания – у 9 (75,0%), при II стадии чаще отмечалась средняя степень течения – у 32 (61,5%), при III стадии – тяжёлое, также у 32 (43,8%). Зависимость тяжести течения холангита от стадии папиллита была подтверждена методом Спирмена (r_s) и характеризовалась как весьма высокая и прямо пропорци-

ональная ($r_s = 1,000$).

Увеличение диаметра терминального отдела холедоха по данным эУЗИ отмечалось у подавляющего большинства больных с описторхозным холангитом, в среднем – $11,7 \pm 13,1$ мм ($Me - 12,0$, $s - 9,79$, 95%ДИ: 11,2 – 12,2 мм); различия в зависимости от стадии папиллита также оказались статистически значимыми ($P = 0,000$).

Из всего перечня признаков не оказалось ни одного наиболее характерного для той или иной стадии папиллита, который развивался бы только при определённой стадии процесса и, соответственно, мог на неё указать. В целом из статистически значимых особенностей клинических проявлений в зависимости от стадии папиллита с 95% уверенностью можно выделить следующие характерные признаки холангита для больных с I стадией папиллита, это отсутствие у них угнетения сознания и развития гепатомегалии, тахикардия от 90 до 107 ударов в минуту; для больных с III стадией это обязательное окрашивание склер и эпителиальных покровов в желтушный цвет с тахикардией от 113 до 116 ударов (и выше); для больных со II стадией – это любое сочетание указанных признаков при тахикардии от 108 до 112 ударов в минуту; кроме этого, каждой стадии папиллита чётко соответствует определённый диапазон значений лабораторных показателей (их 95% ДИ).

На практике к сказанному следует относиться следующим образом, отсутствие у пациента одного из перечисленных характерных проявлений холангита, обозначает, что у него не может быть соответствующей стадии папиллита (то есть используя принцип метода исключения). Можно рассуждать противоположным образом: имея набор признаков, зная их комбинацию, частоту и интенсивность их проявления при разных стадиях заболевания, используя статистические методы, можно определить их значимость для диагностического процесса и соответственно математическим образом просчитать оптимально необходимое сочетание признаков с учётом их интенсивности проявления. Но мы посчитали ненужным проведение здесь данных достаточно трудоёмких расчётов, в связи с существующей возможностью установления стадии папиллита

более практичным методом – определяя диаметр БСДК с помощью эндоУЗИ.

Обобщив вышесказанное, можно сделать следующие заключения:

- диагностика и стадирование описторхозного папиллита на основании клинико-лабораторных признаков невозможна, в связи с отсутствием специфических проявлений;
- критерием, достоверно позволяющим прижизненно верифицировать стадию описторхозного папиллита является показатель диаметра БСДК;
- оптимальным методом, позволяющим в клинических условиях определить величину просвета большого сосочка ДПК, является эУЗИ;
- для стадирования описторхозного папиллита на основании клинических данных предложен клинический аналог существующей патоморфологической классификации, основанный на величине просвета БСДК.

4.4.2. Заключение по результатам лечения.

4.4.2.1. Результаты лечения в зависимости от лечебной тактики.

Лечение описторхозного папиллита не осложнённого холангитом требует лишь проведения курса антипаразитарного лечения, как метода обеспечивающего лечение описторхоза в целом, целенаправленное лечение папиллита в этом случае не требуется. При явлениях холангита лечебная тактика начиналась с консервативной терапии, включающей антибактериальное воздействие, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, снижения интоксикации, противовоспалительное лечение, коррекцию работы соответствующих органов и систем, в том числе и их протезирование в случае органной недостаточности, симптоматическое лечение.

Только в результате консервативных мероприятий улучшение было достигнуто у 67 (17,4%) человек, у части из них (29 – 43,3%) этому способствовало назобилиарное дренирование или стентирование ЖВП. Объяснение этому даёт следующая особенность описторхозного поражения билиарного тракта: даже на фоне мультифокального развития препятствий жёлчеоттоку в протоках, ведущую роль в патогенезе жёлчной гипертензии всё же играет стеноз БСДК, являющийся са-

мым узким местом дистальных отделов ЖВП и развивающийся вследствие описанного папиллита. Естественно, эффективность НБД выше при малых сроках заболевания, когда многоуровневые поражения ещё не успевают развиваться. Так, средняя длительность заболевания больных, эффективно пролеченных консервативно была менее 10 лет и составляла в среднем $8,7 \pm 4,6$.

С другой стороны, хороший лечебный эффект от стентирования или назобилиарного дренирования жёлчных протоков, выполненных при проведении консервативной терапии (45 – 11,7%), либо в сочетании с малоинвазивными вмешательствами (143 – 58,8%), обусловлен также тем, что назобилиарный зонд выполнял несколько функций: обеспечивал декомпрессию, создавал возможность промывания жёлчных путей раствором антисептика, способствовал механическому вымыванию из их просвета осадочных масс и позволял вести учёт количества и характера отделяемого из ЖВП. НБД жёлчных путей является достаточно эффективной и безопасной манипуляцией. При отсутствии выраженной деформации жёлчных протоков эта процедура может быть завершающим этапом лечения больных с данной патологией. Осложнений и летальных исходов у этой категории больных не наблюдалось.

К оперативному лечению прибегали либо в экстренных случаях, при наличии у больных гнойных осложнений в брюшной полости, либо в случаях неэффективности консервативного лечения. Оперативное лечение в качестве начального этапа применялось только при наличии у пациентов признаков перитонита. При неэффективности консервативной терапии оперативные вмешательства выполнялись в отсроченном порядке, при этом хирургическое лечение больным производилось либо одномоментно и в максимально необходимом объёме, либо поэтапно, обеспечивая на начальном этапе лишь декомпрессию жёлчных путей одним из миниинвазивных методов.

Исходя из срочности выполнения и объёма инвазивных воздействий были выделены 3 основных группы: I – прооперированные в экстренном порядке ($n = 28$), II – прооперированные в отсроченном периоде по двухэтапной программе с выполнением на первом этапе малоинвазивных вмешательств с целью деком-

прессии ЖВП (подгруппа ПА, $n = 243$) и выполнением холецистэктомии или холедохотомии для наружно – внутреннего дренирования протока на втором (подгруппа ПБ, $n = 53$) и III – прооперированные отсрочено, но одномоментно в объёме лапаротомии, холецистэктомии, наружного или внутреннего дренирования гепатикохоледоха ($n = 46$).

Всего было прооперировано 317 (82,6%) больных. Средняя длительность заболевания их была не менее 10 лет ($12,3 \pm 6,2$), разница в сравнении с аналогичным показателем больных, пролеченных консервативно, являлась статистически значимой ($P = 0,000$). Хирургические осложнения описторхоза развивались в основном при длительности инвазии около 15 лет, в среднем это $15,7 \pm 6,5$, отличия от длительности заболевания у больных без осложнений ($9,6 \pm 4,8$) явилась статистически значимой ($P = 0,000$). То есть, с увеличением продолжительности инвазии до 15 лет увеличиваются шансы на развитие осложнений холангита, а необходимость в оперативном лечении появляется уже через 10 лет носительства. Развитию осложнений и неэффективности консервативной терапии способствует развитие многоуровневых стриктур жёлчных путей на фоне хронического холангита.

В I группе больных прооперированных по поводу осложнений в экстренном порядке послеоперационные осложнения развились у 5 (17,9%), летальный исход – у 6 (21,4%). Согласно классификации Clavien-Dindo, всего имели место 6 (21,4%) послеоперационных осложнений V типа.

Во ПА группе у 38,3% была выполнена холецистостомия, весьма опасная операция на фоне жёлчной гипертензии и склерозе стенок пузыря, что характерно для описторхозного поражения. Эффективность данной процедуры составила 74,2%, осложнения развились у 4 (4,3%) больных, летальный исход – у 2 (2,6%). В соответствии с классификацией Clavien-Dindo осложнения II типа развились у 1 (0,4%), Па типа – также у 1 (0,4%), Пб – у 3 (1,2%), VIb – у 1 (0,4%) и V – у 3 (1,2%) прооперированных.

ЧЧХС была выполнена дважды (2 – 0,8%), в обоих случаях имело место подтекание жёлчи из места пункции печени мимо дренажа в свободную брюш-

ную полость (2 – 100%). В дальнейшем мы отказались от выполнения данной процедуры у больных с холангиоэктазами.

ЭБД является органосберегающей процедурой и в отличие от ЭПСТ не приводит к постоянному и грубому нарушению целостности дуоденального сосочка. До развития рубцовых стриктур процедура обеспечивает адекватное расширение просвета сосочка и условия для декомпрессии желчных путей, способствующие купированию воспаления. ЭБД была выполнена у 51,9% больных с эффективностью в 83,3% и послеоперационным осложнением у 1 (0,8%). Технология ЭБД с постепенным повышением давления в баллоне до уровня не более 6 атм ($6,06 \times 10^{-1}$ Па) и экспозицией его в течение 5 минут обеспечивает сохранность сфинктерного аппарата БСДК в 74,6%.

Иная ситуация складывалась у больных со склерозирующим папиллитом. Большое количество соединительной ткани приводит к исчезновению эластичности тканей сосочка. В этих условиях ЭБД либо не создаёт достаточного расширения, либо вызывает разрыв БСДК, с развитием в последующем грубого рубцевания. В данной ситуации, на наш взгляд, более деликатным и адекватным методом декомпрессии желчных путей является ЭПСТ (при протяжённости стриктуры до 2,0 – 2,5 см). ЭПСТ выполнена 23,1% больным, её эффективность составила 71,4%, осложнения имели место у 2 (3,6%) человек, летальный исход развился у 1 (1,8%).

Выздоровление после малоинвазивных вмешательств первого этапа лечения наступило у 76,1% прооперированных. Всего осложнения развились у 9 (3,7%) пациентов; в соответствии с классификацией Clavien-Dindo осложнения II типа наблюдались у 1 (0,4%), IIa типа – также у 1 (0,4%), IIb – у 3 (1,2%), VIb – у 1 (0,4%) и V – у 3 (1,2%) прооперированных. Летальный исход отмечен у 3 (1,2%) больных.

Во IIБ группе у 74,1% больных была выполнена холецистэктомия. При удалении жёлчного пузыря соблюдались особенности техники выполнения холецистэктомии при описторхозном поражении (описанные в разделе 4.1). 32,8% больным было выполнено наложение билиодигестивного анастомоза, при этом

предпочтение отдавали холедохоэнтеростомии с петлёй тонкой кишки, выделенной по Ру. Выздоровление наступило у 94,8% прооперированных, осложнения – у 5 (8,6%), летальный исход – у 3 (5,2%); осложнения по Clavien-Dindo: II типа – у 1 (1,7%), IVb – у 1 (1,7%), V – у 3 (5,2%).

Эффективность двухэтапной тактики проведения операций составила 97,5%. После обоих этапов лечения у пациентов II группы в целом осложнения имели место у 14 (5,8%), у половины из них (50,0%), – это попадание жёлчи в брюшную полость. Послеоперационная летальность в этой группе составила 2,5% (6 пациентов), у подавляющего большинства (у 5 – 83,3%) – в результате прогрессирования сепсиса, вызванного гнойным холангитом. По Clavien-Dindo осложнения 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%).

В III группе больных, тактика лечения которых составляла в одномоментном проведении максимально радикальной операции, эффективность составила 87,0%, при этом осложнения развились у 7 (15,2%) человек (самое частое – опять же, попадание жёлчи в брюшную полость – 3 (42,9%)); по классификации Clavien-Dindo осложнения были отнесены: одно (1 – 2,2%) ко IIa типу и 6 (13,0%) – к V. Летальные исходы имели место у 6 (13,0%) больных.

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 равнялась 5,8% (18), самой частой причиной такого исхода служило прогрессирование холангиогенного сепсиса (13 – 72,2%).

Статистические расчёты позволили правильно интерпретировать полученные данные. Различия внутри II группы (между подгруппами А и Б) и 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). Сравнение результатов лечения плановых больных между собой, пролеченных двухэтапно (II группа) и одномоментно (III группа), показывает преимущества этапного метода лечения больных холангитом – достоверно меньшее количество осложнений ($P = 0,023$) и числа летальных исходов ($P = 0,001$) – результат принципиально важный. Подтверждением преимущества этапного подхода для лечения этой категории больных является также статистически доказанное отсутствие снижения числа осложнений ($P = 0,765$) и летальных исходов ($P = 0,343$) при сравнении результатов лечения больных, пролеченных в плановом порядке, но одномоментно с результатами лечения больных прооперированных в экстренном порядке – преимуществ в этой группе плановых больных не было.

Консервативная терапия оказалась эффективной всего у 17,4% больных, что намного меньше 94,3% выздоровевших после оперативных вмешательств (разница статистически значима – $P = 0,000$), 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 именно 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 её преимуществ ($P = 0,343$), что косвенно также подтверждает преимущество двухэтапной тактики лечения.

Основываясь на данных проведенного анализа, можно заключить, что:

- основным методом лечения холангита, вызванным описторхозным поражением БСДК, является хирургический;
- при плановом проведении оперативных вмешательств предпочтение необходимо отдавать двухэтапной тактике выполнения операций;
- наилучшие результаты лечения описторхозного папиллита получены при

использовании малоинвазивных технологий;

- технология ЭБД с постепенным повышением давления в баллоне до уровня не более 6 атм ($6,06 \times 10^{-1}$ Па) и экспозицией его в течение 5 минут обеспечивает сохранность сфинктерного аппарата БСДК в 74,6%.

4.4.2.2. Результаты лечения в зависимости от стадии папиллита.

Дальнейший анализ показал, 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 них, 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 сосочка. У больных I группы в связи с экстренностью проводимых мероприятий, исследования с целью стадирования папиллита не выполнялись. Изначально распределение больных в зависимости от стадии папиллита по лечебным группам не производилось (в связи с отсутствием методики стадирования папиллита на этапе проведения лечения). Преобладание начальной стадии воспаления у лиц, пролеченных консервативно и склеротической стадии папиллита у прооперированных одномоментно в максимально возможном объеме, а также сочетание в основном II и III стадий папиллита во II группе (с возможностью выполнения малоинвазивных вмешательств на начальном этапе) подтверждает правильность принципа формирования лечебных групп исходя из индивидуальных особенностей клинического течения заболевания, тяжести состояния и выявленных изменений со стороны ЖВП в процессе обследования.

Вполне логично, что консервативная терапия наиболее часто выполнялась больным с I, начальной, стадией папиллита (84,6%) (разница статистически значима, $P = 0,000$). Малоинвазивные вмешательства первого этапа лечения (ПА группа) выполнялись примерно поровну у пациентов со II (43,9%) и III (55,2%) стадиями папиллита (незначимость их разницы подтверждена статистически, $P = 0,084$). Но из них повторные вмешательства (ПБ группа) статистически достоверно чаще по-

требовались больным с последней (III) стадией папиллита (75,0%) ($P = 0,001$).

Поэтому в целом лечебную тактику в зависимости от стадии папиллита можно охарактеризовать следующим образом: основным видом лечения (в 91,7%) у больных с I стадией папиллита 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 ($P = 0,001$)).

Какие именно вмешательства на большом сосочке ДПК выполнялись у простадированных больных? При I стадии превалировало НБД (эндоскопическое 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 как при склерозе – 76,1%, так и при фиброзе сосочка – 83,3% ($P = 0,692$) и 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.

Теоретическим обоснованием полученных результатов лечения и предлагаемой тактики лечения могут быть следующие факты. При начальной стадии папиллита нарушения оттока жёлчи, приводящие к развитию холангита, обусловлены не столько стриктурой дуоденального сосочка, сколько сопутствующим воспалению отёком его слизистой оболочки. Поэтому для временной декомпрессии ЖВП вполне достаточно НБД без вмешательств на самом сосочке, так как после купирования явлений холангита и отёка слизистой просвет сосочка примет исходные параметры. Во II, аденофибропластическую, стадию папиллита добиться адекватной декомпрессии жёлчных путей можно путём временного расширения просвета БСДК методом баллонной дилатации; ещё сохраняющаяся

эластичность стенок сосочка в эту стадию позволяет сделать это, не вызывая разрыва его стенок (своего рода дивульсия). Сохраняющееся на какое-то время после процедуры зияние просвета БСДК, улучшая отток жёлчи, способствует купированию гнойного воспаления в протоках, при этом, и это принципиально важно, анатомическая целостность сосочка остаётся 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 жёлчи, не нарушая его целостности не представляется возможным и ЭПСТ остаётся единственным подходящим вариантом.

Учитывая особенности клинических проявлений и, в большей степени, результаты лечения больных с той или иной стадией папиллита, а именно, лёгкое течение заболевания и 100% эффект от консервативной терапии при I стадии папиллита, позволяет считать её компенсированной стадией сужения просвета БСДК, что было также подтверждено данными дебитоманометрии (в разделе 3.2.1); аденофибропластические изменения в стенках большого сосочка ДПК, 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 (раздел 2.2.1), обуславливающие неэффективность консервативных и органосохраняющих методов лечения, поэтому данную стадию заболевания можно считать декомпенсированной.

В итоге, на основании статистического анализа результатов лечения можно заключить, что:

- результаты лечения описторхозного папиллита достоверно зависят от дифференцированного выбора лечебной тактики в соответствии со стадией воспаления большого сосочка ДПК;
- наибольшая эффективность коррекции пропускной способности БСДК при I

стадии папиллита отмечена у НБД (100%), при II - у ЭБД (88,9%) и ЭПСТ (83,3%), при III – у ЭПСТ (76,1%,).

- при выборе хирургического метода вмешательства при папиллите предпочтение необходимо отдавать органосохраняющим процедурам: при I стадии папиллита – НБД, при II – ЭБД, при III – ЭПСТ;
- принципиальной особенностью выполнения ЭБД БСДК при описторхозном папиллите является создание адекватной дилатации просвета сосочка с сохранением анатомической целостности его стенок;

В рамках данного исследования на основании ретроспективного анализа результатов лечения больных описторхозным холангитом была выделена группа больных с папиллитом большого сосочка ДПК. Её исследование позволило проанализировать и определить наиболее результативные методы диагностики папиллита. Произведено также обоснование использования такого критерия как диаметр просвета БСДК для прижизненного определения стадии папиллита. В клинических условиях произведена верификация стадий воспаления БСДК в анализируемой группе и разработана оптимальная лечебная тактика данной патологии и техника выполнения ЭБД.

Таким образом, выводы этого клинического исследования будут следующими:

- диагностика и стадирование описторхозного папиллита на основании клинико-лабораторных признаков невозможна, в связи с отсутствием специфических проявлений;
- критерием, достоверно позволяющим прижизненно верифицировать стадию описторхозного папиллита является показатель диаметра БСДК;
- оптимальным методом, позволяющим в клинических условиях определить величину просвета большого сосочка ДПК, является эУЗИ;
- для стадирования описторхозного папиллита на основании клинических данных предложен клинический аналог существующей патоморфологической классификации, где соответственно аденоматозной, аденофибро-

- матозной и склеротической стадиям, I стадия является компенсаторной, II – субкомпенсаторной, а III – декомпенсаторной;
- основным методом лечения холангита, вызванным описторхозным поражением БСДК, является хирургический;
 - при плановом проведении оперативных вмешательств предпочтение необходимо отдавать двухэтапной тактике с использованием на начальном этапе малоинвазивных технологий;
 - дифференциальный подход к лечению должен определяться стадией папиллита: 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;
 - 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;
 - технология ЭБД с постепенным повышением давления в баллоне до уровня не более 6 атм ($6,06 \times 10^{-1}$ Па) и экспозицией его в течение 5 минут обеспечивает сфинктеросохраняющий эффект в 74,6%;
 - 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% ($P = 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность

Настоящее исследование посвящено изучению механизмов развития жёлчной гипертензии при нарушении оттока жёлчи на уровне БСДК в результате развития в нём папиллита описторхозной этиологии с целью выработки оптимальных путей коррекции данной патологии. Влияние описторхозной инвазии на БСДК достаточно хорошо изучено, при этом общепринятым считается существование трёх стадий описторхозного папиллита, аденоматозной, аденофибропластической и склеротической, при которых изменения в сосочке характеризуются утолщением его стенок и прогрессирующим уменьшением просвета, атрофией эпителиального и мышечного слоёв и замещением их соединительной тканью, то есть формированием рубцовой стриктуры сосочка (стенозирующего папиллита), что приводит к развитию жёлчной гипертензии и холангита [108, 112, 115, 118]. Физиология большого сосочка ДПК в норме и при патологии также изучалась многими исследователями [49, 92, 207, 255, 336, 381], в том числе были попытки математического описания его работы на основании классических законов гидродинамики, формулами Пуазейля и Бернулли, описывающими ток жидкости в трубах с круглым сечением [151, 206].

Частота поражения ЖВП при описторхозной инвазии и, в частности БСДК, остаётся достаточно высокой. Заболеваемость описторхозом в эндемических районах достигает 80-87% [45, 62]. По данным Б.И. Альперовича [11] у 89,5% инвазированных течение заболевания осложняется механической желтухой и холангитом. Среди причин, способствующих развитию жёлчной гипертензии, на первое место по значимости Р.В. Зиганьшин [108] ставит описторхозный папиллит. Ряд авторов установили, что давление в ЖВП при описторхозном папиллите может достигать 350 - 400 мм вод. ст. [113, 121, 241, 242]. Частота развития стриктур и непроходимости жёлчных путей при описторхозе встречается у 10,6 - 15,6% инвазированных [124], стеноз БСДК – у 8,8%, а закупорка жёлчных путей описторхозным детритом – у 20,8% [108]. При этом лечебные мероприятия при описторхозном холангите производятся в

основном без учёта состояния БСДК, а наиболее частым вмешательством на нём является ЭПСТ независимо от степени и вида стеноза сосочка.

Поэтому, несмотря на имеющиеся исследования, актуальность дальнейшего изучения проблемы описторхозного папиллита в настоящее время обусловлена наличием ряда нерешённых вопросов: высокой частотой поражения большого сосочка ДПК при описторхозной инвазии, неясностью патогенетических механизмов развития закупорки БСДК мелкими инородными включениями жёлчи, диаметром 3 мм и менее, при отсутствии рубцового стеноза сосочка, трудностями прижизненной диагностики описторхозного папиллита и его стадирования, отсутствием данных о степени зависимости нарушения оттока жёлчи от стадии папиллита, необходимостью оптимизации тактики лечения данной патологии с учётом стадии заболевания.

Цель и задачи

Следовательно, целью работы являлось улучшение результатов лечения больных с описторхозным папиллитом путём выработки оптимальной тактики лечения с учётом фильтрационного механизма протекания жёлчи через БСДК и в зависимости от стадии заболевания.

Для достижения поставленной цели были выработаны следующие задачи:

1. При патологоанатомическом исследовании:

- 1.1. выявить частоту развития и морфологические особенности папиллита при описторхозной инвазии;
- 1.2. изучить аспекты морфологического строения большого сосочка ДПК, 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 большого сосочка ДПК 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 при описторхозном папиллите.

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.

В связи с чем, исследовательская работа была разделена на три части: морфологическую, экспериментальную и клиническую. В процессе работы использовались методы описательной статистики, проводился дисперсионный и корреляционно-регрессионный анализ полученных данных, их различий и выявленных связей, при этом предпочтение отдавалось параметрическим методам анализа, различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$; все сравниваемые группы были рандомизированы.

Патоморфоз тканей БСДК

В разделе морфологических исследований изучались **гистоструктурные особенности тканей большого сосочка ДПК в зависимости от стадии описторхозного папиллита, а также факторы, влияющие на развитие данного процесса.** Исследование можно характеризовать как обсервационное, ретроспективное и рандомизированное. Анализу подверглись протоколы вскрытия и прижизненная медицинская документация 98 умерших с описторхозным анамнезом. Дополнительно производился подсчёт количества описторхов в печёночной жёлчи методом К.И. Скрябина для определения степени инвазии и забор большого сосочка ДПК для гистологического исследования. Контрольную группу составили 30 умерших без патологии гепатобилиарной зоны. Гистологическое строение и морфометрия сосочка изучались на видеокомплексе Nikon DXM-1200 с программным обеспечением Nikon NIS-Elements Advanced Research (Ver. 4.00) после предварительной окраски парафиновых срезов 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 характерно преобладание эпителиального слоя, составляющего большую часть стенки БСДК – 60% и более, для стадии аденофиброза – уменьшение толщины эпителиального слоя и увеличение соединительной ткани, соотношение их могло быть даже равным; для стадии склероза – атрофия эпителиального слоя и преобладание соединительной ткани. 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.

Среди исследованных отмечалось преобладание мужчин в соотношении 2,2 : 1 (что соответствует литературным данным); средний возраст равнялся $54,5 \pm 12,4$ годам.

У больных описторхозным папиллитом признаки патологии при внешнем осмотре сосочка удаётся выявить только в 17,4% вскрытий. При микроскопии

аденоматозная стадия папиллита, для которой характерна бурная пролиферация эпителия, была выявлена у 9 (9,2%) умерших. При этом толщина эпителиального слоя увеличивается в 6 ($P = 0,000$), а его площадь в 31 раз ($P = 0,000$), и составляет 76,8% от толщины и 65,6% от площади всей стенки сосочка. Минимальные изменения происходили в мышечном слое, его толщина увеличилась всего в 2 раза ($P = 0,000$), площадь – в 11 ($P = 0,000$), что можно объяснить компенсаторной гипертрофией мышечных клеток в силу необходимости преодоления ими большей нагрузки в результате прогрессирующей хронической жёлчной гипертензией на фоне описторхозной инвазии. При утолщении адвентициального слоя, примерно, в 3 ($P = 0,000$) и увеличении его площади в 14 ($P = 0,000$) раз, он оставался самым тонким слоем стенки БСДК. Вследствие увеличения всех слоёв сосочка, общие размеры его стенки в эту стадию стали наибольшими: толщина выросла в 4 ($P = 0,000$), площадь – в 21 ($P = 0,000$) раз по сравнению с контрольной группой.

Аденофибропластическая стадия папиллита, выявленная у 75 (76,5%) умерших, в целом характеризовалась снижением пролиферативной активности эпителия и развитием зрелой соединительной ткани. Но на фоне уменьшения эпителиального слоя, он по-прежнему оставался самой толстой структурой стенки БСДК, в отличие от мышечного, который стал самым тонким слоем дуоденального сосочка. Наименьший, до этих пор, соединительнотканый слой увеличился в 2 раза по толщине ($P = 0,000$) и в 1,5 раза по площади ($P = 0,000$). Во вторую стадию описторхозного папиллита по сравнению с предыдущей общие размеры толщины стенки БСДК уменьшились незначительно – в 1,3 раза и оставались больше аналогичных показателей контрольной группы в 3,9 раз ($P = 0,000$) по толщине и в 15,7 раз ($P = 0,000$) по площади.

В склеротическую стадию папиллита, обнаруженную у 14 (14,3%) умерших, происходило замещение всех слоёв сосочка грубоволокнистой соединительной тканью с развитием его стеноза. До минимума уменьшаются размеры эпителиальных и мышечных структур: толщина этих слоёв, практически, сравнялась с толщиной слизистой в контрольной группе ($P = 0,183$ и $P = 0,369$ соот-

ветственно), при этом мышечный слой стал минимально тонким среди всех тканевых структур на протяжении всех стадий папиллита. В эту стадию происходили максимальные изменения в адвентициальном слое, его толщина увеличилась в 11 раз по сравнению с нормой ($P = 0,000$), а площадь – в 38 ($P = 0,000$). В склеротическую стадию описторхозного папиллита линейные и квадратичные размеры соединительной ткани в абсолютных и относительных единицах стали преобладающими над другими типами тканей в стенке большого сосочка ДПК, составив в процентном выражении 76,0% толщины и 79,5% всей площади его стенки.

Таким образом, *изменения при описторхозном папиллите протекают в сосочке в три фазы и характеризуется в целом как продуктивное воспаление. В аденоматозную стадию изменяется преимущественно эпителиальный слой, в результате интенсивных регенераторно-пролиферативных процессов происходит его бурное разрастание с образованием в слизистой оболочке кистовидных железистых структур альвеолярной и тубулярной форм. В аденофибропластическую стадию на фоне уменьшения количества пролифератов в слизистой оболочке в мышечном слое происходит образование аденоматозных разрастаний – формируется аденомиоз. Параллельно происходит прогрессирующая пролиферация адвентициального слоя и появление полей фиброза внутри эпителиального и мышечного слоёв, начинается замещение их соединительной тканью. В склеротическую стадию происходит дальнейшее замещение всех тканевых структур стенки БСДК зрелой соединительной тканью на фоне нарастающей инволюции эпителиального и мышечного слоёв, что является причиной потери стенками эластичности, способности их к расширению и, в результате, к развитию рубцовой стриктуры БСДК. Поэтому, происходящие изменения в тканях большого сосочка ДПК при описторхозном папиллите можно характеризовать как прогрессирующую дегенерацию морфологических структур, составляющих стенку БСДК, приводящую в итоге к функциональной несостоятельности этого анатомического образования.*

При описторхозном папиллите в различных тканевых слоях дуоденального сосочка одновременно протекают и пролиферативные и инволютивные процессы. Несмотря на то, что в разные стадии заболевания эти процессы имеют раз-

личную интенсивность, явления пролиферации (вначале эпителия, а затем соединительной ткани) в целом преобладают. Именно поэтому при описторхозном папиллите стенки сосочка независимо от стадии процесса являются более толстыми, чем в норме. В аденоматозную стадию их размеры превышают нормальные в 4,1 раза по толщине и 20,8 по площади, в аденофибропластическую – в 3,9 по толщине и 15,7 по площади, в склеротическую – в 3,1 и 11,5 соответственно. Некоторое относительное уменьшение размеров стенок сосочка в аденоматозную и склеротическую стадии обусловлено процессами деградации эпителиального и мышечного слоёв. Необходимо подчеркнуть, что соединительная ткань, это единственная структура, которая в процессе описторхозного папиллита только прогрессивно увеличивается. В связи с тем, что расширение стенок происходит не только в наружном, но и во внутреннем направлении, *просвет дуоденального сосочка при этом соответственно уменьшается, и наблюдается это уже в начальной, аденоматозной стадии, а не только в склеротическую, когда наступает его рубцевание и сморщивание.*

Принципиально важным в контексте этого исследования является факт, выявленный при анализе поперечных срезов БСДК, это *отсутствие зияния его просвета и уменьшающуюся, но не исчезающую вовсе складчатость слизистой оболочки, наблюдаемую в виде своеобразной розеткоподобной структуры канала даже в склеротическую стадию папиллита.* Именно складки слизистой оболочки создают комплекс щелевидных пространств и пор, имеющих важное функциональное значение. Они, на фоне имеющегося градиента давления, обеспечивают как поступление жёлчи в антеградном направлении (путём просачивания её по указанным щелям), так и препятствуют развитию дуоденобилиарного рефлюкса.

Взаимосвязь показателей интенсивности и длительности инвазии с величиной просвета БСДК и стадиями папиллита.

Длительность паразитарного носительства в целом составляла от 2 до 45 лет, в среднем – $12,5 \pm 7,3$ года; интенсивность описторхозной инвазии колебалась от 370 до 16320 особей, в среднем - $4953,1 \pm 3581,0$ паразита. Между этими пока-

зателями существует связь: чем длительнее срок инвазии, тем более выражена её интенсивность. Метод ранговой корреляции Спирмена позволил выявить максимально высокую корреляционную зависимость между этими величинами – $r_s = 1,0$. Однако эта связь не является прямолинейной: статистическая достоверность отличий в длительности носительства в подгруппах с низкой, средней и высокой степенями инвазии выявлена не была ($P = 0,320$), кроме того, в группе с менее длительным анамнезом заболевания число паразитов было больше, чем в группе с более продолжительным сроком заболевания ($P = 0,000$), что объясняется неравномерным поступлением паразита в организм хозяина.

Была изучена динамика показателей внутреннего диаметра БСДК у умерших с описторхозной патологией и подтверждено его сужение на фоне паразитарной инвазии: в среднем его диаметр составил $2,44 \pm 0,44$ мм, что на 0,88 мм меньше чем в группе контроля ($P = 0,000$), в процентном выражении разница составляет 26,5%. С каждым 5-тилетием его диаметр уменьшался от 0,14 до 0,47 мм, разница величины просвета у лиц с минимальным сроком инвазии (до 6 лет) и с максимальным (более 20 лет) составила 1,35 мм и является статистически достоверной ($P = 0,000$). Данные доказывают существование тенденции к прогрессирующему уменьшению просвета БСДК в зависимости от длительности носительства, а корреляционный анализ подтвердил наличие статистически достоверной максимально тесной обратной связи между значениями диаметра сосочка и длительностью носительства ($r_s = - 1,0$, $P = 0,05$).

Тенденция к уменьшению просвета сосочка в зависимости от интенсивности инвазии также прослеживалась: максимальный диаметр просвета БСДК (3,7 мм) был обнаружен у лиц с наименьшей степенью инвазии, а минимальный (1,6 мм) – с высокой. Однако выявленная тенденция не была прямолинейной. Наименьший показатель усреднённого значения просвета сосочка имелся в группе не с высокой степенью инвазии ($2,42 \pm 0,45$ мм), а со средней ($2,32 \pm 0,31$ мм), впрочем, разница незначительная и статистически незначима ($P = 0,200$). Результат корреляционного анализа: зависимость размера просвета сосочка от интенсивности инвазии умеренная по силе, обратная по направленности.

сти и статистически недостоверна ($r_s = -0,5$, $P > 0,05$).

Была выявлена логически обусловленная зависимость развития стадий папиллита и соответствующих изменений размеров просвета канала сосочка от показателей длительности и интенсивности инвазии. На фоне прогрессирования папиллита длительность и интенсивность инвазии синхронно возрастают ($P = 0,010$ и $P = 0,000$ соответственно), а просвет сосочка прогрессивно уменьшается ($P = 0,000$).

В связи с тем, что показатели 95% доверительных интервалов метрических параметров всех слоёв стенки БСДК имеют значительные и достоверные отличия в зависимости от стадии папиллита, а также выраженность диапазона этих изменений в эпителиальном слое, позволили нам именно последний выбрать в качестве маркера происходящих изменений и ориентироваться на его толщину для определения стадии процесса. Поэтому корреляция интенсивности (стадий) папиллита, выраженную толщиной 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 ($r_s = 1,0$, $P = 0,000$).

Обобщая вышесказанное, можно сделать следующее предварительное заключение. *Описторхозный папиллит, являясь примером продуктивного воспаления с прогрессированием фибропластических процессов, приводит в итоге к утолщению стенок и, как следствие, к уменьшению просвета сосочка. Степень сужения последнего отражает степень развития соединительнотканых структур в его стенках: чем меньше диаметр, тем более выражены процессы фиброза и склероза, и наоборот. Поэтому степень сужения просвета БСДК можно считать своего рода интегральным критерием происходящих патологических изменений в сосочке в результате развития папиллита.* Биологически обусловленная имеющаяся связь в математическом выражении характеризуется как максимально высокая ($r_s = 1,0$), а доверительный интервал значений диаметра просвета сосочка соответствует конкретной стадии папиллита с вероятностью в

95%. В связи с чем можно с уверенностью утверждать, что в определённых ситуациях, в контексте описторхозного папиллита, понятия «стадия» и «диаметр просвета БСДК» могут быть взаимозаменяемы с достоверностью в 95%.

Результаты многофакторного корреляционно-регрессионного анализа.

Проведя анализ изолированного влияния факторов длительности и интенсивности инвазии на развитие описторхозного папиллита, были выявлены отличительные особенности их воздействия на эти процессы. Методом многофакторного корреляционно-регрессионного анализа была выяснена сила влияния данных факторов на интенсивность изменений в сосочке при их совместном воздействии и определён наиболее результативный из них.

Коэффициент регрессии временного фактора (b_1) составил - 0,79 ($P = 0,000$), а коэффициент интенсивности инвазии (b_2) - 0,21 ($P = 0,000$). В обоих случаях коэффициенты имели отрицательное значение, что обозначает обратную направленность влияния этих факторов на результативный признак, а сила влияния фактора длительности инвазии в 3,8 раза больше влияния интенсивности инвазии. Показатели частных коэффициентов корреляции также подтвердили, что зависимость толщины эпителия стенки БСДК в большей мере (почти в 2 раза) определяется длительностью ($r'_1 = - 0,87$) нежели интенсивностью ($r'_2 = - 0,42$) инвазии. Коэффициент множественной детерминации (D), характеризующий эту зависимость как высокую ($D = 0,87$, $P = 0,000$), позволяет с вероятностью в 95% утверждать, что 87% всех возможных вариаций значений толщины эпителиального слоя сосочка обусловлены влиянием именно факторов времени и интенсивности инвазии.

Подтвердили выявленные закономерности и результаты корреляционно-регрессионного анализа линейных размеров всей стенки сосочка: коэффициент регрессии временного фактора превышал аналогичное значение фактора интенсивности инвазии также в 3,8 раза, зависимость толщины всей стенки БСДК также более чем в 2 раза определялся длительностью ($r'_1 = - 0,87$) нежели интенсивностью ($r'_2 = - 0,41$) инвазии, а коэффициент множественной детерминации (D) равнялся 0,78 ($P = 0,000$).

Описторхозный папиллит у экспериментальных животных

Поскольку предположение о механизме прохождения жёлчи через терминальный замыкательный аппарат ЖВП по типу просачивания, предполагаемого в связи с наличием розетко- или щелеобразных структур в конечном отделе БСДК, описанных в предыдущей главе, требовал дальнейшего, в том числе прижизненного изучения, а проведение инвазивных исследований на живых людях невозможно, было решено некоторые аспекты данного вопроса изучить в лабораторных условиях, на животных и искусственно созданной модели БСДК. В экспериментальной части исследования изучалась **зависимость дебито- и манометрических показателей сосочка ДПК в норме и при наличии в жёлчи мелких инородных включений на фоне прогрессивно уменьшающегося его внутреннего просвета**. Манометрию проводили по методике описанной С.А. Шалимовым [256]. Для создания указанных условий в эксперименте на кроликах был смоделирован естественный стеноз сосочка ДПК путём развития в организме животного описторхозного поражения ЖВП, для которого характерно как развитие сужения просвета дуоденального сосочка, так и присутствие в жёлчи мелких механических включений (описторхозного детрита).

Исследование можно характеризовать как контролируемое, проспективное и рандомизированное. Оно проводилось на половозрелых кроликах обоего пола средне шёрстной породы. Средний возраст кроликов составил $11,3 \pm 1,76$ месяцев, средний вес – $3,5 \pm 0,38$ кг. Контрольная группа состояла из 5 интактных животных, основная из 30, подвергшихся инвазии метацеркариями. Различия по возрастным и весовым параметрам животных контрольной и основной группам на начало эксперимента отсутствовали ($P = 0,615$ и $P = 0,988$ соответственно). Развитие описторхозного процесса в организме животных контролировалось клиническими наблюдениями, данными микроскопии жёлчи, лабораторными и бактериологическими исследованиями. С интервалом в один месяц из основной группы случайным образом отбирались 5 животных, у которых в процессе острого опыта изучались дебито-манометрические показатели ЖВП и производился забор тканей для морфологического и лабораторного исследований.

О развитии неспецифического воспалительного процесса свидетельствовали температурная реакция, рост лейкоцитоза ($P = 0,000$) увеличение числа сегментоядерных лейкоцитов ($P = 0,000$), палочкоядерных лейкоцитов ($P = 0,775$) и СОЭ ($P = 0,833$); динамика эозинофилов указывала на развитие острого аллергоза – максимальный подъём численности в первые 3 месяца инвазии ($P = 0,195$ по сравнению с контролем), с последующим снижением цитоза. Клинические проявления жёлчной гипертензии стали проявляться с 6 месяца инвазии; ухудшение функции печени подтверждалось ростом показателей уровня общего ($P = 0,000$) и прямого ($P = 0,004$) билирубина, щелочной фосфатазы ($P = 0,000$). Косвенными признаками развития холангита служили макро- и микроскопические изменения в жёлчи: появление в ней макровключений фиксировались со 2-3 месяца заболевания, помутнение и изменение цвета – с 6-го, при микроскопии – увеличение лейкоцитов ($P = 0,000$), плоского эпителия ($P = 0,000$) и эритроцитов ($P = 0,184$). Инфицированность жёлчи контролировалась бактериологическими исследованиями: на фоне прогрессирования заболевания число случаев и интенсивность инфицирования жёлчи нарастали, а спектр условно-патогенной и патогенной микрофлоры расширялся.

Появление вышеперечисленных изменений во многом обуславливается состоянием дуоденального сосочка. Признаки папиллита в виде отёка и гиперемии стали выявляться у единичных особей со 2-3 месяцев инвазии, с 6-го они присутствовали у 100% животных; сужение просвета дуоденального сосочка с $2,86 \pm 0,11$ мм до $2,14 \pm 0,15$ мм было подтверждено статистическими методами ($P = 0,000$). Гистологическими исследованиями было выявлено наличие в сосочке признаков продуктивного воспаления, характерного для описторхозной патологии ЖВП. Так, к концу эксперимента относительная площадь эпителиального слоя у животных контрольной группы с $56,4 \pm 4,61\%$ снизилась до $9,3 \pm 2,21\%$ ($P = 0,000$), площадь мышечного слоя с $18,7 \pm 3,86\%$ до $11,4 \pm 3,69\%$ ($P = 0,039$), а толщина соединительной ткани увеличилась с $24,9 \pm 5,67\%$ до $79,3 \pm 1,71\%$ ($P = 0,000$). У всех животных основной группы, были выявлены различные стадии описторхозного папиллита: у 46,7% - аденоматозный, у 43,3% - аденофибропластический, у 10% - склеротический.

Дебито-манометрические исследования

Следствием сужения просвета сосочка явилось развитие жёлчной гипертензии, подтверждаемое данными дебито- и манометрических исследований. Исходное давление в протоках на фоне описторхоза в течение года возросло в 6,4 раза ($P = 0,000$), давление открытия в 4 раза ($P = 0,000$), остаточное давление в 6 раз ($P = 0,000$). Повышение давления открытия может свидетельствовать и о компенсаторном повышении тонуса сфинктера сосочка (в результате гипертрофии мышечного слоя в начальных стадиях папиллита), и о развившихся фиброзе и склерозе последнего, приведших к его ригидности и стенозу. О хроническом нарушении процесса опорожнения протоков свидетельствовало стойкое повышение исходного и остаточного давлений.

Между диаметром просвета дуоденального сосочка и манометрическими данными была выявлена сильная обратная линейная связь: коэффициент корреляции Пирсона для исходного давления составлял $r_p = -0,9325$ ($P = 0,002$), для давления открытия $r_p = -0,898$ ($P = 0,006$), для остаточного давления $r_p = -0,9321$ ($P = 0,002$). Основной же задачей эксперимента на животных являлось изучение пропускной способности сосочка на фоне его прогрессирующего сужения, и влияния на дебит присутствия в протекающей жидкости макровключений. Было установлено, что 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 просвета сосочка статистически значимого снижения дебита протекающих сред не происходило, что можно объяснить существованием неких компенсаторных возможностей ЖВП. Статистически достоверное снижение дебита физиологического раствора с $16,5 \pm 2,35$ мл/мин ($0,28 \times 10^{-6} \pm 0,04 \times 10^{-6}$ м³/с) до $5,7 \pm 0,64$ мл/мин ($0,10 \times 10^{-6} \pm 0,01 \times 10^{-6}$ м³/с) произошло к 9 месяцу, а для взвеси, с $14,1 \pm 1,56$ мл/мин ($0,24 \times 10^{-6} \pm 0,03 \times 10^{-6}$ м³/с) до $6,0 \pm 1,2$ мл/мин ($0,10 \times 10^{-6} \pm 0,02 \times 10^{-6}$ м³/с), – к 6 месяцу инвазии ($P = 0,000$ и $P = 0,000$ соответственно). Однако, практически, одинаковая разница дебитов на начало и конец эксперимента для физиологического раствора и взвеси опистор-

хов: 11,8 мл/мин vs 11,9 мл/мин ($P = 0,9995$), схожая динамика темпа этих изменений ($P = 0,767$), говорит об отсутствии различий дебитов двух сред на фоне уменьшающегося просвета сосочка. Был сделан вывод: пока размер инородных включений будет меньше диаметра просвета пропускного канала, зависимость дебита жидкости содержащей макровключения (взвеси) от диаметра просвета будет отсутствовать. Коэффициент Спирмена позволил выявить максимально высокую прямую корреляционную зависимость между размерами просвета сосочка и его пропускной способностью – $r_s = 1,0$, $P < 0,005$ для обеих сред. Следствием такой зависимости является выявленное 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 будет неминуема.

Учитывая вышесказанное можно сделать следующее заключение. *Статистически значимое уменьшение внутреннего диаметра сосочка привело к компенсаторному статистически значимому изменению (увеличению) манометрических данных с 1 месяца инвазии и только спустя 6 месяцев – к статистически значимому снижению дебита физиологического раствора и взвеси тел описторхов в нём.* В условиях *in vivo* у животных не удалось добиться выраженного сужения канала дуоденального сосочка, чтобы произошло критическое нарушение дебита указанных сред. Тем самым косвенно подтверждается тот факт, что включения, размер которых значительно меньше диаметра пропускного сечения канала не могут вызывать его закупорку.

Моделирование работы БСДК в условиях in vitro

Дебитометрия в условиях критического сужения пропускного канала изучалась уже на искусственной модели дуоденального сосочка *in vitro*. При этом предыдущие и полученные данные способствовали пониманию универсального механизма работы БСДК, объясняющие, в том числе, факт закупорки сосочка мелкими инородными включениями и, позволившие в итоге, **описать работу БСДК математическими методами**. В качестве модели искусственного аналога дуоденального сосочка использовались трубки из лабораторного стекла с диапазоном диаметров суживающегося конца от 3,0 до 0,5 мм; состав сред, давление,

экспозиция были аналогичными эксперименту *in vivo*.

Вначале была подтверждена общая закономерность в виде сохраняющейся очень высокой корреляционной связи между диаметром трубки и её пропускной способностью ($r_s = 1,0$, $P < 0,01$ для обеих сред). Тенденции изменения дебитометрических данных искусственной модели сосочка соответствовали таковым у животных пока диаметр трубки был более 0,5 мм. Ситуация резко менялась при диаметре трубки в 0,5 мм (с соответствующей площадью просвета в 0,2 мм²): проходимость для физиологического раствора сохранялась, а при прохождении взвеси, содержащей макровключения (с площадью поперечного сечения $\approx 0,2$ мм²) наступал её полный блок. Поэтому, можно считать доказанным, что *блок канала возможен лишь тогда, когда величина включений соизмерима с размером поперечного сечения канала*.

При сравнении дебитометрических данных каналов с одинаковыми площадями сечения (традиционно измеренных путём введения в просвет зонда), полученных в условиях *in vivo* и *in vitro*, вопреки ожидаемым схожим результатам, были получены данные сильно отличающиеся друг от друга, и для физиологического раствора ($P = 0,000$) и для взвеси ($P = 0,000$). Значительно меньшие величины дебита сосочка у животных, при равенстве всех прочих условий, говорят о том, что истинная площадь поперечного сечения его канала является меньшей, нежели измеренная посредством зонда. Так, среднее значение дебита дуоденального сосочка контрольной группы животных ($16,5 \pm 2,35$ мл/мин) соответствовало дебиту трубки с диаметром, находящимся в диапазоне между 0,5 и 1,0 мм (с соответствующим диапазоном площадей от 0,20 до 0,79 мм²), тогда как измеренный зондовым методом диаметр канала этих же животных составлял 2,86 мм, а площадь 6,43 мм² (отличия в показателях площади составили от 8 до 32 раз). Несоответствие данных, вызванное методикой измерения канала зондом, позволяет считать, что *истинные значения просвета дуоденального сосочка у интактных животных находится в вышеуказанном диапазоне, а именно между 0,5 и 1,0 мм*.

В результате, основываясь на дебитометрических данных, с помощью ко-

торых был определён диапазон возможных значений площади просвета сосочка, оказавшийся значительно меньше ожидаемого, и учитывая то, что закупорку его канала может вызвать взвесь, содержащая инородные тела с площадью в поперечнике $\approx 0,2 \text{ мм}^2$, можно обоснованно говорить о том, что *просвет конечного отдела дуоденального сосочка представлен не сплошным каналом круглого сечения, а комплексом щелей и пор, образованный складками слизистой*, суммарная площадь просвета которых меньше значений, определённых зондовым методом.

Гидродинамическое описание принципа работы БСДК

Окончательно факт наличия в конечном отделе дуоденального сосочка щеле-порового комплекса, образованного складками слизистой, и обеспечивающий фильтрационный механизм поступления жёлчи в ДПК был подтверждён математическим путём при сравнении дебитометрических данных, полученных в опыте с расчётными значениями, определёнными с помощью формул, описывающих движение жидкостей по трубам (формулы Бернулли и Пуазейля) и пористым пространствам (линейная и квадратичная формулы Дарси). Было получено полное соответствие опытных данных дебита *трубок* со значениями, рассчитанными по формуле Бернулли ($P = 0,822$) и опытных данных дебита *сосочка* со значениями, рассчитанными по квадратичной формуле Дарси ($P = 0,882$). Иными словами, было доказано, что *при определённых условиях, жидкость, протекающая по конечному участку дуоденального сосочка, подчиняется закону Дарси*.

Используя формулу Дарси и опытные данные дебита, была определена площадь просвета сосочка животных. Так, у кроликов контрольной группы она составила $0,32 \text{ мм}^2$ и находится в, определённом ранее опытным путём, диапазоне допустимых значений, что может служить дополнительным доказательством правильности расчётов.

Таким образом, итогом экспериментального раздела исследования можно считать доказательство факта существования в канале дуоденального сосочка своеобразного щеле-порового комплекса, состоящего из складок слизистой оболочки и видимого при микроскопии на некоторых поперечных срезах сосочка в виде розет-

ки (раздел морфологических исследований). Доказательство подтверждается: а) *результатами дебитометрических исследований*, б) *возможностью закупорки канала мелкими инородными включениями жёлчи*, в) *соответствием фактического дебита сосочка данным, рассчитанным по формуле Дарси, описывающего фильтрационный механизм поступления жидкости*.

Складки слизистой оболочки конечного участка ЖВП, образующие щелепорный комплекс с изменяемыми характеристиками, позволяют при неполном их смыкании регулировать дебит жёлчи, а при полном – осуществлять клапанную функцию по предупреждению развития дуоденобилиарного рефлюкса. Существование такого механизма требует бережного к нему отношения при выполнении манипуляций с БСДК при его патологии. Выбор методов коррекции патологических изменений БСДК, в частности при описторхозном папиллите, производился в разделе клинических исследований.

Клинические исследования

Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения описторхозного папиллита изучались на основании анализа медицинской документации 384 больных описторхозным холангитом, которые в зависимости от поставленных задач были разделены на соответствующие рандомизированные группы. Поэтому данный раздел исследования относится к клиническому, наблюдательному, ретроспективному, рандомизированному. Анализ подвергались клинические проявления, данные лабораторно-инструментального обследования и результаты лечения.

Средний возраст пациентов составлял $48,7 \pm 12,3$ лет, отмечалось незначительное преобладание женщин – 1 : 1,3, длительность паразитарного анамнеза колебалась от 2 до 36 лет, в среднем $11,7 \pm 6,1$ года. Была выявлена отчётливая зависимость: длительность описторхозного анамнеза у больных с развившимися осложнениями больше нежели средняя длительность инвазии в исследуемой группе в целом ($P = 0,000$), та же статистически значимая тенденция была характерна и для больных с сформированными стриктурами ЖВП ($P = 0,000$).

Клиническая симптоматика и лабораторные изменения имели неспецифи-

ческий характер, и значит в диагностике описторхозного папиллита использовать не могли. Более информативными в этом плане оказались инструментальные методы исследования. Использовались УЗИ органов брюшной полости, эУЗИ терминального отдела холедоха, КТ и МРТ органов брюшной полости, в том числе в режиме МРХПГ, а также ЭГДС с биопсией сосочка, ЭРХПГ, ЧЧХГ. Анализ каждого из них позволил определить их положительные и отрицательные стороны и объективно выбрать наиболее приемлемые для диагностики патологии БСДК.

ЭГДС относится к методам прямой визуализации, в связи с чем позволяет оценивать лишь внешние признаки изучаемого объекта и в значительной мере эта оценка носит субъективный характер. Поэтому, несмотря на высокий процент выявления наглядных признаков воспаления (до 93,6%), метод в диагностике папиллита в целом является малоинформативным и в ряду других может служить только в качестве ориентировочного.

Биопсия и последующее гистологическое исследование, несмотря на высокий процент (81,8%) выявления воспалительного процесса в исследуемых тканях, в плане возможностей определения стадии папиллита ничуть не лучше предыдущего, так как исследованию подвергаются только поверхностные структуры сосочка (в силу особенностей щипцовой биопсии последнего при эндоскопическом исследовании). Положительным моментом метода, несомненно, является возможность дифференциальной диагностики папиллита с опухолевым процессом, в связи с чем биопсия обязательно должна быть в арсенале методов диагностики папиллита.

Признаки поражения БСДК по данным ЭРХПГ имели место у 84 (27,5%) обследованных, при этом протяжённость его стеноза достигала 2,5-3,0 см. По сравнению с ЭГДС информативность ЭРХПГ в диагностике папиллита меньше в 3,4 раза ($P = 0,000$), однако полученная информация является более значимой, так как характеризует состояние просвета сосочка (к сожалению, менее чем у трети исследованных). Но наряду с этим, существуют и недостатки – также невозможна оценка внутренних структур сосочка и, в связи с инвазивностью метода, риск развития осложнений.

ЧЧХГ при описторхозном поражении зарекомендовала себя крайне опасной процедурой (во всех случаях её выполнения отмечалось подтекания жёлчи в брюшную полость) и, на наш взгляд, при сформированных холангиоэктазах она не может быть рекомендована к выполнению.

Особенностью таких высокотехнологичных методов диагностики как КТ и МРТ, является их высокая разрешающая способность, позволяющая детально исследовать структуру тканей, что принципиально отличает данные методы от вышеописанных (за исключением морфологических исследований). Результативность методов в целом составила не более 37,5%, при отдельном анализе каждой из методик становится очевидной существенная (статистически значимая) разница в их способности выявления признаков папиллита: КТ – 16,5%, МРТ – 28,6%, МРХПГ – 74,2% ($P = 0,000$). Из этой группы методов наиболее результативной оказалась МРХПГ (74,2%), следовательно, при возможности выбора, предпочтение нужно отдавать данной методике. По сравнению с ЭРХПГ, МРХПГ является намного безопасней, а в диагностическом плане эффективнее в 2,7 раза ($P = 0,000$). Тем не менее, несмотря на уникальные возможности методов компьютерной и магнитно-резонансной томографий, практически диагностика папиллита по-прежнему основана лишь на изучении размеров его просвета, иными словами, на способности метода выявлять его стеноз.

Из ультразвуковых методов диагностики для выявления признаков папиллита использовались две методики – традиционное УЗИ органов брюшной полости (через переднюю брюшную стенку) и эУЗИ (сочетающее эндоскопическое и ультразвуковое исследования). Их общая результативность составила 26,1% на 525 исследований. Но столь низкий результат обусловлен тем, что 384 (73,1%) исследований из них составили традиционные УЗИ, при которых визуализация дуоденального сосочка не была достигнута ни разу. Все положительные результаты были получены при использовании эУЗИ – 137 на 141 исследование, соответственно его результативность составила 97,2%; кроме того, была изучена структура органа: величина просвета сосочка составила $2,0 \pm 0,5$, толщина стенки – $5,8 \pm 2,1$ мм, признаки фиброзных изменений в них выявлены у

70,1%. Разница в результатах очевидна и статистически достоверна ($P = 0,000$). Столь высокая информативность эУЗИ оказалась наибольшей из всех проанализированных методов – в 3,5 выше, чем у ЭРХПГ ($P = 0,000$) и в 1,3, чем у МРХПГ ($P = 0,000$).

Высокая эффективность метода обусловлена следующими факторами: возможностью контакта ультразвукового датчика непосредственно с тканями большого сосочка ДПК (при этом устраняется экранирующее влияние воздуха, содержащегося в ДПК), высокой разрешающей способностью ультразвуковых датчиков, недоступной другим устройствам (менее 1 мм), качеством изображения на мониторе с возможностью увеличения картинки, а также имеющейся функции соноэластографии, позволяющей оценивать эластичность тканей. Благодаря перечисленному эУЗИ позволяет не только определить диаметр просвета сосочка, но и, в отличие от предыдущих методов, качественно изучить состояние его стенок, зафиксировать структурные изменения, произошедшие во всех слоях БСДК и, что принципиально важно, измерить толщину каждого из них. Кроме того, аппарат для выполнения эУЗИ имеет в своём составе оптическое устройство для визуализации объекта и встроенный канал для выполнения прицельной биопсии, в том числе пункционной, позволяющей производить забор тканей из глубоких слоёв стенки БСДК. То есть данное исследование предоставляет возможность для наиболее комплексного проведения полноценной оценки состояния как структур сосочка по отдельности, так и образования в целом. Вышесказанное в сочетании с неинвазивностью метода делает эУЗИ наиболее предпочтительным в диагностике данного заболевания.

Таким образом, проанализировав все используемые методы, можно с уверенностью сказать, что наиболее приемлемым для выявления признаков папиллита у больных описторхозом является эндоУЗИ (с возможностью одновременного выполнения ЭГДС и биопсии).

Стадирование описторхозного папиллита в клинических условиях

Учитывая, что в разделе морфологических исследований была выявлена чёткая корреляция между такими критериями как длительность и интенсив-

ность паразитарной инвазии, а также показателя диаметра БСДК со стадией папиллита, была изучена возможность использования этих критериев для стадирования папиллита в клинических условиях.

Для поиска ответа на данный вопрос использовалась группа больных, у которых методом эУЗИ был измерен просвет БСДК, всего 137 человек; после проведения необходимой рандомизации, контрольной группой стали 98 умерших из раздела морфологических исследований. На основании данных корреляционного анализа, который определил зависимость размеров просвета БСДК от стадии папиллита как линейную, обратно пропорциональную и максимально высокую ($r_p = -0,995$), а также статистически значимой ($P = 0,000$) разницы показателей внутреннего диаметра сосочка при разных стадиях папиллита было сделано заключение о возможности использования показателя диаметра просвета БСДК для определения стадий папиллита. Использование для этих целей других критериев было отвергнуто либо в связи с невозможностью их использования у живых пациентов (определение интенсивности инвазии по К.И. Скрябину), либо с учётом патогенеза их влияния на формирование папиллита. При этом нельзя какой-либо фактор, в частности временной, рассматривать изолированно от других, ведь факторы влияющие на интенсивность поражения дополняют друг друга (сила их влияния была нами определена ранее), следовательно, судить о степени папиллита только на основании одного фактора, пренебрегая другими, является неверным. Диаметр же просвета БСДК является индикатором тех изменений в сосочке, которые успели развиться в нём к данному моменту времени, независимо от комбинации и силе влияния каждого из воздействующих факторов.

На основании величины просвета большого сосочка ДПК были получены следующие данные: I стадия обнаружена у 12 человек (с диаметром сосочка $2,9 \pm 0,3$ мм), II – у 52 ($\sigma = 2,4 \pm 0,1$ мм), III – у 73 ($\sigma = 1,6 \pm 0,4$ мм). Результат статистической обработки подтвердил отсутствие достоверных различий с контрольной группой: для I стадии ($3,2 \pm 0,3$ vs $2,9 \pm 0,3$) – $P = 0,060$, для II ($2,5 \pm 0,3$ vs $2,4 \pm 0,1$) – $P = 0,322$, для III ($1,9 \pm 0,2$ vs $1,6 \pm 0,4$) – $P = 0,890$. Были определены 95%

ДИ показателей внутреннего диаметра БСДК: $2,74 < X_{Icm} > 3,08$; $2,37 < X_{IIcm} > 2,41$; $1,55 < X_{IIIcm} > 1,73$ мм. Результат статистического анализа полученных данных подтверждает, что *на основании диаметра просвета БСДК с уверенностью в 95% можно судить о стадии папиллита*. В зависимости от длительности носительства в целом можно констатировать, что имеется тенденция к статистически достоверному прогрессирующему уменьшению просвета сосочка: его диаметр от I к III стадии уменьшился на 1,3 мм, в процентном выражении – на 44,8% от исходного ($P = 0,000$).

До 20-летнего периода с каждым 5-летьем его диаметр уменьшался от 0,37 до 0,73 мм, при этом интенсивность сужения была неравномерной и статистически незначимой ($P = 0,936$). Что ещё раз свидетельствует о неправомерности использования временного критерия для определения стадии папиллита. Тем не менее, корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена (r_s) показал, что зависимость диаметра просвета БСДК от длительности инвазии была высокой и обратно пропорциональной ($r_s = -0,900$).

Средний возраст у больных с верифицированными стадиями папиллита равнялся: при I стадии – $37,7 \pm 5,9$, при II – $44,8 \pm 8,7$, при III – $58,7 \pm 9,6$ лет. Увеличение возраста косвенно свидетельствует о необходимости большего временного периода для развития более выраженных изменений в сосочке. Средняя длительность инвазии у этих больных составила $12,3 \pm 6,5$ года, для формирования I стадии необходимо $5,3 \pm 1,4$, для II – $8,3 \pm 2,8$, для III – $16,3 \pm 6,1$ лет ($P = 0,047$). Наблюдались также различия в усреднённых показателях длительности инвазии в группах с 5-тилетней разницей длительности носительства, проверенные статистическими методами ($P = 0,023$), что подтверждает значимость 5-тилетнего срока в развитии заболевания и *возможность использования данного временного промежутка в качестве этапа наблюдения*. Так, в первое 5-летие заболевания у 63% пациентов развивается аденоматозный папиллит, в следующее 5-летие (6-10-летний период) преобладает развитие аденофиброза сосочка – у 76% больных, в следующий (11-15-летний период) – у 74% развивается склеротическая стадия папиллита, а после 16 лет болезни у

всех 100% больных формируется склероз БСДК. Следовательно, *в первые 10 лет возможно развитие в основном начальной или второй стадии папиллита, а позже преобладает риск развития рубцового стеноза сосочка*. Данную зависимость коэффициент корреляции Пирсона (r_p) характеризует как линейную, прямо пропорциональную и максимально высокую ($r_p = 0,967$).

С целью выявления особенностей клинических проявлений от стадии папиллита статистическому анализу были подвергнуты 23 клинических признака холангита, выявленные у больных данной группы. Из качественных признаков только такие симптомы как боль, желтушность, озноб, угнетение сознания, сухость во рту и диспепсические проявления имели статистически значимые отличия по степени их выраженности в зависимости от стадии папиллита ($P = 0,000$ для всех признаков). Из количественных признаков патологии (размеры печени, ЧДД, ЧСС, гипотония) статистически значимыми можно считать только значения ЧСС ($P = 0,006$) и факт гепатомегалии у пациентов со II и III стадиями ($P = 0,000$), но не её величину ($P = 0,428$). Все лабораторные показатели имели статистически значимые различия средних значений в зависимости от стадии папиллита (P – от 0,000 до 0,002). Поэтому прогностическое значение имеют уровень билирубина, трансаминаз и ЩФ, величина лейкоцитоза и факт развития эозинофилии (но не её интенсивность). У пациентов с I стадией папиллита превалировало лёгкое течение заболевания – у 9 (75,0%), при II стадии чаще отмечалась средняя степень течения – у 32 (61,5%), при III стадии – тяжёлое, также у 32 (43,8%). Зависимость тяжести течения холангита от стадии папиллита была подтверждена методом Спирмена (r_s) и определялась как весьма высокая и прямо пропорциональная ($r_s = 1,000$).

Но из всего перечня признаков не оказалось ни одного наиболее характерного для той или иной стадии папиллита, который развивался бы только при определённой стадии процесса и, соответственно, мог на неё указать. В целом из статистически значимых особенностей клинических проявлений в зависимости от стадии папиллита с 95% уверенностью можно выделить следующие характерные признаки холангита для больных с I стадией папиллита, это отсут-

ствие у них угнетения сознания и развития гепатомегалии, тахикардия от 90 до 107 ударов в минуту; для больных с III стадией это обязательное окрашивание склер и эпителиальных покровов в желтушный цвет с тахикардией от 113 до 116 ударов (и выше); для больных со II стадией – это любое сочетание указанных признаков при тахикардии от 108 до 112 ударов в минуту; кроме этого, каждой стадии папиллита чётко соответствует определённый диапазон значений лабораторных показателей.

В целом можно сказать, что *существует тенденция к увеличению частоты и интенсивности проявления того или иного признака в зависимости от стадии воспалительных изменений в сосочке, но без специфических проявлений папиллита.*

Лечебная тактика при описторхозном папиллите

Оценку эффективности лечебных мероприятий проводили в зависимости от выбранной тактики лечения. При явлениях холангита лечебная тактика начиналась с комплексной консервативной терапии, в результате которой улучшение было достигнуто у 67 (17,4%) человек, у части из них (29 – 43,3%) этому способствовало назобилиарное дренирование или стентирование ЖВП. К оперативному лечению прибегали либо в экстренных случаях, при наличии у больных гнойных осложнений в брюшной полости, либо в случаях неэффективности консервативного лечения. В последнем случае оперативные вмешательства выполнялись в отсроченном порядке, при этом хирургическое лечение больным производилось либо одномоментно и в максимально необходимом объёме, либо поэтапно, обеспечивая на начальном этапе лишь декомпрессию жёлчных путей одним из миниинвазивных методов. Исходя из срочности выполнения и объёма инвазивных воздействий были выделены 3 основных группы: I – прооперированные в экстренном порядке ($n = 28$), II – прооперированные в отсроченном периоде по двухэтапной программе с выполнением на первом этапе малоинвазивных вмешательств с целью декомпрессии ЖВП (подгруппа IIА, $n = 243$) и выполнением холецистэктомии или холедохотомии для наружно – внутреннего дренирования протока на втором (подгруппа IIБ, n

= 53) и III – прооперированные отсрочено, но одномоментно в объёме лапаротомии, холецистэктомии, наружного или внутреннего дренирования гепатикохоледоха ($n = 46$).

Всего было прооперировано 317 (82,6%) больных. Средняя длительность заболевания у них была не менее 10 лет ($12,3 \pm 6,2$), хирургические осложнения описторхоза развивались у лиц в основном при длительности инвазии около 15 лет (в среднем $15,7 \pm 6,5$), отличия от длительности заболевания у больных без осложнений ($9,6 \pm 4,8$) явилась статистически значимой ($P = 0,000$). То есть, с увеличением продолжительности инвазии до 15 лет увеличиваются шансы на развитие осложнений холангита, а необходимость в оперативном лечении появляется уже через 10 лет носительства.

В I группе больных, прооперированных по поводу осложнений в экстренном порядке, согласно классификации Clavien-Dindo, всего имели место 6 (21,4%) послеоперационных осложнений V типа. Во IIА группе у 38,3% была выполнена холецистостомия, ЧЧХС была выполнена дважды (2 – 0,8%), в обоих случаях имело место подтекание жёлчи из места пункции печени мимо дренажа в свободную брюшную полость (2 – 100%), ЭБД была выполнена у 51,9% больных, ЭПСТ – у 23,1%. Выздоровление после малоинвазивных вмешательств первого этапа лечения наступило у 76,1% прооперированных. Всего осложнения развились у 9 (3,7%) пациентов; в соответствии с классификацией Clavien-Dindo осложнения II типа наблюдались у 1 (0,4%), IIa типа – также у 1 (0,4%), IIb – у 3 (1,2%), VIb – у 1 (0,4%) и V – у 3 (1,2%) прооперированных. ЧЧХС, по нашему мнению, не должна выполняться больным с описторхозным поражением печени при имеющихся холангиоэктазах. Во IIБ группе у 74,1% больных была выполнена холецистэктомия, 32,8% – холедохоэнтеростомия с петлёй тонкой кишки, выделенной по Ру; выздоровление наступило у 94,8% прооперированных, осложнения по Clavien-Dindo: II типа – у 1 (1,7%), IVb – у 1 (1,7%), V – у 3 (5,2%). Эффективность двухэтапной тактики проведения операций составила 97,5%. После обоих этапов лечения у пациентов II группы в целом осложнения имели место у 14 (5,8%); по Clavien-Dindo осложнения 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%). В III группе больных эффективность составила 87,0%, при этом осложнения по классификации Clavien-Dindo были отнесены: одно (1 – 2,2%) ко IIa типу и 6 (13,0%) – к V.

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 равнялась 5,4% (18), самой частой причиной такого исхода служило прогрессирование холангиогенного сепсиса (13 – 72,2%).

Статистические расчёты позволили правильно интерпретировать полученные данные. Различия внутри II группы (между подгруппами А и Б) и 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 ($P = 0,000$). Сравнение результатов лечения плановых больных между собой, пролеченных двухэтапно (II группа) и одномоментно (III группа), показывает преимущества этапного метода лечения больных холангитом – достоверно меньшее количество осложнений ($P = 0,023$) и числа летальных исходов ($P = 0,001$) – результат принципиально важный. Подтверждением преимущества этапного подхода для лечения этой категории больных является также статистически доказанное отсутствие снижения числа осложнений ($P = 0,765$) и летальных исходов ($P = 0,343$) при сравнении результатов лечения больных, пролеченных в плановом порядке, но одномоментно с результатами лечения больных прооперированных в экстренном порядке – преимуществ в этой группе плановых больных не было.

Консервативная терапия оказалась эффективной всего у 17,4% больных, что намного меньше 94,3% выздоровевших после оперативных вмешательств (разница статистически значима – $P = 0,000$), 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 именно 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 её преимуществ ($P = 0,343$), что косвенно также подтверждает преимущество двухэтапной тактики лечения.

Основываясь на данных проведённого анализа, можно заключить, что, а) *основным методом лечения холангита, вызванным описторхозным поражением БСДК, является хирургический, б) при плановом проведении оперативных вмешательств предпочтение необходимо отдавать двухэтапной тактике выполнения операций; в) наилучшие результаты лечения описторхозного папиллита достигаются при использовании малоинвазивных технологий.*

Особенности лечения при описторхозном папиллите в зависимости от стадии процесса

Среди пролеченных больных дополнительно была проанализирована группа пациентов с верифицированной стадией папиллита. Было выяснено, 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 них, 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 сосочка. У больных I группы в связи с экстренностью проводимых мероприятий, диагностические исследования с целью стадирования папиллита не выполнялись.

Вполне логично, что консервативная терапия наиболее часто выполнялась больным с I, начальной, стадией папиллита (84,6%) (разница статистически значима, $P = 0,000$). Малоинвазивные вмешательства первого этапа лечения (ПА группа) выполнялись примерно поровну у пациентов со II (43,9%) и III (55,2%) стадиями папиллита (незначимость их разницы подтверждена статистически, $P = 0,084$). Но из них повторные вмешательства (ПБ группа) статистически достоверно чаще по-

требовались больным с последней (III) стадией папиллита (75,0%) ($P = 0,001$).

Поэтому в целом лечебную тактику в зависимости от стадии папиллита можно охарактеризовать следующим образом: основным видом лечения (в 91,7%) у больных с I стадией папиллита 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 ($P = 0,001$)).

Вмешательства на большом сосочке ДПК, выполняемые у простадированных больных также имели свои особенности. При I стадии превалировало НБД (эндоскопическое стентирование сосочка) – у 91,7% ($P = 0,000$) с эффективностью 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 как при склерозе – 76,1%, так и при фиброзе сосочка – 83,3% ($P = 0,692$) и 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 временная органосохраняющая эндоскопическая дилатация сосочка, что, собственно, и позволяет считать изменения при этой стадии субкомпенсированными.

Теоретическим обоснованием полученных результатов лечения и предлагаемой тактики лечения могут быть следующие факты. При начальной, компенсаторной, стадии папиллита нарушения оттока жёлчи, приводящие к развитию холангита, обусловлены не столько стриктурой дуоденального сосочка, сколько сопутствующим воспалению отёком его слизистой оболочки. Поэтому для временной декомпрессии ЖВП вполне достаточно НБД без вмешательств на самом сосочке, так как после купирования явлений холангита и отёка слизистой просвет сосочка примет исходные параметры. Во II, аденофибропластическую, с клинической точки зрения, соответствующую субкомпенсаторной стадии папиллита, добиться адек-

ватной декомпрессии жёлчных путей можно путём временного расширения просвета БСДК методом баллонной дилатации; ещё сохраняющаяся эластичность стенок сосочка в эту стадию позволяет сделать это, не вызывая разрыва его стенок (своего рода дивульсия). Сохраняющееся на какое-то время после процедуры зияние просвета БСДК, улучшая отток жёлчи, способствует купированию гнойного воспаления в протоках, при этом, и это принципиально важно, анатомическая целостность сосочка остаётся не нарушенной. Подобная манипуляция с сосочком в III, склеротическую или же декомпенсаторную, стадию папиллита при его сформированной рубцовой стриктуре невозможна, поэтому при такой стадии папиллита добиться адекватного оттока жёлчи, не нарушая его целостности не представляется возможным и ЭПСТ остаётся единственным подходящим вариантом.

Необходимо ещё раз подчеркнуть, что в основу формирования клинической классификации описторхозного папиллита, позволяющей в клинических условиях прижизненно идентифицировать изменения в тканях сосочка соответственно морфологическим стадиям папиллита были положены морфологические, патогенетические и клинические данные. О компенсации происходящих изменений в I стадию заболевания свидетельствуют результаты дебитоманометрии – сохранение адекватного дебита на фоне билиарной гипертензии при аденоматозной стадии папиллита, а также минимальные явления стеноза БСДК, вызванные гипертрофией слизистой оболочки, не требующие коррекции оперативными методами. Субкомпенсаторные возможности II стадии обусловлены фиброзом тканей сосочка, при котором ещё сохраняющаяся их эластичность обеспечивает выполнение дозированной (сфинктеросохраняющей) ЭБД, эффект которой является достаточным для купирования жёлчной гипертензии и обострения холангита. Склероз тканей сосочка при III стадии папиллита приводит к стойкому и критическому стенозу БСДК, приводящему к декомпенсации механизмов жёлчеоттока и требующий для их коррекции радикальных хирургических вмешательств. Следовательно, на основании гистологических и морфометрических исследований тканей дуоденального сосочка ДПК трупов людей, результатов дебитоманометрии ЖВП, проводимой в эксперименте и анализа итогов клинического исследования, сужение просвета канала БСДК соответственно 3 стадиям папиллита следует считать компенсированным, субкомпен-

сированным и декомпенсированным, а сами стадии - компенсаторной, субкомпенсаторной и декомпенсаторной. Считаем использование данной классификации стадий папиллита более приемлемой в клинических условиях, так как термины «аденоматоз», «аденофиброз» и «склероз» правомочны только на основании заключения морфологического исследования тканей сосочка, что у живых пациентов выполнить, практически, не представляется возможным. По сути, предлагаемая нами клиническая классификация является клиническим аналогом существующей патоморфологической классификации стадий описторхозного папиллита.

С учётом вышеприведённых 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. Выводы по результатам исследования представлены ниже.

ВЫВОДЫ

Таким образом, обобщив, проанализировав и проведя статистический анализ полученный данных, можно сделать следующие выводы:

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 $S \approx 0,2 \text{ мм}^2$) приводят к закупорке пропускного канала при соразмерности частиц с величиной поперечного сечения канала ($d = 0,5 \text{ мм}$), 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 felineus* 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 щеле-поровый 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:

$$Q = \frac{\eta}{2\rho} \left(-1 \pm \sqrt{1 + \frac{4\rho S^5 \frac{\Delta P}{\Delta l}}{\eta^2 2\pi N (1-S)^2}} \right),$$

где Q – объёмный расход жидкости ($\text{м}^3/\text{с}$), S – суммарная площадь всех щелей (м^2), ρ – плотность жёлчи ($\text{кг}/\text{м}^3$), η – динамическая вязкость жид-

кости ($\kappa\text{г/мс}$), ΔP – перепад давления на участке среды длиной l (Па), Δl – длина пористого участка (м), 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 эндоУЗИ – 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 ($2,02\text{--}6,06 \times 10^5$ Па) и экспозицией максимально достигнутого давления в течение 5 минут.

Список сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза;
АСТ	– аспартатаминотрансфераза;
БСДК	– большой сосочек двенадцатиперстной кишки;
ВИ	– взвешенное изображение в МРТ;
ДИ	– доверительный интервал;
ДПК	– двенадцатиперстная кишка;
ЖВП	– жёлчевыводящие протоки;
ЖКБ	– жёлчнокаменная болезнь;
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт;
ИБС	– ишемическая болезнь сердца;
КОЕ	– колониеобразующая единица;
КТ	– компьютерная томография;
МРТ	– магнитно-резонансная томография;
МРХПГ	– магнитно-резонансная холангиопанкреатография;
НБД	– назобилиарное дренирование;
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения;
ПОН	– полиорганная недостаточность;
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов;
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности;
ТЭЛА	– тромбоэмболия лёгочной артерии;
УЗ	– ультразвук;
УЗИ	– ультразвуковое исследование;
УЗК	– ультразвуковой контроль;
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия;
ХНДП	– хроническое нарушение дуоденальной проходимости;
ЧДД	– частота дыхательных движений;
ЧСС	– частота сердечных сокращений;
ЧЧХГ	– чрескожная чреспечёчная холангиография;
ЧЧХС	– чрескожная чреспечёчная холангиостомия;

ЩФ	– щелочная фосфатаза;
ЭБД	– эндоскопическая баллонная дилатация;
ЭПСТ	– эндоскопическая папиллосфинктеротомия;
ЭРХПГ	– эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография;
ЭУЗИ	– эндоскопическое ультразвуковое исследование;
2D	– режим плоскостного изображения;
3D	– режим объёмного изображения;
$\bar{X}$	– среднее арифметическое;
b_0, b_1, b_2	– коэффициенты регрессии;
d	– диаметр;
D	– коэффициент множественной детерминации;
DWI	– режим диффузионно-взвешенного изображения в МРТ;
F'	– критерий Фишера при сравнении 2 групп;
F	– критерий Фишера при сравнении более 2 групп;
FLASH	– разновидность импульсной последовательности сигналов в МРТ;
FOV	– зона визуализации в томографии;
FS	– режим изображения с подавлением сигнала от жировой ткани;
HASTE	– разновидность импульсной последовательности сигналов в МРТ;
k	– степень свободы (статистический аргумент);
k'	– коэффициент проницаемости среды (в гидродинамике);
k_ϕ	– коэффициент фильтрации (в гидродинамике);
M	– критерий Бартлетта;
m	– число групп;
Me	– медиана;
MIP	– проекция максимальной интенсивности в режиме реконструкции изображений;
MPR	– режим мультипланарной реконструкции изображения;
MTX	– матрица для хранения информации в томографии;
$m_{пор}$	– коэффициент пористости среды (в гидродинамике);
N	– размер общей выборки;

n	– число наблюдений в группе;
n_{np}	– коэффициент просветности среды (в гидродинамике);
P	– статистический показатель достоверности результатов сравнения;
Q	– критерий Кохрена;
q'	– критерий Даннета;
R	– коэффициент множественной корреляции;
$r_1, r_2,$	парные коэффициенты корреляции;
r'_1, r'_2, r'_3	– частные коэффициенты корреляции;
Re	– число Рейнольдса;
r_p	– коэффициент корреляции Пирсона;
r_s	– коэффициент корреляции Спирмена;
S	– площадь;
s	– стандартное отклонение;
t	– критерий Стьюдента;
T1	– режим изображения в МРТ;
T2	– режим изображения в МРТ;
TE	– время эхо – характеристика импульсов в МРТ;
TOF	– разновидность импульсной последовательности сигнала в МРТ;
TR	– время повторения – характеристика импульсов в МРТ;
TSE	– быстрое спин-эхо (Turbo Spin Echo) – импульсный режим сигналов в МРТ;
W'	– критерий Левене;
W	– критерий Шапиро-Уилка;
x_1	– фактор длительности инвазии;
x_2	– фактор интенсивности инвазии;
α	– уровень значимости;
σ	– дисперсия;
χ^2	– критерий Хи-квадрат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М.М. Абдоминальная хирургическая инфекция / Абакумов М.М., Багненко С.Ф., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Беляев А.М., Быков А.В., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б., Голуб А.В., Гостищев В.К., Григорьев Е.Г., Дибиров М.Д., Ермолов А.С., Ефименко Н.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Шулутко А.М. и др. // Российские национальные рекомендации; под ред. Акад. РАН Б.Р. Гельфанда, акад. РАН А.И. Кириенко, проф. Н.Н. Хачатрян. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: изд-во «Медицинское информационное агентство», 2018. – 168 с.: ил.
2. Абушахманов, В.К. Описторхозные стриктура дистального отдела общего желчного протока и большого дуоденального сосочка и их хирургическая коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Абушахманов В.К. – Томск, 2000. – 26 с.
3. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г.Г. Автандилов. – М: Медицина, 1990. – 384 с.
4. Автандилов, Г.Г. Основы патологоанатомической практики / Г.Г. Автандилов. – 3-е изд. – М: РМАПО, 2007. – 480 с.
5. Автандилов, Г.Г. Применение математики в патологической анатомии / Г.Г. Автандилов // Архив патологии. – 1978. – Т.40. – №7. – С. 79-88.
6. Алексеев, Б.В. Физическая газодинамика реагирующих сред / Б.В. Алексеев, А.М. Гришин. – М.: Высшая школа, 1985. – 464 с.
7. Алхутова, Г.И. Характеристика кроветворения при паразитарных (описторхоз) и хронических непаразитарных заболеваниях печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Алхутова Г.И. – Омск, 1955. – 22 с.
8. Альперович, Б.И. Диагностика и лечение механических желтух паразитарного происхождения / Б.И. Альперович, В.Ф. Цхай // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1993. – Т. 69. – № 1. – С. 22-25.
9. Альперович, Б.И. До- и интраоперационная диагностика описторхоза / Б.И. Альперович, Н.А. Бражникова, Т.Н. Ярошкина, А.Г. Соколов / Клини-

- ческая хирургия. – 1988. – № 9. – С. 14-16.
10. Альперович, Б.И. Клиника и хирургическое лечение описторхозных стриктур жёлчных путей / Б.И. Альперович, А.Ю. Ревская // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1981. – Т. 126. – № 2. – С. 27-30.
 11. Альперович, Б.И. Лечение стриктур жёлчных путей при описторхозе / Б.И. Альперович, А.Ю. Ревская, Н.А. Бражникова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1983. – Т. 59 – № 8. – С. 40-43.
 12. Альперович, Б.И. Описторхозные кисты печени / Б.И. Альперович, Н.С. Родичева, В.Я. Митасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1991. – Т. 67. – № 6. – С. 130-133.
 13. Альперович, Б.И. Описторхозные стриктуры большого дуоденального сосочка / Б.И. Альперович, В.К. Абушахманов // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4. – № 1 – С. 71-77.
 14. Альперович, Б.И. Особенности острого холецистита при описторхозе / Б.И. Альперович, Н.А. Бражникова // Клиническая хирургия. – 1985. – № 9. – С. 20-22.
 15. Альперович, Б.И. Руководство по хирургии желчных путей / Б.И. Альперович, Г.Г. Ахаладзе, Б.С. Брискин, П.С. Ветшев, М.С. Ветшева, В.А. Вишневский, Э.И. Гальперин, О.И. Горбатов, Т.Г. Дюжева, В.Н. Егиев, А.С. Ермолов, А.Е. Котовский, Г.Х. Мусаев, М.И. Нечушкин, Ю.И. Патютко, М.И. Прудков, М.Н. Рудакова, М.В. Самойлов, С.Г. Шаповальянц, А.М. Шулутко и др.; под ред. Гальперина Э.И., Ветшева П.С. – Москва: Видар, 2006. 568 с.
 16. Альперович, Б.И. Способ лечения описторхозного холангита / Б.И. Альперович, Н.А. Бражникова, А.Г. Соколов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1989. – Т. 65. – № 7. – С. 112-115.
 17. Альперович, Б.И. Хирургия осложнений описторхоза / Б.И. Альперович, Н.А. Бражникова, А.Б. Ли – Томск: Издательство Томского университета, 1990. – 224 с.
 18. Англо-русский терминологический словарь ASHRAE по отоплению, вентиляции, кондиционированию воздуха и охлаждению / в пер. с англ.: В.Д.

- Коркина, М.М. Бродач. – М.: АВОК-Пресс, 2002. – 240 с.
19. Аниханова, М.Д. Детали топографии интрадуоденального и панкреатического отделов общего жёлчного протока / М.Д. Аниханова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1960. – Т. 85. – № 10. – С.30-35.
 20. Арсланова, Х.А. Геологический словарь: в 2-х томах / Х.А. Арсланова, М.Н. Голубчина, А.Д. Искандерова. – 2-е изд. под ред. К. Н. Паффенгольца. – М.: Недра, 1978. – 456 с.
 21. Аруин, Л.И. Морфологическое изучение фатерова соска по материалам прицельных биопсий / Л.И. Аруин, Ю.В. Васильев, В.С. Городинская // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – М., 1979. – С.98-105.
 22. Афанасьев Ю.И., Бобова Л.П., Горячкина В.Л. Гистология, цитология и эмбриология. Под ред. – Ю. И. Афанасьева, А. Н. Яцковского – М.: Медицина, 1999. – 328 с.
 23. Ахаладзе, Г.Г. Холедохолитиаз. холангит и билиарный сепсис: где граница? / Г.Г. Ахаладзе // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 54-58.
 24. Ахрем-Ахремович Р.М. Описторхоз человека (Клиника, лечение и профилактика. – М.: Медгиз, 1963. – 147 с.
 25. Балинова, В.С. Статистика в вопросах и ответах: учебное пособие / В.С. Балинова – М.: ТК Велби, изд-во «Проспект», 2004. – 344 с.
 26. Баранец, Н.А. Цитохимические показатели лейкоцитов крови и состояние системы гемоглобина при описторхозной инвазии: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Баранец Н.А. – Омск, 1975. – 18 с.
 27. Басниев К.С., Кочина И.Н., Максимов В.М. Подземная гидромеханика. – М.: Недра, 1993. – 613 с.
 28. Бебуришвили, А.Г. Возможности ультразвукового исследования в диагностике доброкачественной непроходимости желчных протоков / А.Г. Бебуришвили, Е.Н. Зюбина, О.П. Калмыкова, Г.Г. Гальчук // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008. – № 1. – С.30-33.
 29. Бекбауов, С.А. Роль назобилиарного дренирования в лечении печеночной

- недостаточности у больных механической желтухой / С.А. Бекбауов, К.Г. Глебов, А.Е. Котовский, Е.А. Солдатов // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – Т. 19. – № 4. – С. 27-31.
30. Бекбауов, С.А. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в лечении больных с синдромом механической желтухи / С.А. Бекбауов, А.Е. Котовский, К.Г. Глебов // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – Т. 19. – № 4. – С. 81-86.
 31. Белобородова Е.В. Состояние жёлчевыводящей системы у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом / Е.В. Белобородова // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии / Материалы II Российской гастроэнтерологической недели. – 1996. – Т. 6. – № 4. – С. 212-213.
 32. Белобородова, Е.И. Клиническое и эндоскопическое состояние пищевода у пациентов с астмой одновременно с хроническим описторхозом / Е.И. Белобородова, Г.М. Чернявская, Е.В. Плеханова, Г.В. Максименко, Е.А. Устюжанина, Т.П. Калачева, И.А. Святенко // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2009. – № 2. – С. 19-21. – PMID: 19566057.
 33. Белов, Г.Ф. Клиника и диагностика острой фазы описторхоза / Г.Ф. Белов // Клиническая медицина. – 1971. – Т. 49. – № 10. – С. 135-139.
 34. Белозёров, Е.С. Клинико-биохимические и гистохимические показатели у больных вирусным гепатитом и описторхозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Белозёров Е.С. – Л., 1974. – 29 с.
 35. Белозёров, Е.С. Описторхоз / Е.С. Белозёров, Е.П. Шувалова – Л: Медицина, 1981. – 128 с.
 36. Беляева, М.И. Оценка зараженности рыб семейства карповых метацеркариями описторха в гиперэндемичном очаге Западной Сибири / М.И. Беляева, Т.Ф. Степанова, В.В. Мефодьев, В.Я. Пустовалова // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – Выпуск 2(275). – С. 32-34.
 37. Бернадинер, М.Г. Гидродинамическая теория фильтрации аномальных жидкостей / М.Г. Бернадинер, В.М. Ентов. – М.: Наука, 1975. – 199 с.

38. Беэр, С.А. Биологические аспекты проблемы описторхоза / С.А. Беэр // Паразитология. – 1977. – Т. 11. – № 4. – С. 289-299.
39. Блохин, Н.Н. Первичный рак печени по материалам научного онкологического центра АМН СССР / Н.Н. Блохин, А.А. Клименков, А.В. Итин, Д.В. Комов, И.В. Ассекритова // Вестник Академии медицинских наук СССР. – 1978. – № 5. – С. 3-9. – PMID: 676460.
40. Бобырева, Н.С. Видовой состав паразитозов и степень их распространенности в ненецком автономном округе / Н.С. Бобырева, Л.С. Щипина, Г.Н. Дегтева // Экология человека. – 2013. – № 12. – С. 20-25.
41. Бойко, Э.К. Патологоанатомические изменения печени и жёлчных путей при описторхозе у человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бойко Э.К. – Л., 1955. – 23 с.
42. Борзунов, В.М. Протозойные инвазии и гельминтозы человека / В.М. Борзунов, В.К. Веревищев, Г.И. Донцов, Л.И. Зверева, П.Л. Кузнецов – Екатеринбург: Уральская государственная медицинская академия, 2004. – 175 с.
43. Бражникова, Н.А. Гепатолитиаз / Н.А. Бражникова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173. – № 1. – С.:39-43. – PMID: 25055508.
44. Бражникова, Н.А. Стриктуры желчных путей при описторхозе / Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 4. – С. 58-66.
45. Бражникова, Н.А. Хирургические осложнения хронического описторхоза / Н.А. Бражникова // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – Т. 2. – № 4 – С. 88-93.
46. Бражникова, Н.А. Гнойный описторхозный холангит / Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14. – № 4. – С. 28-33.
47. Бражникова, Н.А. Клиника, диагностика и лечение осложнений описторхоза / Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9. – № 2. – С. 40-44.
48. Бреховских, Л.М. Введение в механику сплошных сред / Л.М. Бреховских, В.В. Гончаров – М.: Наука, 1982. – 337 с.

49. Брискин, Б.С. Эволюция взглядов на строение и функцию замыкательного механизма холедоходуоденального соединения / Б.С. Брискин, П.В. Эктов, Г.П. Титова, Ю.Ф. Клименко // Международный медицинский журнал. – 2004. – Т. 10. – № 1. – С. 95-99.
50. Бронштейн, А.М. Неспецифические факторы защиты и иммунологическая реактивность при описторхозе и их роль в эффективности лечения / А.М. Бронштейн, Н.Н. Озерецковская, Т.В. Решетняк // Вопросы патогенеза, клиники и диагностики описторхоза: [сб. ст.] / Ленингр. НИИЭМ им. Пастера, Тюмен. НИИ краев. инфекц. патологии; [редкол.: В. А. Майер (отв. ред.) и др.]. – Л.: НИИЭМ, 1982. – С. 30-34.
51. Бронштейн, А.М. Трематодозы печени: описторхоз, клонорхоз / А.М. Бронштейн, В.И. Лучшев // Русский Медицинский Журнал. – 1998. – № 3. – С. 1-9.
52. Будзинский, А.А. Поражения большого дуоденального сосочка: эндоскопический и клинко-морфологический подходы [Электронный ресурс] / А.А. Будзинский, М.И. Прудков, Г.А. Кучин, М.А. Иванцова. // Общие вопросы, диагностика и консервативное лечение – Екатеринбург, 2018. – Режим доступа: URL: <http://docplayer.ru/43901225-Porazheniya-bolshogo-duodenalnogo-sosochka-endoskopicheskiy-i-kliniko-morfologicheskiy-podhody.html>. – (ссылка активна на 02.02.2018).
53. Бужак, Н.С. Влияние различных факторов на иммунный статус больных хирургическим описторхозом. Сообщение 2. Изменения иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом с различной кратностью лечения хлоксилем / Н.С. Бужак, А.В. Лепехин, Г.М. Ратнер, М.Л. Кондратьева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1989. – № 5. – С. 21-24.
54. Бурковская, В.А. Клиническое и функциональное состояние желудка и тонкой кишки у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, в сочетании с хроническим описторхозом / В.А. Бурковская, Е.И. Белобородова, О.Н. Глинская, А.А. Маркидонова, Е.Л. Наумова, И.О. Гибадулина, Е.А. Квач, Л.А. Акимова, А.В. Бакшт // Медицинская па-

- разитология и паразитарные болезни. – 2010. – № 3. – С. 20-23. – PMID: 20873180.
55. Бычков, В.Г. Гранулематозное воспаление печени при описторхозе / В.Г. Бычков, О.А. Молокова, В.П. Зуевский // Архив патологии. – 1987. – Т. 49. – № 3. – С. 44-48.
 56. Бычков, В.Г. Клинико-анатомическая классификация описторхоза / В.Г. Бычков // Советская медицина. – 1983. – № 8. – С. 31-35.
 57. Бычков, В.Г. Описторхоз в Обь-Иртышском речном бассейне: этиология и патогенез / В.Г. Бычков, Г.Г. Крылов, А.О. Плотников // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2007. – № 4. – С. 3-5.
 58. Бычков, В.Г. Патологоанатомическая диагностика хронического описторхоза / В.Г. Бычков // Методы исследования при описторхозе: труды Омского медицинского института им. М.И. Калинина. – Омск: изд-во. Омского мед. ин-та, 1986. – С. 138-148.
 59. Бычков, В.Г. Частота злокачественных опухолей в условиях г. Ханты-Мансийска / В.Г. Бычков // Вопросы онкологии. – 1977. – № 7. – С. 58.
 60. Бычкова, Н.К. Описторхоз человека. Эпидемиологические, клинические и фармакологические аспекты / Н.К. Бычкова, Э.И. Белобородова – Томск: Печатная мануфактура, 2012. – 168 с.
 61. Василев, Г. Основы морфометрии и её применение в световой и электронной микроскопии / Г. Василев, Х. Гуски, Е.Ф. Лушников, В.М. Загребин // Архив патологии. – 1977. – Т. 39. – № 9. – С. 80-87.
 62. Вильгельм, В.Д. Профиль патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у коренного и пришлого населения Приобья / В.Д. Вильгельм, А.Р. Белявский, В.В. Хрячков // Актуальные вопросы неотложной хирургии: сборник научных статей. – Ханты-Мансийск, 2003. – С. 3-7.
 63. Винников, М.Э. Диагностика описторхоза и лямблиоза / М.Э. Винников // Научные исследования: Описторхоз; труды Омского медицинского института им. М.И. Калинина. – Омск: изд-во. Омского мед. ин-та, – 1958. – №57. – С. 107.

64. Винников, М.Э. Клиника и диагностика описторхоза / М.Э. Винников. // Ревматизм и паразитарные заболевания: труды Всесибирской конференции терапевтов. – Новосибирск, 1959. – С. 407-414.
65. Виноградов, В.В. Рентгенманометрическое исследование жёлчных путей / В.В. Виноградов, П.Н. Мазаев, Э.В. Гришкевич – Л.: Медицина, 1966. – 164 с.
66. Виноградов, К.Н. О новом виде двуустки (*Distomum sibiricum*) в печени человека / К.Н. Виноградов. // Труды Томского общества естествоиспытателей: отдельный оттиск. – Томск, 1881 – с.15.
67. Володина, В.В. Рыбы волго-каспийского региона – переносчики возбудителей антропозоонозов / В.В. Володина, В.В. Проскурина, Т.А. Солохина, Е.А. Воронина, А.В. Конькова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – № 6. – С. 517-520. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-6-517-520.
68. Гальперин, Э.И. Контрастное исследование в хирургии желчных путей / Э.И. Гальперин, И.М. Островская. – М.: Медицина, 1964. – 170 с.
69. Гальперин, Э.И. О манометрическом дебитометрическом исследовании желчных протоков / Э.И. Гальперин, М.Д. Куничан // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1969. – № 8. – С. 74.
70. Гальперин, Э.И. Рентгенологическое и манометрическое исследование желчных путей во время операции / Э.И. Гальперин, О.М. Тевдордзе // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1963. – № 11. – С. 15-21.
71. Гиновкер, А.Г. Реакция преципитации в геле как диагностический тест в ранней фазе описторхоза / А.Г. Гиновкер, Е.А. Забозлаева, А.В. Доронин // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1970. – Т. 39. – № 4. – С. 399-402.
72. Гиновкер, И.А. Вопросы иммуногенеза при описторхозе (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. / Гиновкер И.А. – Тюмень, 1971. – 153 с.
73. Гистология, цитология и эмбриология: атлас / [под редакцией О.В. Волковой, Ю.К. Елецкого]. – М.: Медицина, 1996. – 52 с.
74. Глазков, Г. А. Выделение триходин из поражённой ткани рыб / Г.А. Глаз-

- ков // Болезни и паразиты рыб ледовитоморской провинции (в пределах СССР): сборник научных статей – Томск: изд-во Томского университета. – 1979. – С.80-84.
75. Глазков, Г.А. К методике выделения метацеркариев сибирской двуустки из мышечной ткани пораженной рыбы / Г.А. Глазков // Проблема описторхоза в Западной Сибири: сборник научных статей. – Л.: Медицина, 1977. – С. 53-54.
 76. Глебов, К.Г. Сложности дифференциальной диагностики папиллостеноза и папиллоспазма / К.Г. Глебов, А.Е. Котовский, Т.Г. Дюжева, И.Х. Дурдык-лычев // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – Т. 20. – № 3. – С. 25-30.
 77. Глумов, В.Я. Морфогенез и патоморфология хронического гепатита и цирроза печени при описторхозной инвазии / В.Я. Глумов // Советская медицина. – 1980. – № 8. – С. 29-33.
 78. Глумов, В.Я. Морфология, морфогенез и патогенез хронического гепатита и цирроза печени при описторхозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Глумов В.Я.; [Университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы]. – М., 1981. – 39 с.
 79. Горбунова, А.А. Критерии проверки гипотез об однородности дисперсий при наблюдаемых законах, отличных от нормального / А.А. Горбунова, Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко // Актуальные проблемы электронного приборостроения: материалы X международной конференции (АПЭП-2010, Новосибирск). – 2010, – Т. 6. – С.36-41.
 80. Горчакова, Н.Г. Функционирование паразитарной системы описторхоза в условиях нижнего и среднего Поволжья / Горчакова Н.Г., Сочнев В.В., Быков В.П., Зюзин И.Е., Семенова Н.Н., Мамлеева Д.А. // Ветеринарная патология. – 2004. – № 4. – С. 89-97.
 81. Гостищев, В.К. Место малоинвазивных вмешательств в комплексном лечении острых заболеваний гепатобилиарной зоны у больных пожилого и старческого возраста / В.К. Гостищев, И.В. Горбачева, А.С. Воротынцев, А.Б. Шалыгин // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: сборник материалов XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, Санкт-Петербург, 19-22 сентября 2017 г.; под редакцией

- В.А. Вишневского, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой. – СПб: Альта-Астра, 2017. – С. 105-106.
82. Гостищев, В.К. Сравнительный анализ малотравматичных декомпрессионных вмешательств при остром обтурационном холецистите у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском / В.К. Гостищев, А.Н. Афанасьев, Н.С. Глаголев, Н.Ю. Глаголева // Успенские чтения: Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета, Тверь, 25-26 сентября 2015 г.; под редакцией Е.М. Мохова. – Северск: изд-во «Триада», 2015. – С. 37-38.
 83. Грачева, Н.А. Клинико-морфологические аспекты стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Грачева Н.А. – М., 2006. – 23 с.
 84. Гришина, Е.В. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в диагностике патологии гепатопанкреатодуоденальной области: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гришина Е.В. – М., 2004. – 20 с.
 85. Грязнов, С.Н. Повторные операции при неудачных результатах хирургического лечения обструктивного холестаза / С.Н. Грязнов, Л.К. Тетерин // Новые направления в гепатологии: тезисы международного Фальк Симпозиума. – СПб [б.и.], 1996. – № 92. – С. 257-259.
 86. Губарь, В.Л. Физиология и экспериментальная патология желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Л. Губарь. – М.: Медицина, 1970. – 303 с.
 87. Гутер, Р.С. Элементы численного анализа и математической обработки результатов опыта / Р.С. Гутер, Б.В. Овчинский. – М.: Наука, 1970. – 432 с., ил.
 88. Данилов, М.В. Методы диагностики желчевыводящих путей / М.В. Данилов, Д.Ф. Благовидов, В.В. Цвиркун // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1978. – № 7. С. 122.
 89. Дёмина, М.Ф. Болезни кроликов / М.Ф. Дёмина. – М.: Гос. изд-во сельскохозяйственной литературы, 1959. – 123 с.
 90. Дёрффель, К. Статистика в аналитической химии / К. Дёрффель. – Пер. с

нем. – М.: Мир, 1994. – 268 с., ил.

91. Добровольский, А.А. Механическая желтуха при холедохолитиазе и описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Добровольский А.А. – Челябинск, 2005. – 22 с.
92. Добряков, Б.С. Морфофункциональные особенности внепечёночных желчных путей / Б.С. Добряков, И.Ю. Бравве, А.В. Бородач, В.В. Шестаков, Б.В. Алексеев, А.В. Кузнецов, Ю.В. Кузнецов // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 64. – № 4. – С.21-26.
93. Додонов, М.В. Микроморфологические особенности триады - печень, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка - как ксенопаразитарного барьера в системе «паразит-хозяин» при описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Додонов М.В. – Москва, 2007. – 23 с.
94. Должиков, А.А. Клиническая и сравнительная морфология большого сосочка двенадцатиперстной кишки / А.А. Должиков, А.Д. Мясников, А.И. Едемский, А.П. Седов, В.Д. Луценко – Белгород: [б. и.], 2002. – 121 с.
95. Дуберман, Л.Б. Дебитометрическое исследование желчных путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дуберман Л.Б. – М., 1970. – 16 с.
96. Егиазарян, В.Т. Роль описторхоза в развитии механической желтухи и её лечение / В.Т. Егиазарян, Л.П. Некрасов, М.П. Кириленко // Вестник хирургии им. Грекова. – 1989. – Т. 142. – №4. – С. 110-113. – PMID: 2800148.
97. Едемский, А.И. Морфологические особенности строения большого дуоденального соска в норме и при патологии билиопанкреатической области / А.И. Едемский // Архив патологии. – 1983. – Т. 45. – № 9. – С.42-48.
98. Едемский, А.И. Патологическая анатомия заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки (вопросы этиологии, морфо- и патогенеза, классификации): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Едемский А.И. – М., 1987. – 39 с.
99. Елисеева, И.И. Эконометрика / И.И. Елисеева – М.: Финансы и статистика, 2002. – 344 с.
100. Ентов, В.М. Теория фильтрации / В.М. Ентов // Соровский образовательный журнал. – 1998. – № 2. – С. 121-128.

101. Жуков, Н.А. Этапность нарушения двигательной функции двенадцатиперстной кишки в формировании дуоденогастрального рефлюкса у больных хроническим дуоденитом в сочетании с описторхозом / Н.А. Жуков, В.А. Акхмедов, Н.С. Турилова, С.И. Еремеев // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 26-30. – PMID: 11681181.
102. Западнюк, И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк – 3-е изд., – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.: ил.
103. Зверева, Л.И. Секреторная активность желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы у пациентов с хроническим описторхозом / Л.И. Зверева, В.В. Мамин, И.И. Копытов, А.И. Кортев., Н.Н. Озерецковская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1989. – № 5. – С. 17-21.
104. Земляной, В.П. Паразитарные заболевания органов брюшной полости / В.П. Земляной, В.В. Дарвин, Б.П. Филенко, А.Б. Сингаевский и др. // Абдоминальная хирургия : [Национальное руководство: краткое издание / М.М. Абакумов, А.Н. Алимов, А.В. Андрияшкин, К.А. Апарцин, Г.Г. Ахаладзе, С.И. Ачкасов, А.В. Бабаянц, Н.Н. Багмет, С.Ф. Багненко, А.Г. Бебуришвили, В.В. Бедин, Б.З. Белоцерковский, Д.А. Благовестнов, Л.А. Благодарный, Н.С. Бордин, П.Ф. Ветшев, Б.Р. Гельфанд, Е.Б. Гельфанд, А.В. Гончаров, С.В. Готье и др.]. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2016. – С. 834-852.
105. Зерчанинов, Л.К. К вопросу о распространении описторхоза в Тюменской области / Зерчанинов Л.К., Шпилько В.Н. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1967. – № 2. – С. 238.
106. Зерчанинов, Л.К. Особенности гельминтофауны населения Крайнего Севера Тюменской области / Л.К. Зерчанинов // Описторхоз, дифиллоботриоз, токсоплазмоз: материалы научной конференции по медицинской паразитологии. – Тюмень: [б. и.], 1964, – С. 87-91.
107. Зиганьшин, Р.В. Бактериологическая характеристика желчи при холецистите у больных описторхозом / Р.В. Зиганьшин. – Омск, 1963. – 15 л. – Библиогр.: с. 13-15.

108. Зиганьшин, Р.В. Желчная гипертензия у больных описторхозом / Р.В. Зиганьшин, В.Г. Бычков // Вестник хирургии им. Грекова. – 1984. – Т. 133. – № 12. – С. 29-33.
109. Зиганьшин, Р.В. Материалы к клинике патологии и лечению описторхозного ангиохолецистита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зиганьшин Р.В. – Омск, 1966. – 19 с.
110. Зиганьшин, Р.В. Острый описторхозный холецистохолангит / Р.В. Зиганьшин, А.М. Третьяков, И.А. Лозицкий // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1974. – Т. 112. – № 3. – С. 21.
111. Зиганьшин, Р.В. Первичный рак печени у больных описторхозом по материалам больниц Тюменской области / Р.В. Зиганьшин, З.Н. Калинина // Материалы Выездной научной сессии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, 4 - 5 июня 1968 г. / Ин-т эксперимент. и клинич. онкологии АМН СССР, Тюмен. гос. мед. ин-т. Тюмен. обл. отд. здравоохранения. Тюмен. обл. клинич. онкол. Диспансер – Тюмень: [б.и.], 1968. – С. 30-32.
112. Зиганьшин, Р.В. Хирургические осложнения описторхоза / Р.В. Зиганьшин. – Томск: STT, 2003. – 120 с.
113. Зиганьшин, Р.В. Хирургические осложнения описторхоза печени и желчного пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Зиганьшин Р.В. – Пермь, 1977. – 32 с.
114. Зиннурова, Э.Н. Эпидемиологические факторы риска инфекционного иммунопатологического синдрома у населения Тюменской области и оптимизация иммунологического мониторинга этого контингента больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зиннурова Э.Н. – Тюмень, 2013. – 22 с.
115. Зубов, Н.А. Гиперпластические изменения большого дуоденального сосочка при описторхозе человека / Н.А. Зубов, В.Г. Зубков // Архив патологии. – 1983. – Т. 45. – № 1. – С. 34-38.
116. Зубов, Н.А. Динамика морфологических и гистохимических изменений поджелудочной железы в ранней фазе экспериментального описторхоза / Н.А. Зубов, В.Я. Глумов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1969. – Т. 38. – № 2. – С. 169-173.

117. Зубов, Н.А. Исходы травм печени и жёлчного пузыря у больных описторхозом / Н.А. Зубов, С.П. Амелин, А.М. Третьяков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1991. – Т. 67. – № 2. – С. 63-66.
118. Зубов, Н.А. К методике исследования печени и поджелудочной железы при описторхозе и клонорхозе с определением интенсивности инвазии / Н.А. Зубов, С.И. Козлова // Вопросы частной патологической анатомии: сборник научных статей конференции. – Барнаул: изд-во Сибирского филиала АМН СССР, 1973. – С. 95–97.
119. Зубов, Н.А. Описторхоз — противопоказание к диагностической пункции печени / Н.А. Зубов // Клиническая медицина. – 1965. – Т. 43. – № 11. – С. 69-72.
120. Зубов, Н.А. Описторхоз у кроликов / Н.А. Зубов, Н.А. Баранова, Р.Я. Войлокова, Г.Н. Пекло. // Сборник научных работ Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии. – 1969. – № 2. – С. 236-240.
121. Зубов, Н.А. Патологическая анатомия описторхоза и его осложнений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Зубов Н.А. – Свердловск, 1973. – 25 с.
122. Зубов, Н.А. Патоморфология и некоторые вопросы патогенеза первичного рака печени при описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зубов Н.А. – Тюмень, 1962. – 16 с.
123. Иванцова, М.А. Эндоскопическая диагностика патологии большого дуоденального сосочка / М.А. Иванцова, А.А. Будзинский, М.И. Прудков, Л.М. Гринберг, В.Н. Богатырев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 5. – С. 25.
124. Ивченко, О.А. Непроходимость желчных путей при описторхозе / О.А. Ивченко, Н.И. Казанцев // Описторхоз человека: сборник научных статей межобластной научно-практической конференции по проблеме «Описторхоз человека», 12-14 июня 1977. – Томск, 1977. – С. 64–66.
125. Ильканич, А.Я. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с хроническим описторхозом, осложненным механической желтухой / А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, Н.В. Климова, Т.С. Варданян // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 24-32.

126. Ильканич, А.Я. Диагностика и лечение механической желтухи при хроническом описторхозе / А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, Н.В. Климова, Т.С. Варданын // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175. – № 3. – С. 17-21.
127. Ильканич, А.Я. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении механической желтухи описторхозного генеза / А.Я. Ильканич, В.В. Дарвин, Н.В. Климова, А.Л. Кострубин, Т.С. Варданын // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, Сургут, 29 октября 2016 г. / Департамент образования и молодёжной политики Ханты-Мансийского автономного округа - Югры; БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный университет». – Сургут, 2016. – С. 321-326.
128. Инструкция по санитарно-гельминтологической оценке, зараженной личинками сибирской двуустки (возбудителя описторхоза) рыбы, и ее технологической обработке на предприятиях рыбной промышленности и общественного питания; [утв. Глав. гос. сан. инспекцией РСФСР 5/VII 1961 г] // Гигиена и санитария. – 1969. – № 2. – С. 119.
129. Калюжина, М.И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период хронического описторхоза: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Калюжина М.И. – Томск, 2000. – 53 с.
130. Касаткин, А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии / А.Г. Касаткин. – 2-е изд. – М.: Химия, 1991. – 496 с.
131. Катаева, Л.В. Микросимбиоз моллюсков рода *codiella* как основа формирования симбиотических отношений в системе «паразит-хозяин» при описторхозе / Л.В. Катаева, Н.Ф. Карпухина, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова, О.Н. Колотова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. – № 3. – С. 13-16.
132. Ким, П.П. Роль гепатобилиосцинтиграфии в оценке риска пострезекционной печеночной недостаточности / Ким П.П., Алиханов Р.Б., Цвиркун В.В., Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Бондарь Л.В., Старостина Н.С., Никитин

- Б.С., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г., Ефанов М.Г. // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 14-18.
133. Кириленко, М.П. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни у больных описторхозом / М.П. Кириленко, И.С. Молов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 1982. – Т. 58. – № 6. – С. 80-83.
 134. 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. – № 5 (47). – С.25-35.
 135. Климшин, А.А. Особенности эпидемиологии и профилактики описторхоза и дифиллоботриоза на новостройках Среднего Приобья / А.А. Климшин // *Климато-медицинские проблемы и вопросы медицинской географии Сибири: сборник научных статей / Сиб. филиал Акад. мед. наук СССР; отв. ред. Н. В. Васильев*. – Томск: [б.и.], 1974. – Т. 3. – С. 137-138.
 136. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 816 с.
 137. Коваленко, Ф.И. Экспериментальное обоснование новой концепции становления инвазии *O.felineus* у окончательного хозяина / Ф.И. Коваленко, Е.А. Черникова, В.Ю. Михелев, Г.А. Шатверян // *Паразитология*. – 2005. – Т. 39. – № 3. – С. 257-260.
 138. Колесников, Л.Л. Сфинктерный аппарат человека / Л.Л. Колесников. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 183 с.
 139. Комарова, Ф.И. Болезни печени и билиарной системы / Ф.И. Комарова // *Руководство по гастроэнтерологии (в трех томах)*. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – 528 с.
 140. Коржевский, Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
 141. Корнеев, В.Н. Сравнительная оценка операционной холангиоманометрии и дебитометрии жёлчных путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Корнеев В.Н. – Москва, 1972. – 24 с.

142. Корнилов, Ю.М. Осложнения эндоскопической папиллосфинктеротомии / Ю.М. Корнилов, Г.В. Лукаш, И.А. Овсянникова, П.А. Передков, М.Ю. Крапчатов. // Внутрипросветная эндоскопическая хирургия: сборник научных статей Российского симпозиума. – М.: [б.и.], 1998. – С. 41-42.
143. Корякина, Т.В. Сравнительная характеристика ультразвукового и магнитно-резонансного методов исследования в диагностике и лечении механических желтух доброкачественного генеза / Т.В. Корякина, В.М. Черемисин, Н.Ю. Коханенко, К.В. Павелец, Р.Г. Аванесян, Н.Н. Антонов, О.Б. Ткаченко // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – Т. 11. – № 1. – С. 148-165.
144. Котовский, А.Е. Тактика эндоскопического лечения больных механической желтухой методом стентирования желчных протоков / А.Е. Котовский, Т.Г. Дюжева, В.А. Нефедцева, К.Г. Глебов, Т.А. Сюмарева. // Настоящее и будущее эндоскопии: сборник научных статей 7 Всероссийской научно-практической конференции: Актуальные вопросы эндоскопии Москва, 2016. – М., 2016. – С. 242-244.
145. Котовский, А.Е. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллостеноза / А.Е. Котовский, К.Г. Глебов, Т.А. Сюмарева, Т.Г. Дюжева, А.А. Зверева // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175. – № 2. – С. 21-24.
146. Котовский, А.Е. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / А.Е. Котовский, К.Г. Глебов, Г.А. Уржумцева, Н.А. Петрова // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. – № 1. – С. 9-18.
147. Коханенко, Н.Ю. Выбор хирургической тактики у больных с синдромом Мириззи при помощи МРТ диагностики / Н.Ю. Коханенко, К.В. Павелец, А.В. Глебова, Т.В. Корякина // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2014. – № 2. – С. 130-137.
148. Коханенко, Н.Ю. Малоинвазивное двухэтапное лечение холецистохоледохолитиаза / Н.Ю. Коханенко, С.А. Данилов, М.Ю. Кабанов, А.Л. Луго-

- вой, А.Л. Иванов, Н.К. Беседина // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 171. – № 1. – С. 53-56.
149. Кочнев, О.С. Хирургическая коррекция непроходимости большого дуоденального сосочка / О.С. Кочнев, В.Н. Биряльцев, И.А. Ким, Ф.А. Давлеткильдеев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1981. – Т. 57. – № 10. – С.43-47.
 150. Крафт, И.А. Морфофункциональное состояние печени при описторхозной инвазии / И.А. Крафт // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1956. – Т. 26. – № 4. – С. 291.
 151. Крылов, Г.Г. Сравнительная патоморфология печени при суперинвазионном описторхозе различных животных и человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Крылов Г.Г. – Тюмень, 1995. – 27 с.
 152. Крылов, Г.Г. Суперинвазионный описторхоз: пато- и морфогенез осложненных форм и микст-патологии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Крылов Г.Г. – Москва, 2005. – 46 с.
 153. Кулезнева, Ю.В. Рентгенохирургические методы лечения рубцовых структур билиодигестивных анастомозов: вопросы для дискуссии / Ю.В. Кулезнева, О.В. Мелехина, Л.И. Курмансеитова, М.Г. Ефанов, В.В. Цвиркун, Р.Б. Алиханов, И.В. Патрушев // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22. – № 3. – С. 45-54.
 154. Кульчиев, А.А. Хирургическое лечение осложнений описторхозного склерозирующего панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кульчиев А.А. – Свердловск, 1980. – 15 с.
 155. Курачева, Н.А. Дифференциальная ультразвуковая диагностика механических желтух при паразитарных поражениях печени / Н.А. Курачева, Т.Н. Ярошкина, М.В. Толкаева, Н.В. Мерзликин, Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай, М.Е. Марьина, И.Ю. Клиновицкий, И.А. Лызко, В.Ф. Подгорнов, М.Б. Саипов, М.А. Максимов, И.С. Зайцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 6. – С. 135-145.
 156. Курачева, Н.А. Ультразвуковая диагностика механической желтухи в хи-

- рургии паразитарных заболеваний печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Курачева Н.А. – Томск, 2013. – 23 с.
157. Лабинская, А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская. – М.: Медицина, 1968. – 467 с.
 158. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
 159. Ландау, Л.Д. Гидродинамика / Л.Д. Ландау, Е.М. Лифшиц // Теоретическая физика: многотомное руководство. – М.: Физматлит, 2001. – Т. 4. – 728 с.
 160. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко. – Киев: Морион, 2001. 408 с.
 161. Лемешко, Б.Ю. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч. I. Параметрические критерии / Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко, А.А. Горбунова // Измерительная техника. – 2010. – № 3. – С. 10-15.
 162. Лемешко, Б.Ю. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч. II. Непараметрические критерии / Б.Ю. Лемешко, С.Б. Лемешко, А.А. Горбунова // Измерительная техника. – 2010. – № 5. – С. 11-18.
 163. Леонтьев, Н.Е. Основы теории фильтрации / Н.Е. Леонтьев – М.: изд-во Центра прикладных исследований при механико-математическом факультете МГУ, 2009. – 88 с.
 164. Лепехин, А.В. Эпидемиология, клиника и профилактика описторхоза / А.В. Лепехин, В.В. Мефодьев, В.Г. Филатов, Н.С. Бужак. – Томск: изд-во Томского университета, 1992. – 232 с.
 165. Лойцянский, Л.Г. Механика жидкости и газа / Л.Г. Лойцянский. – М.: Дрофа, 2003. – 842 с.
 166. Лукьянова, Е.А. Медицинская статистика / Е.А. Лукьянова. – М.: изд-во РУДН, 2002. – 255 с.
 167. Львовский, Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул / Е.Н. Львовский. – М.: Высшая школа, 1988. – 239 с., ил.
 168. Любина, В.С. Роль микрофлоры жёлчевыводящих путей при описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Любина В.С. – Казань, 1972. – 18 с.

169. Любинский, Г.А. Итоги изучения описторхоза / Г.А. Любинский, О.П. Кулаковская // Ревматизм и паразитарные заболевания: сборник трудов Всесибирской конференции терапевтов. – Новосибирск, 1959. – С. 391-392.
170. Лященко, С.Н. Микрохирургическая анатомия большого дуоденального сосочка и сфинктера печечно-поджелудочной ампулы / С.Н. Лященко // Морфология (архив анатомии, гистологии и эмбриологии). – 1999. – Т. 116. – № 5. – С.50-53.
171. Мавджудов, М.М. Диагностика и хирургическое лечение доброкачественных стенозов большого сосочка двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Мавджудов М.М. – Душанбе, 2009. – 23 с.
172. Майборода, Ю.Н. Развитие желчных и панкреатических протоков и их нервного аппарата в эмбриогенезе человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Майборода Ю.Н. – Ярославль, 1979. – 23 с.
173. Макова, Н.Е. Выбор критериев сравнения при оценке различий между средними показателями роста малины / Н.Е. Макова // Вестник мичуринского государственного аграрного университета. – 2009. – № 1. – С.130-132.
174. Максимова, Г.А. Роль *opisthorchis felinus* в индукции рака желчных протоков / Г.А. Максимова, Н.А. Жукова, Е.В. Кашина, М.Н. Львова, А.В. Катохин, Т.Г. Толстикова, В.А. Мордвинов // Паразитология. – 2015. – Т. 49. – № 1. – С. 3-11.
175. Максимова, Г.А. Экспериментальная модель описторхоза на хомяках (*Mesocricetus auratus*) / Г.А. Максимова, Н.А. Жукова, Е.В. Кашина, М.Н. Львова, А.В. Катохин, Т.Г. Толстикова, Л.М. Огородова, И.П. Каминский, А.Э. Сазонов, В.А. Мордвинов // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11. – № 6. – С. 59-65.
176. Малкерова, Н.Н. Возможности дуоденоскопии и эндоскопической панкреато- и холангиографии в выявлении заболеваний большого дуоденального соска, желчных и панкреатических протоков: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Малкерова Н.Н. – М., 1977. – 21 с.
177. Малышева, Л.Г. Морфогенез печени при суперинвазионном описторхозе: ав-

- тореф. дисс. ... канд. мед. наук / Малышева Л.Г. – Новосибирск, 1986. – 19 с.
178. Малярчук, В.И. Заболевания большого дуоденального сосочка / В.И. Малярчук, Ю.Ф. Пауткин, Н.Ф. Плавунов. – М.: Издательский дом «Камеларон», 2004. – 168 с.
 179. Мартынцев, А.А. Послеоперационные осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств и их профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Мартынцев А.А. – М., 2010. – 24 с.
 180. Медик, В.А. Математическая статистика в медицине / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.
 181. Мерзликин, Н.В. Клиническая хирургия (т. 2.) / Н.В. Мерзликин, Н.А. Бражникова, Б.И. Альперович, В.Ф. Цхай – Томск: СибГМУ, 2008. – 432 с., 260 ил., 4 табл.
 182. Миронов, В.И. Синдром желчной гипертензии и его роль при патологических состояниях билиопанкреатодуоденальной зоны / В.И. Миронов // Сибирский медицинский журнал. – 2000. – Т. 23. – № 4. – С.10-16.
 183. МКБ 10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра (версия: 2018) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:<http://mkb-10.com/>.
 184. Многотомное руководство по патологической анатомии / [ред. коллегия: А. И. Струков (отв. ред.) и др.]. – Москва: Медгиз, [1956]-1964.
Т. 4: Патологическая анатомия болезней органов пищеварения. Кн. 1 / ред. А. И. Абрикосов. – 1956. – 551 с.: ил.
 185. Назаренко, П.М. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинико-анатомическое обоснование / П.М. Назаренко. – М.: Медицина, 2005. – 130 с.
 186. Некрасов, Л.П. Желчный перитонит – как осложнение холецистэктомии у больных описторхозом и его предупреждение / Л.П. Некрасов // Актуальные вопросы гнойной и неотложной хирургии: тезисы докладов. – Тюмень: [б.и.], 1977. – С. 106-107.
 187. Новицкий, И.С. – К патологической анатомии и патогенезу описторхоза у

- человека / И.С. Новицкий // Сборник трудов Омского мед. ин-та им. М.И. Калинина. – 1957. – Агз 22. – С. 25-34.
188. Новицкий, И.С. Патологическая анатомия и некоторые вопросы патогенеза описторхоза у человека / И.С. Новицкий // Ревматизм и паразитарные заболевания: сборник трудов Всесибирской конференции терапевтов. – Новосибирск, – 1959. – С.245 -248.
 189. Нормативные правовые акты [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. – 2016. Режим доступа: URL: <https://rosminzdrav.ru/ministry/61/19/stranitsa-840/normativnye-pravovye-atky>.
 190. Огородова, Л.М. Распространенность гельминтной инвазии *Opisthorchis felineus* у детей в Томске и Томской области / Л.М. Огородова, И.А. Деев, О.С. Фёдорова, А.Э. Сазонов, И.В. Петрова, О.В. Елисеева, Е.М. Камалтынова, Ю.А. Петровская // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 43-47.
 191. Озерецковская, Н.Н. Массовое лечение описторхоза празиквантелом с позиций клинициста и эпидемиолога / Н.Н. Озерецковская, В.П. Сергиев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1993. – № 5. – С. 6-13.
 192. Озерецковская, Н.Н. Иммунологические факторы в восприимчивости к паразитарным болезням, их патогенезе и клинике / Н.Н. Озерецковская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1981. – Т. 50. – № 6. – С. 12-18.
 193. Озерецковская, Н.Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия Е: Особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях / Н.Н. Озерецковская // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1997. – № 2. – С. 3-9.
 194. Онищенко, С.В. Особенности хирургического лечения осложненных форм описторхоза в сочетании с желчнокаменной болезнью в условиях нарушенной моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Онищенко С.В. – Екатеринбург, 2000. – 21 с.

195. Орлов, С.А. Ультразвуковое исследование желчных протоков печени у больных описторхозом / С.А Орлов, Н.Н. Белов, Р.В. Зиганышин, О.Г. Елишев // Тюменский медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 35.
196. Орлов, С.Ю. Значение эндоскопической папиллосфинктероманометрии в диагностике изолированного папиллостеноза и оптимизации техники эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Орлов С.Ю. – М., 2001. – 30 с.
197. Орлов, С.Ю. Функциональное состояние сфинктера Одди по данным эндоскопической манометрии / С.А Орлов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1994. – Т. 4. – № 4. – С.28-34.
198. Орлов, С.Ю. Эндоскопическая баллонная дилатация сфинктера Одди – альтернатива папиллосфинктеротомии / С.Ю. Орлов, З.В. Галкова, С.Г. Шаповальянц // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – Т. 11. – № 4. – С. 48.
199. Осипова, Н.Ю. Возможности МРХГ при диагностике стриктур желчевыводящих протоков / Н.Ю. Осипова, И.П. Колганова, Е.Е. Сидорова, Г.Г. Кармазановский, О.Г. Пугачёва, Ю.Г. Старков // Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов (под ред. Терновой С.К.). – М.: МЕДИ Экспо, 2007. – С.272-273.
200. Остапенко, Н.А. Нынешняя ситуация с биогельминтозом в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра / Н.А. Остапенко, Т.М. Гужеева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2013. – № 4. – С. 47-51. – PubMed ID:24640134.
201. Падченко, И.К. Ситуация по описторхозу в Украинской ССР на современном этапе / И.К. Падченко // Региональные особенности описторхоза: сборник научных трудов, г. Омск. – 1985. – С. 20-24.
202. Пальцев, А.И. Заболевания органов пищеварения при хроническом описторхозе: (Клиника, диагностика, лечение) / А.И. Пальцев. – Новосибирск: ДЛ: Сибирское отделение, 1996. – 170, [3] с.
203. Пальцев, А.И. Патоморфоз описторхоза / А.И. Пальцев, А.Е. Сердюков, В.Г. Кузнецова, Г.Ф. Белов // Медицинская паразитология и паразитарные

- болезни. – 1994. – № 1. – С. 29-33.
204. Пальцев, А.И. Эпидемиология описторхозов / А.И. Пальцев, С.В. Яхина // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80. – № 2. – С. 89-92.
205. Паричук, А.С. Патологическая анатомия и дифференциальная диагностика рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Паричук А.С. – Волгоград, 2009. – 22 с.
206. Петров, Б.А. Хирургия внепеченочных желчных протоков / Б.А. Петров, Э.И. Гальперин. – М.: Медицина, 1971. – 200 с.
207. Пиковский, Д.Л. Осложнённый холецистит и его хирургическое лечение: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Пиковский Д.Л. – Горький, 1964. – 26 с.
208. Письмо ФС РФ по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О заболеваемости описторхозом в Российской Федерации» от 28.01.2012 г. N 01/11095-12-32 [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://docs.cntd.ru/document/902373034>.
209. Пищин, Ж.М. Желудок и двенадцатиперстная кишка при холециститах, лямблиозе и описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Пищин Ж.М. – М., 1968. – 15 с.
210. Плотников Н.Н. Эпидемиология и контроль описторхоза / Н.Н. Плотников. // Ревматизм и паразитарные заболевания: сборник трудов Всесибирской конференции терапевтов, г. Новосибирск. – 1959. – С. 411-415.
211. Плотников, Н.Н. Аллергия в патогенезе и клинике описторхоза и некоторых других гельминтозов человека / Н.Н. Плотников, Н.Н. Озерецковская, В.К. Карнаухов, Н.И. Тумольская, М.И. Алексеева // Материалы 2-го съезда терапевтов Тюменской области. – Тюмень: Тюменское кн. изд-во, 1970. – С.69-70.
212. Плотников, Н.Н. К вопросу о влиянии паразитарной инвазии на канцерогенез / Н.Н. Плотников. // Материалы Выездной научной сессии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. / Тюмен. гос. мед. ин-т. Тюмен. обл. отд. здравоохранения. Тюмен. обл. клинич. онкол. диспансер. – Тюмень: [б.и.], 1968. – 225 с.

213. Плотников, Н.Н. К клинике и лечению описторхоза в ранней фазе / Н.Н. Плотников, Н.Н. Озерецковская, В.К. Карнаухов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1967. – Т. 36. – № 4. – С. 379-385.
214. Плотников, Н.Н. Материалы по биологии *Opisthorchis felinus* (Rivolta) и по лечению описторхоза / Н.Н. Плотников, Л.К. Зерчанинов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1932. – Т. 2. – № 1. – С. 130-139.
215. Плотников, Н.Н. Описторхоз (гельминтоз печени и поджелудочной железы) / Н.Н. Плотников – М.: изд-во Акад. мед. наук СССР, 1953. – 128 с.
216. Подклетнова, Л.Ф. Влияние повторного инфицирования на отношения паразита-хозяина при описторхозе / Л.Ф. Подклетнова, Т.Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 1. – С.16-21.
217. Полубаринова-Кочина, П.Я. Теория движения грунтовых вод / П.Я. Полубаринова-Кочина. – М.: Наука, 1977. – 664 с.
218. Похабова, Е.Ю. Обоснование выбора метода лечения неопухолевого стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Похабова Е.Ю. – М., 2012. – 24 с.
219. Прудков, М.И. Выбор тактики лечения у больных обтурационным гнойным холангитом / М.И. Прудков, А.В. Столин, Е.В. Нишневич // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 3 (26). – С. 126-129.
220. Прудков, М.И. Малоинвазивная хирургия в лечении острого холецистита / М.И. Прудков, А.Ю. Кармацких, А.В. Столин // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – Т. 12. – № 1. – С. 46.
221. Прудков, М.И. Ургентные осложнения холедохолитиаза: механическая желтуха, обтурационный холангит и острый панкреатит. Возможности комплексного минимально инвазивного хирургического лечения / М.И. Прудков, Е.В. Нишневич, М.П. Амелин // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – Т. 8. – № 3. – С. 47.
222. Пыхачев, Г.Б. Подземная гидродинамика / Г.Б. Пыхачев, Р.Г. Исаев. – М.: Недра, 1972. – 360 с.
223. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник / В.А. Раби-

- нович, З.Я. Хавин; справ. изд. под ред. А.А. Потехина и А.И. Ефимова. – 3-е изд. – Л.: Химия, 1991. – 432 с.
224. Ратников, В.А. Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной лучевой диагностике причин обструкции дистального отдела общего желчного протока / В.А. Ратников, С.К. Скульский // Медицинская визуализация. – 2016. – № 4. – С. 64-75.
225. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакетов прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
226. Ревской, А.Ю. Хирургическое лечение стриктур желчевыводящих путей при описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ревской А.Ю. – Томск, 1981. – 17 с.
227. Родичева, Н.С. Описторхозные кисты печени / Н.С. Родичева, В.И. Митасов // Архив патологии. – 1991. – Т. 53. – № 5. – С. 38-40. – PMID: 1883274.
228. Ромер, А. Анатомия позвоночных: в 2-х т. / А. Ромер, Т. Парсонс; пер. с англ. – М.: Мир, 1992. – Т. 2. – 406 с.
229. Ромм, Е.С. Структурные модели порового пространства горных пород / Е.С. Ромм. – Л.: Недра, 1985 – 240 с.
230. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов // Руководство для врачей и лаборантов. – М.: Медицина, 1996 – 548 с.
231. Седов, Л. И. Методы подобия и размерности в механике / Л. И. Седов. – 8-е изд. – М.: Наука, 1987. – 440 с.
232. Сидельникова, А.А. Клинические аспекты острого описторхоза у кроликов в эксперименте / А.А. Сидельникова, Л.В. Начева, М.С. Боборыкин // Российский паразитологический журнал. – 2016. – Т. 37. – № 3. – С. 374-379.
233. Скрябин, К.И. Основы общей гельминтологии / К.И. Скрябин, Р.С. Шульц. – М.: Сельхозгиз, 1940. – 472 с.
234. Сокова, Л.И. Материалы к клинической характеристике гепатитов и циррозов печени описторхозного происхождения / Л.И. Сокова // Ревматизм и паразитарные заболевания: сборник научных трудов Всесибирской конфе-

- ренции терапевтов, г. Новосибирск. – 1959. – С. 449-457.
235. Солодинина, Е.Н. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике хирургических заболеваний органов панкреатобилиарной зоны: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Солодинина Е.Н. – М., 2016. – 27 с.
 236. Старостина, О.Ю. Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики описторхоза / О.Ю. Старостина, И.И. Панюшкина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 44-46.
 237. Тарг, С.М. Основные задачи теории ламинарных течений / С.М. Тарг. – М. – Л.: Гос. изд-во техн.-теорет. лит., 1951. – 420 с.
 238. Теплов, А.В. Основы гидравлики / А.В. Теплов. – М. –Л.: Энергия, 1965. – 185 с.
 239. Терентьев, П.В. Лабораторные животные. Кролик / П.В. Терентьев, В.Б. Дубинин, Г.А. Новиков. – М.: Советская наука, 1952. – 364 с.
 240. Третьяков, А.М. Материалы к патогенезу, клинике и лечению острого описторхозного холецистохолангита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Третьяков А.М. – Омск, 1973. – 17 с.
 241. Третьяков, А.М. Операционная рентгеноманометрия желчных путей у больных с осложнённым описторхозом / А.М. Третьяков, Б.Г. Жуков // В кн.: Материалы межобластной научно-практической конференции по проблеме “Описторхоз человека”. – Томск: изд-во Томского университета, 1979. – С. 184-186.
 242. Третьяков, А.М. Хирургическая рентгенологическая манометрия желчных путей при описторхозе / А.М. Третьяков, Б.Г. Жуков, А.А. Кульчиев, О.А. Зарипова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1979. – Т. 122. – № 4. – С. 27-30.
 243. Тумольская, Н.И. Клинико-морфологическая характеристика поражения печени при некоторых гельминтозах (описторхоз, эхинококковая болезнь): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тумольская Н.И. – М., 1966. – 17 с.
 244. Тун, М.А. Функционально-морфологическое состояние печени при хроническом описторхозе / М.А. Тун, Е.И. Белобородова, Г.И. Лушкова, Л.П. Солдатова // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63. – № 11. – С. 63-66. – PMID: 1810068.

245. Федорова, О.С. Анализ заболеваемости инвазией *Opisthorchis felinus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы в российской федерации / О.С. Федорова, Ю.В. Ковширина, А.Е. Ковширина, М.М. Федотова, И.А. Деев, Ф.И. Петровский, А.В. Филимонов, А.И. Дмитриева, Л.А. Кудяков, И.В. Салтыкова, Е.В. Михалев, П. Одерматт, Л.М. Огородова // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15. – № 5. – С. 147-158. doi: 10.20538/1682-0363-2016-5-147-158
246. Френкель, А.А. Корреляционно регрессионный анализ в экономических приложениях / А.А. Френкель, Е.В. Адамова. – М.: МЭСИ, 1987. – 96 с.
247. Френкель, Я.И. Кинетическая теория жидкостей / Я.И. Френкель. – Л.: Наука, 1975. – 226 с.
248. Хабас, Г.Н. Профилактика и лечение описторхоза печени / Г.Н. Хабас // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2003. – Т. 162. – № 3. – С. 91-94. – PMID: 12942620.
249. Хаджибаев, Ф.А. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств при механической желтухе неопухолевой этиологии / Ф.А. Хаджибаев // Скорая медицинская помощь. – 2014. – Т. 15. – № 2. – С. 26-31.
250. Хардикова, С.А. Клинические и функциональные изменения в желчном тракте у пациентов с псориазом, сопровождающиеся хроническим описторхозом / С.А. Хардикова, Н.И. Куранова, Е.И. Белобородова, М.И. Калиужина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2009. – № 4. – С. 21-24.
251. Цхай, В.Ф. Описторхозный склерозирующий холангит / В.Ф. Цхай, Н.А. Бражникова, Л.Ю. Петров // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16. – № 2. – С. 101-107.
252. Чемич, Н.Д. Описторхоз в Украине: эпидемиологические и клинические особенности / Н.Д. Чемич, Н.И. Ильина, В.В. Захлебаева, С.Е. Шолохова, А.В. Кочетков // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 2, вып. 2. – С. 56-62.
253. Чурин, Б.В. Пищеварительная моторика желудка и тонкой кишки при хроническом описторхозе / Б.В. Чурин // Российский журнал Гастроэнтероло-

- гии, Гепатологии, Колопроктологии. – 1997. – Т. VII. – № 4. – С. 37-41.
254. Шайн, А.А. Первичный рак печени в Тюменской области: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Шайн А.А. – М., 1974. – 32 с.
255. Шалимов, С.А. Диагностика и лечение заболеваний БДС / С.А. Шалимов. – Киев: Здоровье, 1985. – 149 с.
256. Шалимов, С.А. Руководство по экспериментальной хирургии / С.А. Шалимов, А.П. Радзиховский, Л.В. Кейсевич. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
257. Шамурадов, Т.А. Выбор тактики лечения доброкачественных стенозирующих заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки / Т.А. Шамурадов // Актуальные проблемы клинической хирургии (посвящается 85-летию со дня рождения А. А. Вишневого): сборник научных трудов; под ред. В.Д. Федорова, А.А. Вишневого. – М.: [б.и.], 1991. – С. 115-118.
258. Шаповальянц, С.Г. Прогноз и профилактика осложнений ЭПСТ / С.Г. Шаповальянц, В.А. Бурова, Р.Ю. Тронин, Г.А. Арсангереева. Внутривидовая эндоскопическая хирургия: сборник научных трудов Российского симпозиума. – М.: [б.и.], 1998. – С. 94-98.
259. Шаповальянц, С.Г. Эндоскопическая баллонная дилатация сфинктера Одди современная альтернатива папиллосфинктеротомии в лечении холедохолитиаза / С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров, С.Ю. Орлов, З.В. Галкоза // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – Т. 7. – № 4. – С. 48-50.
260. Шипачев, В.С. Высшая математика / В.С. Шипачев. – М.: Высшая школа, 2003. – 304 с.
261. Шмойлова, Р.А. Теория статистики / Р.А. Шмойлова, В.Г. Минашкин, Н.А. Садовникова, Е.Б. Шувалова – 4-е изд., перераб. – М.: Финансы и статистика, 2004. – 656 с.
262. Шулешова, А.Г. Заболевания большого дуоденального сосочка в общей структуре патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны – диагностика, эндоскопические методы лечения и их результаты: автореф. дис... д-ра мед. наук / Шулешова А.Г. – М., 2008. – 50 с.
263. Шулуток, А.М. Минимально инвазивные операции при холецистохоледохо-

- лителиае / А.М. Шулуто, В.Г. Агаджанов, А.Г. Натрошвили, И.Г. Натрошвили // Аннaлы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 38-41.
264. Шульман, Е.С. Опыт изучения эпидемиологии и проведения оздоровительных мероприятий в очаге описторхоза / Е.С. Шульман, К.Е. Гроза, И.В. Иванова // Природная очаговость болезней человека и краевая патология. – Л.: Медицина, 1955. – С. 451-459.
265. Щелкачѳв, В.Н. Подземная гидравлика / В.Н. Щелкачѳв, Б.Б. Лапук. – М.: Ростоптехиздат, 1949. – 525 с.
266. Щепочкин, В.И. Жѳлчный перитонит у больных описторхозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Щепочкин В.И. – Пермь, 1974. – 16 с.
267. Яблоков, Д.Д. Описторхоз человека / Д.Д. Яблоков. – Томск: изд-во Томского университета, 1979. – 237 с.
268. Яворский, Б.М. Справочник по физике для инженеров и студентов вузов / Б.М. Яворский, А.А. Детлаф, А.К. Лебедев. – 8-е изд., – М.: изд-во Оникс, 2006. – 1056 с.: ил.
269. Якубов, Т.Г. Эпидемиологическая характеристика описторхоза на Украине в бассейне реки Днепра и некоторых его притоков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Якубов Т.Г. – Киев, 1970. – 24 с.
270. Abu-Wasel, B. Biliary stent therapy for dominant strictures in patients affected by primary sclerosing cholangitis / B. Abu-Wasel, V. Keough, P.D. Renfrew, M. Molinari // Pathobiology. – 2013; – 80(4): 182-193. doi: 10.1159/000347057.
271. Agadzhanov, V.G. Minilaparotomy for treatment of choledocholithiasis / V.G. Agadzhanov, A.M. Shulutko, A.M. Kazaryan // J Visc Surg. – 2013 Apr. – 150(2):129-35. – doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.02.006.
272. Altman, A. Benign Biliary Strictures / A. Altman, S.M. Zangan // Seminars in interventional radiology. – 2016. – 33(4): 297-306. – PMID: 27904249.
273. Anthony, P.P. Liver cell dysplasia: a premalignant condition / P.P. Anthony // Journal of Pathology. – 1973. – 109(1): 217-223.
274. Ariounoff, A.A. Etude de la composition de la bile humaine normale et pathologique / A.A. Ariounoff // Acta Gastroenterol. – 1966. – V. 29. – N. 8. –

P. 733-778.

275. Armignacco, O. Human illnesses caused by *Opisthorchis felinus* flukes, Italy / O. Armignacco, L. Caterini, G. Marucci, F. Ferri, G. Bernardini, G. Natalini Raponi, A. Ludovisi, T. Bossù, M.A. Gomez Morales, E. Pozio // *Emerging infectious diseases*. – 2008. – 14(12): 1902-1905. – doi: 10.3201/eid1412.080782.
276. Ayé Soukhathammavong, P. Subtle to severe hepatobiliary morbidity in *Opisthorchis viverrini* endemic settings in southern Laos / P. Ayé Soukhathammavong, V. Rajpho, K. Phongluxa, Y. Vonghachack, J. Hattendorf, B. Hongvanthong, O. Rasaphon, B. Sripa, K. Akkhavong, C. Hatz, P. Odermatt // *Acta Tropica*. – 2015. – 141(Pt B): 303-309. – doi: 10.1016/j.actatropica.2014.09.014.
277. Barraya, L. La region oddiene. Anatomie millimetrique / L. Barraya, K. Soler, J. Yvergneaux // *La Presse médicale*. – 1971. – Vol. 79. – N 55. – P. 2527-2534.
278. Beneventano, T.C. Cine-cholangiomanometry: physiologic observations / T.C. Beneventano, H.G. Jacobson, E.S. Hurwitt, C.J. Schein // *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. – 1967. – 100(3): 673-679.
279. Bhutani, M.S. Digital Human Anatomy and Endoscopic Ultrasonography / M.S. Bhutani, J.C. Deutsch. – Hamilton, Ontario: BC Decker Inc. – 2005. – 198 p.
280. Boonmars, T. Animal models for *opisthorchis viverrini* infection / T. Boonmars, S. Boonjaraspinyo, B. Kaewsamut // *Parasitology research*. – 2009. – 104(3): 701-703. – doi: 10.1007/s00436-008-1268-x.
281. Boyden, E.A. The anatomy of the choledochoduodenal function in man / E.A. Boyden // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1957. – 104(6):641-652.
282. Brindley, P.J. Why Does Infection With Some Helminths Cause Cancer? / P.J. Brindley, J.M.C.D. Costa, B. Sripa // *Trends in Cancer*. – 2015. – 1(3): 174-182. – doi: 10.1016/j.trecan.2015.08.011.
283. Brunet, M. Biliary strictures after cholecystectomy: long term results of a novel endoscopic treatment / M. Brunet, Y. Blouin, F. Mosimann. *Hepatogastroenterology*. – 2014. – 61(136): 2203-8. – PMID: 25699351.
284. Buathong, S. Molecular discrimination of *Opisthorchis*-like eggs from residents

- in a rural community of central Thailand / S. Buathong, S. Leelayoova, M. Mungthin, T. Ruang-areerate, T. Naaglor, P. Suwannahitatorn, P. Piyaraj, P. Taamasri, P. Tan-ariya // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2017. – V. 11. – № 11. – Article number: e0006030. doi: 10.1371/j.pntd.0006030.
285. Buisson, Y. Control of *Opisthorchis viverrini* infection for cholangiocarcinoma prevention / Y. Buisson // *Bulletin de la Société de pathologie exotique*. – 2017; – 110(1):61-67. – doi: 10.1007/s13149-017-0544-8.
286. Cafasso, D.E. Symptomatic cholelithiasis and functional disorders of the biliary tract / D.E. Cafasso, R.R. Smith // *The Surgical clinics of North America*. – 2014; – 94(2): 233-256. – doi: 10.1016/j.suc.2013.12.001.
287. Caffara, M. Development and validation of species-specific molecular diagnostic tool for *Opisthorchis felinus* (Digenea, Opisthorchiidae) metacercariae / M. Caffara, L. Serracca, A. Gustinelli, W. Vencia, Rossini I., M. Prearo, M.L. Fioravanti // *International journal of food microbiology*. – 2017; – 242: 98-100. – doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.11.024.
288. Canena, J. Predictive value of cholangioscopy after endoscopic management of early postcholecystectomy bile duct strictures with an increasing number of plastic stents: a prospective study / J. Canena, M. Liberato, A.P. Coutinho, I. Marques, C. Romão, P.M. Veiga, B.C. Neves // *Gastrointestinal endoscopy* – 2014; – 79(2): 279-288. – doi: 10.1016/j.gie.2013.07.022.
289. Caroli, I. La radiomanometrie biliaire / I. Caroli // *Semaine des hôpitaux*. – Paris: Expansion Scientifique Francaise, 1946. – T.43. – P. 1985.
290. Caroli, J. Contribution to the diagnosis of primary papillitis Endoscopic angiocholangiography and brilliancy screen / J. Caroli, P. Porcher // *Lyon surgical*. – 1959; – 55: 868-878. – PMID: 13807834.
291. Carpenter, H.A. Bacterial and parasitic cholangitis / H.A.Carpenter // *Mayo Clinic proceedings* – 1998; – 73(5): 473-478. – doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63734-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63734-8).
292. Chaimuangraj, S. Experimental investigation of opisthorchiasis-associated cholangiocarcinoma induction in the Syrian hamster - pointers for con-

- trol of the human disease / S. Chaimuangraj, W. Thamavit, H. Tsuda, M.A. Moore // Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. – 2003; – 4(2): 87-93.
293. Chelomina, G.N. Genetic diversity of the Chinese liver fluke *Clonorchis sinensis* from Russia and Vietnam / G.N. Chelomina, Y.V. Tatonova, N.M. Hung, H.D. Ngo // International journal for parasitology. – 2014; – 44(11): 795-810. – doi: 10.1016/j.ijpara.2014.06.009.
294. Chen, J.H. Free breathing magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) at end expiration: a new technique to expand clinical application / J.H. Chen, J.W. Chai, W.C. Chu, J.M. Chang, W.C. Shen, S.K. Lee // Hepatogastroenterology. – 2002; – 49(45): 593-596. – PMID: 12063947.
295. Cheon, Y.K. Impact of endoscopic papillary large-balloon dilation on sphincter of Oddi function: a prospective randomized study / Y.K. Cheon, T.Y. Lee, S.N. Kim, C.S. Shim // Gastrointestinal endoscopy. – 2017; – 85(4): 782-790.e1. – doi: 10.1016/j.gie.2016.08.031.
296. Cherdron, A. *Opisthorchis felinus* - the cat liver fluke Differential diagnosis of right-side upper abdominal pain / A. Cherdron, P. Fiegel // Dtsch Med Wochenschr. – 1992; – 117(9): 328-331. – doi: 10.1055/s-2008-1062315.
297. Chinh, D.V. Association between *Opisthorchis viverrini* and *Leptospira* spp. infection in endemic Northeast Thailand / D.V. Chinh, G. Doungchawee, S. Suttiaprapa, Y. Arimatsu, S. Kaewkes, B. Sripana // Parasitology International. – 2017. – V. 66. – № 4. – P. 503-509. – doi: 10.1016/j.parint.2016.10.006.
298. Chng, K.R. Tissue Microbiome Profiling Identifies an Enrichment of Specific Enteric Bacteria in *Opisthorchis viverrini* Associated Cholangiocarcinoma / K.R. Chng, S.H. Chan, A.H.Q. Ng, C. Li, A. Jusakul, D. Bertrand, A. Wilm, S.P. Choo, D.M.Y. Tan, K.H. Lim, R. Soetinko, C.K. Ong, D.G. Duda, S. Dima, I. Popescu, C. Wongkham, Z. Feng, K.G. Yeoh, B.T. Teh, P. Yongvanit, S. Wongkham, V. Bhudhisawasdi, N. Khuntikeo, P. Tan, C. Pairojkul, J. Ngeow, N. Nagarajan // EBioMedicine. – 2016; – 8. – doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034. – <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352-3964%2816%2930177-3>.

299. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkum, M.L. de Oliveira, J.N. Vauthey, D. Dindo, R.D. Schulick, E. de Santibañes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi, R. Graf, R. Vonlanthen, R. Padbury, J.L. Cameron, M. Makuuchi // *Annals of Surgery*. – 2009; – 250(2):187-196. – doi: 10.1097/SLA.0b013 e3181b13ca2.
300. Close, B. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission / B. Close, K. Banister, V. Baumans, E.M. Bernoth, N. Bromage, J. Bunyan, W. Erhardt, P. Flecknell, N. Gregory, H. Hackbarth, D. Morton, C. Warwick // *Laboratory Animals*. – 1996. V. 30. – N. 4. – P. 293-316. – doi: 10.1258/002367796780739871;
301. Corazziari, E. Functional disorders of the biliary tract and pancreas / E. Corazziari., E.A. Shaffer, W.J. Hogan, S. Sherman, J. Toouli // *Journal of the British Society of Gastroenterology*. – 1999, – 45(2): 48–54. – PMID: 10457045.
302. Corazziari, E. Sphincter of Oddi dysfunction / E. Corazziari // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian*. – 2003; – 35, Suppl. 3: 26-29.
303. Damrongsak, D. Computed tomography in opisthorchiasis / D. Damrongsak, C. Damrongsak, W. Bhothisuwan, C. Chancharoensin, C. Kruatrachue, D. Prabhasawat // *Computerized radiology : official journal of the Computerized Tomography Society*. – 1984; – 8(6): 379-385. – PMID: 6529907.
304. Dindo, D. Classification of surgical complications. Anew proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004; – 240(2): 205-213. – PMID: 15273542.
305. Doffoël, M. Hepatobiliary radioisotopic examination in the diagnosis of cholestatic jaundice (author's transl.) / M. Doffoël, B. Moyses, P. Lévy, I. Carloz, G. Methlin, R. Bockel // *Gastroentérologie clinique et biologique*. – 1981; – 5(4): 370-378. – PMID: 7227746.
306. Donthaisong, C. Infectivity and development of *Opisthorchis viverrini* metacercariae in immunosuppressed *Barbonymus gonionotus* fingerlings (Cyprinidae) /

- C. Donthaisong, P. Arunsan, K. Suwannatrai, S. Prasopdee, J. Kulsantiwong, S. Wongmaneeprateep, A. Suwannatrai, S. Tesana // *Acta Tropica*. – 2016; – 162: 107-113. – doi: 10.1016/j.actatropica.2016.06.022.
307. Doughty, B.L. Schistosomes and Other Trematodes / B.L. Doughty; in: S. Baron, editor // *Medical Microbiology*. – 4th edition. – Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. – Chapter 88. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8037>.
308. Duengai, K. Diagnosis of early infection and post chemotherapeutic treatment by copro-DNA detection in experimental opisthorchiasis / K. Duengai, T. Boonmars, J. Sithithaworn, P. Sithithaworn // *Parasitology research*. – 2013; – 112(1): 271-278. – doi: 10.1007/s00436-012-3134-0.
309. Dufek, V. Stenosis of the papilla of Vater clinical picture and possibilities of therapy / V. Dufek // *Vnitřní lékařství*. – 1994. – V.40. – № 6. – P.382-385. – PMID: 8073650.
310. Dumonceau, J.M. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline / J.M. Dumonceau, A. Tringali, D. Blero, J. Devière, R. Laugier, D. Heresbach, G. Costamagna // *Endoscopy*. – 2012; – 44(3): 277-98. – doi: 10.1055/s-0031-1291633.
311. Dunham, F. Ultrasound-guided percutaneous and transhepatic cholecystostomy: a complementary procedure to therapeutic endoscopy / F. Dunham, P. Marliere, C. Mortier, A. Gulbis // *Endoscopy*. – 1985; – 17(4): 153-156. – PMID: 3893999.
312. Elek, G. Histological evaluation of preoperative biopsies from ampulla Vateri / G. Elek, S. Gyôri, B. Tóth, A. Pap // *Pathology oncology research*. – 2003. – V 9. – N. 1. – P. 32-41. – doi: PAOR.2003.9.1.0032.
313. Erhardt, A. Die Opisthorchiasis, hervorgerufen durch den Katzenleberegel *Opisthorchis felinus* (Riv.) / A. Erhardt, W.D. Germer, B. Hörning // *Parasitologische Schriftenreihe*. – 1962. – V. 15. – P. 167-171.
314. Esteban-Gutiérrez, G. Eosinophilia in a patient from Thailand-Laos / G.

- Esteban-Gutiérrez, G. Rojo-Marcos, J. Cuadros-González, L. Bragado-Martínez // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2011; – 29(8):629-630. – doi: 10.1016/j.eimc.2010.12.008.
315. Evans, H. Biliary tract changes in opisthorchiasis / H. Evans, C.H. Bourgeois, D.S. Comer, N. Keschamras // *The American journal of tropical medicine and hygiene.* – 1971; – 20(5):667-671. – PMID: 5093663.
316. Fedorova, O.S. Opisthorchis felineus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics / O.S. Fedorova, Y.V. Kovshirina, A.E. Kovshirina, M.M. Fedotova, I.A. Deev, F.I. Petrovskiy, A.V. Filimonov, A.I. Dmitrieva, L.A. Kudiyakov, I.V. Saltykova, P. Odermatt, L.M. Ogorodova // *Parasitology international.* – 2017; – 66(4): 365-371. – doi: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
317. Fedorova, O.S. Opisthorchis felineus infection prevalence in Western Siberia: A review of Russian literature / O.S. Fedorova, M.M. Fedotova, T.S. Sokolova, E.A. Golovacha, Y.V. Kovshirina, T.S. Ageeva, A.E. Kovshirina, O.S. Kobayakova, L.M. Ogorodova, P. Odermatt // *Acta Tropica.* – 2018; – 178; 196–204. – doi: 10.1016/j.actatropica.2017.11.018.
318. Fidelman, N. Benign Biliary Strictures: Diagnostic Evaluation and Approaches to Percutaneous Treatment / N. Fidelman // *Techniques in vascular and interventional radiology.* – 2015; – 18(4): 210-217. – doi: 10.1053/j.tvir. 2015.07.004.
319. Födisch, H.J. Feingewebliche studien zur orthologie und pathologie der papilla vateri / H.J. – Födisch Stuttgart: Georg Thieme, 1972. – 55 p.
320. Freeman, M.L. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M.L. Freeman, D.B. Nelson, S. Sherman, G.B. Haber, M.E. Herman, P.J. Dorsher, J.P. Moore, M.B. Fennerty, M.E. Ryan, M.J. Shaw, J.D. Lande, A.M. Pheley // *The New England journal of medicine.* – 1996; – 335(13): 909-918. – PMID: 8782497.
321. Fuerst, T. Trematode Infections Liver and Lung Flukes / T. Fuerst, U. Duthaler, B. Sriipa, J.Utzinger, J. Keiser // *Infectious disease clinics of North America.* – 2012. – V. 26. – № 2. – P. 399-419. – doi: 10.1016/j.idc.2012. 03.008.

322. Gabrielli, A.F. Dogs and Trematode Zoonoses / A.F. Gabrielli // Dogs, zoonoses and public health. – 2nd edition; editors: C.N.L. Macpherson, F.X. Meslin, A.I. Wandeler) – England, Wallingford, 2013. – Ch. 7. – P. 109-126. – doi: 10.1079/9781845938352.0109.
323. Gandini, G. Transhepatic interventional palliation / G. Gandini, D. Regge, D. Righi // Rays. – 1989; – 14(2): 123-142.
324. Giovannini, M. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients / M. Giovannini, L.C. Hookey, E. Bories, C. Pesenti, G. Monges, J.R. Delpero // Endoscopy. – 2006; – 38(4): 344-348. – doi: 10.1055/s-2006-925158.
325. Glantz, S.A. Primer of Biostatistics / S.A. Glantz – 4th Edition. – New York (US): McGraw-Hill Inc., 1997. – P. 473.
326. Goutorbe, F. Temporary placement of a covered duodenal stent can avoid riskier antegrade biliary drainage when ERCP for obstructive jaundice fails due to duodenal invasion / F. Goutorbe, O. Rouquette, A. Mulliez, J. Scanzi, M. Goutte, M. Dapoigny, A. Abergel, L. Poincloux // Surgical endoscopy. – 2017. – 31(2): 625-631. – doi: 10.1007/s00464-016-5008-5.
327. Gouveia, M.J. Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model / M.J. Gouveia, M.Y. Pakharukova, T. Laha, B. Sripa, G.A. Maksimova, G. Rinaldi, P.J. Brindley, V.A. Mordvinov, T. Amaro, L.L. Santos, J.M.C.D. Costa, N. Vale // Carcinogenesis. – 2017, Sep. – 1;38(9):929-937. – doi: 10.1093/carcin/bgx042. PMID: 28910999.
328. Gress, F.G. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography / F.G. Gress, R.H. Hawes, T.J. Savides, S.O. Ikenberry, G.A. Lehman // Gastrointestinal endoscopy. – 1997. – V. 45. – N. 3. – P. 243-250. – PMID: 9087830.
329. Guelrud, M. Papillary stenosis / M. Guelrud // Endoscopy. – 1988; – 20 Suppl 1: 193-202. – PMID: 3049057.
330. Hachiya, J. The utilities and outlooks of MR cholangiography (MRCP) as a noncontrast and noninvasive technique / J. Hachiya, H. Haradome // Japanese

- journal of clinical medicine. – 1998; – 56(11): 2747-2754. – PMID: 9847593.
331. Hamada, Y. Spiral computed tomography for biliary dilatation / Y. Hamada, M. Sato, T. Sanada, M. Tsuji, M. Kogata, K. Hioki // *Journal of pediatric surgery*. – 1995; – 30(5): 694-696.
 332. Hanpanich, P. Decreased risk of cholangiocarcinogenesis following repeated cycles of *Opisthorchis viverrini* infection-praziquantel treatment: Magnetic Resonance Imaging (MRI) and histopathological study in a hamster model / P. Hanpanich, T. Laha, B. Sripan, E. Mairiang, P. Sereerak, S. Upontain, P. Tangkawattana, P.J. Brindley, S. Tangkawattana // *Parasitology international*. – 2017; – 66(4): 464-470. – doi: 10.1016/j.parint.2016.04.012.
 333. Havrilla, T.R. Computed tomography and obstructive biliary disease / T.R. Havrilla, J.R. Haaga, R.J. Alfidi, N.E. Reich // *American journal of roentgenology*. – 1977, – 128(5): 765-768. – doi: 10.2214/ajr.128.5.765.
 334. Helin, R. Ultrasound-guided percutaneous cholecystostomy for acute neonatal biliary obstruction / R. Helin, R. Bhat, B. Rao // *Neonatology*. – 2007; – 91(4): 266-270. – PMID: 17568158.
 335. Hess, W. Die Erkrankungen der Gallenwege und Pancreas. Diagnostik, Klinik und Chirurgischen Therapie / Hess W. – Stuttgart: Thieme, 1961. – 672 p.
 336. Hogan, W.J. Sphincter of Oddi: physiology and pathophysiology / W.J. Hogan // *Regulatory Peptide Letter*. – 1991. – V. 3(2). – P.23–28.
 337. Holle, G. The structural principles of Vater's ampulla and their functional significance in normal and pathological conditions / G. Holle // *Deutsche medizinische Wochenschrift*. – 1960. – 15(85): 648-651. – doi: 10.1055/s-0028-1112485.
 338. Hotez, P. Europe's neglected infections of poverty / Hotez P., Gurwith M. // *International journal of infectious diseases*. – 2011. – V. 15. – N. 9. – P. e611-619. – doi: 10.1016/j.ijid.2011.05.006.
 339. Hung, N. Global status of fish-borne zoonotic trematodiasis in humans / N. Hung, H. Madsen, B. Fried // *Acta parasitologica*. – 2013. – V. 58. – N. 3. – P: 231-258. – doi: 10.2478/s11686-013-0155-5.

340. Ishihara, K. Drip infusion cholangiography combined helical computed tomography / K. Ishihara, Y. Shimizu, T. Kumazaki, N. Satoh // Japanese journal of clinical medicine. – 1997; – 55 Suppl 2: 180-182. – PMID: 9172501.
341. Ishikawa, T. Biliary obstruction caused by the liver fluke, *Fasciola hepatica* / Ishikawa T., Meier-Stephenson V., Heitman S.J. // Canadian medical association journal. – 2016. – V. 188. – N. 7. – P.: 524-526. – doi.org/10.1503/cmaj.150696.
342. Itoi, T. Transnasal endoscopic biliary drainage as a rescue management for the treatment of acute cholangitis / T. Itoi, A. Sofuni, F. Itokawa, T. Tsuchiya, T. Kurihara, K. Ishii, S. Tsuji, N. Ikeuchi, F. Moriyasu // World journal of gastrointestinal endoscopy. – 2010; – 2(2): 50-53. – doi: 10.4253/wjge. v2.i2.50.
343. Itthithaetrakool, U. Chronic *Opisthorchis viverrini* Infection Changes the Liver Microbiome and Promotes *Helicobacter* Growth / U. Itthithaetrakool, P. Pinlaor, S. Pinlaor, C. Chomvarin, R. Dangtakot, A. Chaidee, C. Wilailuckana, A. Sangka, A. Lulitanond, P. Yongvanit // PLoS One (Public Library of Science one). – 2016; – 11(11): e0165798. – doi: 10.1371/journal.pone.0165798. – eCollection, 2016. – <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0165798>.
344. Jagannath, S. Efficacy of biliary scintigraphy in suspected sphincter of Oddi dysfunction / S. Jagannath, A.N. Kalloo // Current gastroenterology reports. – 2001; – 3(2): 160-165. – PMID: 11276385.
345. Jamornthanyawat, N. The diagnosis of human opisthorchiasis / N. Jamornthanyawat // The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. – 2002. – V. 33. – N. 3. – P. 86-91. – PMID:12971483.
346. Jeong, S.U. Endoscopic papillary balloon dilation: revival of the old technique / S.U. Jeong, S.H. Moon, M.H. Kim // World journal of gastroenterology. – 2013; – 19(45): 8258-8268. – doi: 10.3748/wjg.v19.i45.8258. – PMID: 24363517.
347. Joob, B. Opisthorchiasis, hypercholesterolemia, and cholangiocarcinoma: A reappraisal / B. Joob, V. Wiwanitkit // South Asian journal of cancer. – 2017; – 6(1):35. – doi: 10.4103/2278-330X.202561.

348. Juttijudata, P. Opisthorchiasis and its associated diseases / P. Juttijudata, S. Prichanond, S. Churnratanakul // Journal of the Medical Association of Thailand. – 1985; – 68(4): 222-227. – PMID: 2993467.
349. Kaewpitoon, N. Opisthorchiasis in Thailand: review and current status / N. Kaewpitoon, S.J. Kaewpitoon, P. Pengsaa // World journal of gastroenterology. – 2008; – 14(15): 2297-302. – PMID: 18416453.
350. Kiriyaama, S. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute Cholangitis. Tokyo Guidelines Revision Committee / S. Kiriyaama, T. Takada, S.M. Strasberg, J.S. Solomkin, T. Mayumi, H.A. Pitt, D.J. Gouma, O.J. Garden, M.W. Büchler, M. Yokoe, Y. Kimura, T. Tsuyuguchi, T. Itoi, M. Yoshida, F. Miura, Y. Yamashita, K. Okamoto, T. Gabata, J. Hata, R. Higuchi, J.A. Windsor, P.C. Bornman, S.T. Fan, H. Singh, E. de Santibanes, H. Gomi, S. Kusachi, A. Murata, X.P. Chen, P. Jagannath, S. Lee, R. Padbury, M.F. Chen, C. Dervenis, A.C. Chan, A.N. Supe, K.H. Liao, M.H. Kim, S.W. Kim // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2013. – 20(1): 20:24–34. – doi: 10.1007/s00534-012-0561-3.
351. Laing, A.D. Magnetic resonance cholangiopancreatography / A.D. Laing, R.N. Gibson // Australasian radiology. – 1999; – 43(3): 284-293. – PMID: 10901920.
352. Lee, Y.N. Direct biliary drainage using transnasal endoscopy for patients with severe-to-moderate acute cholangitis / Y.N. Lee, J.H. Moon, H.J. Choi, D.C. Kim, J.H. Chung, T.H. Lee, S.W. Cha, Y.D. Cho, S.H. Park, S.J. Kim // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2013; – 28(4): 739-743. – doi: 10.1111/jgh.12105.
353. Lim, J.H. Biliary parasitic diseases including clonorchiasis, opisthorchiasis and fascioliasis / J.H. Lim, E. Mairiang, G.H. Ahn // Abdominal imaging. – 2008; – 33(2):157-165. – doi: 10.1007/s00261-007-9326-x.
354. Lim, J.H. Parasitic diseases in the abdomen: imaging findings / J.H. Lim // Abdominal imaging. – 2008; – 33(2): 130-132. – doi: 10.1007/s00261-007-9323-0.
355. Lim, J.H. Parasitic diseases of the biliary tract / J.H. Lim, S.Y. Kim, C.M. Park // American journal of roentgenology. – 2007; – 188(6):1596-1603. Review. – doi: 10.2214/AJR.06.1172.

356. Liu, P.S. Hepatobiliary imaging / P.S. Liu, R.G. Abramson // Magnetic resonance imaging clinics of North America. – 2014; – 22(3): xv-xvi. – doi: 10.1016/j.mric.2014.05.003.
357. Liu, Y. Endoscopic papillary balloon dilatation versus endoscopic sphincterotomy in the treatment for choledocholithiasis: a meta-analysis / Y. Liu, P. Su, S. Lin, K. Xiao, P. Chen, S. An, F. Zhi, Y. Bai // Journal of gastroenterology and hepatology research. – 2012; – 27(3) :464-471. – doi: 10.1111/j.1440 - 1746.2011.06912.x.
358. Lu, Y. Short-term and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy versus endoscopic papillary balloon dilation for bile duct stones / Y. Lu, J.C. Wu, L. Liu, L.K. Bie, B. Gong // European journal of gastroenterology & hepatology. – 2014; – 26(12): 1367-1373. – doi: 10.1097/MEG.000000000000 00218.
359. Lübbert, C. Parasitic and infectious diseases of the biliary tract in migrants and international travelers / C. Lübbert, S. Schneitler // Expert review of gastroenterology & hepatology. – 2016; – 10(11): 1211-1225. – doi: 10.1080/17474124.2016.1240614.
360. Mac Mathuna, P. Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilation) for bile duct stones: efficacy, safety, and follow-up in 100 patients / P. Mac Mathuna, P. White, E. Clarke, R. Merriman, J.R. Lennon, J. Crowe // Gastrointestinal endoscopy. – 1995. – Vol. 42. – N. 5. – P.468-474.
361. Maccioni, F. Magnetic resonance cholangiography: past, present and future: a review / F. Maccioni, M. Martinelli, N. Al Ansari, A. Kagarmanova, V. De Marco, M. Zippi, M. Marini // European review for medical and pharmacological sciences. – 2010; – 14(8): 721-725. – PMID: 20707292.
362. Machicado, C. Carcinogenesis associated with parasites other than Schistosoma, Opisthorchis and Clonorchis: A systematic review / C. Machicado, L.A. Marcos // International Journal of Cancer. – 2016; – 138(12):2915-2921. – doi: 10.1002/ijc.30028.
363. Mairiang, E. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment / E. Mairiang, P. Mairiang // Acta tropica. – 2003. – N. 88(3). – P. 221-227. – PMID:

14611876.

364. Mairiang, E. Ultrasonographic features of hepatobiliary pathology in opisthorchiasis and opisthorchiasis-associated cholangiocarcinoma / E. Mairiang // *Parasitology international*. – 2017. – V. 66. – N. 4. – P. 378-382. – doi: 10.1016/j.parint.2016.12.005.
365. Mallet-Guy, P. Pathogenese, Symptomatologie und Therapie pathologischer Veränderungen der Papilla Vateri / P. Mallet-Guy // *Deutsche medizinische Wochenschrift*. – 1960. – Bd. 85. – P.632.
366. Mallet-Guy, P. Value of peroperative manometric and roentgenographic examination in the diagnosis of pathologic changes and functional disturbances of the biliary tract / P. Mallet-Guy // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1952; – 94(4): 385-393.
367. Marcos, L.A. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis / Marcos L.A., Terashima A., Gotuzzo E. // *Current opinion in infectious diseases*. – 2008; – 21(5): 523-30. – doi: 10.1097/QCO.0b013e32830f9818. Review.
368. Martin, D.F. Biopsies of the ampullary region in sphincter of Oddi dysfunction / D.F. Martin // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1996. – V. 44. – N. 2. – P. 208.
369. Matheus, T. Granulomatous liver disease and cholestasis / T. Matheus, S. Muñoz // *Clinics in liver disease*. – 2004; – 8(1): 229-246.
370. Mathuna, P.M. Endoscopic balloon sphincteroplasty for benign papillary stenosis-an alternative to surgical or endoscopic papillotomy? / P.M. Mathuna, J. Lennon, J. Crowe // *Iranian journal of medical sciences*. – 1993; – 162(9): 355-357. – PMID: 8262759.
371. Mattig, H. Benign stenosis of papilla vateri – comment / H. Mattig // *Zentralblatt für chirurgie*. – 1990. – V.15. – N.20. – P.1343-1346. – PMID: 2278213.
372. Mattig, H. Papilla Vateri. Normale und pathologische Function / H. Mattig – Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1977. – 216 p.
373. Mills, S.E. Histology for pathologists. / editor: S.E. Mills– 3th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – xi, 1272 p.: ill. – NLM ID:

101278525 [Book].

374. Mitra, R. Nonparametric Bayesian Inference in Biostatistics / R. Mitra, P. Müller. – New York: Springer, 2015. – 465 p.
375. Moazeni, M. Controversial aspects of the life cycle of *Fasciola hepatica* / M. Moazeni, A. Ahmadi // *Experimental parasitology*. – 2016; – 169: 81-89. – doi: 10.1016/j.exppara.2016.07.010.
376. Murata, Y. Endoscopic ultrasonography of the upper gastrointestinal tract / Y. Murata, S. Suzuki, H. Hashimoto // *Surgical endoscopy*. – 1988; – 2(3): 180-183. – PMID: 3070801.
377. Natroshvili I. Optimal treatment strategy for acute cholecystitis – results of the multicentric retrospective study / I. Natroshvili, M. Prudkov, A. Beburishvili, A. Bykov, I. Mikhin, S. Shapoval'yants, A. Shulutko // *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. – 2018. – V. 23. – N S1. – P. S151-S152.
378. Nebesar, R.A. Cine cholangiography: some physiologic observations / R.A. Nebesar, J.J. Pollard, M.S. Potsaid // *Radiology*. – 1966; – 86(3): 475-479.
379. Nicolet, Th. Gallenblasendys kinesie und Manometrie des Spinkter Oddi / Th. Nicolet, R. de Peyer, B. Miazza // *Schweizerische medizinische Wochenschrift. Supplementum*. – 1993; – 123 (54, suppl.): 50-70.
380. Nikolaidis, D. Oral cholecystography and intravenous cholangiography / D. Nikolaidis // *The Journal of the Maine Medical Association*. – 1971; – 62(8): 182-185.
381. Oddi, R. D'une dispositiona sphincter speciale de l'ouverture du canal chole-
doque / R. Oddi // *Archives italiennes de biologie*. – 1887. – V. 8. – P. 317-322.
382. Ogorodova, L.M. A pilot screening of prevalence of atopic states and opisthor-
chosis and their relationship in people of Tomsk Oblast / L.M. Ogorodova, M.B. Freidin, A.E. Sazonov, O.S. Fedorova, I.E. Gerbek, N.A. Cherevko, N.Yu. Leb-
edeva // *Parasitology Research*. – 2007. – V. 101. N. 4. – P. 1165-1168. – doi:
10.1007/s00436-007-0588-6.
383. Ogura, T. Can endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration offer clinical
benefit for tumors of the ampulla of Vater? - an initial study / T. Ogura, K. Hara,

- S. Hijioka, N. Mizuno, H. Imaoka, Y. Niwa, M. Tajika, S. Kondo, T. Tanaka, Y. Shimizu, W. Hosoda, Y. Yatabe, V. Bhatia, K. Higuchi, K. Yamao // *Endoscopic ultrasound*. – 2012; – 1(2): 84-89. – doi: 10.7178/eus.02.006.
384. Ortiz, F.E. Functioning of the bilioduodenal junction subsequent to the sphincter papillotomy made to measure (or tailored sphincter papillotomy) / F.E. Ortiz // *Surgical gastroenterology*. – 1975. – V. 9 – N. 4. – P. 485-492.
385. Pakharukova, M.Y. The first comprehensive study of praziquantel effects in vivo and in vitro on European liver fluke *Opisthorchis felinus* (Trematoda) / M.Y. Pakharukova, A.G. Shilov, D.S. Pirozhkova, A.V. Katokhin, V.A. Mordvinov // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2015; – 46(1):94-100. – doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.012.
386. Pakharukova, M.Y. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential / M.Y. Pakharukova, V.A. Mordvinov // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2016. – 110(1):28-36. – doi: 10.1093/trstmh/trv085.
387. Papamiliades, M. Muscular structure of choledocho-pancreato-duodenal juncture / M. Papamiliades, R. Rettorri // *Acta anatomica*. – 1957; – 30(1-4): 575-600.
388. Park, H.J. The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures / H.J. Park, S.H. Kim, K.M. Jang, S.Y. Choi, S.J. Lee, D. Choi // *European radiology*. – 2014; – 24(4): 947-958. – doi: 10.1007/s00330-014-3097-x. PMID: 24487774.
389. Park, J.S. The clinical significance of papillitis of the major duodenal papilla / J.S. Park, M.H. Kim, S.K. Lee, D.W. Seo, S.S. Lee, H.S. Chang, J. Han, J.S. Kim, Y.I. Min // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2002. – V. 55. – N. 7. – P. 877-882. – PMID: 12024144.
- Part 2. DGXT of the European Commission – Ibid 1997. – V. 31. – N. 1. – P. 1-32. – doi: 10.1258/002367797780600297.
390. Paulsen, F.P. Functional anatomy of the papilla Vateri / F.P. Paulsen, T. Bobka, M. Tsokos, U.R. Folsch, B.N. Tillmann // *Biomechanical aspects and impact of difficult endoscopic intubation* // *Surgical endoscopy*. – 2001. – 16(2). – P.296-

301. – doi: 10.007/s00464-001-9073-y.
391. Pavone, P. MR cholangiography: techniques and clinical applications / P. Pavone, A. Laghi, V. Panebianco, C. Catalano, L. Lobina, R. Passariello // *European radiology*. – 1998; – 8(6): 901-910. – doi: 10.1007/s003300050486.
392. Pershina, A.G. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for differential assessment of liver abnormalities induced by *Opisthorchis felinus* in an animal model / A.G. Pershina, V.V. Ivanov, L.V. Efimova, O.B. Shevelev, S.V. Vtorushin, T.V. Perevozchikova, A.E. Sazonov, L.M. Ogorodova // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2017; – 11(7): e0005778. – doi: 10.1371/journal.pntd.0005778.
393. Petersen, B.T. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction. Part I: Presentations with «objective» biliary findings (types I and II) / Petersen B.T. // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2004; – 59(4): 525-534. – PMID: 15044889.
394. Petney, T.N. The zoonotic, fish-borne liver flukes *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini* / T.N. Petney, R.H. Andrews, W. Saijuntha, A. Wenz-Mücke, P. Sithithaworn // *International journal for parasitology*. – 2013; – 43(12-13): 1031-1046. – doi: 10.1016/j.ijpara.2013.07.007.
395. Pinlaor, S. Reduction of periductal fibrosis in liver fluke-infected hamsters after long-term curcumin treatment / S. Pinlaor, S. Prakobwong, Y. Hiraku, P. Pinlaor, U. Laothong, P. Yongvanit // *European journal of pharmacology*. – 2010; – 638(1-3): 134-41. – doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.018.
396. Plieskatt, J.L. Infection with the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* modifies intestinal and biliary microbiome / J.L. Plieskatt, R. Deenonpoe, J.P. Mulvenna, L. Krause, B. Sripa, J.M. Bethony, P.J. Brindley // *FASEB J.: Federation of American Societies for Experimental Biology journal*. – 2013; – 27(11): 4572-4584. – doi: 10.1096/fj.13-232751.
397. Pozio, E. *Opisthorchis felinus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union / E. Pozio, O. Armignacco, F. Ferri, M.A. Gomez Morales // *Acta Trop.* – 2013. – 126(1):54-62. – doi: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.

398. Prabhakar, P.D. Magnetic resonance cholangiopancreatography of benign disorders of the biliary system / P.D. Prabhakar, A.M. Prabhakar, H.B. Prabhakar, D. Sahani // *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. – 2010. – 18(3): 497-514, – doi: 10.1016/j.mric.2010.08.007.
399. Prajapati, D.N. Sphincter of Oddi dysfunction and other functional biliary disorders: evaluation and treatment / D.N. Prajapati, W.J. Hogan // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2003. – 32(2):601-618. – PMID: 12858608.
400. Prueksapanich, P. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer / P. Prueksapanich, P. Piyachaturawat, P. Aumpansub, W. Ridditid, R. Chaiteerakij, R. Rerknimitr // *Gut and liver*. – 2018. – 12(3): 236-245. – doi: 10.5009/gnl17102. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28783896>.
401. Pungpak, S. Ultrasonographic study of the biliary system in opisthorchiasis patients after treatment with praziquantel / S. Pungpak, S. Sornmani, P. Suntharasamai, P. Vivatanasesth // *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. Bangkok, Thailand: Central Coordinating Board for Tropical Medicine and public Health Project of SEAMEC. – 1989. – 20(1): 157-162. – PMID: 2672363.
402. Pupka, A. Application of biliary stents in endoscopic stenting of biliary ducts / A. Pupka, J. Rać, W. Janus, J. Cianciara, A. Starski, P.P. Szyber, P. Szyber // *Polimery w medycynie*. – 2006. – 36(3): 3-10. – PMID: 17190288.
403. Rana, S.S. Parasitic infestations of the biliary tract / S.S. Rana, D.K. Bhasin, M. Nanda, K. Singh // *Current gastroenterology reports*. – 2007. – 9(2): 156-164. – PMID: 17418062.
404. Ratanarapee, S. Tuberculosis of the common bile duct / S. Ratanarapee, A. Pausawasdi // *HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*. – 1991. – 3(3): 205-208. – PMID: 2043518.
405. Riganti, M. Human pathology of *Opisthorchis viverrini* infection: a comparison of adults and children / M. Riganti, S. Pungpak, B. Punpoowong, D. Bunnag, T. Harinasuta // *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. – 1989. – 20(1): 95-100.

406. Romeys, B. *Mikroskopische Technik* / B. Romeys. – Springer Spektrum Berlin, 2015. – 603 p.
407. Rotkiewicz, T. New cases of opisthorchosis and their anatomopathological picture in cats in the Warmia district / T. Rotkiewicz // *Wiadomosci Parazytologiczne*. Warsz. – 1979. – V. 25. – N. – 3. – P. 291-294.
408. Roversi, R. Percutaneous transhepatic cholangiography and percutaneous transhepatic drainage in diagnosis and palliative treatment of obstructive jaundice / R. Roversi, R. Bazzocchi, E. Roda, C. Rossi, F. Pagano, A. Cordinaldesi // *La Radiologia medica*. – 1981. – 67(1-2): 31-42.
409. Runyon, R.P. *Nonparametric statistics: a contemporary approach* / R.P. Runyon – Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 1977. – 218 с, ил.
410. Sadun, E.H. Studies on *Opisthorchis viverrini* in Thailand / E.H. Sadun // *American journal of hygiene*. – 1955. 62(2): 81-115. – PMID: 13258561.
411. Saltykova, I.V. Biliary Microbiota, Gallstone Disease and Infection with *Opisthorchis felinus* / I.V. Saltykova, V.A. Petrov, M.D. Logacheva, P.G. Ivanova, N.V. Merzlikin, A.E. Sazonov, L.M. Ogorodova, P.J. Brindley // *PLoS neglected tropical diseases*. – 2016. – 10(7):e0004809. – doi: doi.org/10.1371/journal.pntd.0004809. – <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004809>
412. Saltykova, I.V. *Opisthorchis felinus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma / I.V. Saltykova, L.M. Ogorodova, E.Yu. Bragina, V.P. Puzyrev, M.B. Freidin // *Acta tropica*. – 2014. – 139(3). – P. 53-56. – doi: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004.
413. Sato, D. Efficacy of endoscopic nasobiliary drainage for the prevention of pancreatitis after papillary balloon dilatation: a pilot study / D. Sato, T. Shibahara, K. Miyazaki, H. Matsui, A. Yanaka, A. Nakahara, N. Tanaka // *Pancreas*. – 2005. – 31(1): 93-7. – PMID: 15968255.
414. Sato, H. Endoscopic papillary balloon dilatation may preserve sphincter of Oddi function after common bile duct stone management: evaluation from the viewpoint of endoscopic manometry / H. Sato, T. Kodama, J. Takaaki, Y. Tatsumi, T.

- Maeda, S. Fujita, Y. Fukui, H. Ogasawara, S. Mitsufuji // *Gut*. – 1997. – 41(4): 541-544.
415. Scholz, F.J. Intravenous cholangiography: recurring concepts / F.J. Scholz, C.R. Larsen, R.E. Wise // *Seminars in roentgenology*. – 1976. – 11(3):197-202.
416. Schuster, R. Untersuchung von Karpfenfischen (Cyprinidae) auf Metazerkarien der Familie Opisthorchiidae / R. Schuster, C. Wanjek, S. Hering-hagenbeck // *Mitt Österr Ges Tropenmed Parasit.* – 1998. – 20. – P.123-130.
417. Shah, T. Management of Sphincter of Oddi Dysfunction: Teaching an Old SOD New Tricks? / T. Shah, A. Zfass, M.L. Schubert // *Digestive diseases and sciences*. – 2016. – 61(9): 2459-2461. – doi: 10.1007/s10620-016-4252-9.
418. Shapiro, S.S. An analysis of variance test for normality (complete samples) / S.S. Shapiro, M.B. Wilk // *Biometrika*. – 1965. – V. 52. – N. 3/4. – P.591-611. – doi: 10.2307/2333709.
419. Sharma, B.C. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis / B.C. Sharma, R. Kumar, N. Agarwal, S.K. Sarin // *Endoscopy*. – 2005. – 37(5): 439-443.
420. Solodovnik, D.A. The geographical vector in distribution of genetic diversity for *Clonorchis sinensis* / D.A. Solodovnik, Y.V. Tatonova, P.V. Burkovskaya // *Parasitology research*. – 2018. – 117(1): 335-338. – doi: 10.1007/s00436-017-5687-4.
421. Sripa, B. Co-infections with liver fluke and *Helicobacter* species: A paradigm change in pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma? / B. Sripa, R. Deenonpoe, P.J. Brindley // *Parasitology international*. – 2017. – V. 66. – N. 4. – P. 383-389. – doi: 10.1016/j.parint.2016.11.016.
422. Sripa, B. Histological analysis of gallbladder diseases in relation to opisthorchiasis in endemic areas of Thailand / B. Sripa, M.R. Haswell-Elkins, P. Sinawat // *Acta tropica*. – 2003. – 88(3). – P. 239-246. – PMID: 14611879.
423. Sripa, B. Opisthorchiasis-associated biliary stones: light and scanning electron microscopic study / B. Sripa, P. Kanla, P. Sinawat, M.R. Haswell-Elkins // *World journal of gastroenterology*. – 2004. – 10(22): 3318-3321. – PMID: 15484308.

424. Sripa, B. Pathobiology of opisthorchiasis: an update / B. Sripa // *Acta tropica*. – 2003. – 88(3): 209-20. – PMID: 14611875.
425. Sripa, B. Gall bladder and extrahepatic bile duct changes in *Opisthorchis viverrini*-infected hamsters / B. Sripa, S. Kaewkes // *Acta tropica*. – 2002. – 83(1). – P. 29-36. – PMID: 12062790.
426. Sriraj, P. Does a combination of opisthorchiasis and ethyl alcohol consumption enhance early cholangiofibrosis, the risk of cholangiocarcinoma? / P. Sriraj, R. Aukkanimart, T. Boonmars, A. Juasook, P. Sudsarn, N. Wonkchalee, C. Pairojkul, S. Warasawapati, P. Laummaunwai, S. Boonjaraspinyo // *Parasitology research*. – 2013. – 112(8):2971-2981. – doi: 10.1007/s00436-013-3469-1.
427. Stephens, D.H. Computed tomography of the liver / D.H. Stephens, P.F. Sheedy, R.R. Hattery, R.L. MacCarty // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1977. – 128(4): 579-590. – doi: 10.2214/ajr.128.4.579.
428. Sugawa, C. Endoscopic sphincterotomy for stenosis of the sphincter of Oddi / C. Sugawa, D.H. Park, C.E. Lucas // *Surgical endoscopy*. – 2001. – V. 15. – P.1004-1007.
429. Suttiaprapa, S. Molecular expression and enzymatic characterization of thioredoxin from the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrini* / S. Suttiaprapa, P. Matchimakul, A. Loukas, T. Laha, S. Wongkham, S. Kaewkes, P.J. Brindley, B. Sripa // *Parasitology International*. – 2012. – V. 61. – N. 1. – P.101-106. – doi: 10.1016/j.parint.2011.06.018.
430. Taavitsainen, M. Technetium-99m-diethyl-IDA cholescintigraphy in the differential diagnosis of jaundice / M. Taavitsainen, O. Korhola, E. Riihimäki, K. Tallroth // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 1979. – 14(5): 567-575.
431. Takao, I. Transnasal endoscopic biliary drainage as a rescue management for the treatment of acute cholangitis / I. Takao, S. Atushi, I. Fumihide, T. Takayoshi, K. Toshio, I. Kentaro, T. Shujiro, I. Nobuhito, M. Fuminori // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – 2(2). – P.50-53. – doi: 10.4253/wjge.v2.i2.50.
432. Tanaka, M. Function and dysfunction of the sphincter of Oddi / M. Tanaka //

- Digestive surgery. – 2010. – 27(2): 94-99. – doi: 10.1159/000286464.
433. Taubert G. Experimental investigations on the behavior of the pancreas in ileus of the small intestine / G. Taubert // *Zentralblatt für Chirurgie*. – 1965. – 90(26): 1577-1582.
 434. Teefey, S.A. Sclerosing cholangitis: CT findings / S.A. Teefey, R.L. Baron, C.A. Rohrmann, W.P. Shuman, P.C. Freeny // *Radiology*. – 1988. – 169(3): 635-639. – doi: 10.1148/radiology.169.3.3055028.
 435. Teimoori, S. Chicken IgY-based coproantigen capture ELISA for diagnosis of human opisthorchiasis / S. Teimoori, Y. Arimatsu, T. Laha, S. Kaewkes, P. Sereerak, M. Sripa, S. Tangkawattana, P.J. Brindley, B. Sripa // *Parasitology international*. – 2017. – V. 66. – N. 4. – P. 443-447. – doi: 10.1016/j.parint.2015.10.011.
 436. Tong, H.V. Parasite Infection, Carcinogenesis and Human Malignancy / H.V. Tong, P.J. Brindley, C.G. Meyer, T.P. Velavan // *Ebiomedicine*. – 2017. – V. 15. – P. 12-23. – doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.034.
 437. Traverso, A. A large outbreak of *Opisthorchis felinus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome / A. Traverso, E. Repetto, S. Magnani, T. Meloni, M. Natrella, P. Marchisio, C. Giacomazzi, P. Bernardi, S. Gatti, M.A. Gomez Morales, E. Pozio // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2012. – 31(6):1089–1093. – doi: 10.1007/s10096-011-1411-y.
 438. Tripathi, R.P. Magnetic resonance cholangiopancreatography: evaluation in 150 patients / R.P. Tripathi, A. Batra, S. Kaushik // *Indian journal of gastroenterology*. – 2002. – 21(3): 105-109. – PMID: 12118921.
 439. Varela, G. Investigation de portadores de bacterias patogenas intestinales en vasicular biliares humanas / Varela G., Siliceo J. // *Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop.* – 1956. – 16(4): 25-28.
 440. Vilmann, P. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy of lesions in the upper gastrointestinal tract / P. Vilmann, S. Hancke, F.W. Henriksen, G.K. Jacobsen // *Gastrointestinal endoscopy*. – 1995. – V. 41. – N. 3. – P.

230-235. – PMID: 7789681.

441. Vogel, H. Der Entwicklungszyklus von *Opisthorchis felinus* / H. Vogel // Far East Assoc Trop Med. – 1934. – 1: 619-624.
442. Wang, Yi-C. Assessing the role of landscape connectivity on *Opisthorchis viverrini* transmission dynamics / Yi-C. Wang, R. Yuen, Ch-Ch. Feng, P. Sithithaworn, I-H. Kim // Parasitology International. – 2017. – V. 66. – N. 4. – P. 402-412. – doi: 10.1016/j.parint.2016.06.002.
443. Watanapa, P. Cholangiocarcinoma in patients with Opisthorchiasis / P. Watanapa // British Journal of Surgery. – 1996. – V. 83. – N.8. – P.1062-1064.
444. Watwiengkam, N. Improved performance and quantitative detection of coproantigens by a monoclonal antibody based ELISA to diagnose human opisthorchiasis / N. Watwiengkam, J. Sithithaworn, K. Duenngai, B. Sripa, T. Laha, M.V. Johansen, P. Sithithaworn // Acta tropica. – 2013. – N. 128(3). – P. 659-665. – doi: 10.1016/j.actatropica.2013.09.012.
445. Wilcox, C.M. Biliary sphincterotomy is not required for bile duct stent placement / C.M. Wilcox, H. Kim, J. Ramesh, J. Trevino, S. Varadarajulu // Digestive endoscopy. – 2014. – 26(1): 87-92. – doi: 10.1111/den.12058.
446. Wilde, H. Biliary calculus associated with opisthorchiasis / H. Wilde // Amer. J. trop. Med. Hyg. – 1973. – V. 22. – N. 6. – P.: 819-820. – PMID: 4583164.
447. Wonkchalee, O. Comparative studies on animal models for *Opisthorchis viverrini* infection: host interaction through susceptibility and pathology / O. Wonkchalee, T. Boonmars, S. Kaewkes, Y. Chamgramol, C. Aromdee, Z.L. Wu, A. Juasook, P. Sudsarn, S. Boonjaraspinyo, C. Pairojkul // Parasitology research. – 2012. – V. 110. – N. 3. – P.:1213-1223. – doi: 10.1007/s00436-011-2616-9.
448. Yamaguchi, K. Endoscopic biopsy has limited accuracy in diagnosis of ampullary tumors / K. Yamaguchi, M. Enjoji, K. Kitamura // Gastrointestinal endoscopy. – 1990. – V. 36. – N. 6. – P. 588-592.
449. Yasuda, K. The Handbook of Endoscopic Ultrasonography in Digestive Tract / Yasuda K. // Ist Ed. – 2000. – 152 p.

450. Yongvanit, P. Risk biomarkers for assessment and chemoprevention of liver fluke-associated cholangiocarcinoma / Yongvanit P., Pinlaor S., Loilome W. // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. – 2014. – 21(5):309-315. – doi: 10.1002/jhbp.63.
451. Yoon, W.J. Endoscopic evaluation of bile duct strictures / W.J. Yoon, W.R. Brugge // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 2013. – 23(2): 277-293. – doi: 10.1016/j.giec.2012.12.002.
452. Yuasa, N. Percutaneous transhepatic balloon dilation for papillary stenosis / N. Yuasa, T. Hattori, Y. Kobayashi, K. Miyata, S. Fukata, A. Kusakabe // *Hepato-gastroenterology*. – 1995. – 42(6): 1011-1016. – PMID: 8847012.
453. Yurlova, N.I. Opisthorchiasis in Western Siberia: Epidemiology and distribution in human, fish, snail, and animal populations / N.I. Yurlova, E.N. Yadrenkina, N.M. Rastyazhenko, E.A. Serbina, V.V. Glupov // *Parasitology International*. – 2017. – V. 66. – N. 4. – P. 355-364. – doi: 10.1016/j.parint.2016.11.017.
454. Zhigileva, O.N. Population structure of *Opisthorchis felinus* (Trematoda) and its second intermediate hosts - cyprinid fishes in the Ob-Irtysh focus of opisthorchiasis, based on allozyme data / O.N. Zhigileva, V.V. Ozhirelev, T.F. Stepanova, T. Moiseenko // *Helminthologia*. – 2014-11-04. – V. 51. – N. 4. – P.: 309-317. – doi: <https://doi.org/10.2478/s11687-014-0246-3>.
455. Zhi-Hua, L. Endoscopic sphincterotomy in the treatment of cholangiopancreatic diseases / L. Zhi-Hua, C. Min, L. Ji-Kui, D. Jun // *World journal of gastroenterology*. – 2005. – V. 11. – N. 17. – P.2678-2680.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1

№ п/п	№ пр. вкр.	Дата	Пол	Возраст	Основной диагноз	Осложнения	Сопутствующий диагноз	Причина смерти	Длит. носителя	Внутр. О	Кол-во паразитов	Стадия паразита	Вес печени	1 измер. (мкм)	2 измер. (мкм)	3 измер. (мкм)	4 измер. (мкм)	Площадь эпители. слоя (мкм2)	1 измер. (мкм)	2 измер. (мкм)	3 измер. (мкм)	4 измер. (мкм)	Площадь мыш. слоя (мкм2)	1 измер. (мкм)	2 измер. (мкм)	3 измер. (мкм)	4 измер. (мкм)	Площадь соединит. слоя (мкм2)	Полная площадь
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	166	20.04.94	м	53	Цирроз печени		Алкоголизм	ПОН	13	2,2	1370	II	1260	895,7	940,5	955,6	850,9	3939246,6	258,5	265,7	276,6	251,2	1339007,5	603,3	590,7	703,8	615,8	2667567,3	1300223,2
2	199	12.05.94	м	72	Атеросклероз аорты	Разрыв аневризмы аорты	Пиелонефрит	Гемор. шок	11	2,3	2760	II	2120	903,2	901,1	989,4	899,1	4023718,5	256,5	261,8	302,2	267,1	1357439,6	598,6	605,2	720,2	-	2735107,9	1333387,3
3	387	23.09.94	ж	58	Пневмония	Отек лёгких		Дыхательная недостаточность	10	2,7	810	II	2100	918,3	1021,4	987,9	954,4	4303572,5	264,1	312,8	299,6	286,3	1436897,4	609,3	686,0	696,9	707,9	2910367,8	1433524,8
4	445	04.11.94	м	47	С-г лёгкого	Пневмония	Алкоголизм	ПОН	13	2,1	1140	II	2090	791,0	795,6	856,3	-	3373773,5	207,8	209,5	237,9	-	1189653,3	527,0	541,7	578,4	556,4	2332887,4	1092459,7
5	505	26.12.94	м	57	ИБС	Кардиосклероз	Бронхит	Сердечная недостаточность	9	2,3	2950	II	2070	1012,9	958,3	974,3	1051,5	4446465,3	308,6	292,6	305,6	311,6	1488190,2	708,2	651,4	715,3	701,1	3039386,5	1479722,5
6	277	26.06.95	м	68	Менингоэнцефалит		ЖКБ	Отек головного мозга	10	2,6	8120	II	1200	919,2	1025,4	908,2	913,7	4099607,2	275,2	299,1	269,9	272,6	1388498,3	624,3	705,4	619,7	-	2790910,1	1355824,4
7	304	16.07.95	м	55	Пневмония	1)Плеврит; 2)Сепсис	Хронический холецистит	ПОН	15	2,2	2940	II	2250	857,2	799,0	828,1	791,4	3406800,5	231,4	219,6	225,5	205,6	1196039,4	564,3	584,2	574,3	494,4	2356162,6	1105832,3
8	360	23.08.95	ж	65	Алкоголизм			ПОН	7	2,9	3480	II	1220	1078,6	1087,9	1097,2	968,6	4765850,2	354,8	348,8	342,8	299,6	1597152,6	721,6	748,6	775,6	681,1	3271895,4	1585208,1
9	414	05.10.95	м	37	ГБ	ОНМК	Пневмония	Отек головного мозга	10	2,6	6500	II	2060	988,9	866,3	998,8	-	4198202,0	303,9	234,0	306,6	-	1405870,3	695,8	592,6	672,9	684,3	2831680,9	1396270,8
10	481	11.11.95	м	87	Пневмония	Сепсис	Язвенная болезнь ДПК	ПОН	10	2,7	5730	II	2040	948,3	1052,0	944,3	940,3	4314848,0	284,5	329,7	280,5	276,5	1441118,3	635,9	725,5	661,5	687,1	2928177,6	1437157,1
11	510	30.11.95	м	57	ГБ	ОНМК	Хронический холецистит	Отек головного мозга	9	2,3	4730	II	1250	921,5	1045,8	1041,1	1050,4	4569647,9	281,9	323,4	318,7	328,0	1517115,7	635,6	732,5	720,4	744,7	3115971,4	1526841,4
12	511	01.12.95	ж	37	тбс лёгких	Лёгочное кровотечение	Язвенная болезнь желудка	Лёгочное кровотечение	2	3,3	720	I	1180	1208,0	1203,9	1357,5	1212,1	6825396,2	267,7	265,5	308,1	-	1815281,1	221,7	226,5	233,7	216,9	1407018,5	3017359,5
13	33	17.01.96	ж	35	тбс лёгких	Пневмония	Цирроз печени	ПОН	25	2,0	8300	III	2020	200,8	215,8	223,2	185,8	614868,7	171,8	176,3	188,3	167,2	597272,1	1084,1	1068,0	1213,2	1100,3	4889088,1	2472817

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
14	319	01.08.96	м	49	Язвенная болезнь желудка	ЖКК	Ревматизм	Гемор. шок	11	2,2	1920	II	1280	929,7	982,6	932,6	926,7	4156290,0	276,5	292,1	282,3	270,7	1391295,6	633,1	701,8	629,2	-	2805203,3	1382616,1
15	501	28.11.96	м	54	Цирроз печени			Алкогольная интоксикация	7	2,8	5950	II	2000	1087,5	1093,9	1005,2	-	4804086,2	355,7	358,4	302,9	0,0	1605593,3	727,8	769,0	696,9	748,4	3311210,8	1600425,2
16	3	04.01.97	м	46	ГБ	ОНМК		Отёк головного мозга	3	3,7	580	I	2280	1247,0	1259,2	1387,2	-	6873784,9	332,5	335,7	365,3	338,9	1919893,1	242,3	245,4	269,9	248,4	1523832,7	2981048,4
17	12	10.01.97	м	58	ИБС	Инфаркт миокарда	Язвенная болезнь желудка	Сердечная недостаточность	15	2,0	4920	II	1310	848,4	887,3	821,4	875,3	3673318,1	234,1	253,6	226,7	241,6	1255234,2	572,7	648,4	582,1	563,2	2481955,8	1209085,0
18	49	31.01.97	м	24	Ревматизм	Миокардит	Пневмония	Сердечная недостаточность	23	2,0	9710	III	1980	177,4	179,2	212,8	-	582812,3	158,2	163,7	188,5	169,2	578373,2	1115,1	1074,5	1176,0	1034,0	4858623,1	2469923
19	58	08.02.97	ж	40	Описторхоз	1)Холангит; 2)Сепсис	Бронхит	ПОН	7	2,7	5220	II	1330	984,1	982,3	1085,7	985,9	4476178,1	300,9	294,9	331,3	306,9	1506924,9	671,8	667,1	754,2	-	3056710,9	1485103,2
20	232	23.06.97	м	64	Миокардит идиопатический	Лёгочное сердце		Сердечно-лёгочная недостаточность	15	2,0	3500	II	2240	822,3	826,0	870,6	829,6	3597029,6	223,2	226,5	241,7	229,8	1224084,1	571,5	575,2	604,1	578,8	2421767,8	1186490,4
21	247	01.07.97	ж	78	ГБ	ОНМК	Язвенная болезнь ДПК	Отёк головного мозга	9	2,6	2120	II	1460	927,7	969,2	972,5	-	4207154,1	263,5	291,1	292,3	-	1413273,7	632,9	668,0	673,0	678,0	2864439,2	1397291,0
22	271	19.07.97	м	39	Пневмония	Лёгочное сердце	Хронический холецистит	Сердечно-лёгочная недостаточность	6	3,3	920	I	2300	1352,4	1483,1	1488,6	1494,1	8479579,1	348,5	406,2	410,2	-	2349174,2	341,2	384,3	387,2	-	2353254,7	3538213,6
23	375	02.10.97	м	67	Алкоголизм	Миокардит	Водянка жёлчного пузыря	ПОН	8	2,5	4550	II	1370	976,3	997,2	1046,8	1018,1	4509729,9	300,7	306,3	321,0	312,0	1507406,6	678,3	692,3	727,4	706,4	3074221,3	1501640,1
24	399	19.10.97	м	58	Пневмония	1)Абсцесс лёгкого; 2)Сепсис		ПОН	13	2,2	2750	II	2230	907,3	848,3	910,9	903,6	3872443,7	264,9	234,2	268,9	260,8	1308139,1	634,8	562,4	643,8	625,8	2617211,5	1282246,5
25	434	15.11.97	м	72	Аденома простаты	Флебит вен таза		ТЭЛА	14	2,1	3950	II	1230	841,8	889,2	879,5	860,7	3724926,1	236,2	244,0	251,0	243,6	1269580,2	587,0	622,3	585,0	-	2520809,5	1227748,3
26	450	01.12.97	ж	63	ОНМК		Кардиосклероз	Отёк головного мозга	12	2,5	910	II	1400	933,3	938,6	936,0	897,3	4046983,9	274,8	282,9	278,9	257,0	1363777,1	648,5	659,4	654,0	610,5	2747105,4	1341819,7
27	459	08.12.97	м	58	Бронхиальная астма	Астматический статус	tdc лёгких	Отёк головного мозга	6	3,0	6430	II	2240	1137,9	1150,3	983,3	-	5106620,9	369,6	372,6	312,6	-	1659976,6	760,4	783,6	806,9	725,5	3424931,2	1723489,8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
28	469	15.12.97	м	64	Атеросклероз аорты	Разрыв аневризмы аорты	Пиелонефрит	Гемор. шок	16	1,9	1230	II	1420	785,9	772,9	851,9	818,9	3341608,6	215,2	197,2	229,3	222,3	1179998,8	578,7	479,4	556,6	567,7	2324294,0	1081426,3
29	222	22.06.98	м	30	Алкоголизм	Гепатит хронич.		ПОН	13	2,4	5840	II	1960	854,3	954,3	848,3	842,3	3746450,6	241,4	265,7	239,0	236,7	1280176,2	575,7	649,4	579,7	-	2533550,1	1233192,5
30	277	12.08.98	м	56	ГБ	ОНМК		Отёк головного мозга	12	2,1	1540	II	2150	857,9	897,2	924,6	869,9	3848722,4	242,5	258,5	265,2	251,8	1300021,5	572,8	630,3	653,3	607,3	2592006,3	1274391,1
31	362	16.10.98	м	63	Ревматизм	Комбинир. порок сердца	Хронический холецистит	Сердечная недостаточность	4	3,1	470	I	1450	1334,9	1339,5	1405,2	-	7125484,5	338,4	344,6	359,8	350,8	2049452,0	270,6	306,4	323,0	-	1831987,2	2995399,5
32	384	28.10.98	м	64	Описторхоз	Холангит гнойный	ИБС	Сердечная недостаточность	8	2,9	7720	II	1940	1001,8	1125,6	991,5	-	4693858,2	320,5	346,0	319,1	-	1562167,9	712,1	754,5	706,8	717,4	3198663,5	1566376,3
33	389	30.10.98	м	52	Цирроз печени	Портальная гипертензия		Печёночная недостаточность	14	2,2	4100	II	2180	889,8	885,9	845,3	887,9	3780998,8	263,0	254,0	214,5	258,5	1284233,2	638,0	643,9	533,4	-	2546111,0	1248407,1
34	412	13.11.98	м	56	ИБС	Инфаркт миокарда	Киста головного мозга	Сердечная недостаточность	8	2,7	8420	II	1480	965,7	1004,5	932,5	998,9	4332754,6	288,1	311,2	279,1	297,2	1446962,9	665,4	718,2	644,3	686,5	2946766,5	1443269,9
35	449	10.12.98	ж	55	ГБ	ОНМК	Язвенная болезнь желудка	Отёк головного мозга	13	2,4	1910	II	1920	909,4	919,6	997,6	899,1	4050247,7	270,5	267,1	293,0	273,8	1371368,5	632,8	626,6	682,1	638,9	2766123,3	1339820,3
36	91	09.03.99	ж	62	ИБС	Инфаркт миокарда	Мезентериальный тромбоз	ПОН	16	2,1	1500	II	2240	810,6	813,2	850,3	-	3458909,4	209,2	211,0	246,7	-	1204526,5	568,3	552,3	592,3	536,3	2359428,2	1127305,0
37	185	02.06.99	м	63	тbc лёгких	тbc интоксикация		ПОН	5	2,7	1410	I	1510	1409,2	1347,3	1365,3	1453,0	8119414,4	383,5	351,9	385,5	381,5	2258680,5	357,5	307,2	363,8	351,2	2198270,2	3401269,4
38	273	26.06.99	м	45	Ревматизм	1)Эндокардит; 2)Сепсис		Отёк головного мозга	6	3,0	6150	II	1900	1051,0	1094,5	1062,9	1031,2	4803156,0	330,5	341,7	340,1	338,5	1600890,9	707,0	747,1	749,4	-	3295471,7	1602041,3
39	438	01.12.99	ж	68	Описторхозный холецистит	1)Холангит ; 2)Абсцесс печени	Мезентериальный тромбоз	ПОН	18	2,1	13230	III	1290	247,0	287,5	291,7	295,8	1146796,3	202,9	273,3	275,9	-	788411,0	1114,4	1256,7	1277,1	1297,4	5723264,0	2751523
40	482	30.12.99	ж	43	Описторхозный холецистит	1)Стриктура холедоха; 2)Холангит; 3)Мех. желтуха		Печёночная недостаточность	15	2,2	3150	II	1540	804,1	812,4	898,4	-	3619849,6	223,7	224,8	247,5	-	1226176,0	578,7	573,9	612,3	569,1	2439847,1	1196876,3
41	21	15.01.00	м	63	Панкреатит острый	Перитонит		ПОН	23	1,9	11270	III	1880	227,9	229,2	257,8	-	690156,8	197,3	199,4	213,5	201,4	638560,0	1123,2	1135,6	1351,4	-	5089489,3	2554981

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
42	63	09.02.00	м	55	ИБС	Инфаркт миокарда	ЖКБ	Сердечная недостаточность	20	1,7	2940	II	2230	812,5	765,0	814,4	810,5	3254153,6	219,3	186,9	221,8	216,8	1170876,4	567,1	468,6	561,8	-	2286828,5	1042521,8
43	88	21.02.00	м	48	Цирроз печени		Язвенная болезнь желудка	ПОН	11	2,6	9320	II	1570	893,2	963,4	887,8	-	3953774,1	254,7	288,1	252,8	-	1343009,6	605,2	660,1	636,6	620,9	2692080,2	1305625,9
44	163	11.03.00	ж	73	ГБ	ОНМК		Отек головного мозга	10	2,6	3300	II	1860	993,9	961,1	977,5	934,7	4269603,0	298,4	286,7	292,5	276,8	1433159,5	623,0	692,0	695,9	-	2905639,4	1418567,7
45	185	26.03.00	ж	58	С-г желудка	ЖКК	ГБ	Гемор. шок	14	2,4	1480	II	2290	842,1	845,2	848,2	776,6	3510634,2	229,6	227,9	226,2	214,7	1209683,7	577,3	574,6	571,8	552,3	2375537,9	1150509,5
46	280	12.08.00	ж	53	Панкреатит острый	Перитонит	Холецистохолангит	ПОН	12	2,6	750	II	1600	911,5	873,3	914,0	-	3898324,2	278,0	220,1	280,4	-	1319521,8	615,3	585,0	655,8	635,5	2618618,3	1289413,4
47	285	15.08.00	м	56	Алкоголизм	Миокардит	Холецистохолангит	Отек головного мозга	11	2,6	5650	II	1840	863,9	962,2	907,6	951,2	4007297,4	253,4	287,8	264,6	275,8	1355634,6	624,0,3	707,1	600,3	600,3	2733804,4	1326175,7
48	391	09.12.00	м	54	С-г поджелудочной железы	1)Холангит; 2)Мех. желтуха; 3)Абсцесс печени		ПОН	45	1,7	14300	III	2220	114,9	99,8	116,9	112,8	298390,4	114,6	89,1	113,4	-	437379,6	1058,8	981,5	1027,9	1089,8	4016868,8	2107888
49	25	13.01.01	м	41	Пневмония	Отек лёгких		Дыхательная недостаточность	9	2,2	3850	II	2290	963,5	999,0	992,1	1005,8	4372621,1	272,4	310,9	307,0	314,9	1472931,0	608,4	729,1	722,6	-	2998980,3	1450512,4
50	59	04.02.01	м	62	С-г прямой кишки	mts в печень		ПОН	28	1,7	11320	III	1820	156,7	178,8	145,4	151,1	321272,3	121,3	164,0	129,4	125,3	545151,0	1020,8	1233,3	1011,1	-	4705092,6	2468911
51	464	24.02.01	м	39	ГБ	ОНМК	Панкреатит хронич.	Отек головного мозга	20	1,9	5310	II	1650	796,5	834,5	821,6	771,4	3292031,0	211,4	224,9	216,7	206,2	1178290,0	523,7	578,1	516,9	530,5	2298384,2	1057500,7
52	112	28.02.01	м	60	ГБ	ОНМК		Отек головного мозга	17	1,8	4250	II	1800	821,8	827,5	733,3	-	3204912,5	221,8	223,4	186,0	-	1163517,7	519,7	548,1	498,3	533,9	2265521,7	1021776,3
53	197	01.05.01	м	51	С-г желудка	ЖКК		Гемор. шок	12	2,6	9310	II	1670	891,0	935,6	907,6	874,3	3928216,5	250,7	293,9	256,1	245,3	1322052,4	584,0	710,9	576,8	-	2662757,7	1303263,1
54	235	20.05.01	м	49	Алкоголизм	Миокардит	Хронический холецистит	Сердечно-лёгочная недостаточность	14	2,2	2930	II	1780	821,4	849,1	865,2	793,6	3558454,3	224,0	228,1	234,3	219,9	1216343,6	565,3	560,1	607,3	570,6	2394167,2	1171061,9
55	295	24.06.01	м	64	С-г лёгкого	mts в л/у средостения		ПОН	7	2,8	5150	II	1690	1008,2	1015,8	1108,9	-	4697608,1	311,6	314,6	366,7	-	1570394,8	731,5	708,3	766,2	685,2	3229498,2	1564578,4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
56	351	26.07.01	м	44	ГБ	ОНМК	Панкреатит хронич.	Отек головного мозга	10	2,2	4600	II	1760	862,1	966,6	961,3	956,0	4093361,4	256,1	281,2	284,8	288,3	1380508,9	598,1	656,6	664,9	673,3	2773813,9	1356593,4
57	508	18.10.0	м	28	С-г головного мозга	Гидроцефалия		Отек головного мозга	15	2,8	9450	II	1710	858,3	875,5	902,7	892,7	3845302,3	243,6	248,9	262,4	254,3	1293152,8	606,7	600,1	652,4	593,6	2586121,6	1276112,0
58	522	28.10.0	ж	83	ИБС	Кардиосклероз		Сердечная недостаточность	8	2,7	5910	II	1740	1037,1	966,5	1039,7	1034,4	4570362,2	319,5	299,9	321,9	317,1	1525904,8	715,9	688,3	704,9	726,9	3123997,2	1522858,7
59	549	09.11	м	38	С-г печени	Кахексия		ПОН	35	1,6	16320	III	2030	126,3	135,6	131,0	112,0	308140,4	111,7	104,1	107,9	108,7	473314,9	1075,3	1099,9	1087,6	989,3	4342881,5	2283271
60	596	05.12.01	ж	41	Описторхозный холецистит	1)Цирроз печени; 2)ЖКК		Гемор. шок	7	2,8	3380	II	1720	1081,3	1116,9	1092,5	1086,9	5179775,5	342,4	365,5	355,6	349,0	1667269,8	768,5,4	819,2	754,1	754,1	3457946,7	1756365,3
61	607	11.12.01	ж	47	Описторхозный холецистит	Цирроз печени		ПОН	25	1,9	10370	III	1750	221,1	228,2	235,3	205,9	605058,4	197,9	196,4	194,9	169,6	604624,6	1193,1	1201,6	1045,1	-	4908551,4	2484748
62	643	29.12.01	ж	49	Описторхозный холецистит	Цирроз печени		ПОН	25	1,7	9300	III	1700	187,7	145,8	189,5	-	445031,8	156,3	134,2	151,0	153,7	574663,1	1078,3	1032,5	1139,3	1108,8	4730286,4	2437533
63	4	03.01.0	м	48	Алкоголизм	Миокардит	Водянка жёпчного пузыря	ПОН	6	3,0	7100	II	1770	1104,1	1090,7	1097,4	997,8	4991501,0	350,2	360,2	355,2	315,3	1626030,2	767,4	789,3	778,4	690,9	3357208,7	1682967,8
64	15	08.01.02	ж	55	Пневмония	ПОН		Отек головного мозга	7	2,8	5150	II	1680	1059,1	1065,8	1072,4	1000,3	4711208,7	354,4	347,4	340,5	291,7	1580320,0	772,0	780,5	622,9	-	3247944,7	1566555,5
65	21	10.01.02	м	42	ИБС	ТЭЛА		Сердечная недостаточность	12	2,2	4110	II	1790	882,6	872,7	991,6	937,1	3991553,4	266,8	259,3	276,9	271,8	1353504,6	629,8	612,0	653,5	641,6	2708269,9	1319185,8
66	46	23.01.02	м	55	Нефрит острый лекарственный	ПОН	Ревматизм	ПОН	3	3,4	370	I	1660	1318,5	1329,0	1198,3	1258,4	6771040,6	304,9	336,1	324,4	314,6	1683550,3	195,0	251,2	270,6	232,8	1415598,9	3017590,4
67	77	15.02.02	ж	53	Описторхозный холецистит	1)Цирроз печени; 2)ЖКК	Панкреатит хронич.	Гемор. шок	18	2,1	15370	III	1810	287,1	329,4	283,1	279,1	1207947,1	255,7	292,6	257,5	-	1006365,1	1262,9	1366,9	1292,6	1322,3	5199146,0	2364660
68	138	28.03.02	м	65	С-г желудка	Кахексия		ПОН	8	2,5	1750	II	1640	1054,1	1109,8	1050,5	1046,8	4861733,7	335,2	370,1	330,2	325,2	1611842,6	731,4	807,6	720,5	709,6	3328609,3	1625810,1
69	162	09.04.02	м	39	ИБС	Инфаркт миокарда	Язвенная болезнь желудка	Сердечная недостаточность	6	2,8	5330	II	1830	1005,3	1143,6	1134,6	-	5244427,2	339,1	370,7	369,0	-	1667372,1	744,7	797,6	791,0	804,3	3475220,1	1788562,3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
70	237	22.05.02	м	44	Пневмония	1)Плеврит ; 2)Сепсис		ПОН	14	2,4	10140	II	1610	846,3	916,0	842,9	849,6	3718799,3	233,9	264,4	230,1	237,7	1263541,2	586,1	633,3	605,0	567,3	2512603,4	1227691,4
71	254	05.06.02	ж	76	МКБ	Пилоне- фрит острый		ПОН	6	3,0	2750	II	1850	1115,7	1104,4	998,3	1110,1	5059328,7	369,0	345,6	326,9	357,3	1643799,0	789,7	794,4	707,8	-	3400372,0	1707997,3
72	268	14.06.02	ж	30	Пневмония	Сепсис		ПОН	4	3,3	480	I	1580	1391,5	1331,9	1361,7	1307,9	7051184,8	347,2	352,5	349,8	322,1	1920708,2	258,4	299,1	301,4	-	1617321,8	3053432,5
73	285	26.06.02	ж	63	Алкоголизм	Миокар- дит		ПОН	7	2,7	2380	II	1870	1043,9	1178,8	1091,2	996,5	5022823,3	339,4	371,4	326,6	352,2	1635326,4	732,3	844,4	746,3	718,2	3370111,2	1693914,1
74	312	10.07.02	ж	59	Гломерулоне- фрит	Уремия	ГБ	ПОН	8	2,8	4750	II	1550	935,9	1074,8	946,1	-	4364172,3	284,1	327,2	286,0	-	1464938,3	674,3	727,4	666,8	659,2	2981352,8	1450129,9
75	322	14.07.02	м	63	Панкреатит хронический индуративный	Панкреа- тит острый		ПОН	10	2,5	7410	II	1890	901,4	981,4	957,4	1005,4	4228180,2	250,5	293,7	288,3	299,1	1423510,0	617,0	680,5	705,9	655,1	2866038,3	1402527,1
76	393	27.08.02	м	67	Тромбофлебит глубоких вен и/конечностей	ТЭЛА	ЖКБ	Сердечная недоста- точность	30	1,7	11420	III	1520	86,8	104,0	99,5	108,5	1424248,0	68,8	104,1	97,8	110,5	344111,7	932,8	1056,8	1041,3	1072,3	5040342,9	2459588
77	537	20.11.02	м	44	С-г предста- тельной железы	Ккахекия		ПОН	5	2,9	1350	I	1910	1386,4	1405,6	1424,7	1312,4	7478595,9	386,3	390,0	317,2	-	2223949,4	354,5	351,0	347,6	296,5	2118023,6	3064807,4
78	539	21.11.02	м	54	Бронхиальная астма	Пневмо- ния	Аденома предста- тельной железы	Дыха- тельная недоста- точность	11	2,8	2070	II	1490	1036,0	1163,7	1029,3	1042,6	4921169,5	338,7	353,9	336,8	340,6	1616846,3	736,4	777,4	734,1	-	3330925,3	1652548,3
79	549	27.11.02	ж	62	ИБС	Инфаркт миокарда		Сердечная недоста- точность	15	2,4	1900	II	1930	844,8	867,3	825,8	856,1	3623953,7	231,1	247,3	218,9	239,2	1239716,8	614,7	594,4	523,5	604,6	2447199,8	1192151,5
80	554	28.11.02	м	66	Атеросклероз сосудов головного мозга	ОНМК	Га- строуо- денит	Отёк головного мозга	15	2,0	1200	II	1350	824,1	920,9	815,8	-	3659925,1	227,4	256,0	226,1	-	1248660,7	582,3	611,1	570,8	593,8	2476359,8	1205699,5
81	565	04.12.02	м	81	ИБС	Инфаркт миокарда		Сердечная недоста- точность	8	2,7	8180	II	1950	990,4	988,7	1126,8	992,1	4598497,7	304,9	299,4	349,3	310,5	1534990,7	673,2	666,2	796,3	-	3144799,7	1532416,3
82	571	07.12.02	ж	59	Пневмония	Сепсис	Миома матки	Отёк головного мозга	13	2,4	2980	II	1430	888,7	892,1	995,4	895,4	3971956,8	257,7	261,0	287,7	264,4	1350498,0	609,3	617,2	680,2	625,0	2701271,0	1310933,3
83	588	13.12.02	ж	71	Пневмония	ПОН		Отёк головного мозга	20	1,9	2130	III	1970	260,4	283,7	265,9	254,8	1054743,7	231,5	251,6	228,8	234,1	724599,6	1164,6	1371,7	1152,8	-	5327226,3	2567336

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
84	585	16.12.02	ж	49	Пневмония	Сепсис		Отёк головного мозга	15	2,4	3460	II	1320	819,6	903,8	910,3	-	3789878,5	224,2	260,8	262,9	-	1285631,0	572,0	635,1	617,1	599,0	2551118,6	1252147,5
85	597	19.12.02	м	44	Алкоголизм	Интоксикация	Панкреатит хронич.	Отёк головного мозга	10	2,2	4800	II	1990	932,9	953,1	1001,5	973,3	4257748,4	273,5	281,0	299,7	288,5	1427983,5	659,1	650,3	720,3	641,5	2886858,0	1415110,4
86	2	03.01.03	м	62	Описторхозный холецистит	1)Цирроз печени; 2)ЖКК	Язвенная болезнь желудка	Гемор. шок	33	1,6	9880	III	2260	147,9	148,8	129,1	-	318397,4	122,3	126,6	112,3	124,4	521323,8	1114,2	1090,3	1006,4	1102,3	4504685,2	2360556
87	51	01.02.03	ж	43	ИБС	Инфаркт миокарда		Отёк головного мозга	8	2,9	940	II	2010	1045,0	923,4	1048,0	1042,0	4514253,6	321,2	280,8	326,2	316,2	1516998,4	725,7	634,5	737,1	714,3	3100468,9	1499427,9
88	75	07.02.03	м	50	С-г печени	mts в головной мозг	Язвенная болезнь желудка	Отёк головного мозга	8	2,7	5380	II	2270	1001,2	1112,1	993,9	997,6	4636007,8	312,6	354,2	300,7	306,6	1537830,3	674,6	806,1	667,0	-	3157016,9	1549617,3
89	85	17.02.03	м	39	С-м Мэллори-Вейсса	ЖКК	Панкреатит хронич.	Гемор. шок	9	2,8	5570	II	1730	975,8	946,3	961,1	901,2	4163218,7	292,7	278,9	285,8	268,6	1395817,9	684,9	652,7	668,8	628,5	2830397,6	1384012,2
90	100	23.02.03	м	42	ИБС	Инфаркт миокарда		Сердечная недостаточность	4	2,8	3370	I	1630	1419,1	1263,8	1431,6	-	7187185,0	360,8	346,0	378,4	369,6	2157670,8	291,4	291,4	321,0	306,2	1975245,9	2957859,6
91	118	07.03.03	м	62	ИБС	Постинфарктный кардиосклероз	Гепатит хронич.	Сердечная недостаточность	15	2,1	3750	II	2050	901,1	894,5	887,8	836,6	3811318,7	261,3	257,8	254,3	229,7	1289230,0	636,6	628,0	619,5	559,6	2580335,3	1261163,8
92	194	26.05.03	м	40	ИБС	Дилатация полостей сердца		Сердечная недостаточность	9	2,2	3320	II	1390	1029,7	909,1	1022,4	1026,1	4397432,4	314,4	279,9	306,7	310,6	1484901,8	714,0	635,6	696,6	705,3	3021070,5	1456995,8
93	220	19.06.03	м	48	ИБС	Постинфарктный кардиосклероз		Сердечная недостаточность	9	2,7	6270	II	1190	966,0	1078,8	974,4	-	4453746,5	281,2	352,5	284,3	-	1502201,4	655,4	743,1	680,4	705,5	3051543,9	1476383,7
94	340	15.08.03	ж	63	Описторхозный холецистит	Цирроз печени		Гемор. шок	8	2,7	5890	II	2080	989,3	1049,3	1100,3	998,3	4636192,8	310,2	331,5	340,1	323,0	1552564,1	659,8	734,9	725,5	744,3	3172653,6	1542476,5
95	362	24.08.03	м	54	tbc лёгких	Пневмония		ПОН	9	2,3	4550	II	2200	968,9	1015,4	986,4	951,3	4332869,4	289,4	317,4	300,6	278,2	1455926,1	654,9	757,7	642,0	667,8	2952352,3	1438860,8
96	390	20.09.03	ж	65	Описторхозный холецистит	1)Цирроз печени; 2)ЖКК	Язвенная болезнь желудка	Гемор. шок	21	2,0	10480	III	1170	248,4	264,4	243,6	253,2	761374,1	249,6	176,6	248,5	-	666278,8	1203,5	1287,9	1169,8	1237,3	5138996,6	2555316
97	395	12.10.03	м	47	ИБС	Инфаркт миокарда		Сердечная недостаточность	14	2,0	2050	II	2310	869,9	876,7	753,0	-	3589441,5	243,9	246,4	196,1	-	1217979,1	613,8	620,2	502,4	-	2394683,1	1185742,7
98	423	14.12.03	м	64	Цирроз печени	Асцит		ПОН	6	2,9	7260	II	2260	1043,2	1088,4	1067,1	1019,3	4743181,4	325,7	364,5	330,6	320,9	1591494,2	715,4	768,1	694,4	736,5	3269892,2	1576955,6

КАРТОЧКА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ КРОЛИКОВ №№ 1-5 (КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА)							
ДАТА ОПЫТА: 19-20.04.01							
№№ животных		1	2	3	4	5	
Изучаемый параметр	Возраст	9,5	11,0	10,5	13,5	11,0	
	Вес	исходный	2,8	3,2	3,7	4,0	3,5
		конечный	-	-	-	-	-
Внешний вид жёлчи:							
Цвет (жёлтый, зелёный, грязно-зелёный)		зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	
Прозрачность (полная, неполная, мутная)		полная	полная	полная	полная	полная	
Макровключения (нет, мало (до10), много; описторхи; хлопья, комки, слепки протоков.)		нет	нет	нет	нет	нет	
Осадок (нет, мало, много; аморфный, плотный)		нет	нет	нет	нет	нет	
Бак. исследование жёлчи		-	-	-	-	-	
Микроскопия жёлчи	L	0-1	0-2	2-3	1-2	2-3	
	Эр.	-	-	0-1	-	-	
	Пл. эп.	0-1	1-2	1-2	2-3	1-2	
	Крист.	-	-	-	-	-	
	Слизь	-	-	-	-	-	
	Параз.	-	-	-	-	-	
Макрооценка соска:							
Форма (конусовидная, валикообразная, округлая, чечевицеобр.)		валикообразная	округлая	округлая	валикообразная	округлая	
Внешние размеры (мм)		2,0×3,0	2,0×3,0	3,0×4,0	2,5×3,0	3,0×3,0	
Внутренний диаметр (мм)		2,8	3,0	2,9	2,9	2,7	
Отёк (нет, небольшой, выраженный)		нет	нет	нет	нет	нет	
Гиперемия (нет, небольшая, выраженн.)		нет	нет	нет	нет	нет	
Гистология		0-а (3-N)	0-б (3-N)	0-в (4-N)	0-г (3-N)	0-д (2-N)	
эпителий (%)		51,1	57,4	62,3	58,7	52,4	
мышечная ткань (%)		14,8	21,9	17,8	15,5	23,5	
соединительная ткань (%)		34,1	20,7	19,9	25,8	24,1	
Манометрия:							
Давление в протоках	Исходное	кПа	0,08	0,10	0,05	0,10	
	Открытия	кПа	0,44	0,66	0,57	0,73	
	Остаточное	кПа	0,31	0,48	0,41	0,43	
Дебит при давлении в 250 мм вод.ст. (2,5 кПа)	физ р-ра	мл/мин	14,0	16,0	20,0	15,0	
		м³/с	0,0000023	0,0000027	0,0000033	0,0000025	
	взвеси	мл/мин	12,5	14,5	16,5	13,0	
		м³/с	0,0000021	0,0000024	0,0000028	0,0000022	
Исследование крови (венозной)							
ОАК (Hb; COЭ; L; лейкоформула)		110; 2; 7,8; Б12; Ю0; Э0; П7; С34; Л45; М 2;	102; 1,5; 6,5; Б10; Ю0; Э0; П6; С42; Л40; М 2;	118; 1,5; 8,9; Б18; Ю0; Э0; П6; С31; Л44; М 1;	126; 2; 10,5; Б18; Ю0; Э0; П8; С32; Л38; М 4;	86; 3; 5,4; Б6; Ю0; Э1; П6; С40; Л46; М 1;	
Билирубин (мкмоль/л)		2,60	2,90	4,80	3,20	1,20	
Щелочная фосфатаза (ммоль/л)		25,00	18,00	45,00	34,00	15,00	
Билирубин прямой (мкмоль/л)		0,00	0,80	2,00	1,20	0,00	
Клинические проявления							
Т °С (ректально)		39,5	38,2	38,5	39,5	38,9	
Поведение/аппетит (спок., беспок., вялое/налич., сниж., отсут.)		спокойное/имеется	спокойное/имеется	спокойное/имеется	спокойное/имеется	спокойное/имеется	
Окраска склер (белая, желтоватая, жёлтая)		белая	белая	белая	белая	белая	
Окраска мочи (соломенная, тёмно-жёлтая, коричневая)		бесцветная	соломенная	соломенная	бесцветная	соломенная	

КАРТОЧКА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ КРОЛИКОВ №№ 1-5 (ГРУППА № I)							
№№ животных			1	2	3	4	5
Исследуемый параметр			10,5	12,0	10,5	13,0	14,0
Возраст	исходный	3,3	3,6	2,8	3,7	3,8	
	конечный	3,5	3,5	3,2	3,5	3,6	
Внешний вид жёлчи:							
Цвет (жёлтый, зелёный, грязно-зелёный)			зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	
Прозрачность (полная, неполная, мутная)			полная	полная	полная	полная	
Макровключения (нет, мало (до 10), много; описторхи; хлопья, комки, слепки протоков)			opist.felineus	opist.felineus	нет	нет	нет
Осадок (нет, мало, много; аморфный, плотный)			нет	нет	нет	нет	
Бак. исследование жёлчи			-	E.coli	-	-	
Микроскопия жёлчи	L	0-1	2-3	1-2	2-3	3-4	
	Эр.	-	-	-	0-1	1-2	
	Пл. эп.	0-1	2-3	2-3	3-4	2-4	
	Крист.	-	-	-	-	-	
	Слизь	-	+	-	++	+	
	Параз.	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	
Макрооценка соска:							
Форма (конусовидная, валикообразная, округлая, чечевицеобр.)			валикообразная	округлая	округлая	валикообразная	валикообразная
Внешние размеры (мм)			2,0×3,0	3,0×3,0	3,0×3,0	3,0×4,0	2,0×3,0
Внутренний диаметр (мм)			2,9	2,7	3,0	2,7	2,9
Отек (нет, небольшой, выраженный)			небольшой	небольшой	небольшой	небольшой	небольшой
Гиперемия (нет, небольшая, выраженн.)			нет	небольшая	нет	небольшая	небольшая
Гистология			I-а (3-сл)	I-б (3-сл)	I-в (3-сл)	I-г (3-сл)	I-д (3-сл)
эпителий (%)			54,4	56,7	52,1	59,5	60,8
мышечная ткань (%)			17,9	25,8	18,8	24,9	19,6
соединительная ткань (%)			27,7	8,5	29,1	15,6	19,6
Манометрия:							
Давление в протоках	Исходное	кПа	0,10	0,18	0,16	0,18	0,08
	Открытия	кПа	0,84	1,23	1,29	1,25	0,92
	Остаточное	кПа	0,50	0,59	0,70	0,68	0,66
Дебит при давлении в 250 мм вод.ст. (2,5 кПа)	физ р-ра	мл/мин	16,5	14,0	17,0	14,5	18,0
		м³/с	0,00000028	0,00000023	0,00000028	0,00000024	0,00000030
	взвеси	мл/мин	13,0	12,5	15,5	12,0	16,5
		м³/с	0,00000022	0,00000021	0,00000026	0,00000020	0,00000028
Исследование крови (венозной)							
ОАК (Hb; COЭ; L; лейкоформула)			116; 3,0; 9,0; Б20; Ю0; Э1; П6; С38; Л34; М 1;	98; 3,0; 6,0; Б8; Ю0; Э0; П7; С40; Л43; М 2;	122; 2,5; 9,5; Б12; Ю0; Э0; П7; С45; Л35; М 1;	100; 4; 8,2; Б10; Ю0; Э1; П6; С46; Л34; М 3;	132; 4,0; 11,8; Б12; Ю1; Э1; П7; С40; Л36; М 3;
Билирубин (мкмоль/л)			3,80	4,60	5,10	3,50	4,80
Щелочная фосфатаза (ммоль/л)			32,00	37,00	58,00	53,00	68,00
Билирубин прямой (мкмоль/л)			0,00	0,00	1,20	1,00	1,80
Клинические проявления							
Т °С (ректально)			39,5	40,7	39,5	40,1	40,2
Поведение/аппетит (споко., беспок., вялое/налич., сниж., отсут.)			спокойное/снижен	спокойное/снижен	вялое/снижен	спокойное/снижен	вялое/снижен
Окраска склер (белая, желтоватая, жёлтая)			белая	белая	белая	белая	белая
Окраска мочи (соломенная, тёмно-жёлтая, коричневая)			соломенная	соломенная	соломенная	соломенная	соломенная

КАРТОЧКА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ КРОЛИКОВ №№ 6- 10 (ГРУППА № II)							
№№ животных			1	2	3	4	5
Исследуемый параметр			10,0	12,0	13,0	13,5	10,0
Возраст	исходный	2,9	3,5	3,9	3,8	3,3	
	конечный	2,9	3,3	3,7	3,6	3,2	
Внешний вид жёлчи:							
Цвет (жёлтый, зелёный, грязно-зелёный)			зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный
Прозрачность (полная, неполная, мутная)			полная	полная	полная	полная	полная
Макровключения (нет, мало (до10), много; описторхи; хлопья, комки, слепки протоков.)			мало	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	мало
Осадок (нет, мало, много; аморфный, плотный)			нет	нет	нет	нет	нет
Бак. исследование жёлчи			E.coli	-	-	-	-
Микроскопия жёлчи	L	4-5	2-3	1-2	4-5	2-3	
	Эр.	0-1	-	1-2	0-1	-	
	Пл. эп.	3-4	2-3	2-3	3-4	2-4	
	Крист.	-	-	-	-	-	
	Слизь	+	+	-	++	-	
Параз.			opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus
Макрооценка соска:							
Форма (конусовидная, валикообразная, округлая, чечевицеобр.)			округлая	округлая	валикообразная	округлая	валикообразная
Внешние размеры (мм)			3,5×3,5	3,0×3,0	3,5×3,0	4,0×4,0	3,0×4,0
Внутренний диаметр (мм)			2,7	3,0	2,8	2,6	2,9
Отек (нет, небольшой, выраженный)			небольшой	небольшой	небольшой	небольшой	небольшой
Гиперемия (нет, небольшая, выраженн.)			небольшая	нет	нет	небольшая	небольшая
Гистология			II-a (4-сл)	II-b (4-сл)	II-v (4-сл)	II-r (4-сл)	II-d (4-сл)
эпителий (%)			66,3	61,2	61,6	71,5	64,7
мышечная ткань (%)			25,6	21,6	22,7	18,8	23,8
соединительная ткань (%)			8,1	17,2	15,7	9,7	11,5
Манометрия:							
Давление в протоках	Исходное	кПа	0,22	0,20	0,18	0,23	0,15
	Открытия	кПа	1,72	1,57	1,47	1,41	1,52
	Остаточное	кПа	1,12	0,84	1,01	1,05	0,95
Дебит при давлении в 250 мм вод.ст. (2,5 кПа)	физ р-ра	мл/мин	16,0	13,5	15,5	14,0	15,5
		м³/с	0,00000027	0,00000023	0,00000026	0,00000023	0,00000026
	взвеси	мл/мин	14,0	11,0	13,5	12,0	12,0
		м³/с	0,00000023	0,00000018	0,00000023	0,00000020	0,00000020
Исследование крови (венозной)							
ОАК (Hb; COЭ; L; лейкоформула)			92; 2,5; 7,0; B10; Ю1; Э2; П8; C45; J32; M 2;	110; 3,5; 10,0; B18; Ю0 Э1; П8; C48; J23; M 2;	126; 3,0; 13,2; B8; Ю1; Э5; П7; C38; J37; M 4;	114; 2,5; 10,4; B15; Ю0 Э7; П6; C47; J23; M 2;	90; 3,5; 10,2; B8; Ю0; Э4; П7; C50; J27; M 4;
Билирубин (мкмоль/л)			5,50	5,10	4,30	5,50	4,10
Щелочная фосфатаза (ммоль/л)			56,00	72,00	25,00	58,00	52,00
Билирубин прямой (мкмоль/л)			2,20	2,40	1,80	2,20	1,80
Клинические проявления							
Т °С (ректально)			39,1	38,5	39,0	39,6	39,0
Поведение/аппетит (споко., беспок., вялое/налич., сниж., отсут.)			беспокойное/имеется	спокойное/имеется	спокойное/имеется	беспокойное/имеется	спокойное/имеется
Окраска склер (белая, желтоватая, жёлтая)			белая	белая	белая	белая	белая
Окраска мочи (соломенная, тёмно-жёлтая, коричневая)			соломенная	соломенная	соломенная	соломенная	соломенная

КАРТОЧКА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ КРОЛИКОВ №№ 11- 15 (ГРУППА № III)							
ДАТА ЗАРАЖЕНИЯ: 11.04.01 ДАТА ОПЫТА: 09-13.07.01 СРОК ИНВАЗИИ (мес): 3							
№№ животных			1	2	3	4	5
Изучаемый параметр	Возраст		10,0	12,0	9,0	9,0	11,0
	Вес	исходный	3,7	4,0	3,3	3,0	3,8
		конечный	3,5	3,8	3,1	2,8	3,5
Внешний вид жёлчи:							
Цвет (жёлтый, зелёный, грязно-зелёный)			зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный
Прозрачность (полная,неполная, мутная)			полная	полная	полная	полная	полная
Макровключения (нет, мало (до10), много; описторхи; хлопья, комки, слепки протоков.)			opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	мало	opist.felineus
Осадок (нет, мало, много; аморфный, плотный)			нет	нет	нет	нет	нет
Бак. исследование жёлчи			-	E.coli	-	-	Staph. aureus
Микроскопия жёлчи	L	2-3	4-5	2-3	3-4	4-5	
	Эр.	-	-	1-2	-	1-2	
	Пл. эп.	2-3	4-6	3-4	3-4	2-4	
	Крист.	-	-	-	-	-	
	Слизь	-	++	+	-	+	
	Параз.	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	
Макрооценка соска:							
Форма (конусовидная, валикообразная, округлая, чечевицеобр.)			округлая	округлая	округлая	валикообразная	округлая
Внешние размеры (мм)			3,5×3,5	4,0×4,0	4,0×4,0	4,0×4,5	3,5×3,5
Внутренний диаметр (мм)			2,9	2,5	2,9	2,8	2,6
Отёк (нет, небольшой, выраженный)			небольшой	небольшой	небольшой	небольшой	небольшой
Гиперемия (нет, небольшая, выраженн.)			небольшая	небольшая	небольшая	небольшая	небольшая
Гистология			III-а (4-сл)	III-б (3-ум)	III-в (4-сл)	III-г (3-сл)	III-д (4-сл)
эпителий (%)			60,5	29,4	68,5	55,4	56,9
мышечная ткань (%)			19,4	11,5	17,8	26,8	25,9
соединительная ткань (%)			20,1	59,1	13,7	17,8	17,2
Манометрия:							
Давление в протоках	Исходное	кПа	0,29	0,35	0,27	0,31	0,19
	Открытия	кПа	2,06	1,81	1,84	1,71	1,52
	Остаточное	кПа	1,53	1,55	1,46	1,36	1,32
Дебит при давлении в 250 мм вод.ст. (2,5 кПа)	физ р-ра	мл/мин	14,0	12,5	14,5	13,5	12,5
		м³/с	0,00000023	0,00000021	0,00000024	0,00000023	0,00000021
	взвеси	мл/мин	11,0	11,0	11,5	10,5	11,5
		м³/с	0,00000018	0,00000018	0,00000019	0,00000018	0,00000019
Исследование крови (венозной)							
ОАК (Hb; COЭ; L; лейкоформула)			85; 4,5; 12,6; Б7; Ю0; Э3; П9; С54; Л24; М 3;	122; 4,0; 11,1; Б10; Ю1 Э4; П9; С48; Л27; М 1;	124; 3,5; 9,6; Б12; Ю0; Э7; П8; С50; Л21; М 2;	104; 4,0; 8,6; Б7; Ю1; Э4; П8; С51; Л25; М 4;	118; 5,0; 12,0; Б12; Ю0; Э1; П8; С55; Л20; М 4;
Билирубин (мкмоль/л)			5,6	6,5	5,8	4,8	4,7
Щелочная фосфатаза (ммоль/л)			75	88	66	50	45
Билирубин прямой (мкмоль/л)			2,8	3,1	2,9	2,4	1,6
Клинические проявления							
Т °С (ректально)			39,1	39,8	39,1	38,5	39,2
Поведение/аппетит (спок., беспок., вялое/налич.,сниж.,отсут.)			беспокойное/имеется	спокойное/имеется	спокойное/имеется	беспокойное/имеется	спокойное/имеется
Окраска склер (белая,желтоватая, жёлтая)			белая	белая	белая	белая	белая
Окраска мочи (соломенная, тёмно-жёлтая, коричневая)			соломенная	соломенная	соломенная	соломенная	соломенная

КАРТОЧКА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ КРОЛИКОВ №№ 16-20 (ГРУППА № IV)							
ДАТА ЗАРАЖЕНИЯ: 05.03.01 ДАТА ОПЫТА: 07.09.01 СРОК ИНВАЗИИ (мес): 6							
№№ животных			1	2	3	4	5
Изучаемый параметр	Возраст		11,0	10,0	14,0	12,0	13,0
	Вес	исходный	3,2	3,4	4,0	3,1	3,5
		конечный	2,9	3,0	3,5	2,7	3,1
Внешний вид жёлчи:							
Цвет (жёлтый, зелёный, грязно-зелёный)			зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный
Прозрачность (полная,неполная, мутная)			неполная	полная	полная	полная	неполная
Макровключения (нет, мало (до10), много; описторхи; хлопья, комки, слепки протоков.)			opist.felineus	opist.felineus	много	opist.felineus	opist.felineus
Осадок (нет, мало, много; аморфный, плотный)			мало, аморфный	нет	нет	мало	мало
Бак. исследование жёлчи			E.coli + Staph. aureus	E.coli	-	Staph. aureus	-
Микроскопия жёлчи	L		20-25	10-15	8-10	12-16	7-8
	Эр.		2-3	-	0-2	2-3	-
	Пл. эп.		10-15	8-10	8-10	7-8	6-8
	Крист.		-	-	-	-	-
	Слизь		+++	++	+	+++	+
	Параз.		opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus
Макрооценка соска:							
Форма (конусовидная, валикообразная, округлая, чечевицеобр.)			округлая	округлая	округлая	округлая	округлая
Внешние размеры (мм)			4,0×4,0	4,5×4,5	4,5×4,5	5,0×5,0	4,5×4,5
Внутренний диаметр (мм)			2,5	2,7	2,4	2,4	2,7
Отёк (нет, небольшой, выраженный)			выраженный	выраженный	небольшой	выраженный	выраженный
Гиперемия (нет, небольшая, выраженн.)			выраженная	выраженная	небольшая	выраженная	небольшая
Гистология			IV-a (4-ум)	IV-б (4-ум)	IV-в (4-ум)	IV-г (4-ум)	IV-д (4-ум)
эпителий (%)			40,7	30,1	34,5	35,8	41,3
мышечная ткань (%)			20,5	13,3	19,9	14,6	18,5
соединительная ткань (%)			38,8	56,6	45,6	49,6	40,2
Манометрия:							
Давление в протоках	Исходное	кПа	0,35	0,32	0,37	0,34	0,31
	Открытия	кПа	2,20	2,06	2,29	2,12	2,02
	Остаточное	кПа	1,73	1,75	2,01	1,85	1,89
Дебит при давлении в 250 мм вод.ст. (2,5 кПа)	физ р-ра	мл/мин	8,0	10,5	9,5	8,0	9,5
		м³/с	0,00000013	0,00000018	0,00000016	0,00000013	0,00000016
	взвеси	мл/мин	6,0	7,6	5,0	4,7	6,7
		м³/с	0,00000010	0,00000013	0,00000008	0,00000008	0,00000011
Исследование крови (венозной)							
ОАК (Hb; COЭ; L; лейкоформула)			120; 7,5; 14,5; Б6; Ю2; Э2; П10; С58; Л20; М2	110; 7,0; 11,6; Б5; Ю0; Э2; П9; С58; Л21; М5;	98; 5,0; 10,4; Б6; Ю0; Э0; П10; С57; Л22; М5	128; 7,5; 13,0; Б9; Ю1; Э1; П10; С62; Л14; М3	110; 7,0; 14,1; Б5; Ю2; Э1; П11; С65; Л12; М4
Билирубин (мкмоль/л)			10,8	7,2	11,2	6,7	7,1
Щелочная фосфатаза (ммоль/л)			122	78	162	125	115
Билирубин прямой (мкмоль/л)			5,5	3,2	7,4	3,8	3,7
Клинические проявления							
Т °С (ректально)			39,9	39,5	38,6	40,0	39,3
Поведение/аппетит (спок., беспок., вялое/налич.,сниж.,отсут.)			вялое/снижен	вялое/снижен	спокойное/имеется	вялое/снижен	спокойное/снижен
Окраска склер (белая,желтоватая, жёлтая)			жёлтая	желтоватая	белая	желтоватая	белая
Окраска мочи (соломенная, тёмно-жёлтая, коричневая)			коричневая	тёмно-жёлтая	соломенная	тёмно-жёлтая	тёмно-жёлтая

КАРТОЧКА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ КРОЛИКОВ №№ 21- 25 (ГРУППА № V)								
ДАТА ЗАРАЖЕНИЯ: 05.03.01 ДАТА ОПЫТА: 07-08.12.01 СРОК ИНВАЗИИ (мес): 9								
№№ животных			1	2	3	4	5	
Изучаемый параметр	Возраст	исходный	13,0	11,0	10,0	13,0	9,0	
		Вес	конечный	3,5	3,3	3,1	4,0	2,8
				3,0	2,7	2,6	3,5	2,4
Внешний вид жёлчи:								
Цвет (жёлтый, зелёный, грязно-зелёный)			зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	
Прозрачность (полная,неполная, мутная)			неполная	неполная	мутная	неполная	мутная	
Макровключения (нет, мало (до10), много; описторхи; хлопья, комки, слепки протоков.)			opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	
Осадок (нет, мало, много; аморфный, плотный)			мало, аморфный	мало, аморфный	много, аморфный	мало, аморфный	много, аморфный	
Бак. исследование жёлчи			Str. viridans	E.coli	E.coli + Staph. aureus + Citrobacter	E.coli	E.coli + Staph. aureus	
Микроскопия жёлчи	L	15-25	8-10	40-50	4-6	60-70		
	Эр.	2-3	1-2	4-5	2-3	4-5		
	Пл. эп.	15-20	30-35	20-25	10-12	30-40		
	Крист.	-	-	-	-	-		
	Слизь	+++	+++	++++	++	++++		
	Параз.	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus		
Макрооценка соска:								
Форма (конусовидная, валикообразная, округлая, чечевицеобр.)			округлая	округлая	округлая	округлая	округлая	
Внешние размеры (мм)			4,5×4,5	4,5×4,5	5,5×5,5	5,0×5,0	4,5×4,5	
Внутренний диаметр (мм)			2,2	2,2	2,1	2,5	2,6	
Отёк (нет, небольшой, выраженный)			выраженный	выраженный	выраженный	выраженный	выраженный	
Гиперемия (нет, небольшая, выраженн.)			выраженная	выраженная	выраженная	выраженная	выраженная	
Гистология			V-a (4-ум)	V-б (4-ум)	V-в (4-ум)	V-г (4-ум)	V-д (4-ум)	
эпителий (%)			36,2	36,6	43,5	39,7	35,5	
мышечная ткань (%)			16,2	17,2	13,8	18,2	13,5	
соединительная ткань (%)			47,6	46,2	42,7	42,1	51,0	
Манометрия:								
Давление в протоках	Исходное	кПа	0,41	0,36	0,38	0,39	0,43	
	Открытия	кПа	2,40	2,53	2,68	2,31	2,02	
	Остаточное	кПа	2,08	2,15	2,13	2,04	1,66	
Дебит при давлении в 250 мм вод.ст. (2,5 кПа)	физ р-ра	мл/мин	5,6	6,2	5,2	6,5	5,0	
		м³/с	0,00000009	0,00000010	0,00000009	0,00000011	0,00000008	
	взвеси	мл/мин	3,9	4,4	2,4	3,4	4,9	
		м³/с	0,00000007	0,00000007	0,00000004	0,00000006	0,00000008	
Исследование крови (венозной)								
ОАК (Hb; СОЭ; L; лейкоформула)			118; 8,0; 15,8; Б3; Ю3; Э0; П10; С68; Л15; М1	108; 7,5; 14,2; Б4; Ю2; Э0; П12; С64; Л14; М4	86; 8,0; 16,2; Б3; Ю3; Э0; П12; С70; Л10; М2	118; 7,5; 15,5; Б4; Ю2; Э1; П9; С64; Л17; М3	112; 9,5; 16,0; Б2; Ю4; Э0; П14; С69; Л9; М 2;	
Билирубин (мкмоль/л)			24,8	18,8	22,2	16,7	13,6	
Щелочная фосфатаза (ммоль/л)			230	204	268	232	176	
Билирубин прямой (мкмоль/л)			15,3	10,2	13,2	7,5	7,8	
Клинические проявления								
Т °С (ректально)			39,6	40,6	40,9	39,8	40,2	
Поведение/аппетит (спок., беспок., вялое/налич.,сниж.,отсут.)			вялое/снижен	вялое/снижен	вялое/снижен	вялое/снижен	вялое/снижен	
Окраска склер (белая,желтоватая, жёлтая)			жёлтая	желтоватая	жёлтая	желтоватая	жёлтая	
Окраска мочи (соломенная, тёмно-жёлтая, коричневая)			тёмно-жёлтая	тёмно-жёлтая	коричневая	тёмно-жёлтая	коричневая	

КАРТОЧКА РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ КРОЛИКОВ №№ 26-30 (ГРУППА № VI)							
ДАТА ЗАРАЖЕНИЯ: 12.03.01 ДАТА ОПЫТА: 14-15.03.02 СРОК ИНВАЗИИ (мес): 12							
№№ животных		1	2	3	4	5	
Изучаемый параметр	Возраст	14,0	8,5	10,0	11,0	12,0	
	Вес	исходный	3,9	3,0	3,3	3,6	3,8
		конечный	2,9	2,2	2,4	2,9	2,8
Внешний вид жёлчи:							
Цвет (жёлтый, зелёный, грязно-зелёный)		грязно-зелёный	грязно-зелёный	зелёный	зелёный	грязно-зелёный	
Прозрачность (полная,неполная, мутная)		мутная	мутная	неполная	неполная	мутная	
Макровключения (нет, мало (до10), много; описторхи; хлопья, комки, слепки проток.)		opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	
Осадок (нет, мало, много; аморфный, плотный)		много, аморфный	много, аморфный	много, аморфный	мало, аморфный	много, аморфный	
Бак. исследование жёлчи		E.coli	E.coli + Staph. aureus	Гр. рода Candida	E.coli + Str. hemoliticus + Proteus mirabilis	Str. viridans	
Микроскопия жёлчи	Л	10-12	25-35	6-8	60-70	50-60	
	Эр.	4-5	3-4	6-8	3-4	6-7	
	Пл. эп.	20-25	35-45	14-16	40-45	30-35	
	Крист.	-	-	-	-	-	
	Слизь	+++	++++	++++	++++	++++	
	Параз.	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	opist.felineus	
Макрооценка соска:							
Форма (конусовидная, валикообразная, округлая, чечевицеобр.)		округлая	округлая	округлая	округлая	округлая	
Внешние размеры (мм)		4,0×4,0	4,5×4,5	5,0×5,0	5,0×5,0	4,5×4,5	
Внутренний диаметр (мм)		2,0	2,3	2,0	2,3	2,1	
Отёк (нет, небольшой, выраженный)		выраженный	выраженный	выраженный	выраженный	выраженный	
Гиперемия (нет, небольшая, выраженн.)		выраженная	выраженная	выраженная	выраженная	выраженная	
Гистология		VI-а (4-ум)	VI-б (4-в)	VI-в (4-в)	VI-г (4-ум)	VI-д (4-в)	
эпителий (%)		31,9	7,2	9,1	41,4	11,6	
мышечная ткань (%)		20,4	15,5	10,5	12,1	8,3	
соединительная ткань (%)		47,7	77,3	80,4	46,5	80,1	
Манометрия:							
Давление в протоках	Исходное	кПа	0,48	0,44	0,46	0,41	
	Открытия	кПа	2,70	2,43	2,79	2,57	
	Остаточное	кПа	2,37	2,26	2,62	2,41	
Дебит при давлении в 250 мм вод.ст. (2,5 кПа)	физ р-ра	мл/мин	4,9	5,1	4,4	4,4	
		м³/с	0,00000008	0,00000009	0,00000007	0,00000008	0,00000007
	взвеси	мл/мин	2,0	2,0	2,5	2,5	2,0
		м³/с	0,00000003	0,00000003	0,00000004	0,00000004	0,00000003
Исследование крови (венозной)							
ОАК (Hb; COЭ; L; лейкоформула)		108; 10,0; 13,0; B2; Ю2; Э0; П11; C68; Л16; М1	100; 8,5; 15,5; B2; Ю3; Э2; П15; C64; Л13; М1	105; 10,5; 16,0; B1;Ю4; Э1; П13; C66; Л15; М0	90; 12,5; 18,4; B0; Ю6; Э1; П16; C58; Л19; М0	104; 10,5; 16,1; B0; Ю5; Э1; П12; C62; Л20; М0	
Билирубин (мкмоль/л)		22,5	25,2	24,4	28,6	34,4	
Щелочная фосфатаза (ммоль/л)		260	278	295	325	370	
Билирубин прямой (мкмоль/л)		13,8	14,4	13,4	15,7	17,0	
Клинические проявления							
Т °С (ректально)		41,1	40,7	41,5	41,4	42,1	
Поведение/аппетит (спок., беспок., вялое/налич.,сниж.,отсут.)		вялое/отсутствует	вялое/отсутствует	вялое/отсутствует	вялое/отсутствует	вялое/снижен	
Окраска склер (белая,желтоватая, жёлтая)		жёлтая	желтоватая	жёлтая	жёлтая	жёлтая	
Окраска мочи (соломенная, тёмно-жёлтая, коричневая)		коричневая	тёмно-жёлтая	коричневая	коричневая	коричневая	

Дебит трубки $\varnothing$ 3,0 мм при давлении в 250 мм вод. ст. (2,45 кПа) в мл/мин																														
Исследуемая среда	N																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Физ. раствор	287,0	308,0																												
Взвесь описторхов	287,0	277,0	267,0	272,0	282,0	277,0	272,0	270,0	267,0	260,0	275,0	283,0	271,0	262,0	278,0	273,0	276,0	262,0	285,0	282,0	268,0	266,0	274,0	267,0	271,0	279,0	279,0	261,0	270,0	277,0

Дебит трубки ø 2,5 мм при давлении в 250 мм вод. ст. (2,45 кПа) в мл/мин																														
Исследуемая среда	N																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Физ. рас-твор	204,0	209,0	203,0	199,0	212,0	204,0	194,0	199,0	189,0	189,0	192,0	202,0	208,0	201,0	192,0	205,0	195,0	201,0	212,0	200,0	197,0	203,0	194,0	190,0	209,0	203,0	193,0	192,0	199,0	203,0
Взвесь опи-сторхов	173,0	163,0	153,0	158,0	168,0	163,0	158,0	158,0	153,0	145,0	161,0	169,0	157,0	153,0	164,0	159,0	162,0	152,0	171,0	168,0	150,0	152,0	169,0	153,0	157,0	165,0	165,0	152,0	161,0	163,0

Дебит трубки $\varnothing$ 2,0 мм при давлении в 250 мм вод. ст. (2,45 кПа) в мл/мин																														
Исследуемая среда	N																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Физ. раствор	133,0	130,5	116,5	125,5	133,5	127,5	122,5	125,5	120,5	122,5	121,5	126,5	129,5	126,5	122,5	128,5	123,5	126,5	132,5	125,0	124,0	126,5	122,5	121,0	131,5	128,0	122,5	122,5	125,5	127,5
Взвесь описторхов	90,0	88,0	79,0	87,5	89,0	87,0	83,0	83,5	80,0	78,5	82,5	90,0	85,0	84,5	85,0	83,0	86,0	81,5	93,0	89,0	82,5	81,0	82,5	82,5	86,0	81,0	85,5	78,0	82,5	89,0

Приложение №3 (продолжение)

Дебит трубки $\varnothing$ 1,5 мм при давлении в 250 мм вод. ст. (2,45 кПа) в мл/мин																														
Исследуемая среда	N																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Физ. раствор	63,0	70,5	67,5	71,5	73,0	73,0	70,0	71,5	69,0	70,0	69,5	72,5	67,5	72,0	69,5	67,5	70,5	72,0	75,0	71,5	71,0	72,5	67,5	69,0	70,0	81,5	70,0	70,0	71,5	66,0
Взвесь описторхов	40,5	41,0	38,0	39,5	36,0	42,0	37,5	39,5	38,0	36,5	40,5	42,0	39,0	38,0	41,0	39,5	40,5	37,0	40,0	41,5	38,5	37,0	39,0	38,0	39,0	50,5	39,0	37,5	39,5	40,0

Дебит трубки $\varnothing$ 1,0 мм при давлении в 250 мм вод. ст. (2,45 кПа) в мл/мин																														
Исследуемая среда	N																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Физ. рас- твор	27,0	29,5	27,0	30,0	31,0	30,5	26,5	29,0	28,5	28,5	26,0	31,5	29,5	35,5	28,0	27,0	29,5	30,0	31,5	31,0	29,5	30,5	26,5	28,5	27,5	31,5	31,0	27,0	30,0	30,5
Взвесь опи- сторхов	11,0	11,5	10,7	11,7	12,2	11,8	9,5	11,3	11,2	11,3	10,3	12,2	14,7	14,5	11,2	10,7	11,0	11,7	12,2	12,4	14,0	11,8	11,0	11,2	9,5	12,2	12,0	10,7	11,7	12,0

Дебит трубки $\varnothing$ 0,5 мм при давлении в 250 мм вод. ст. (2,45 кПа) в мл/мин																														
Исследуемая среда	N																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Физ. раствор	7,5	8,0	6,5	10,0	7,5	6,5	9,5	5,5	7,5	3,9	9,0	8,5	5,0	5,5	7,5	6,0	7,5	8,5	9,5	7,0	7,0	7,5	6,0	7,5	8,5	7,5	6,5	9,0	7,0	8,0
Взвесь описторхов	2,3	0,8	1,3	0,2	0,3	2,5	0,8	1,3	1,8	1,3	0,3	1,3	0,8	1,8	0,2	1,6	0,6	1,3	1,8	0,8	1,8	0,3	1,3	0,8	0,3	1,8	1,3	0,2	1,1	2,3

[illegible]

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	
214	НПМ	ж	52	острый холангит писторхозной гиологии	18,0	++	++	скле- ры жожа моча	38,0	+	да	да	1	да		18	116	88	+	18,6		20	47	150,2	102,2	277	247	421,2	+++	+	+	1,1	+					+				+	+	+	+					эпст			хэ хэа							
215	ОТТ	м	41	р. описторхоз. острый холан- ит. Острый ескам. холеци- тит	7,0	++	++	скле- ры жожа	38,2	+	да	да		да		18	112	100		12,6		13	25	97,7	71,2	136	116	310,7	+						+				+	+									эбд											
216	ТБС	ж	35	р. описторхоз. острый холеци- тит. Остр. олангит.	7,0	++	++	скле- ры жожа	38,6	+	да	да		да		18	112	100		11,3	9	14	21	85,5	61,4	118	68	298,7	+					+				+	+	+								эбд												
217	СТИ	м	70	острый опи- горхозный олангит. острый бескам. ол-т	25,0	+++	+++	скле- ры жожа моча	39,0	++	да	да	5	да		20	114	90		17,3		17	37	153,5	97,8	492	375	465,5	++	+				+					+	+	+	+							эпст											
218	ЗПК	ж	62	писторхоз. острый холан- ит.	13,0	+++	+++	скле- ры жожа моча	39,0	+	да	да	4	да		19	118	95		16,4	4	13	38	142,1	100,7	375	295	429,4	++					+				+				+	+	+	+					х/с эбд										
219	КРМ	ж	53	р. описторхоз. р. рецидивир. олангит, бострение.	11,0	++	++	скле- ры жожа	38,6	++	да	да	4	да		19	122	88	+	19,5	6	26	45	142,6	103,1	367	277	488,8	+++					+				+			+	+	+	+		+														
220	КДА	м	54	р. описторхоз. острый холеци- тит. Остр. олангит.	10,2	++	++	скле- ры жожа	37,6	++	да	да	2	да		19	116	135		8,8		4	37	134,6	70,5	287	247	462,3	++	+				+					+	+	+	+							эбд											
221	РНН	ж	41	р. описторхоз. остр. холангит. острый бескам. ол-т	6,0	+	+	жожа уд	37,1	+/-	да	да				17	96	145		13,5		6	18	78,4	68,7	101	71	283,7	+					+				+	+			+																		
222	ЗРТ	ж	60	острый опи- горхозный олангит. острый бескам. оледистит	22,0	+++	+++	скле- ры жожа	38,0	++	да	да		да		18	120	86	++	14,2		22	39	155,7	102,6	512	376	534,4	+++					+				+			+	+	+	+							х/с									
223	БЛИ	ж	56	р. описторхоз. острый холан- ит.	14,0	++	++	скле- ры жожа	38,8	++	да	да	5	да		19	116	140		17,7		20	37	182,0	91,6	389	296	551,6	+++					+				+			+	+	+	+						э										

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
241			ЯТК	ж	51	р. описторхоз. стрый холеци- тит. Остр. олангит.	11,0	++	+	кожа руд	37,6	++	да	да	4			18	98	130		8,5		9		13	85,5	57,4	143	113	360,5	+										+		+	+	+																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

[illegible]

Приложение №4 (продолжение)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Кр. арроз	- аррозивное кровотечение
Кр/ложе	- кровотечение из ложа жёлчного пузыря
Ж/ложе	- жёлчеистечение из ложа жёлчного пузыря
Ж/печ	- жёлчеистечение из повреждённого холангиоэктаза
Ж/прот	- жёлчеистечение из шва гепатикохоледоха
ЭБД	- эндоскопическая баллонная дилатация БСДК
ЭПСТ	- эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ОКН	- острая кишечная непроходимость
Х/с	- холецистостомия
ХЭ	- холецистэктомия
ХЭА	- холедохоэнтероанастомоз
ЧКЧП	- чрескожное срсепчѐнное холангиостомия
Хол/сеп	- холангиогенный сепсис
Нес/ан	- несостоятельность анастомоза
Инф	- инфильтрат
ОПечН	- острая печѐчная недостаточность
Пневм	- пневмония
Перит	- перитонит

- - вмешательство с положительным эффектом (с выздоровлением)
- - вмешательство, не приведшее к выздоровлению
- - пункционные вмешательства
- - оперативные вмешательства
- - холецистэктомия лапароскопическая
- - холецистэктомия из минидоступа
- - холецистэктомия из лапаротомного доступа
- 10** - жирным шрифтом обозначены операции в сочетании с наружным дренированием холедоха