

Онищенко С.В., Дарвин В.В.

## Описторхозный папиллит (экспериментальное исследование)

Окружная клиническая больница, г. Сургут

*Onischenko S.V., Darvin V.V.*

### Opisthorchosis papillitis (experimental study)

#### Резюме

Работа выполнена в рамках научного исследования описторхозного папиллита. Целью исследования явилось изучение состояния желчевыводящих путей, в частности дуоденального сосочка, на фоне описторхозной инвазии и определение роли папиллита в формировании желчной гипертензии. Исследование проводилось на 35 половозрелых кроликах, наблюдения длились 12 месяцев. В динамике изучены клинические, лабораторные, микробиологические, морфологические и дебито-манометрические данные. При анализе материала применялись статистические методы обработки информации. Полученные факты на доказательном уровне позволили определить факторы, приводящие к нарушению пропускной способности дуоденального сосочка при описторхозном поражении желчных путей.

**Ключевые слова:** описторхоз, папиллит, стеноз сосочка, желчная гипертензия

#### Summary

The study was performed as a part of scientific research of the opisthorchosis papillitis. The aim of the study was to investigate the condition of the biliary tract, particularly the major duodenal papilla with opisthorchosis papillitis and definition of the role of the papillitis in the development of bile hypertension. The study was conducted in 35 mature rabbits, observation lasted 12 months. Clinical, laboratory, microbiological, morphological and output-barometric data were studied in our research. To analyze the materials statistical methods of data processing were used. The obtained facts allowed determine the factors leading to a violation of the throughput of the major duodenal papilla with opisthorchosis lesions of the biliary tract on an evidence level.

**Key words:** opisthorchosis, papillitis, papillary stenosis, biliary hypertension

#### Введение

Описторхозное поражение жёлчевыводящих путей (ЖВП) является эндемичным заболеванием в ряде регионов мира, в частности в Обь-Иртышском бассейне, объединяющем Новосибирскую, Томскую, север Тюменской области, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа. Здесь же находятся самые важные в экономическом отношении нефтегазоносные районы Тюменской области, что обуславливает постоянный приток населения. Уже в течение первого года проживания в зоне очага 11,5% вновь приехавших заражаются описторхозом, при длительности жизни в эндемичной местности до 5 лет 46,7% новосёлов инвазируются описторхами, в дальнейшем уровень инвазии растёт и достигает 73,7% [13]. По данным Б.И. Альперовича [1, 3], причиной острых холециститов в 6,8-17,1% случаев является описторхозная инвазия. Недостаточная эффективность профилактических мер и дегельминтизации, неэффективность последней при осложнённых формах, выраженность патоморфологических изменений даже после успешного паразитотропного лечения ведут к хрониза-

ции процесса [4], который характеризуется непрерывно-рецидивирующим течением. Частые обострения являются показаниями к оперативному лечению в 19,7% случаев [2]. Этим объясняется актуальность дальнейшего изучения проблемы описторхоза. В настоящее время детально изучаются патогенетические механизмы осложнённого течения заболеваний у этой группы больных. По данным ряда исследователей при описторхозе формируется внутривисцеральная гипертензия [8, 9, 18, 19]. На описторхозный папиллит, как одну из основных причин развития жёлчной гипертензии, впервые указал И.С. Новицкий в 1964 г [16].

Поскольку устье большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) является наиболее узким местом всей жёлчевыводящей системы, то можно предположить, что изменения в нём на фоне описторхоза, будут влиять на жёлчеотток в целом уже на ранних стадиях заболевания. Здесь уместно привести высказывание Несс [24]: «в человеке нет такого места, за исключением нервной системы, где небольшие изменения могли бы вызвать столь серьёзные расстройства, какие вызывают изменения в большем

дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки». В настоящее время, как известно, в течении описторхозно-папиллита выделяют три стадии: аденоматозную, аденофибропластическую и склеротическую [11]. Папиллит при описторхозе носит продуктивный характер, со временем стенки БСДК замещаются соединительной тканью, что приводит их к утолщению и ригидности, при этом происходит его стенозирование, но полной облитерации просвета не наступает [8, 5].

**Цель работы.** Учитывая трудности прижизненного изучения физиологии и патологии дуоденального сосочка у человека [12], для более детального исследования влияния стеноза сосочка на формирование жёлчной гипертензии *in vivo*, нами был смоделирован и исследован описторхозный папиллит у животных. Следовательно, целью исследования явилось изучение роли описторхозного папиллита в нарушении жёлчеоттока в естественных условиях. Соответственно задачи были определены, как формирование описторхозного папиллита у кроликов и поддержание жизнеспособности последних на протяжении 12 месяцев, изучение в динамике клинических, лабораторных, микробиологических, морфологических и дебито-манометрических данных ЖВП.

## Материалы и методы

Исследования проводились на половозрелых кроликах обоего пола средне шерстной породы. Средний возраст кроликов составил  $11,3 \pm 1,76$  месяцев, средний вес  $- 3,5 \pm 0,38$  кг. Заражение животных производилось путем введения взвеси метацеркариев в желудок кролика через желудочный зонд [6, 7]. После инвазирования животных изменения в дуоденальном сосочке фиксировались в остром опыте в различные сроки наблюдения – через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Контрольную группу составили 5 интактных животных, 30 вошли в основную группу (по 5 кроликов соответственно указанным месяцам).

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» и «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» от 1985 г.

В день операции животных не кормили. После оценки поведенческой реакции, за 20-30 минут до операции, производили премедикацию (дроперидол 0,5 мг/кг, димедрол – 1,5 мг/кг, анальгин – 50 мг/кг) [21]. До начала операции производили взвешивание, измерение ректальной температуры, осмотр склер, катетеризацию мочевого пузыря для оценки цвета мочи. Оперативное вмешательство выполняли в экспериментальной операционной с соблюдением правил асептики под гексеналовым наркозом (80 мг/кг) [21]. Перед введением гексенала из краевой ушной вены производили забор 20 мл крови для лабораторных исследований, определяли СОЭ и количество форменных

элементов белой крови, из биохимических показателей – уровень щелочной фосфатазы, общего билирубина и его фракций. После лапаротомии производилась холецистэктомия. Холангиомано- и дебитометрию осуществляли по методике описанную в монографии С.А. Шалимова [20]. Канюляцию магистральных желчных путей через общий жёлчный проток производили пластиковой трубкой для билиарного эндопротезирования (Wilson Cook) 10 Fr (3,3 мм). С помощью аппарата Вальдмана, заполненным изотоническим раствором, измеряли исходное внутрипроточное давление, давление открытия сфинктера сосочка ДПК и трехкратно (с интервалом в 1 минуту) остаточное давление в желчных протоках. Затем, используя эту же систему для манометрии, под давлением в 2,45 кПа (250 мм вод. ст.) изучали дебит чистого изотонического раствора и на его основе взвеси описторхов из расчета до 50 паразитов на 10 мл жидкости. В качестве следующего этапа эксперимента выполнялась дуоденотомия. После обнаружения дуоденального сосочка и его макроскопической оценки, он иссекался с участком стенки ДПК. По окончании опыта производилась эвтаназия животного путем внутривенного введения 15-20 мл 2% раствора гексенала [21]. Внутренний диаметр дуоденального сосочка определяли традиционным способом, путём введения в его просвет зонда. С целью изучения микроскопического строения сосочка, последний нарезался в поперечном направлении на разных уровнях; срезы окрашивались гематоксилином, эозином и по ван Гизону. Пузырную желчь подвергали макро- и микроскопической оценке. Производилось бактериологическое исследование жёлчи: из каждой порции протоковой 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 Сабуру. При появлении изолированных колоний микроорганизмов производили их идентификацию с использованием общепринятых методов [14]. Статистическую обработку материала проводили, используя описательные и дисперсионные методы статистического анализа, приоритет отдавали параметрическим методам [23, 25].

## Результаты и обсуждение

Отличия в среднем возрасте животных контрольной и основных групп составляли не более 1,8 месяцев, при нормальном распределении совокупности (критерий Шапиро-Уилка  $W = 0,936 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,058$ , ( $n = 35$ )), однородность дисперсий в малочисленных группах (которых больше двух) определяли, используя классический критерий Бартлетта ( $B(\chi^2) = 0,995 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,986$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ )), с учетом 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 ( $W = 0,936 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,057$  ( $n = 35$ );  $B(\chi^2) = 0,415 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,999$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ );  $F = 0,148 < F(\alpha=0,05) = 2,45$ ,  $P = 0,988$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ )). Таким образом, на начало эксперимента различия возрастнo-весовых па-

Таблица 1. Возрастно-весовые показатели животных (X,  $\sigma$ , Me, s)\*

Месяц (группа)	Возраст (мес.)				Вес (кг)			
	$\bar{X}$	$\sigma$	Me	s	$\bar{X}$	$\sigma$	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

\* -  $\bar{X}$  – выборочное среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение,  
Me – медиана, s – выборочное стандартное отклонение.

раметров особой кон-трольной и основной групп отсутствовали (таблица 1).

По мере развития изменений в ЖВП постепенно появлялись клиниче-ские проявления патологии. Средняя температура животных контрольной группы составляла  $38,92 \pm 0,580\text{C}$ , поведение было спокойным, аппетит обычным, окраска склер белой, моча бесцветной или соломенной окраски.

Подъем температуры (до  $40,0 \pm 0,510\text{C}$ .) на первом месяце инвазии объясняется развитием в организме острой фазы заболевания, в течение которой, в результате накопления в организме хозяина продуктов жизне-деятельности и распада описторхов, происходит сенсибилизация и последующая аллергическая реакция немедленного типа с токсико-аллергическими проявлениями [17, 22].

По литературным данным после стихания явлений острого аллергоза клинические проявления описторхоза обусловлены воспалительными явлениями в ЖВП, в том числе в результате их вторичного инфицирования [15]. Мы согласны с таким мнением. 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:  $39,04 \pm 0,39\text{C}$  ко 2-му месяцу, к 3-му –  $39,14 \pm 0,460\text{C}$ , к 6-му –  $39,46 \pm 0,560\text{C}$ , к 9-му –  $40,22 \pm 0,540\text{C}$  и  $41,36 \pm 0,520\text{C}$  к 12-му ( $W = 0,956 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,220$  ( $n = 35$ );  $B(\chi^2) = 0,787 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,992$  ( $m = 7$ ;  $n = 5$ );  $F = 14,331 > F(\alpha=0,05) = 2,45$ ,  $P = 0,000$  ( $m = 7$  по  $n = 5$ )). Результаты дисперсионного анализа позволяют выявленные различия считать статистически значимыми.

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 I 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 подтверждается отрицательной динамикой веса животных.

В целом вес животных уменьшился на четверть от исходного и соста-вил  $3,3 \pm 0,39$  кг к 3-му месяцу, к 6-му –  $3,0 \pm 0,3$  кг, к 9-му –  $2,8 \pm 0,43$  кг, к 12-му –  $2,6 \pm 0,32$  кг. Различия данных статистически значимы:  $W = 0,962 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,333$  ( $n = 35$ );  $B(\chi^2) = 4,998 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,544$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ );  $F = 4,179 > F(\alpha=0,05) = 2,45$  при  $P = 0,004$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ ).

Изменение цвета склер стало отмечаться у кроликов IV группы, и с 6 до 12 месяца интенсивность нарастала от желтизны (IV-V группы) до желтой (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-желтая 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 признают застоя в ЖВП. Выборочные средние данные лабораторных показателей представлены в таблице 2.

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 ( $Q = 0,274 < Q(\alpha=0,05) = 0,431$ ,  $P = 0,05$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ )); по этой же причине оценку различий средних в группах производили, используя непараметрический критерий Пирсона, который значимость различий не подтвердил ( $\chi^2 = 3,087 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,543$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ )).

Та же динамика прослеживалась и в показателях белой крови. На фоне описторхозного поражения ЖВП в течение года лейкоцитоз возрос с  $7,8 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$  до  $15,8 \pm 1,92 \times 10^9/\text{л}$  ( $W = 0,967 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,433$  ( $n = 35$ );  $B(\chi^2) = 3,822 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,701$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ );  $F = 14,711 > F(\alpha=0,05) = 2,45$ ,  $P = 0,000$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ ), различия во всех группах статистически значимы); количество палочкоядерных лейкоцитов увеличилось с  $6,6 \pm 0,89\%$  до  $13,4 \pm 2,07\%$  ( $W = 0,901 < W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,006$  ( $n = 35$ );  $Q = 0,284 < Q(\alpha=0,05) = 0,431$ ,  $P = 0,05$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ );  $\chi^2 = 3,787 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,436$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ ), различия между группами недостоверны); сегментоядерных – с  $35,8 \pm 4,92\%$  до  $63,6 \pm 3,85\%$  ( $W = 0,944 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,098$  ( $n = 35$ );

Таблица 2. Лабораторные показатели животных ( $X \pm \sigma$ )

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

$V(\chi^2) = 2,078 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,912, (m = 7, p = 5); F = 48,323 > F(\alpha=0,05) = 2,45, P = 0,000 (m = 7, p = 5)$ , различия статистически значимы).

Отличалась динамика эозинофилов: максимальное их количество отмечалось на 2-м и 3-м месяцах инвазии (3,8 ± 2,39% и 3,8 ± 2,17% соответственно) и спад к 9-му до 0,2 ± 0,45%, к концу эксперимента их число составило 1,0 ± 0,71% ( $W = 0,759 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 9,383 (n = 35); Q = 0,426 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5); \chi^2 = 22,550 > \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,000, (m = 7, n = 5)$ , различия во всех группах статистически значимы).

Имело место также прогрессивное изменение уровня общего билирубина с 2,94 ± 1,29 мкмоль/л вначале эксперимента до 27,02 ± 4,68 мкмоль/л к концу ( $W = 0,788 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 0,000 (n = 35); Q = 0,290 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5); \chi^2 = 12,712 > \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,048, (m = 7, n = 5)$ ), различия во всех группах статистически значимы; соответственно уровень прямого билирубина возрос с 0,8 ± 0,85 до 17,0 ± 1,48 мкмоль/л ( $W = 0,802 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 0,000 (n = 35); Q = 0,252 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5); \chi^2 = 12,753 > \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,047, (m = 7, n = 5)$ ), различия статистически значимы. Аналогичные изменения прослеживались в показателях ЩФ, отмечался их рост с 27,4 ± 12,3 мкмоль/л до 305 ± 43,2 мкмоль/л ( $W = 0,846 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 0,000 (n = 35); Q = 0,276 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5); \chi^2 = 240,801 > \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,000, (m = 7, n = 5)$ ), различия также статистически значимы).

В результате хронического воспаления ЖВП на фоне описторхозной инвазии изменения происходили в самой жёлчи. Макроскопически у животных контрольной группы жёлчь прозрачная, 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.

Количество лейкоцитов 1,6 ± 0,89 в поле зрения у животных контрольной группы увеличилось к концу эксперимента до 33,6 ± 25,86 ( $W = 0,638 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 7,314 (n = 35); Q = 0,439 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5); \chi^2 = 136,362 > \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,000, (m = 7, n = 5)$ ), различия во всех группах статистически значимы; соответственно увеличилось количество плоского эпителия в поле зрения с 1,5 ± 0,71 до 30,5 ± 11,65 ( $W = 0,742 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 3,446 (n = 35); Q = 0,310 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5); \chi^2 = 32,643 > \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,000, (m = 7, n = 5)$ ), различия статистически значимы; количество эритроцитов в поле зрения возросло с 0,1 ± 0,22 до 5,0 ± 1,66 ( $W = 0,792 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 0,000 (n = 35); Q = 0,327 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5); \chi^2 = 21,158 > \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,002, (m = 7, n = 5)$ ), различия в группах также статистически значимы).

У всех кроликов при микроскопии жёлчи обнаруживались описторхи, что являлось подтверждением факта наличия у них описторхоза.

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%). 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%).

В монокультуре и ассоциациях наиболее часто высеивались E.coli и St.aureus, в жёлчи единичных кроликов V и VI групп стали присутствовать Str.viridans, Str.hemoliticus, Proteus mirabilis, Citrobacter, грибы рода Candida.

Таблица 3. Показатели внутреннего диаметра дуоденального сосочка животных ( $X \pm \sigma$ )

Месяц (группа)	Исх. (контр.)	1 (I)	2 (II)	3 (III)	6 (IV)	9 (V)	12 (VI)
d (мм)	2,86±0,11	2,84±0,13	2,80±0,16	2,74±0,18	2,54±0,15	2,32±0,22	2,14±0,15

Описторхозное поражение ЖВП вызвало изменения в большом сосочке 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 приобретал исключительно округлую форму.

Отёком, в первую очередь, объясняется 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 ( $W = 0,931 < W(\alpha=0,05) = 0,934, P = 0,042$  ( $n = 35$ );  $Q = 0,212 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05, (m = 7, n = 5)$ ;  $\chi^2 = 1,189 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592, P = 0,880, (m = 7, n = 5)$ ) не подтвердил значимость различий. Некоторое умень-

шение размеров сосочка к 12-му месяцу инвазии можно объяснить преобладанием явлений фиброза и склероза тканей в процессе описторхозного поражения [10].

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 [9, 11], его значения приведены в таблице 3.

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

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 кролика были выявлены признаки папиллита. Гистологическими исследованиями было подтверждено наличие в сосочке признаков продуктивного воспаления, характерного для описторхозной патологии ЖВП. Как известно, типичным для описторхозного папиллита

Таблица 4. Данные манометрии жёлчных путей кроликов ( $X \pm \sigma, q'(\alpha=0,05), P$ )

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

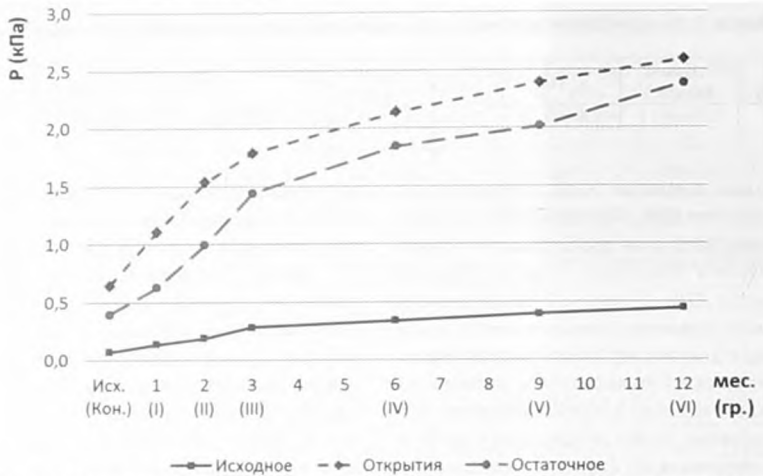


Рис.1. Результаты манометрии ЖВП кроликов на фоне описторхозной инвазии

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  $56,4 \pm 4,61\%$  снизилась до  $9,3 \pm 2,21\%$  ( $P = 0,000$ ), площадь мышечного слоя с  $18,7 \pm 3,86\%$  снизилась 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, 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.

Каким образом изменения в сосочке, в частности уменьшение его внутреннего диаметра, развивающееся при описторхозном папиллите, влияет на гидродинамические показатели желчных путей? В таблице 4 представлены данные исходного давления, давления открытия сфинктера сосочка и остаточное давление в желчных протоках после сброса жидкости у интактных кроликов (контрольная группа) и в динамике на фоне прогрессирования описторхозного папиллита, приведены данные статистической обработки.

Для показателей исходного давления:  $W = 0,936 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,057$  ( $n = 35$ );  $B(\chi^2) = 6,809 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,339$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ );  $F = 67,817 > F(\alpha=0,05) = 2,45$ ,  $P = 0,000$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ ), таким образом, нормальность распределения, принадлежность к единой генеральной совокупности и разнища средних в группах подтвердились. Апостериорные сравнения выполнялись методом Даннета, во всех случаях парных сравнений в качестве контроля использовались данные интактной (контрольной) группы животных (таблица 4). Аналогичный анализ был проведён для показателей давления открытия сфинктера сосочка ( $W = 0,948 > W(\alpha=0,05) = 0,934$ ,  $P = 0,130$  ( $n = 35$ );  $B(\chi^2) = 5,219 < \chi^2(\alpha=0,05) =$

$12,592$ ,  $P = 0,516$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ );  $F = 79,530 > F(\alpha=0,05) = 2,45$ ,  $P = 0,000$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ )) и остаточного давления в ЖВП ( $W = 0,930 > W(\alpha=0,03) = 0,925$ ,  $P = 0,043$  ( $n = 35$ );  $B(\chi^2) = 5,872 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,438$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ );  $F = 177,738 > F(\alpha=0,05) = 2,45$ ,  $P = 0,000$  ( $m = 7$ ,  $n = 5$ )), В обоих случаях выборки удовлетворяли условиям возможности выполнения апостериорных сравнений, которые подтвердили статистическую значимость различий во всех случаях (таблица 4). Для наглядности эти же данные приведены на диаграмме (рис. 1).

Как видно, имеет место прогрессирующее нарастание исходного давления в протоках на фоне инвазии, с  $0,07 \pm 0,03$  кПа вначале эксперимента, до  $0,45 \pm 0,03$  кПа 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 ( $с 0,64 \pm 0,15$  до  $2,59 \pm 0,16$  кПа,  $P = 0,000$ ), 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 ( $с 0,40 \pm 0,07$  до  $2,38 \pm 0,15$  кПа,  $P = 0,000$ ) после физиологического открытия сфинктера.

Между диаметром просвета дуоденального сосочка и манометрическими данными выявлена тесная обратная линейная связь, подтвержденная данными корреляционного анализа: для исходного давления коэффициент корреляции Пирсона  $r = -0,9325$ ,  $t = 5,775 > t(\alpha=0,05) = 2,571$ ,  $P = 0,00217$ , для давления открытия  $r = -0,898$ ,  $t = 4,563 > t(\alpha=0,05) = 2,571$ ,  $P = 0,006$ , для остаточного давления  $г = -0,9321$ ,  $t = 5,755 > t(\alpha=0,05) = 2,571$ ,  $P = 0,00222$ .

Таблица 5. Данные дебитометрии жёлчных путей кроликов ( $X \pm \sigma$ ,  $\chi^2_{(гр.)}$ , P)

Месяц (группа)	Дебит физиологического р-ра (мл/мин; м <sup>3</sup> /с; $\chi^2_{(\alpha=0,05), P}$ )	Дебит взвеси описторхов (мл/мин; м <sup>3</sup> /с; $\chi^2_{(\alpha=0,05), P}$ )
Исх. (контр.)	16,50 ± 2,35; 0,28×10 <sup>-6</sup> ± 0,04×10 <sup>-6</sup> (0,27×10 <sup>-6</sup> )	14,10 ± 1,56; 0,24×10 <sup>-6</sup> ± 0,03×10 <sup>-6</sup> (0,23×10 <sup>-6</sup> )
1 (I)	16,0 ± 1,7; 0,27×10 <sup>-6</sup> ± 0,03×10 <sup>-6</sup> (0,28×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,517 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,472$	13,9 ± 1,98; 0,23×10 <sup>-6</sup> ± 0,03×10 <sup>-6</sup> (0,22×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,392 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,531$
2 (II)	14,9 ± 1,08; 0,25×10 <sup>-6</sup> ± 0,02×10 <sup>-6</sup> (0,26×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,798 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,372$	12,5 ± 1,22; 0,21×10 <sup>-6</sup> ± 0,02×10 <sup>-6</sup> (0,20×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,646 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,421$
3 (III)	13,4 ± 0,89; 0,22×10 <sup>-6</sup> ± 0,01×10 <sup>-6</sup> (0,23×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,678 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,410$	11,1 ± 0,42; 0,19×10 <sup>-6</sup> ± 0,01×10 <sup>-6</sup> (0,18×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,255 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,614$
6 (IV)	9,1 ± 1,08; 0,15×10 <sup>-6</sup> ± 0,02×10 <sup>-6</sup> (0,16×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,358 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,550$	6,0 ± 1,2; 0,10×10 <sup>-6</sup> ± 0,02×10 <sup>-6</sup> (0,10×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,990 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,312$
9 (V)	5,7 ± 0,64; 0,10×10 <sup>-6</sup> ± 0,01×10 <sup>-6</sup> (0,09×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,842 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,359$	3,8 ± 0,96; 0,06×10 <sup>-6</sup> ± 0,02×10 <sup>-6</sup> (0,07×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,617 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,432$
12 (VI)	4,7 ± 0,31; 0,08×10 <sup>-6</sup> ± 0,01×10 <sup>-6</sup> (0,08×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,858 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,354$	2,2 ± 0,27; 0,04×10 <sup>-6</sup> ± 0,005×10 <sup>-6</sup> (0,03×10 <sup>-6</sup> ); $\chi^2=0,114 < \chi^2_{(гр.)}=7,257, P=0,736$

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

В таблице 5 приведены данные дебитометрических показателей в результате поражения описторхозом ЖВП.

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 ± 2,35 мл/мин (0,28×10<sup>-6</sup> ± 0,04×10<sup>-6</sup> м<sup>3</sup>/с) в исходной группе и 4,7 ± 0,31 мл/мин (0,08×10<sup>-6</sup> ± 0,01×10<sup>-6</sup> м<sup>3</sup>/с) к 12-му месяцу инвазии, для дебита взвеси описторхов соответственно 14,1 ± 1,56 мл/мин (0,24×10<sup>-6</sup> ± 0,03×10<sup>-6</sup> м<sup>3</sup>/с) и 2,2 ± 0,27 мл/мин (0,04×10<sup>-6</sup> ± 0,005×10<sup>-6</sup> м<sup>3</sup>/с). Динамика показателей дебитометрии представлена на диаграмме (рис. 2).

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,  $Q = 0,282 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05$ , ( $m = 7, n = 5$ ) и  $Q = 0,289 < Q(\alpha=0,05) = 0,431, P = 0,05$ , ( $m = 7, n = 5$ ) соответственно, свидетельствуют о принадлежности данных к единой генеральной совокупности. Критерий Пирсона для физиологического раствора ( $\chi^2 = 2,895 < \chi^2(\alpha=0,05) =$

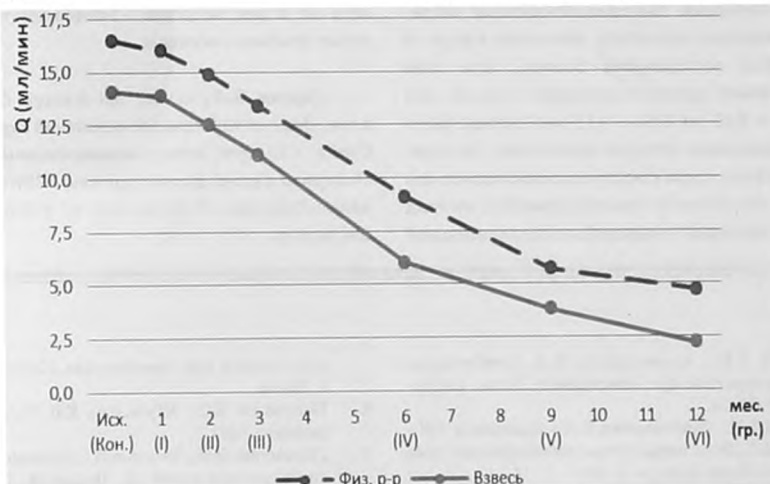


Рис.2. Результаты дебитометрии ЖВП кроликов при описторхозной инвазии

12,592,  $P = 0,576$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ ) и взвеси описторхов ( $\chi^2 = 3,243 < \chi^2(\alpha=0,05) = 12,592$ ,  $P = 0,518$ , ( $m = 7$ ,  $n = 5$ )) не подтвердил статистическую значимость разницы дебитометрических показателей ни в одной из возможных пар сравнения (таблица 5). То есть, прогрессивное (статистически значимое, но измеренное традиционным способом) сужение просвета дуоденального сосочка животных на фоне развития описторхоза и соответствующее этому повышению давления в протоках не привели к существенному изменению дебита ни чистого физиологического раствора, ни взвеси в нём механических включений.

Учитывая нелинейность возможной связи и ненормальность распределения дебитометрических данных, для корреляционного анализа зависимости дебита дуоденального сосочка от состояния его просвета использовали коэффициент Спирмена ( $r_s$ ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в показателях дебита для физиологического раствора и взвеси описторхов, в наблюдающейся тенденции коэффициент Спирмена позволил выявить максимально высокую корреляционную зависимость между этими переменными –  $r_s = 1,0$ ,  $P = 0,000$  (для обеих сред). Впрочем, такая же тесная связь, только с отрицательным знаком ( $r_s = - 1,0$ ,  $P = 0,000$ ), определялась во всех случаях возможных сопоставлений показателей давления в протоках с дебитом физиологического раствора и взвеси описторхов.

Обсуждение. 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, но это не привело к статистически значимому снижению дебита ни физиологического раствора, ни взвеси тел описторхов в нём. В результате можно сделать следующее заключение. Сужение канала сосочка не было столь критическим, чтобы нарушить дебит физиологического раствора и взвеси описторхов. В последнем случае подтверждается тот факт, что размер включений, размер которых значительно меньше размера пропускного сечения канала не может вызвать его закупорку.

## Выводы

Таким образом, в результате проведённого эксперимента можно заключить, что:

1. путём инвазирования метацеркариями *opisthorchis felipeus* половозрелых кроликов был смоделирован 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 незначимому снижению дебита физиологического раствора в 3,5 ( $P = 0,576$ ) и взвеси описторхов в 6,4 раза ( $P = 0,518$ );
3. факторами, приводящими к нарушению пропускной способности дуоденального сосочка при описторхозе, являются: а) постоянное присутствие инородных тел (описторхозного детрита) в жёлчи, протекающей через щелевидные пространства складок слизистой (б), просвет которых уменьшается при прогрессировании папиллита (в), и как следствие – возможность развития закупорки просвета сосочка. ■

*Дарвин В.В., д.м.н., профессор, Онищенко С.В., к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО СурГУ, г. Сургут; Автор, ответственный за переписку - Онищенко Сергей Вальдемарович, 628402, г. Сургут, ул. Мелик-Карамова, д. 25, кв. 116, +7 912 817 00 40, sergejon@mail.ru*

## Литература:

1. Альперович Б.И., Бражникова Н.А. Особенности острого холецистита при описторхозе. *Клин. хирургия*. 1985; 9: 20-22.
2. Альперович Б.И., Бражникова Н.А., Ярошкина Т.Н., Соколов А.Г. До- и интраоперационная диагностика описторхоза. *Клин. хирургия*. 1988; 9: 14-16.
3. Альперович Б.И., Ивченко О.А. Хирургические осложнения при описторхозе. *Клин. хирургия*. 1980; 1: 58-61.
4. Белозиров Е.С., Шувалова Е.П. Описторхоз. *Л: Медицина*; 1981.
5. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии жёлчных путей. М.: Видар-М; 2006.
6. Глазков Г.А. Выделение трихин из пораженной



- ткани рыб. Тез. докл. Болезни и паразиты рыб ледовитоморской провинции (в пределах СССР). - Томск. 1979. С. 80-84.
7. Глазков Г.А. К методике выделения метацеркарий сибирской двуустки из мышечной ткани пораженной рыбы. Тез. докл. Проблема описторхоза в Западной Сибири. Л., 1977. С. 53-54.
  8. Зиганшин Р.В. Хирургические осложнения описторхоза. Томск: СТТ, 2003. 120 с.
  9. Зиганшин Р.В., Бычков В.Г. Желчная гипертензия у больных описторхозом. Вестн. хирургии им. Грекова. 1984. т12. С. 29-33.
  10. Зубов Н.А. Патологическая анатомия описторхоза и его осложнений: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Свердловск, 1973.
  11. Зубов Н.А., Зубков В.Г. Гиперпластические изменения большого дуоденального сосочка при описторхозе человека. Архив патологии. 1983. т1. С. 34-38.
  12. Иванцова М.А., Будзинский А.А., Прудков М.И., Гринберг Л.М., Богатырев В.Н. Эндоскопическая диагностика патологии большого дуоденального сосочка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006, т5. С. 25.
  13. Климшин А.А. Климато-мед. проблемы и вопросы мед. географ. Сибири. Томск, 1974. 137 с.
  14. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. М.: Медицина, 1968. 467 с.
  15. Любина В.С. Роль микрофлоры ждлчевыводящих путей при описторхозе: Автореф. дис. канд. мед. наук. Казань, 1972.
  16. Новицкий И.С. О поражении ждлчного пузыря и внепеченочных ждлчных протоков при описторхозе у человека. Тезисы докладов 3-го пленума правления Всероссийского научного медицинского общества хирургов. Омск, 1964. С. 147-150.
  17. Озерцовская Н.Н., Бычков В.Г., Скаретнов Н.И. Хронический описторхоз. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1985, т5. С. 3-11.
  18. Павленко О.А. Диагностика дуоденогастрального рефлюкса у больных язвенной болезнью в сочетании с хроническим описторхозом. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1988, т 5. С. 24-26.
  19. Чуринов Б.Ф. Пищеварительная моторика желудка и тонкой кишки при хроническом описторхозе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997, т4. С. 37-41.
  20. Шалимов С.А. Диагностика и лечение заболеваний БДС. Киев: Здо-ров'я, 1985. 148 с.
  21. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Москва, 1989. 272 с.
  22. Яблоков Д.Д. Описторхоз человека. Томск, 1979. 237 с.
  23. Glantz S.A. Primer of Biostatistics, 4th Edition. McGraw-Hill. New York, 1997. 473 p.
  24. Hess W. Die Erkrankungen der Gallenwege und Pancreas. Stuttgart, 1961.
  25. Shapiro S. S., Wilk M. B. An analysis of variance test for normality. Biometrika, 1965, 52, т3, p. 591-611.