

ХРОМАТОГРАФИЯ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В АЛГОРИТМЕ ДИАГНОСТИКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ И КИШЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

Бекбауов С.А.¹, Липницкий Е.М.¹, Котовский А.Е.¹, Чжао А.В.², Истратов В.Г.³

УДК: 616.34/.36-008.6-084:543.544/.51

¹ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова² НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамент здравоохранения г. Москва, Россия³ Институт Хирургии им. А.В. Вишневского

Резюме

Проанализирован опыт диагностики и лечения печеночной и кишечной дисфункции при механической желтухе. У 120 больных с помощью хроматографии и масс-спектрометрии изучена роль токсических кишечных метаболитов, активаторов кооперативной чувствительности и метаболитов билирубина в патогенезе печеночно-кишечной дисфункции и определены способы ее коррекции – одновременной дозированной декомпрессией желчных протоков в виде назобилиарного дренирования + энтеропротективной терапией рифаксимин и лактулозой.

Ключевые слова: механическая желтуха, печеночно-кишечная дисфункция, токсические кишечные метаболиты, активаторы кооперативной чувствительности и метаболиты билирубина, назобилиарное дренирование, рифаксимин, лактулоза.

CHROMATOGRAPHY AND MASS SPECTROMETRY IN THE DIAGNOSIS ALGORITHM HEPATIC AND INTESTINAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND WAYS OF ITS PREVENTION

Bekbauov S.A., Lipnitsky E.M., Kotovsky A.E., Zhao A.V., Istratov V.G.

In this paper, the authors analyzed the experience of diagnosis and treatment of hepatic and intestinal dysfunction in obstructive jaundice. In 120 patients with chromatography and mass spectrometry studied the role of intestinal toxic metabolites, activators, co-operative sensitivity and metabolites of bilirubin in the pathogenesis of hepatic and intestinal dysfunction, and identify ways of its correction – the simultaneous dosing decompression biliary drainage in the form nazobiliarnogo + enteroprotektivnoy rifaximin and lactulose therapy.

Keywords: obstructive jaundice, hepato-intestinal dysfunction, gastrointestinal toxic metabolites, activators and co-operative sensitivity of the metabolites of bilirubin, nazobiliarnoe drainage, rifaximin, lactulose.

Введение

Малоинвазивные хирургические вмешательства на внепеченочных желчных путях способны разрешить многие задачи лечения больных обструктивной желтухой, однако до настоящего времени значительное число больных поступает с запущенной формой механической желтухи. В связи с этим остается острой проблема лечения печеночной дисфункции и эндотоксикоза [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16].

Основной причиной осложнений и летальных исходов у этой категории больных является прогрессирующая до и в послеоперационном периоде печеночная дисфункция [3, 4, 5, 7, 8, 13, 14].

Среди механизмов развития данного состояния не совсем ясным и неизученным представляется роль и место нарушений деятельности кишечника и его функциональных взаимосвязей с печенью в зависимости от объема операционной травмы, хотя широко известно, что транслокация микробов в печень и желчные пути идет из кишечника [16, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Не разработаны показания, возможность, место и эффективность энтеральной коррекции печеночной дисфункции.

Целью настоящего исследования является совершенствование методов лечения механической желтухи на основе изучения новых патогенетических аспектов печеночной и кишечной дисфункции и обоснования эффективности ее коррекции с помощью методов малоинвазивной хирургии и энтеропротективной терапии.

В связи с этим, на кафедре хирургии МПФ, на курсе хирургической гепатологии при кафедре хирургии ФППОВ ПМГМУ им. И.М. Сеченова, в отделении экстренной хирургии печени и поджелудочной железы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и в клинико-биохимической лаборатории Института Хирургии им А.В. Вишневского начато пилотное исследование по изучению и определению токсических кишечных метаболитов в сыворотке крови и в желчи методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии, и впервые проведена коррекция дисбиоза кишечника у больных механической желтухой.

Изучено влияние кишечного антибиотика – рифаксимины, и пребиотика – лактулозы на состояние микробиоценоза кишечника с целью воздействия на течение и исход патологического процесса при тяжелых и крайне тяжелых формах механической желтухи у больных старшего и пожилого возраста (табл. 1).

Табл. 1. Распределение больных по полу и возрасту

возраст	мужчины		женщины		всего	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
до 60 лет	17	11,5%	24	22%	41	34%
с 60 до 70 лет	18	12%	20	19,50%	38	32%
с 70 и выше	16	11%	25	24%	41	34%
Итого	51	34,50%	69	65,50%	120	100%

Средний возраст составил 67,5 лет.

У 120 больных механической желтухой различного генеза с подтвержденными клинико-лабораторными данными кишечно-печеночной дисфункции методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ и МС) в сыворотке крови определяли содержание летучих жирных кислот и токсических метаболитов: уксусную, пропионовую, масляную, изовалериановую, валериановую, изокапроновую, капроновую кислоты, фенолы, крезолы, фенилкарбоновые кислоты: фенилуксусную и фенилпропионовую, оксифенилкарбоновые кислоты, ди- и полиамины, ароматические амины, изо жирные кислоты, а также исследовали сигнальные соединения кворум сенсинг – так называемых активаторов кооперативной чувствительности: лактонов, хинолонов и фурановых эфиров.

В желчи методами ГХ-МС-анализа исследовали метаболиты билирубина: ассоциированный с альбумином билирубин, билирубин диглюкоронид, билирубин моноглюкоронид, мезобилирубин, сульфат билирубина, комплексные соединения билирубина+пироллы, комплексные соединения билирубина+фосфолипиды и короткоцепочечные жирные кислоты.

Исследования проводили на хромато-масс-спектрометрической системе Agilent с масс-селективным детектором MSD-5973 на базе клинико-биохимической лаборатории КДО Института хирургии им. А.В. Вишневского.

Следует отметить, что уксусная, пропионовая, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая, капроновая относятся к летучим жирным кислотам (короткоцепочечные жирные кислоты, КЖК) и являются индикаторами биоценоза кишечника, при этом уксусная кислота является метаболитом аэробных микроорганизмов, а остальные КЖК – анаэробных. Фенолы и крезолы являются органами метаболитами почечной патологии; фенилкарбоновые кислоты: фенилуксусная и фенилпропионовая кислоты – являются органами метаболитами печеночной патологии; оксифенилкарбоновые кислоты, диамины, полиамины и ароматические амины являются органами показателями гипоксии печеночной ткани; изо жирные высшие кислоты относятся к длинноцепочечным жирным кислотам, и являются органами показателями сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН).

В норме уровни КЖК и токсических кишечных метаболитов (ТКМ) колеблются от 0,002 мкмоль/л до 0,02 мкмоль/л и являются биохимическими маркерами печеночной дисфункции.

У всех больных была механического характера желтуха с показателями билирубина крови выше нормы на 1000% (от 290 мкмоль/л и выше), мочевины – на 200% (20,7 ммоль/л) и креатинина – на 450% (0,598 ммоль/л).

У всех больных в качестве первого этапа разрешения желтухи были выполнены различные варианты малоинвазивных методов декомпрессии желчных протоков (ЖП), а у 80 из них дополнены коррекцией дисбиоза кишечника с помощью энтеропротекторов: кишечного антибиотика

– рифаксимины (у 40 больных) и пребиотика – лактулозы (также у 40 больных).

В проведенном слепом рандомизированном исследовании все 120 больных были распределены на 3 группы.

1 группа – больные, которым произведена только декомпрессия ЖП.

2 группа – больные, которым после декомпрессии ЖП назначали рифаксимин в дозе 400 мг в сутки.

3 группа – больные, которым наряду с декомпрессией ЖП назначали лактулозу по 30 мл/сут.

У всех больных изучены показатели ТКМ через 7 дней после начала лечения (табл. 2).

Уровень содержания короткоцепочечных жирных кислот в группе I в пределах доверительных интервалов ($p < 0,005$) колебался: для уксусной кислоты – от 0,24 до 0,29 ммоль/л; для пропионовой кислоты – от 0,38 до 0,64 ммоль/л; для масляной кислоты – от 0,77 до 1,04 ммоль/л; для изовалериановой кислоты – от 0,58 до 0,69 ммоль/л; для валериановой кислоты – от 0,26 до 0,49 ммоль/л; для изокапроновой кислоты – от 0,58 до 0,67 ммоль/л; для капроновой кислоты – от 0,31 до 0,38 ммоль/л; для фенолов – от 0,36 до 0,59 мкмоль/л; для крезола – от 0,42 до 0,67 ммоль/л; для фенилкарбоновых кислот – от 0,79 до 1,13 ммоль/л; для оксифенилкарбоновых кислот – от 0,46 до 0,77 ммоль/л; для ди- и полиаминов от 0,54 до 0,78 ммоль/л; для ароматических аминов – от 0,66 до 0,83 ммоль/л; для изо жирных кислот – от 1,25 до 1,31 ммоль/л; для показателя анаэробно-аэробного соотношения К – от 82,6 до 83,1 ммоль/л (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о выраженном дисбактериозе кишечника.

В группе II у больных с применением рифаксимины наиболее значимые и достоверные значения получены у пропионовой кислоты: 0,21–0,14 ммоль/л; у изовалериановой кислоты: 0,34–0,14; у валериановой кислоты: 0,13–0,03 ммоль/л; у изокапроновой кислоты: 0,19–0,09 ммоль/л; у оксифенилкарбоновой кислоты: 0,34–0,18 ммоль/л. В группе III у больных с применением лактулозы получены следующие данные – масляная кислота: 0,52–0,32 ммоль/л; изокапроновая кислота: 0,56–0,33 ммоль/л; крезол: 0,48–0,28 ммоль/л, в то же время – изовалериановая кислота: 0,24–0,28 ммоль/л; валериановая кислота: 0,16–0,23 ммоль/л. Уровни КЖК в обеих группах (I и III) свидетельствуют о тенденции к нормализации кишечного микробиоценоза.

Табл. 2. Распределение больных по группам и по видам лечения

Виды лечения	I группа n = 40	II группа n = 40	III группа n = 40
без энтеропротекторов	Традиционное лечение		
энтеропротекция с рифаксимином		По 200 мг 2 раза в течение 7 дней	
энтеропротекция с лактулозой			15 мл 2 раза в течение 7 дней

При изучении методами ГХ-МС-анализа в пробах желчи ассоциированные с альбумином формы билирубина колебались от контрольной группы к опытным: от 3,4 мкмоль/л до 1,8 мкмоль/л; билирубин диглюкоронид: от 6,1 до 5,3 мкмоль/л; билирубин моноглюкоронид: от 7,8 до 6,1 мкмоль/л; мезобилирубин: от 0,48 до 0,26 мкмоль/л; фосфолипиды+билирубин: от 12,7 до 10,3 мкмоль/л; пироллы+билирубин: от 0,23 до 0,16 мкмоль/л (табл. 4).

Также в периферической крови больных были обнаружены соединения, которые относятся к группе системы QS (Quorum Sensing – чувства кворума) или коллективного поведения микроорганизмов, представленных лактонами (бутиринолактон), хинолонами (2,3,6,7-тетрагидро-1-Н-5-Н-бензохинолон; 2,2- бихинолон), фурановым эфиром бора (N-N-диметил-метамин-тригидро-боран и 2-фуранил-2-пропионовая кислота). Первое место по содержанию в сыворотке крови тяжелых больных заняла 2-фуранил-2-пропионовая кислота, одно из родственных

соединений фурановых эфиров бора с содержанием от 0,11±0,007 ммоль/л до 0,15±0,008 ммоль/л; на втором месте – классический представитель лактонов- бутиринолактон с содержанием от 0,08 ± 0,003 ммоль/л до 0,11 ± 0,007 ммоль/л; на третьем месте – 2,2-бихинолин – один из представителей хинолонов от 0,06 ± 0,007 ммоль/л до 0,10 ± 0,003 ммоль/л; на четвертом месте – N-N-диметил-метамин-тригидроборан с содержанием от 0,02 ± 0,003 ммоль/л до 0,05±0,006 ммоль/л; на пятом месте – 2,3,6,7 – тетрагидро-1-1-5-Р-бензохинолон с содержанием в сыворотке крови от 0,10 ± 0,002 ммоль/л до 0,12 ± 0,003 ммоль/л (табл. 5).

Полученные результаты определения уровня различных метаболитов с помощью ГЖХ-МС указывают на тенденцию к нормализации микробиоценоза кишечника в случае назначения рифаксимины или лактулозы, улучшения функции печени, в направлении ликвидации ее дисфункции.

Табл. 3. Токсические кишечные метаболиты

ТКМ в периферической крови больных с механической желтухой (M ± m, ммоль/л) n = 120							
ТКМ в периферической крови (ммоль/л)	Норма (доноры)*	Группа I (базисная терапия)		Группа II (назначение рифаксимины)		Группа III (назначение лактулозы)	
		1 день	7 день	1 день	7 день	1 день	7 день
уксусная	0,06 ± 0,003	0,24 ± 0,03	0,29 ± 0,04	0,21 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,23 ± 0,03*	0,11 ± 0,02
пропионовая	0,08 ± 0,004	0,38 ± 0,05	0,64 ± 0,07	0,21 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,36 ± 0,04*	0,23 ± 0,03
масляная	0,10 ± 0,005	0,77 ± 0,08	1,04 ± 0,11	0,66 ± 0,07	0,41 ± 0,05	0,52 ± 0,06	0,32 ± 0,04
изовалериановая	0,09 ± 0,006	0,58 ± 0,06	0,69 ± 0,07	0,34 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,19 ± 0,02
валериановая	0,04 ± 0,003	0,26 ± 0,03	0,49 ± 0,05	0,13 ± 0,02	0,03 ± 0,002	0,23 ± 0,03	0,16 ± 0,02
изокапроновая	0,12 ± 0,006	0,58 ± 0,06	0,67 ± 0,07	0,19 ± 0,02	0,09 ± 0,004	0,56 ± 0,06*	0,33 ± 0,04
капроновая	0,07 ± 0,003	0,31 ± 0,04	0,38 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,26 ± 0,03	0,30 ± 0,04*	0,22 ± 0,03
фенолы	0,13 ± 0,007	0,36 ± 0,04	0,59 ± 0,06	0,48 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,29 ± 0,03
Крезолы	0,15 ± 0,008	0,42 ± 0,05	0,67 ± 0,07	0,51 ± 0,06	0,36 ± 0,04	0,48 ± 0,05	0,28 ± 0,03
фенилкарбонные	0,32 ± 0,04	0,79 ± 0,08	1,13 ± 0,12	0,88 ± 0,09	0,66 ± 0,07	0,81 ± 0,09	0,61 ± 0,07
оксифенилкарбонные	0,26 ± 0,03	0,46 ± 0,05	0,77 ± 0,08	0,34 ± 0,04	0,18 ± 0,02	0,51 ± 0,06	0,22 ± 0,03
ди-и полиамины	0,21 ± 0,03	0,54 ± 0,06	0,78 ± 0,09	0,64 ± 0,07	0,42 ± 0,05	0,61 ± 0,07	0,39 ± 0,04
ароматические амины	0,24 ± 0,04	0,66 ± 0,07	0,83 ± 0,09	0,73 ± 0,08	0,59 ± 0,06	0,77 ± 0,08	0,51 ± 0,06
C14-C20 изожириные кислоты	1,01 ± 0,13	1,25 ± 0,16	1,31 ± 0,18	1,19 ± 0,13	1,02 ± 0,09	1,17 ± 0,12	1,05 ± 0,08
К анар/азр. Соотношение	69,3 ± 7,2	82,6 ± 7,3	83,1 ± 7,9	79,6 ± 8,1	78,8 ± 8,5	78,6 ± 8,1	76,9 ± 7,9

Примечание: * – p < 0,05 – остальные значения по сравнению с контрольным p < 0,005.

Табл. 4. Метаболиты билирубина

Содержание суммарных КЖК, билирубина и его метаболитов в желчи больных с механической желтухой (M ± m, ммоль/л) n = 120						
КЖК и метаболиты билирубина в желчи (ммоль/л)	Больные с механической желтухой разного генеза (n = 120)					
	Группа I (базисная терапия)		Группа II (назначение рифаксимины)		Группа III (назначение лактулозы)	
	1 день	7 день	1 день	7 день	1 день	7 день
билирубин, ассоциированный с альбумином	3,4 ± 0,04	3,8 ± 0,05	2,3 ± 0,03	1,8 ± 0,02	3,1 ± 0,04	1,6 ± 0,02
билирубин-диглюкоронид	6,1 ± 0,07	0,3 ± 0,08	4,8 ± 0,05	4,6 ± 0,05	5,91 ± 0,07	5,3 ± 0,06
билирубин-моноглюкоронид	7,8 ± 0,09	7,9 ± 0,09	7,3 ± 0,08	6,1 ± 0,07	7,12 ± 0,08	6,3 ± 0,07
мезобилирубин	0,48 ± 0,05	0,46 ± 0,05	0,44 ± 0,05	0,31 ± 0,04	0,43 ± 0,05*	0,26 ± 0,03
пирроллы+билирубин	0,23 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,19 ± 0,02
КЖК (суммарно)	2,11 ± 0,12	2,13 ± 0,11	2,02 ± 0,09	1,19 ± 0,08	2,08 ± 0,06	1,13 ± 0,06

Примечание: * – p < 0,05 остальные значения по сравнению с контрольным p < 0,005.

Табл. 5. Активаторы кооперативной чувствительности

Содержание активаторов QS-системы микроорганизмов в периферической крови больных с механической желтухой ($M \pm m$, ммоль/л) $n = 120$						
Активаторов кооперативной чувствительности (ммоль/л)	Больные с механической желтухой ($n = 120$)					
	Группа I (базисная терапия)		Группа II (назначение рифаксимина)		Группа III (назначение лактулозы)	
	1 день	7 день	1 день	7 день	1 день	7 день
Лактоны	$0,07 \pm 0,006$	$0,08 \pm 0,007$	$0,06 \pm 0,005^*$	$0,04 \pm 0,005$	$0,05 \pm 0,006$	$0,03 \pm 0,004$
Хинолоны	$0,11 \pm 0,007$	$0,10 \pm 0,008$	$0,09 \pm 0,007$	$0,06 \pm 0,007$	$0,07 \pm 0,008$	$0,03 \pm 0,004$
Фурановые эфиры	$0,19 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,09$	$0,13 \pm 0,09$	$0,15 \pm 0,09$	$0,08 \pm 0,007$

Примечание: статистически достоверное увеличение активаторов QS-системы определяется только у тяжелых и крайне тяжелых больных ($n = 25$)

* – $p < 0,05$ остальное значение по сравнению с контрольным $p < 0,005$.

Обсуждение

Согласно данным литературы при приеме лактулозы наблюдается снижение рН стула с 7,0 до 6,8, что ассоциируется с тенденцией нормализации нарушенного микробиоценоза, т.е. изменениями в микробиоте толстой кишки. Независимо от диеты в просвете толстой кишки и в стуле определяют 3 основных продукта ферментации углеводов: уксусную, пропионовую и масляную кислоты, составляющие в сумме 85–95% от всех КЖК. Добавление лактулозы, способной пройти в толстую кишку, вызывает значительное увеличение концентрации этих трех кислот в кишечном просвете. Помимо вышеупомянутых кислот в содержимом толстой кишки обнаруживаются также валериановая, гексановая и некоторые варианты изокислот. Они являются продуктами ферментации белков и, несмотря на невысокие концентрации указанных КЖК, наряду с аммиаком, оказывают токсическое действие на нервную систему. В условиях организма нейтрализация кислот обеспечивается выделением со слизью бикарбоната натрия и их абсорбцией в кровь. Повышение рН в просвете толстой кишки происходит и за счет ферментации белков. При избытке лактулозы в содержимом толстой кишки происходят качественные биохимические изменения. В присутствии лактулозы ферментация белков и образование этих токсичных метаболитов прекращаются. При применении лактулозы в высоких дозах (30 мл сиропа 3 раза в день) заметным становится влияние осмотического давления ее раствора и уменьшается время транзита в просвете кишки. Лактулоза появляется в стуле, за этим следует послабление кишечника, что позволяет использовать ее в качестве слабительного. Применение же рифаксимина способствует, по-видимому, элиминации части популяции чувствительной к антибиотику, практически не всасываемому из кишечника, микрофлоры и на фоне назначения лактулозы, избирательно стимулирующую индигенную анаэробную микрофлору, способствует подавлению избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Об этом свидетельствует динамика определения в сыворотке крови тяжелых больных соединений, ассоциированных с сигнальной QS-системой микроорганизмов: 2-фуранил-2-пропионовой кислоты, бутиринолактона и различного типа хинолонов. Следует отметить, что понятие Quorum Sensing или «ощущение кворума» было предложено для интеграции молекулярных механизмов,

контролирующих плотность популяции и зависящих в своей функции от QS-системы, подробно описанных в литературе (Петров и др, 2007, Бондаренко В.М. и Мацулечвич Т.В., 2007). Характерным признаком всех регуляторных систем, функционирующих по принципу QS-системы, является наличие двух регуляторных белков: одного сенсорного, ответственного за связывание своего аутоиндуктора, и второго – белка регуляторного ответа. Сигнальные молекулы реагируют с рецепторным доменом сенсорного белка, что приводит к изменению его конформации, посредством чего передающий модуль сенсорного белка проводит сигнал к другому компоненту QS-системы – белку-регулятору ответа. Передача сигнала осуществляется через фосфорилирование белка-регулятора с использованием остатков аминокислот гистидина и аспарагина. Показано, что в основе функции всех регуляторных QS-систем определяющим является возрастание концентрации секретируемого аутоиндуктора в зависимости от увеличения плотности клеточной культуры. Для оценки динамики изменения концентраций обнаруживаемых у больных механической желтухой сигнальных молекул QS-системы микроорганизмов необходимы специальные исследования.

Таким образом, у больных с печеночной и кишечной недостаточностью при механической желтухе необходима одновременная коррекция состояния печени и дисбиоза кишечника, что позволяет выполнять радикальные хирургические операции в более благоприятных условиях.

Литература

1. Андрейцева О.А. Диагностика и лечение околососочковых дивертикулов двенадцати перстной кишки // Дис. канд. мед. наук. М., 1993.
2. Арипов Н.У. Внутреннее отведение желчи с применением механического шва при холедохолитиазе и его осложнениях. // Анналы хир. гепатологии. 1998. Т. 3. С. 32.
3. Балалыкин А.С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. М.: ИМА-пресс, 1996. С.
4. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. Эндоскопическое лечение механической желтухи бластоматозной этиологии с использованием транспиллярных эндопротезов. // Сборник трудов международной конференции «Новые технологии в диагностике и в хирургии органов би-лиопанкреатодуоденальной зоны»: Тезисы докладов. М., 1995. С.
5. Гальперин Э.И., Семендяева М.Н., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. – М.: Медицина, 1978. – 328 с.
6. Гарипов Р.М. Оптимизация новых технологий малоинвазивной хирургии в лечении желчнокаменной болезни и ее осложнений. Автореф. докт. дисс. – Уфа – 1997 – 44 с.

7. Герасимов А.М., Гавриленко Г.А., Стрельцов Ю.П. Применение комплекса естественных антиоксидантов в профилактике острой печеночной недостаточности при механической желтухе // В кн.: Труды 111 Всесоюз. съезда анест. и реанимат, Рига. -1983. – С. 430–431.
8. Жидовинов Г.И., Иголкина Л.А., Климович И.Н. Печеночная недостаточность, как фактор риска при остром осложненном холецистите. // *Анналы хир. гепатологии*. 2002. Т. 7. № 1. – С. 109.
10. Зуборева Л.А., Кузовлев Н.Ф., Гальперин Э.И. Эндоскопическое удаление камней из холедоха: есть ли спорные вопросы в данной проблеме? // *Хирургия* 1994. № 12. С. 14–18.
11. Иванов А. Э. Дистанционная литотрипсия и малоинвазивные эндоскопические вмешательства в лечении больных холедохолитиазом: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М. – 1997. -18 с.
12. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Макаров Ю.И. Чрезкожные чрезпеченочные диагностические и лечебные вмешательства у больных механической желтухой. // *Анналы хир. гепатологии*. – 1996. Т. 1. – С. 121–131.
13. Каримов Ш.И. Эндобилиарная хирургия в лечении механической желтухи. // *Анналы хир. гепатологии*. – 1996. Т. 1. – С. 91–97.
14. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Дурманов Б.Д. Этапная энтеральная коррекция у больных разлитым перитонитом // *Актуальные проблемы искусственного питания в хирургии* / Под ред. В.Д. Федорова и др. – М., – 1990. – С. 58–60.
15. Корнилов Ю.М., Передков П.А. Профилактика и лечение осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии. // *Российский симпозиум «Осложнения эндоскопической хирургии»* г. Москва, 22–23 мая 1996 г. Москва, – 1996. – С. 194–195.
16. Коршунов В.М., Смяянов В.В., Ефимов Б.А. /Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника. // *Вестник РАМН*. 1996. – N 2. – С. 60–65.
17. Кузин Н.М., Шкроб О.С., Дадвинин С.А. и др. Малоинвазивные технологии в лечении механической желтухи. // *Анналы хир. гепатологии*. 1998. Т. 3. С. 77
18. Липницкий Е.М., Топчий С.Н. Низкомолекулярные метаболиты толстокишечной микрофлоры у больных с хирургическими заболеваниями толстой кишки. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2004, Т. 8, № 1, – С. 15–20.
19. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. // *Кремлевская медицина* 2002, № 2, – С. 21–27.
20. Бондаренко В.М. Пребиотическое и противоионфекционное действие лактулозосодержащих препаратов. *Фарматека*. 2004, №11:25-30.
21. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
22. Петров Л.Н., Бондаренко В.М., Вахитов Т.Я., Воробьев А.А. QS-системы у бактерий и перспективы разработки новых метаболитных пробиотических препаратов. *Вестн. РАМН*, 2006, №1:38-45.
23. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. // Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998, Т. 8, №1, – С. 56–59.
24. Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. // Хронические заболевания кишечника. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение [обзор]. // *Кремлевская медицина* 1998, № 2, – С. 22–25.
25. Прихно Н.И. Изучение содержания низкомолекулярных метаболитов толстокишечной микрофлоры при заболеваниях печени // *Рос журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003. № 1. – С. 12–18.

Контактная информация

Бекбауов С.А.
 Тел.: +7 (925) 059-19-95
 e-mail: SAKABE@mail.ru