

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Быстровская Е. В., Ильченко А. А.

ЦНИИГ, ДЗ г. Москвы

Быстровская Елена Владимировна

111123 г. Москва, ш. Энтузиастов д. 86, ЦНИИГ

E-mail: 3043062@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены сведения о современном состоянии проблемы постхолецистэктомического синдрома. Рассмотрены основные патогенетические звенья различных функциональных нарушений и органической патологии, лежащих в основе его развития. На основании проведенного анализа собственных и литературных данных обоснована необходимость выработки единого диагностического алгоритма этой нозологической единицы.

Ключевые слова: холецистэктомия, сфинктер Одди, билиарная недостаточность, дуоденальная гипертензия, постхолецистэктомический синдром.

SUMMARY

In the review up-to-date information about postcholecystectomy syndrome was adduced. The main underlying pathogenetic links of different functional disturbs and organic pathology were considered. Necessity of this nosologic unit common diagnostic algorithm elaboration was proved by own and literature data analysing.

Keywords: cholecystectomy, sphincter of Oddie, biliary insufficiency, duodenal hypertension, postcholecystectomy syndrome.

История развития хирургии билиарного тракта насчитывает более двух столетий. Вплоть до конца XIX века медицина практически ничего не могла предложить больным желчнокаменной болезнью. 15 июля 1882 года немецкий хирург Karl Langenbuch впервые в мире удалил желчный пузырь, открыв тем самым новую эпоху в лечении желчнокаменной болезни. В России холецистэктомия впервые была проведена в 1889 г. Ю. Ф. Косинским [1]. Через 100 лет, а именно в 1985 году, в хирургии желчных путей произошло важнейшее революционное событие — выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Пионером в этой области стал немецкий хирург Erich Muhe. Остались в прошлом бурные дебаты, касающиеся вопроса выбора оперативного доступа (лапаротомного или лапароскопического) при холецистолитиазе. В последние два десятилетия повсеместное распространение и статус «золотого стандарта» хирургического лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) получила лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). Бесспорными преимуществами ЛХЭ являются минимальная травматичность,

сокращение койко-дня в 2–3 раза, уменьшение реабилитационного периода. Однако важным критерием эффективности новых медицинских технологий является качество жизни больных в отдаленные после оперативного лечения сроки. Совершенствование хирургической техники выполнения холецистэктомии не оказали существенного влияния на отдаленные результаты лечения ЖКБ. Очевиден факт того, что вместе с нарастанием хирургической активности при ЖКБ, наблюдается увеличение количества нуждающихся в дальнейшем обследовании и медикаментозной коррекции. По данным различных авторов, от 20 до 40% пациентов, которым была произведена холецистэктомия, в течение ближайших 5 лет после операции отмечают появление абдоминальных болей или диспепсических явлений [2, 3, 4, 5]. Как правило, таким пациентам устанавливается диагноз постхолецистэктомический синдром (ПХЭС).

Впервые этот термин предложил В. Pribram в 1950 г. по аналогии с постгастрорезекционным синдромом, считая, что он объясняет клиническую

картину после удаления ранее функционирующего органа. С тех самых пор ведутся бесконечные дискуссии о структуре, патогенетических и терапевтических аспектах постхолецистэктомического синдрома [1].

СТРУКТУРА ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Начиная с выполнения первой операции, продолжаются споры о причинах появления болей и диспепсических расстройств, возникающих после удаления желчного пузыря. По мнению хирургов, основой формирования «постхолецистэктомического синдрома» являются холедохолитиаз, хронический рецидивирующий панкреатит, болезни большого дуоденального сосочка (БДС), дивертикулы двенадцатиперстной кишки [6, 7, 8]. Хирурги отстаивают мнение о том, что сохраняющиеся после операции жалобы являются следствием некачественного предоперационного обследования, в результате чего не произведена своевременная коррекция нарушений, имеющих место до операции. До сих пор в хирургических кругах бытует мнение, что пациенты после холецистэктомии не нуждаются в последующей медикаментозной коррекции, поскольку удаление желчного пузыря устраняет факторы развития и прогрессирования заболевания [8, 9].

По мнению терапевтов, холецистэктомия, независимо от вида проведенного оперативного лечения, не компенсирует сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, основными из которых являются билиарная недостаточность, сохраняющаяся литогенность желчи. После операции патологические процессы, характерные для этого заболевания, протекают в новых анатомо-физиологических условиях, характеризующихся выпадением физиологической роли желчного пузыря, нарушением работы сфинктерного аппарата билиарного тракта, расстройством нейрогуморальной регуляции процессов желчеобразования и желчевыделения [10, 11]. В связи с этим существующие до операции заболевания органов пищеварения обостряются и неуклонно прогрессируют.

По сложившемуся к настоящему времени мнению, симптомокомплекс, развивающийся после холецистэктомии, может быть обусловлен:

- функциональными нарушениями моторики билиарного тракта, связанными с удалением желчного пузыря;
- сохраняющимися после операции изменениями химизма желчи, характерными для ЖКБ;
- наличием органических препятствий желчеоттоку;
- обострением и/или прогрессированием существующих до операции заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Следовательно, «постхолецистэктомический синдром» включает и функциональную и органическую патологию билиарного тракта, которые, безусловно, провоцируют развитие имеющихся в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом после удаления желчного пузыря может иметь место совокупное влияние двух и более факторов нарушающих нормальное функционирование билиарного тракта. Следовательно, формулируя диагноз «постхолецистэктомический синдром», необходимо дать его развернутую характеристику с указанием срока, вида и объема проведенного оперативного вмешательства, характера (функционального или органического) нарушений, имеющих место в конкретной ситуации, а так же сопутствующей патологии со стороны ЖКТ.

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

НАРУШЕНИЯ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Основной удельный вес среди больных с ПХЭС приходится на пациентов с функциональными моторными расстройствами. Моторные нарушения желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей являются неотъемлемым звеном патогенеза ЖКБ. Данные, приводимые различными исследователями, свидетельствуют о наличии моторных дисфункций более, чем у 2/3 больных ЖКБ [12, 13, 14, 15].

Основным принципом регуляции любой системы является разноуровневая саморегуляция. Абсолютно очевиден тот факт, что оперативные вмешательства приводят к существенным нарушениям функционирования этой системы. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что удаление функционирующего желчного пузыря приводит к нарушению функции сфинктерного аппарата желчных путей, поскольку желчный пузырь является координатором деятельности сфинктеров билиарного тракта [16, 17]. Боль у пациентов после оперативного вмешательства, в большинстве случаев связана с билиарной гипертензией, причиной которой является дисфункция сфинктера Одди [18, 19]. Более 300 лет назад в 1887 г. Ruggeri Oddi описал анатомо-морфологические особенности концевой отрезка билиарных и панкреатических протоков, как независимую от двенадцатиперстной кишки сфинктероподобную структуру [20]. Физиологический контроль сфинктера Одди включает многие нервные и гормональные стимулы. Важную роль в регуляции процессов желчевыделения играют гастроинтестинальные гормоны, из которых особое значение принадлежит холецистокинин-панкреозимину (ХЦК-ПЗ) и секретину [21, 22, 23].

Холецистокинин, как известно, синтезируется I-клетками (хромаффинные клетки) двенадцатиперстной кишки, в меньших количествах тощей и подвздошной кишки. После пищевой нагрузки уровень гормона в крови может увеличиваться в три раза. ХЦК-ПЗ стимулирует панкреатическую секрецию, сокращение желчного пузыря, уменьшает тонус сфинктера Одди, снижает давление в билиарном тракте [24, 25].

Сокращение желчного пузыря и синхронное расслабление сфинктера Одди способствует поступлению концентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку. Одновременно выделяется стимулированный холецистокинином панкреатический сок, что создает оптимальные условия для расщепления пищевых продуктов. Холецистокинин обладает не только холекинетическим действием, но и, в некоторой мере, холеретическим влиянием, способствуя выделению желчи гепатоцитами [22, 25, 26, 27].

Необходимо отметить, что помимо основного, холекинетического, ХЦК-ПЗ оказывает следующие эффекты: усиливает выделение инсулина и двигательную активность кишечника, стимулирует перистальтику желудка и сокращение пилорического сфинктера, замедляет эвакуацию пищи из желудка, ингибирует смыкание нижнего пищеводного сфинктера, всасывание жидкости, натрия, калия и хлора в тощей и подвздошной кишке [22]. Высвобождение холецистокинина вызывает чувство насыщения, определяет окончание акта еды. Важно, что ХЦК-ПЗ стимулирует секрецию ряда гастроинтестинальных гормонов (панкреатического полипептида, соматостатина).

Секретин синтезируется в S-клетках желудка, двенадцатиперстной (наибольшее количество) и тощей кишки. Этот гормон стимулирует секрецию воды, электролитов и бикарбонатов эпителием билиарных и панкреатических протоков. В печени секретин активирует образование желчи, а так же сокращение желчного пузыря, вызываемое ХЦК-ПЗ. Секретин усиливает эффект ХЦК-ПЗ, но в отличие от ХЦК-ПЗ он мало влияет на моторику билиарного тракта непосредственно. Холеретический эффект секретина во много раз превышает аналогичное действие ХЦК-ПЗ [22, 28].

Однако есть факты, которые не подтверждают холеретический эффект секретина. И связывают это с трудностью выделения его в чистом виде, а холеретический эффект секретина объясняют наличием в его составе другого вещества — гепатокрина. Именно гепатокринину принадлежит желчегонное действие, высокоочищенный секретин стимулирует секрецию только панкреатического сока [22].

Известно, что желчный пузырь принимает активное участие в модуляции ответа сфинктера Одди на воздействие гастроинтестинальных гормонов [29, 25, 30, 31]. Экспериментально доказано

уменьшение реакции сфинктера Одди в ответ на холецистокинин после удаления желчного пузыря. В настоящее время нет единого мнения о том, происходит ли изменение уровня холецистокинина и секретина после холецистэктомии, когда сфинктерный аппарат билиарного тракта лишен своего основного модулятора ответа. Дискутабелен вопрос о времени возникновения и длительности этих изменений в зависимости от сроков выполнения операции, характера функциональных нарушений.

Длительное время велись споры о характере функционального состояния сфинктера Одди после холецистэктомии. Одни авторы указывали на повышение тонуса и этим объясняли увеличение диаметра общего желчного протока после операции [2, 12]. Другие считали, что в результате холецистэктомии развивается его недостаточность, т. к. сфинктер Одди не в состоянии длительно выдерживать высокое секреторное давление желчи [32]. Существующие противоречия в суждениях о состоянии сфинктера Одди связаны с исследованием его функции в различные сроки после холецистэктомии. Доказательством тому являются результаты исследований, свидетельствующих о том, что качество жизни после холецистэктомии у больных со сниженной до операции сократительной функцией желчного пузыря лучше, чем при сохраненной или повышенной. У больных с «отключенным желчным пузырем» дилатация общего желчного протока отмечается редко как до операции, так и после нее [3]. Постепенная адаптация организма к работе в условиях «отключенного» желчного пузыря приводит к тому, что у таких больных реже развивается и ПХЭС. Нельзя исключить, что этот факт обусловлен адаптационно-компенсаторными механизмами, которые сформировались с течением времени в условиях отсутствия функционирующего желчного пузыря.

В настоящее время существуют методы, позволяющие косвенно судить о наличии дисфункции сфинктерного аппарата. Одним из них является метод этапного хромотического дуоденального зондирования (ЭХДЗ), не утративший своего клинического значения до настоящего времени [33]. Для оценки функционального состояния сфинктерного аппарата билиарного тракта достаточно широко используется динамическая холесцинтиграфия (ДХСГ). Ценность метода заключается в возможности непрерывного длительного наблюдения за процессами перераспределения радиофармпрепарата (РФП) в гепатобилиарной системе в физиологических условиях, что позволяет оценить моторную активность сфинктеров желчных путей [34].

Объективным методом, подтверждающим наличие дисфункций сфинктера Одди является эндоскопическая перфузионная папиллосфинктерометрия (ЭПСМ). Этот метод позволяет проводить измерение давления в сосочке на различных уровнях через трехпросветный катетер [35].

Метод прямой манометрии позволяет не только дифференцировать органические и функциональные изменения сфинктера Одди, но и верифицировать типы его моторных нарушений, которые разделяют на:

1. Расстройство тонуса СО (дистонию):
 - папиллоспазм
 - недостаточность (гипотония СО)
2. Расстройство двигательной активности СО (дискинезия):
 - тахиоддия (гиперкинезия СО)
 - брадиоддия (гипокинезия СО)
 - нарушение перистальтики СО (истинная дискинезия)

С помощью ЭПСМ установлено, что перечисленные расстройства могут быть диагностированы в отдельности или в различных сочетаниях. С помощью ЭПСМ установлено, что после удаления желчного пузыря наиболее часто выявляются нарушения перистальтики сфинктера (истинная дискинезия) и его спазм [35].

Сложность методики, ее инвазивность ограничивают широкое применение ЭПСМ в клинической практике.

Таким образом, наличие дисфункции сфинктерного аппарата билиарного тракта — неотъемлемого звена патогенеза ЖКБ, несомненно, имеет место и тенденцию к прогрессированию после холецистэктомии. Задачей клинициста является определение характера и степени выраженности моторных нарушений, что предопределяет стратегию и тактику лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом.

НАРУШЕНИЕ ХИМИЗМА ЖЕЛЧИ

Исследованиями последних лет показано, что практически у всех больных ЖКБ имеются морфо-функциональные нарушения в гепатоците, лежащие в основе формирования литогенной желчи и определяющие степень билиарной недостаточности (БН).

С патофизиологической точки зрения БН характеризуется изменением качественного состава желчи и уменьшением ее количества. В основе качественного изменения состава желчи имеет значение соотношение между содержанием холестерина (ХС) и желчных кислот (ЖК). Ферментом, ответственным за синтез желчных кислот является холестерин-7 α -гидроксилаза, осуществляющий превращение ХС в ЖК. Снижение активности этого фермента является причиной секреции литогенной

желчи, развития БН и, как следствие, нарушение процессов пищеварения [36, 37, 38], т.к. альтернативные пути синтеза ЖК менее эффективны.

Основным методом диагностики БН является ЭХДЗ с биохимическим исследованием порций желчи и оценкой стимулированной секреции с расчетом суммарного дебита компонентов желчи. Сопровождающая ЖКБ БН сохраняется и после удаления желчного пузыря. Дефицит желчных кислот выявляется у 81,2% пациентов, перенесших холецистэктомию [36,33]. После холецистэктомии отмечается компенсаторное ускорение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Однако этот процесс влечет за собой подавление синтеза желчных кислот, что приводит к дисбалансу основных компонентов желчи и нарушению солюбилизирующих свойств желчи. Выпадение, вследствие холецистэктомии, концентрационной функции желчного пузыря ведет к изменению химического состава желчи (усугублению имеющейся БН) поступающей в двенадцатиперстную кишку. БН сопровождается, прежде всего, холестериновым холелитиазом. При оценке отдаленных результатов холецистэктомии, собственными исследованиями установлено, что пациенты, оперированные по поводу пигментных желчных камней, реже нуждаются в медикаментозной коррекции после удаления желчного пузыря [3]. Очевидно, у этой группы пациентов отсутствует симптомокомплекс, обусловленный наличием БН. Известно, что среди больных ЖКБ по данным различных исследователей 70–90% приходится на холестериновый холелитиаз, основой патогенеза которого является БН [37, 38]. Следовательно, патогенетически обоснованной является диагностика степени БН и терапия, включающая препараты, компенсирующие печеночно-клеточную дисхолию.

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Поступление не концентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку снижает бактерицидность дуоденального содержимого и является фактором развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Под влиянием микрофлоры желчные кислоты подвергаются преждевременной деконъюгации, что сопровождается повреждением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с развитием дуоденита. Дуоденит сопровождается дуоденальной дискинезией, функциональной дуоденальной недостаточностью, гипертензией, дуоденогастральным рефлюксом и забросом содержимого двенадцатиперстной кишки в общий желчный и панкреатический протоки. В свою очередь, деконъюгированные желчные кислоты, являясь мощными секреторными агентами (активируют циклический моноаминофосфат секреторных клеток), влияют на моторно-эвакуаторную функцию

кишечника, приводя к развитию моторных расстройств, в частности секреторной диареи [39,40].

«Золотым стандартом» верификации таксономической принадлежности микроорганизмов признан микробиологический метод. Оценивая в целом возможности этого метода, следует сказать, что чувствительность и специфичность его, к сожалению, невысоки. Недостаточная чувствительность и специфичность объясняется невозможностью воссоздания естественных условий обитания микроорганизмов при проведении исследования, трудностью культивирования анаэробных микроорганизмов и т.д. В связи с этим требуется многократность исследований для выявления повторяющихся, устойчивых изменений состава микроорганизмов. В последнее время широкое распространение получило исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в различных биологических субстратах. КЖК оказывают многофакторное влияние в поддержании функций макроорганизма. Доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставке субстратов липо- и глюконеогенеза, поддержании ионного и газового обмена, осуществлении антибактериального эффекта и блокировке адгезии патогенов, активации местного и системного иммунитета и др. [41,42].

КЖК, являясь продуктами жизнедеятельности аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов, могут быть использованы для диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов макроорганизма, а также использоваться для оценки возможной транслокации микрофлоры в нерезидентные ниши [43,44,45]. Для исследования КЖК в последнее время используется метод газожидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализа) [46]. Научный и практический интерес имеет изучение видового состава и метаболической активности микрофлоры двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени билиарной недостаточности, а так же характера и выраженности моторных нарушений сфинктерного аппарата билиарного тракта.

Таким образом, разрешение дуоденальной гипертензии, являющейся следствием СИБР, является необходимым условием нормального функционирования сфинктерного аппарата билиарного тракта.

ОРГАНИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

При обследовании больных с ПХЭС стратегически важно выделить пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, т.е. тех пациентов, у которых имеются органические препятствия желчеоттоку. Причинами послеоперационных осложнений при ЛХЭ являются сложные анатомо-хирургические условия в зоне вмешательства, сочетания заболеваний органов одной анатомической и функциональной

зоны, что изменяет условия выполнения ЛХЭ, влияет на хирургическую тактику и результаты хирургического лечения. По данным литературы, частота повторных оперативных вмешательств после холецистэктомии достигает 10–15% [7, 49]. Очевидно, что необходимость в выполнении повторных операций на желчных путях возникает вследствие диагностических, тактических, а так же технических ошибок, допущенных на предоперационном этапе и во время операции. Основными причинами механического нарушения желчевыделения у больных с ПХЭС являются:

- резидуальный и рецидивный холедохолитиаз -75–80%
- неликвидированный во время операции или вновь возникший рубцовый стеноз большого дуоденального сосочка, дистального отдела общего желчного протока (ОЖП) — 15–20%
- рубцовая стриктура холедоха — 2–4%
- патологически измененная культя пузырного протока — 1–3% [7, 49, 50].

Таким образом, необходимость в выработке единого алгоритма обследования больных ЖКБ перед холецистэктомией, а так же больных с диагнозом ПХЭС, очевидна.

СИНДРОМ НАРУШЕННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Синдром нарушенного пищеварения при ЖКБ является следствием нарушения синтеза и экскреции желчи, микробиоценоза ЖКТ, снижением внешне-секреторной деятельности поджелудочной железы [47].

ЖКБ более всего отражается на функции поджелудочной железы. Развитию хронического панкреатита при ЖКБ и ПХЭС способствуют:

- дисфункции сфинктерного аппарата желчных путей, сопровождающиеся билиарно-панкреатическим рефлюксом;
- пассаж билиарного сладжа по общему желчному протоку и сфинктер Одди;
- органические изменения протоковой системы, нарушающие пассаж желчи.

Основной причиной билиарного панкреатита является билио-панкреатический рефлюкс. Длительно существующие воспалительные изменения в поджелудочной железе приводят к отеку межуточной ткани в результате воспаления с последующими дистрофическими процессами, которые способствуют перестройке ткани железы с развитием фиброза [48]. Эти изменения отражаются на функциональном состоянии поджелудочной железы: снижается объем секреции, дебит ферментов и бикарбонатов.

В связи с этим одной из причин неудачных исходов операции являются стойкие нарушения ферментобразующей функции железы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПХЭС

Клиническая симптоматика ПХЭС характеризуется широким полиморфизмом. В зависимости от преобладания тех или иных жалоб, а так же степени выраженности клинической симптоматики выделены следующие клинические варианты ПХЭС (n=1033):

- **диспепсический вариант** — явления диспепсии в виде тошноты, ощущения горечи во рту, метеоризмом, послаблением стула (37.6%)
- **болевого вариант** — болевой синдром различной степени выраженности (39.7%)
- **желтушный вариант** — периодическая субэпидермичность кожных покровов склер, с наличием или без болевого синдрома (16.2%)
- **клинически асимптомный вариант** — отсутствие жалоб, наличие изменений биохимических показателей крови (ЩФ, билирубин, АлАТ, амилаза) и/или дилатацией ОЖП по данным ТУС более 6мм (6.5%) [3].

Различают билиарный, панкреатический и смешанный типы болей. При билиарном типе боль локализуется в эпигастрии или правом подреберье, может иррадиировать в спину и правую лопатку. При панкреатическом — в эпигастрии или левом подреберье, с иррадиацией в спину. При смешанном типе — боли часто носят опоясывающий характер.

Оценка клинических симптомов недостаточна для исключения органической патологии билиарной системы и степени тяжести функциональных нарушений. Результат клинического обследования не может являться весомым критерием в определении дальнейшей тактики ведения больного.

ДИАГНОСТИКА ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Перечень диагностических мероприятий при ПХЭС определяется широтой и степенью вовлечения различных органов пищеварения. В обследовании больных с ПХЭС выделяют основные методы, используемые как скрининговые, а так же дополнительные, которые проводятся по определенным показаниям при недостаточной информативности скрининговых.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика обязательна для всех больных с ПХЭС. Показатели клинического анали-

за крови не специфичны и указывают в основном на наличие воспалительного процесса со стороны внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы.

Изменения биохимических показателей крови носят более определенный характер. Повышение уровня билирубина, в большинстве случаев за счет его прямой фракции (связанного билирубина), позволяет подтвердить механическую желтуху, а так же является критерием для дифференциальной диагностики желтух. Увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) указывают на изменение функции печени, вызванное нарушением желчеоттока.

При ПХЭС в сыворотке крови больных с холестазом обнаруживают повышение активности специфической в физико-химическом отношении ЩФ. До недавнего времени полагали, что она образуется в желчных путях и обозначали ее как «желчную», «высокомолекулярную», «каналикулярную», «биструю» и т. д. Позже было доказано, что источником высокомолекулярной ЩФ является плазматическая мембрана гепатоцита. Посредством электронной микроскопии доказано, что ЩФ, выявляющаяся в крови больных с холестазом, представляет собой везикулы трехслойной структуры, характерной для плазматической мембраны гепатоцита. Гистохимически доказано, что ЩФ локализована в синусоидальной и каналикулярных мембранах. Потеряв связь с мембраной, синусоидальная ЩФ попадает в кровоток, а каналикулярная — в желчь [52,53].

Теория, согласно которой повышение активности ЩФ в сыворотке крови у больных с холестазом является следствием задержки и заброса желчи, слишком механистична. Доказано, что возрастание активности печеночной ЩФ при блоке желчных путей является результатом повышенного синтеза энзима и включения его в мембрану клетки. Существуют две гипотезы, объясняющие последующее появление печеночного изофермента ЩФ в сыворотке крови. Согласно первой гипотезе, ЩФ, находящаяся на каналикулярной мембране, извлекается желчными кислотами [52], количество которых увеличивается при холестазе. Затем ЩФ поступает в желчные каналы и оттуда через интрацеллюлярные пространства в сыворотку крови (парацеллюлярный шунт). ЩФ появляется в крови вследствие нарушения интрацеллюлярных связей.

Альтернативная гипотеза заключается в том, что ЩФ попадает в кровь непосредственно с плазматической мембраны. В норме ЩФ локализована на наружной поверхности каналикулярной мембраны. Имеются данные, что при обтурации желчных протоков она может изменить свою локализацию

[53]. В таком случае ее можно обнаружить внутри клетки, а также в других частях плазматической мембраны гепатоцита. Обе гипотезы, вероятнее всего, дополняют друг друга. И в обоих случаях высокая концентрация желчных кислот в гепатоците играет существенную роль. Обобщенное представление о возможных путях попадания ЩФ в кровь при холестазах можно представить следующим образом: провоцирование холестаза повышенного синтеза энзима; извлечение энзима с поверхности мембраны желчными кислотами; поступление свободного (несвязанного) и мембранно-связанного энзима в циркуляцию [54].

Установлено, что в выявлении органической патологии, в частности, трудно диагностируемых форм холедохолитиаза, чувствительность щелочной фосфатазы (при повышении ее уровня более 1,5 норм) значительно превосходит по своему значению другие показатели [49].

С целью выявления функциональных расстройств, которые часто носят транзитный характер, биохимическое исследование крови необходимо проводить во время или не позднее 6 часов после окончания болевого приступа.

В клинической практике нередко встречается ситуация, когда при отсутствии органической патологии (стеноза дистального отдела холедоха (ДОХ), стриктуры внепеченочных желчных протоков, холедохолитиаза) отмечается повышение уровня ЩФ и/или ГГТП. Логично предположить, что у таких больных присутствует функциональный блок, обусловленный нарушением сокращения сфинктерного аппарата.

Таким образом, лабораторные исследования дают далеко не всегда исчерпывающий ответ. Важнейшее место при обследовании больных с ПХЭС занимают инструментальные методы исследования.

ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНОСКОПИЯ (ЭГДС)

ЭГДС занимает важное место в обследовании больных с ПХЭС. Она позволяет выявить или исключить сопутствующие заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, обострение которых может быть спровоцировано холецистэктомией. В процессе исследования обращают внимание на наличие желчи в двенадцатиперстной кишке (слабое поступление желчи или отсутствие ее в просвете кишки). При осмотре области большого дуоденального сосочка особое значение придается состоянию дуоденальной продольной складки, наличию парафатериальных дивертикулов, изменениям самого сосочка, характеру устья и его размерам, возможности введения в него катетера. При эндоскопии выявляются косвенные признаки фиксированного камня большого дуоденального сосочка: отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке, отек и гиперемия сосочка, резкое увеличение его в размерах, вздутие и напряжение продольной дуоденальной складки. При

локализации конкремента в преампулярном отделе холедоха наблюдается вздутие продольной складки в просвет двенадцатиперстной кишки при отсутствии или мало выраженных изменениях со стороны большого дуоденального сосочка.

По данным различных авторов, дивертикулы папиллярной области (ДПО) в 65–82% наблюдений сочетаются с различными заболеваниями гепатопанкреатобилиарной зоны. Наиболее часто они выявляются у пациентов с калькулезным холециститом — 6,7–7,5% и холедохолитиазом — 5–22% [50, 55]. ДПО, сдавливая терминальные отделы общего желчного и главного панкреатического протока, вызывают нарушение оттока желчи и панкреатического секрета. Они нередко могут стать основной причиной развития стеноза БДС, стриктуры терминального отдела общего желчного и главного панкреатического протоков, холедохолитиаза, холангита, панкреатита.

Таким образом, ФГДС является необходимым исследованием у всех больных с ЖКБ и ПХЭС. Помимо выявления сопутствующей патологии и различных проявлений холедохолитиаза, исследование позволяет оценить анатомические особенности строения зоны большого дуоденального сосочка, что влияет на тактические подходы к выполнению трансдуоденальных эндоскопических оперативных вмешательств.

ТРАНСАБДОМИНАЛЬНАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ (ТУС)

Метод ультразвуковой диагностики при обследовании больных с ПХЭС занимает главенствующее положение. Тщательная подготовка к исследованию, полипозиционное обследование пациентов повышают чувствительность метода до 86,4% [56,57]. При проведении ультразвукового исследования значение придается оценке размеров печени, поджелудочной железы, диаметру общего желчного и Вирсунгова протоков. УЗИ позволяет с большой степенью достоверности определить камни желчных протоков у больных с желтухой. Однако, при нерасширенных желчных протоках это проблематично. Очевиден факт прямой зависимости между диаметром общего желчного протока и частотой холедохолитиаза. Следует отметить, что в настоящее время нет общепризнанной нормы диаметра ОЖП. Многие исследователи отстаивают мнение о том, что после холецистэктомии в результате гипертонуса сфинктера Одди и повышения секреторного давления желчи нормальный диаметр общего желчного протока соответствует 8–10 мм. Согласно результатам наших исследований, холедохолитиаз при диаметре общего желчного протока, равном

бмм, встречается в 36,4% случаев [49]. Достаточно высокий процент выявления холедохолитиаза среди больных с нерасширенным ОЖП свидетельствует о том, что дилатация холедоха важный, но отнюдь не обязательный эхографический признак холедохолитиаза.

Оценивая в целом возможности ТУС, следует сказать, что, к сожалению, этот метод дает как ложноположительные (4,95%), так и ложноотрицательные результаты (13,6%) [56, 57]. Неудачи связаны трудностью визуализации общего желчного протока на всем его протяжении особенно при наличии метеоризма, избыточно развитого слоя подкожной жировой клетчатки, спаечного процесса в брюшной полости после холецистэктомии. Однако с помощью скрининговых методов не всегда удается исключить или подтвердить наличие функциональной или органической патологии билиарного тракта. Поэтому для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения всем пациентам с сомнительными результатами трансабдоминальной ультрасонографии, с целью исключения органической патологии рекомендуется проводить ЭУС, ЭРХПГ.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Рентгенологическое исследование является исторически первым методом визуализации желчных путей. Наибольшее распространение получили методы прямого контрастирования. В 1927 году впервые Walzel применил методику фистулографии, а 18 июня 1931 года Р. Mirizzi выполнил первую интраоперационную холангиографию, о чем сообщил на 3 Аргентинском конгрессе хирургов. Тогда же получила распространение и методика послеоперационного исследования желчных путей через дренажную трубку. После работ R. Carter и C. Saypol с 1952 года стала применяться чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). Заманчивой виделась возможность ретроградного введения контраста в желчные протоки через двенадцатиперстную кишку, что и было осуществлено в 1956 году К. Rabinov. Пожалуй, это единственное сообщение по канюляции БДС, осуществленное практически вслепую. И, наконец, после внедрения фиброскопов, появляется более эффективная методика исследования желчных путей — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), впервые выполненная W. McCune и соавт. в 1968 году. В России же первая ЭРХПГ выполнена Ю. В. Васильевым в ЦНИИГ 17 ноября 1971 года, что дало существенный толчок к развитию целого направления не только в диагностике патологии билиарного тракта, но и транспапиллярных вмешательств на билиарной системе [59].

Внутривенная холангиография до настоящего времени используется для выявления органической патологии внепеченочных желчных протоков при

отсутствии гипербилирубинемии. Однако с помощью внутривенной холангиографии выявить камни в протоках удается не более чем у 60% больных, даже с учетом косвенных признаков наличия конкрементов [60].

Эффективность внутривенной холангиографии оставляет желать лучшего, так как частота ложно-негативных результатов достигает 34,0–46,05% [61]. Причинами низкой информативности являются мелкие камни гепатикохоледоха, широкий общий желчный проток, хронический гепатит, несостоятельность большого дуоденального сосочка, внутренние желчные свищи. Есть и другие негативные причины, ограничивающие использование данной методики, например, непереносимость рентгеноконтрастного вещества, технические сложности в трактовке холангиограмм и т. д. В связи с этим метод утратил свое клиническое значение.

Чрескожно-чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ) как метод прямого контрастирования желчных путей, позволяет получить максимально достоверные сведения. Информативность ЧЧХГ составляет 98% [62]. Эта методика используется, прежде всего, при планируемом переходе диагностического исследования чрескожно-чреспеченочной холангиографии в лечебную манипуляцию — чрескожно-чреспеченочное дренирование [64]. Применение методики сопряжено с такими осложнениями как: внутрибрюшные кровотечения, желчеистечение, желчный перитонит, образование внутрибрюшных абсцессов и наружных желчных свищей. Частота этих осложнений составляет 0,9–4,9% [62, 64, 65].

Компьютерная томография в диагностике органической патологии внепеченочных желчных протоков в настоящее время имеет второстепенное значение. В частности, конкременты в общем желчном протоке при компьютерной томографии можно определить только при их размерах более 1 см. В остальных случаях диагностика холедохолитиаза носит качественный характер, т. е. позволяет оценить наличие или отсутствие протоковых камней. В случаях ложноотрицательного заключения даже ретроспективное прицельное изучение зоны общего желчного протока при больших увеличениях не позволяет выявить признаки холедохолитиаза [63].

Использование *спиральной компьютерной томографии* повышает вероятность выявления камней гепатикохоледоха, особенно в сочетании с внутривенным контрастированием желчных протоков. Феофилов Г. Л. с соавт. [66] установили, что достоверность этого способа, достигает 94% и сопоставима с прямыми методами контрастирования желчных протоков. При проведении сравнительного изучения спиральной компьютерной томографии с внутривенной холангиографией и ЭРХПГ у больных с механической желтухой, вызванной холедохолитиазом, многие авторы пришли к выводу, что по своим диагностическим возможностям дан-

ный метод исследования желчных протоков позволяет отказаться от ЭРХПГ [65]. Наиболее оправдано применение спиральной компьютерной томографии в диагностике сложных случаев, при сопутствующем хроническом индуративном панкреатите, а так же для исключения опухоли поджелудочной железы и желчных протоков.

Магнитно-резонансная томография является близкой по своей диагностической ценности к спиральной компьютерной томографии. При прямом сопоставлении данного способа исследования желчевыводящих путей и ЭРХПГ установлена чувствительность 95% [67].

Использование трехмерной реконструкции спиральной и магнитно-резонансной томографии позволяет не только с большой вероятностью выявить протоковые камни, но и воссоздать объемное виртуальное изображение желчевыводящих путей, выявить особенности их строения и соотношения с соседними анатомическими структурами.

Таким образом, отдавая должное рентгенологическим методам диагностики холедохолитиаза, следует признать, что, несмотря на достаточно высокую информативность, в ряде случаев имеется возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Кроме того, из-за высокой стоимости оборудования, использование этих методов зачастую ограничено в клинической практике.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография наиболее широко применяется для выявления холедохолитиаза. Метод в настоящее время большинство исследователей считают основным в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. Диагностическая ценность ЭРХПГ в диагностике органической патологии желчных протоков составляет 79–98% [68, 69]. ЭРХПГ дает возможность четко выявить конкременты, уточнить их локализацию в желчевыводящих протоках, а затем и удалить. Ретроградная холангиография начинается с дуоденоскопии, позволяющей адекватно оценить состояние большого дуоденального сосочка, обычно в аспекте дифференциальной диагностики, поскольку позволяет обнаружить полипы, опухоли, дивертикулы и другие изменения в зоне большого дуоденального сосочка. При данном исследовании возможно выявить камень в БДС, гнойную желчь и другие патологические изменения, связанные с холедохолитиазом [50]. Однако ЭРХПГ не всегда выполнима из-за близости дивертикула, плоского или конусообразного дуоденального соска и по другим причинам. Она не всегда удается у больных после резекции желудка по способу Бильрот — II, при локализации большого дуоденального соска в дивертикуле, а так же при выраженном папиллостенозе. С приобретением опыта, совершенствованием фиброэндоскопов и техники ЭРХПГ, частота удачных ЭРХПГ в настоящее время достигает 80–90%,

уменьшается количество осложнений [69]. Показаниями для проведения ЭРХПГ являются: эпизоды желтухи и панкреатита, холангит и механическая желтуха в момент обследования, повышение активности печеночных ферментов, расширение ОЖП при УЗИ более 6мм. В тоже время, по мнению авторов, изучавших данные многоцентровых исследований (от 1,5 до 3 тысяч больных), более чем в 2/3 случаях пациенты были подвергнуты риску ЭРХПГ не оправдано [70].

Отдавая должное ценности ЭРХПГ в диагностике холедохолитиаза до операции, многие авторы указывают на опасные осложнения при этом исследовании, такие как: острый панкреатит, острый холецистит, гнойный холангит, нагноение кисты поджелудочной железы, кровотечения, травмы холедоха, попадание контрастного вещества в ретродуоденальную клетчатку. Частота осложнений ЭРХПГ составляет 1–3% [72]. Эффективная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита не разработана. Поэтому, несмотря на то, что ЭРХПГ обладает высокой информативностью и, по-прежнему, считается «золотым стандартом» в диагностике холедохолитиаза, инвазивность и риск осложнений проводимого исследования заставляют более строго подходить к его использованию и шире применять альтернативные методы диагностики холедохолитиаза.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ (ЭУС)

ЭУС — метод, основанный на комбинации эндоскопии и традиционного ультразвукового исследования. Необходимо отметить, что с появлением эндосонографии популярность ЭРХПГ, считающейся «золотым стандартом» в диагностике холедохолитиаза и стриктур общего желчного протока, значительно снизилась. Неинвазивность ЭУС позволяет избегать грозных осложнений, характерных для ЭРХПГ. Высокая точность методики позволяет ей конкурировать не только с ЭРХПГ, но и с МРТ. По данным различных авторов, чувствительность эндосонографии составляет 100%, а специфичность 81–90% [73]. ЭУС позволяет выявить конкременты менее 5мм в нерасширенном общем желчном протоке (рис 1), наличие препятствия в виде сгустка замазкообразной желчи (рис 2), стриктуры внепеченочных желчных протоков, стеноз дистального отдела холедоха (рис.3а, б).

По нашим данным, при обследовании 1033 больных с ПХЭС органическая патология со стороны внепеченочных желчных протоков с помощью ТУС была выявлена в 10,4% случаев, при применении ЭУС дополнительно еще в 9,2% случаев [74, 75].



Рис. 1. ЭУС. Конкремент 5мм в ОЖП диаметром 6мм.



Рис. 2. ЭУС. Сгусток «замаскообразной» желчи в ОЖП.



Рис. 3. Расширение проксимального отдела ОЖП (а), обусловленное стенозом его дистального отдела (б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, успешное лечение больных с постхолецистэктомическим синдромом в немалой степени зависит от правильного понимания клиницистами вопросов физиологии процессов желчеобразования и желчевыделения, характера их нарушений в условиях отсутствия желчного пузыря, а так же от выбора адекватной схемы обследования больного в зависимости от причин формирования ПХЭС. Полиморфизм кли-

нической симптоматики при ПХЭС определяется многообразием его патогенетических звеньев и вовлечением в процесс различных органов ЖКТ. Располагая широким арсеналом диагностических методов, необходимо иметь четкое представление о задачах и степени информативности каждого из них для верификации функциональных расстройств и органических поражений билиарного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А. А., Исторические аспекты постхолецистэктомического синдрома // Хирургия. 1988. № 1. С. 99–105.
2. Бурков С. Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме // Consilium medicum. 2004. Т. 6, № 1. С. 1–8.
3. Быстровская Е. В., Ильченко А. А. Отдаленные результаты холецистэктомии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 5. С. 23–27.
4. Лазебник Л. Б., Копанева М. И., Ежова Т. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные) // Терапевтический архив. 2004. № 2. С. 83.
5. Лазебник Л. Б., Копанева М. И., Ежова Т. Б. Сравнительное исследование качества жизни у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом // Материалы 5-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2003». Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2003. № 2–3, С. 93.
6. Жегалов П. С., Винник И. С., Черданцев Д. В. Эпидемиология и коррекция постхолецистэктомического синдрома // Эндоскопическая хирургия. 2006. № 2. Материалы IX Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии (Москва, 15–17 февраля 2006 г.), с. 47.
7. Хабурзаниа А. К., Ушаков Н. Д., Балалыкин В. Д., Балалыкин А. С. Негативные стороны операции лапароскопической холецистэктомии // Клиническая эндоскопия. 2006, 1 (7). Материалы VIII Российско-Японский симпозиум. С. 22–23.
8. Fenster L. F., Lonborg R., Thirlby R. C. What symptoms does cholecystectomy cure Insights from an outcomes measurement project and review of the literature // Am. J. Surg. 1995. Vol. 169. № 5. P. 533–538.
9. Балалыкин В. Д., Балалыкин В. С. Современные принципы диагностики и лечения «постхолецистэктомического синдрома» // Эндоскопическая хирургия. 2006, № 2. С. 14.
10. Иванченкова Р. А. Принципы лечения больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006. № 1–2. М. 61, № 215.
11. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей // М.: Анахарсис, 2006, 448 с.
12. Брехов Е. И., Калинин В. В. Моторно-эвакуаторные нарушения и их медикаментозная коррекция при постхолецистэктомическом синдроме // Материалы научно-практической конференции, посвященной 35-летию УНМЦ УД Президента РФ, М., 2003, С. 174–175.
13. Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А., Ардатская М. Д. Лечение функционального расстройства кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // Клиническая фармакология. 2002. Том 11. № 1. С. 11–14.
14. Охлобыстин А. В. Расстройства моторики желчевыводящих путей: классификация, диагностика и лечение // Российский медицинский журнал. 2003. Том 5. № 2. С. 62–66.
15. Cicala M. et al. Increased sphincter Oddi basal pressure in patients affected by gall stone disease: a role for biliary stasis and colicky pain? // Gut. 2001. V. 48. № 3. P. 414–417.
16. Rosseland A. R., Glomsaker T. B. Asymptomatic common bile duct stones // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000. Nov. Vol. 12. Suppl. 11. P. 1171–1173.
17. Gall C. A., Chamberes J. Cholecystectomy for gall bladder dyskinesia: symptom resolution and satisfaction in a rural surgical practice // ANZ J. Surg. 2002. V. 72. № 10. P. 731–734.
18. Колесников Л. Л. Сфинктерный аппарат человека // СПб.: Спец Лит. 2000. 183 с.
19. Luman W., Ardil J. E., Pryde A. et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility // Gut. 1997. Vol. 41, № 3. P. 371–374.
20. Oddi R. D. une disposition a sphincter speciale de l'ouverture du canal choledogue. Archives italiennes de biologie (revues, resumes? Reproductions des travaux scientifiques italiens sous de A. Mosse). Turin, Sixieme annee 1887. T. 7. S. 317–322.
21. Ткаченко Е. В., Лазебник Л. Б., Варванина Г. Г. Гастроинтестинальные гормоны при билиарной патологии // Тезисы на V съезд НОГР, 3–6 февраля 2005 г, Москва, С. 371
22. Уголев А. М. Радбиль О. С. Гормоны пищеварительной системы // А. М. Уголев, О. С. Радбиль. — М., 1995. — 200 с.
23. Kozlin D. B. Gastrointestinal imaging update: swallowing disorders and sphincter of Oddi dysfunction // Rev. Gastroenterol. Disord. 2002. V. 2. № 4. P. 169–175.
24. Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г. Гормональная регуляция билиарной патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2004. № 1. С. 66.
25. Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г. Гормональная регуляция процессов формирования и выделения желчи // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2003. № 5. С. 167.
26. McDonnell C. O. The effect of of cholecystectomy on plasma cholecystokinin // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 9. P. 2189–2192.
27. Быстровская Е. В., Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г., Ильченко А. А. Роль секретина в формировании дисфункции сфинктера Одди ее медикаментозная коррекция // Гепатология. 2006. № 2, с.
28. Moran T. N. Gastrointestinal safety signals II. Cholecystokinin // Am. J. Physiol. 2004. Vol. 286. P. 383–395.
29. Немцов Л. М. Секретин холецистокинина при нарушениях моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря // Здоровоохранение. 2003. № 3. С. 53–56.
30. Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г. Особенности гормонального контроля билиарной системы при ее патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2003. № 5. С. 147.
31. Ткаченко Е. В., Варванина Г. Г., Быстровская Е. В. «Гастроинтестинальные гормоны при билиарной патологии». Научный форум «Санкт-Петербург-Гастро 2005».
32. Григорьев П. Я., Солуянова И. П., Яковенко А. В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // Лечащий врач. 2002. № 6. С. 26–32.
33. Делюкина О. В. «Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции». Автореферат дис... канд. мед. наук 2007. 26 с.
34. Ильченко А. А., Шибаева Л. О., Ходарев Н. Н. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни // Рос. гастроэнтерол. журн. 1997. № 4, С. 13–20.
35. Чернякевич С. А., Бабкова И. В., Орлов С. Ю. Функциональные методы исследования в хирургической гастроэнтерологии. Учебное пособие для послевузовского образования // Москва, СП ЗАО «Контракт РЛ» 2003, 176 с.
36. Лазебник Л. Б., Ильченко А. А., Максимов В. А. с соавт. Билиарная недостаточность. Этиология, Патогенез, клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. Москва 2006 г. 35 с.
37. Тарасов К. М. Билиарная недостаточность при заболеваниях печени и желчевыводящих путей // Автореф. дисс... канд. мед. наук. М. 1994, 22 с.
38. Тарасов К. М. Клинико-лабораторная оценка билиарной недостаточности у больных, перенесших холецистэктомию // Автореф. дисс... доктора мед. наук. М. 2001. 33 с.
39. Кноке М., Бернхард Х. Микрофлора верхней части тонкой кишки при заболеваниях гепатобилиарной системы // Тер. архив. — 1980. — № 2. — С. 71–73.
40. Курыгин А. А., Кочеровец В. И., Перегудов С. И. и др. Клинические аспекты синдрома избыточной колонизации тонкой кишки толстокишечной микрофлорой // Вестн. хир. им Грекова. — 1993. — № 5–6. — С. 118–122.
41. Захаренко С. М., Сафонова Н. В. Дисбиоз кишечника: от науки первого уровня к науке взаимоотношений // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006. № 1–2. С. 5–10.
42. Готтшальк Г. Метаболизм бактерий // Перевод с английского, М., Мир. 1982., 230 с.
43. Поспелова С. В. Микробиологические аспекты калькулезного холецистита. Дисс. канд. мед. наук., Пермь, 2000., 151 с.
44. Brook J. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease // J. Clin. Microbiol. — 1989. — v. 17, N10. — P. 2373–2375.
45. Ардатская М. Д., Джаджандзе А. Д., Исакова О. В., Липницкий Е. М., Минушкин О. Н. Изучение метаболитов кишечной микрофлоры в различных биосубстратах у больных калькулезным холециститом: их диагностическое и тактическое значение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 5. С. 16–22.
46. Ардатская М. Д., Иконников Н. С., Минушкин О. Н. Патент РФ на изобретение «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С6 методом газожидкостной хроматографии»

48. Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения//М.: ВЕДИ, 2003, 128с.
49. Gloor B. et al. Incidence and management of biliary pancreatitis cholecystectomized patients. Results of a 7-year study//J. Gastrointest. Surg. 2003. V.7. №3. P. 372–377.
50. Быстровская Е. В., Ильченко А. А. Частота холедохолитиаза у больных с постхолецистэктомическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. №3. С. 33–35
51. Старков Ю. Г., Стрекаловский В. П., Вишневский В. А. и др. Дивертикулы папиллярной области двенадцатиперстной кишки и их роль в развитии холедохолитиаза, стриктур желчного и панкреатического протоков//Хирургия. 2000. №3. С.10–13.
52. Сажин В. П., Жаболенко В. П., Маскин С. С. Сравнительные аспекты диагностики заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны//Хирургия. 1997. №3. С. 45–48.
53. Hatoff D. E., Toyota H., Wang C. et al.//Dig. Dis. Sci. 1985. Vol. 30. P. 364.
54. Hirata E., Inoue M. Mechanism of biliary secretion of membranous enzymes//J. Biochem. 1984. Vol. 96. P. 289–297.
55. Хендерсон Д. Образование желчи и синдром холестаза//В кн. «Патофизиология органов пищеварения». БИНОМ. Москва. 1997. Стр. 169–175.
56. Дзюба К. В., Манцеров М. П., Ардашев В. Н. и др. Клинико-эндоскопические признаки заболеваний фатеральной зоны со стенозом устья большого дуоденального сосочка//Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. №5. Тезисы 395. С.92.
57. Журавлев В. Н. Диагностическая ценность ультразвукового исследования при хирургических заболеваниях желчных протоков//Автореф. дис.... канд. мед. наук. Москва. 1992. 24 с.
58. Blackburne L. H., Earnhardt R. C., Siström C. L. et al. The sensitivity and role of ultrasound in the evaluation of biliary obstruction//Am. Surg. 1994. Vol. 60. №9. P. 683–690.
59. Ланцов В. П., Карлова Н. А. Рентгенологическое исследование желчных путей. Петрозаводск. 1998. 103 с.
60. Васильев Ю. В., Саврасов В. М., Сальман М. М. с соавт. Ретроградная панкреатохолангиография посредством канюлирования фатерова соска через дуоденофиброскоп//Клин. медицина. 1972, июль. 50 (7). С. 36–39.
61. Bose S. M., Mazumdar A., Prakash V. S. Evaluation of the predictors of choledocholithiasis: comparative analysis of clinical, biochemical, radionuclear and intraoperative parameters//Surg. Today 2001. Vol. 31. Suppl 2. P.117–122.
62. Tham T. C., Collins J. S., Watson R. G. et al. Diagnosis of common bile duct stones by intravenous cholangiography: prediction by ultrasound and liver function tests compared with endoscopic retrograde cholangiography//Gastrointest. Endosc. 1996. Vol. 44. №2. P. 158–163.
63. Born P., Rosch T., Classen M. Endoscopic and percutaneous transhepatic approach to benign biliary disorders — an overview//Рос. гастроэнтерологический журнал. 1998. №4. С. 3–8.
64. Кармазановский Г. Г., Вилявин М. Ю., Никитаев Н. С. Компьютерная томография печени и желчных путей. Москва: Паганель-бук, 1997. 358 с.
65. Лежнев Д. А. Комплексная лучевая диагностика в оценке состояния желчных путей до и после эндохирургических вмешательств//Дис.... канд. мед. наук. Москва. 2000. 132с.
66. Иванов Э. А. Лучевые и рентгеноэндоскопические методы в диагностике и оценке эффективности лечения постхолецистэктомического синдрома//Дис.... канд. мед. наук. Обнинск. 2000.
67. Феофилов Г. Л., Бородач В. А., Шкуратова Н. И. Компьютерная томография в диагностике холедохолитиаза при выраженной билирубинемии//Вестник рентгенологии и радиологии. 1996. №3. С. 53–56.
68. Irie H., Hoda H., Tajima T. et al. Optima MR cholangiopancreatographic sequence and its clinical application//Radiology. 1998. 206. P. 379–387
69. Васильев Ю. В. Эндоскопическая диагностика некоторых поражений органов дуоденопанкреатической зоны. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Москва. 1973. 27с.
70. Коротков Н. И., Телишкова Г. А. Эндоскопическая РХПГ в диагностике патологии внепеченочных желчевыводящих путей//Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. №3. С. 120.
71. U. Sritas, E. Parlak. Risk factors for post endoscopic retrograde cholangiopancreatitis: a prospective studies//Endoscopy. 2000. Suppl. 1. Vol. 32, P. E48.
72. Цациниди К. Н., Крендаль А. П. Осложнения эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии и их профилактики//В кн. «Пробл. хирургии желчных путей». М. Медицина. 1982. С.172–173.
73. Ильченко А. А. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. №3.
74. Ильченко А. А., Быстровская Е. В. Эндоскопическая эхография. Возможности и перспективы применения в гастроэнтерологии//Ультразвуковая и функциональная диагностика 2002. №4. С. 119–125.
75. Быстровская Е. В. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике холедохолитиаза/Е. В. Быстровская//Автореф. дис.... канд. мед. наук 2003. — 30с.
76. А. А. Ильченко, Е. В. Быстровская, Орлова Ю. Н. Диагностика холедохолитиаза на дооперационном этапе. Методические рекомендации. М.: «Анахарсис», 2004. — 32с.