

Министерство здравоохранения Республики Мордовия
ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева»

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра
здравоохранения РМ


Е.А. Степанова

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
Мордовского государственного
университета


Г.В. Женин

Е.Ю. Еремина

**Билиарная патология. Клинические маски.
Возможности профилактики.**

Методические указания для врачей

Саранск
2014

КЛИНИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Билиарная патология, к которой относятся, прежде всего, функциональные дискинезии, холецистит, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и постхолецистэктомические расстройства, является чрезвычайно распространенной среди всех возрастных групп населения. Длительное время перечисленные патологические состояния могут протекать бессимптомно, рецидивирова с разной степенью выраженности клиники при погрешностях питания, употреблении алкоголя, некоторых лекарственных препаратов, физических нагрузках или эмоциональном перенапряжении.

Во многих случаях ретроспективно удастся проследить этапность прогрессирования билиарной патологии: «аномалии развития желчного пузыря – билиарные дисфункции – хронический бескаменный холецистит – билиарный сладж – ЖКБ – холецистэктомия – последствия холецистэктомии». Каждый из этих этапов сопровождается разнообразными патогенетически взаимосвязанными состояниями – дуоденогастральным и гастроэзофагеальным рефлюксом, рефлюкс-гастритом и функциональной диспепсией, дуоденитом, хроническим панкреатитом, нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника, синдромом билиарной недостаточности и избыточного бактериального роста в кишечнике, кишечным дисбиозом, симптомами нарушенного кишечного пищеварения и всасывания и др.

Подобному разнообразию патологических состояний способствуют тесные анатомические и функциональные связи органов пищеварения, которые в сочетании с общностью крово-, лимфообращения и иннервации, многоуровневым контролем функционирования органов, разносторонними эффектами на них гастроинтестинальных гормонов и биологически активных веществ, практически исключают возможность длительного изолированного течения болезненных состояний. В результате при поражении одного органа в функциональный или органический патологический процесс неизбежно вовлекаются и другие. Отсюда – создание «порочных кругов», в которых патология желчных путей способствует развитию дуоденита, гастрита, панкреатита, кишечного дисбиоза, а те, в свою очередь, поддерживают дискинезию, повышенную литогенность желчи, воспалительный процесс в билиарном тракте, печени и поджелудочной железе.

В развитии, прогрессировании, рецидивировании билиарной патологии, а также вовлечение в патологический процесс сопряженных

органов пищеварительной системы имеет значение множество факторов, среди которых основными являются следующие:

1. Нарушения режима питания (большие промежутки между приемами пищи), его количественной (большие объемы принимаемой пищи, особенно на ночь) и качественной структуры (пристрастие к жирной, острой, жареной, высокоуглеводной пище, недостаток в питании пищевых волокон).

2. Нервно-психические факторы (конфликтные ситуации в быту и на работе, стрессы, депрессия, ипохондрические состояния и пр.).

3. Малоподвижный образ жизни.

4. Интеркуррентные заболевания и патологические состояния (лямблиоз, гельминтозы, кишечные инфекции и дисбиоз, хронические инфекции ЛОР-органов, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, метаболический синдром), заболевания, способствующие нарушению оттока желчи в 12-перстную кишку (дуоденит, дуоденальная язва, панкреатит, папиллит), многообразные функциональные расстройства органов пищеварительной системы.

5. Быстрая динамика массы тела (как в сторону увеличения, так и в сторону снижения, в т.ч. под влиянием ограничительных диет, стрессов).

6. Употребление некоторых лекарств (гормональные пероральные контрацептивы, анаболики, цефтриаксон и др.).

7. Эндокринные расстройства, прежде всего, ожирение и климактерический синдром.

8. Беременность и связанные с ней перестройки в организме женщин.

9. Врожденные и приобретенные аномалии желчного пузыря.

Учитывая вышеизложенное, становится понятным, почему в оценке пациента с билиарной патологией используются такие характеристики как полиморбидность, высокая распространенность сопутствующих хронических заболеваний, невротических и психических расстройств, атипичность клиники, наличие множественных функциональных и метаболических изменений в организме и высокая аллергизация [1]. Все это, безусловно, создает значительные трудности для диагностики и лечения больных.

Атипичное течение билиарной патологии проявляется в стертости, необычности симптоматики, а также в ее нивелировании другими, не свойственными заболеванию симптомами [2]. Наличие клинических «масок» билиарной патологии чаще всего ассоциируется с ЖКБ, од-

нако они в равной степени свойственны и другим заболеваниям желчевыводящей системы, как органического, так и функционального характера.

Среди клинических «масок» билиарной патологии наиболее известна кардиологическая. Она выражается в виде холецисто-кардиального, холецисто-коронарного, аритмического или гемодинамического синдромов.

О возможности рефлекторных болей в области сердца при ЖКБ в 1883 г. писал в своих клинических лекциях С.П. Боткин: «Нередко холелитиаз выражается в явлениях, сосредотачивающихся преимущественно в области сердца..., в особенности в тех случаях, когда передвижение камня совершается в пузырьном протоке. ... Больной будет жаловаться на приступы болей в стороне сердца, идущие с ясным изменением его функции, аритмией, затруднением дыхания и т. д., одним словом, с ясной картиной стенокардии. ... Такой приступ продолжается 8-10 часов вместо нескольких минут, а после нескольких таких приступов больной вдруг желтеет» [3].

По данным Я.С. Циммермана, кардиологический синдром встречается у 24,5% больных хроническим бескаменным холециститом [4]. Кардиологический симптомокомплекс при билиарной патологии может включать в себя нарушения сердечного ритма (тахикардию, брадикардию, экстрасистолии) и гемодинамики, что при сочетании с болевым синдромом требует дифференциальной диагностики со стенокардией или инфарктом миокарда. Необходимо отметить и тот факт, что кардиальные проявления билиарной патологии могут быть опосредованы и вторично развившимся гастроэзофагеальным рефлюксом.

Желчная колика посредством различных механизмов способствует ухудшению кровотока по измененным коронарным сосудам и развитию острой коронарной патологии [5]. В экспериментальных работах Ю.А. Петровского, Cullen и Reese показано, что раздражение механорецепторов желчного пузыря вызывает падение артериального давления, задержку дыхания и снижение кровоснабжения миокарда. Во время приступа желчной колики описаны повышение пульсового и венозного давления, гипертензия в малом круге кровообращения, сердечная астма (обычно развиваются в положении больных лежа), метаболические нарушения в миокарде желудочков и нарушения коронарного кровотока с изменениям на ЭКГ в виде депрессии интервала ST и появления отрицательного зубца T во II и III отведениях. Изменения на ЭКГ могут проявляться снижением вольтажа зубцов, отрицательными зубцами T в грудных отведениях, высокими зубцами P

в III и aVF отведениях [6]. Б.П. Кушелевский и В.Е. Кушнир считали, что больные с холецисто-кардиальным синдромом, особенно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии, предрасположены к инфаркту миокарда. К его развитию может привести рефлекторный спазм коронарных сосудов во время приступа билиарной колики, особенно у пожилых больных и больных с избыточной массой тела.

Кардиологические симптомы у пациентов с билиарной патологией могут протекать и без боли в животе. Описаны случаи, когда упорная стенокардия, не поддающаяся лечебным воздействиям, являлась единственным симптомом латентно текущего калькулезного холецистита, а удаление желчного пузыря освобождало таких больных и от приступов стенокардии. Однако в современных условиях сложно представить себе подобную ситуацию. Сталкиваясь с подобным случаем и проводя дифференциальную диагностику кардиалгического синдрома, врач, в лучшем случае, расценит его как проявление коморбидности. Справедливости ради, следует отметить, что далеко не все исследователи согласны с существованием холецисто-кардиального синдрома и считают, что сочетание ЖКБ с ИБС является проявлением нарушения холестерина обмена, т.е. результатом избыточного насыщения желчи холестерином и атеросклероза. Те же авторы высказывают мнение о том, что С.П. Боткин страдал не ЖКБ с холецисто-коронарным синдромом, а двумя самостоятельными заболеваниями – ЖКБ и ИБС. К сожалению, правоту той или иной точки зрения до настоящего времени доказать не удалось, и большинство клиницистов [7-9] признают существование холецисто-кардиального синдрома.

Для выяснения возможной связи кардиальной симптоматики с патологией желчного пузыря и опосредованным ею гастроэзофагеальным рефлюксом используются методы ультразвуковой, рентгенологической, лабораторной и биохимической диагностики, мониторингирование суточного профиля ЭКГ, артериального давления, внутрижелудочного и внутрипищеводного pH, динамическое наблюдение за пациентами. Вместе с тем, по-прежнему встречаются диагностические и тактические ошибки при ведении больных, особенно пожилого возраста. Причин здесь несколько – разнообразие и «нетипичность» клиники, коморбидность, недооценка значения расспроса и физикальных методов обследования [10].

Любая патология желчевыводящих путей и, прежде всего, ЖКБ в значительном числе случаев длительно не проявляется типичными симптомами [11]. У многих больных она диагностируется случайно, при тщательном анализе так называемых «малых» симптомов, из которых

главное место принадлежит диспепсиям. Наблюдаемые при билиарной патологии диспепсии неспецифичны и патогенетически разнородны. Они обусловлены изменениями функционирования регуляторных систем, дисфункциями желчного пузыря и сфинктера Одди, формированием дуоденогастроэзофагеального рефлюкса, нарушением состава желчи, патологическими висцеро-висцеральными рефлексам из желчного пузыря к желудку, кишечнику и поджелудочной железе, поражением других органов пищеварительной системы с нарушением их функциональной активности [12]. Наиболее часто при билиарной патологии отмечаются тошнота, изжога, отрыжка, рвота, горечь и сухость во рту, «металлический» привкус, ощущение тяжести, распираия в подложечной области, быстрая насыщаемость, плохая переносимость жирной пищи, метеоризм, холагенная диарея или запоры. Билиарная недостаточность, вызванная нарушением поступления желчи в 12-перстную кишку, является причиной стеатореи, бактериальной контаминации кишечника, дефицита жирорастворимых витаминов.

Согласно полученным нами данным [13], у 49,6% больных хроническим холециститом в фазе обострения заболевания наблюдаются клинические симптомы нарушенного кишечного пищеварения и всасывания. У 43% больных отмечается замедление процессов всасывания в тонкой кишке, из них у 23,8% – сдвиг интенсивности процессов всасывания по направлению к дистальным отделам кишки. Клинические и функциональные признаки нарушенных кишечных функций наблюдаются уже на ранних стадиях развития хронического холецистита, при отсутствии симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и прогрессируют с увеличением длительности его течения. При длительности заболевания менее 5 лет клинические симптомы нарушенных кишечных функций отмечаются у 14% больных, при длительности заболевания свыше 5 лет – у 35% больных.

Свойственный билиарным дисфункциям дуоденогастральный или дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс лежит в основе таких симптомов как горечь, сухость и металлический привкус во рту по утрам и после еды, отрыжка, упорная изжога, тошнота и рвота, которые на начальных этапах рассматриваются как «эзофалгическая» маска билиарной патологии. Прогрессирование эзофалгической симптоматики имеет такие же последствия, как собственно гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – появление дисфагии, загрудинных болей, ощущения «кола» за грудиной после обильной еды, а также формирование эрозивно-язвенных поражений пищевода, пептических стриктур, кровотечений и пищевода Барретта с высоким риском малигнизации.

С учетом того, что щелочной (желчный) или смешанный рефлюкс обладает более агрессивными свойствами, чем кислый, вероятность побочных исходов у пациентов с билиарной патологией значительно повышается [12].

Билиарная патология ассоциируется с разнонаправленными нарушениями кислотопродуцирующей и моторной функции желудка и кишечника [14]. Ослабление моторики желудка, спазм привратника, гипертония нисходящего отдела 12-перстной кишки с длительным дуоденостазом проявляются ощущением тяжести, давления, распираания в эпигастральной области. Нарушения моторики кишечника проявляются метеоризмом, урчанием в животе, нарушениями стула (диареей или упорными спастическими запорами). Характерны признаки правостороннего копростазы, гипермоторной дискинезии тонкой кишки, атонически-спастической формы дискинезии толстой кишки. Запоры могут сопровождаться приступообразными болями в области восходящей части толстой кишки (псевдоаппендикулярный синдром) или в области селезеночного угла.

Причиной разнообразных диспепсий при билиарной патологии может быть внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, развившаяся при длительном течении билиарнозависимого панкреатита и способствующая изменению микроэкологии кишечника. В экспериментальных работах установлено, что растяжение желчного пузыря приводит к торможению панкреатической секреции. Значительные расстройства функциональной активности поджелудочной железы с нарушением количественного соотношения ферментов и неадекватным ответом на физиологический раздражитель отмечаются у 2/3 больных ЖКБ [15]. Частота нарушения экскреторной и инкреторной функции поджелудочной железы возрастает с увеличением длительности течения холецистита [4].

При билиарной патологии поджелудочная железа особенно часто поражается у больных с ожирением. Ее вовлечение в патологический процесс при исходной билиарной патологии клинически проявляется, прежде всего, изменением характера, локализации и иррадиации болей. Они становятся более распространенными, иногда «опоясывающими» в виде «пояса» или «полупояса», с иррадиацией в левое подреберье, левую половину грудной клетки, левую половину живота, сопровождаются выраженным метеоризмом.

С учетом высокой распространенности панкреатита при билиарной патологии, нередкой является ситуация, когда у больного нет отчетливых клинических симптомов поражения желчевыводящих путей, а

доминирует панкреатическая боль с присущими ей характеристиками – это т.н. панкреатическая «маска» билиарной патологии [16]. В этом случае панкреатические боли могут ощущаться большими даже раньше, чем появляются боли в правом верхнем квадранте живота. Лечение такого панкреатита при игнорировании причины (патологии билиарного тракта) бесперспективно.

Основным симптомом любых клинически манифестных форм билиарной патологии является боль. Наиболее ярко она выражена при желчной колике, которая развивается не только при ЖКБ, но также при дисфункциях желчного пузыря и сфинктера Одди, при билиарном сладже и обострении хронического холецистита. Желчная колика провоцируется холекинетическими факторами – приемом жиров, пряностей, острых приправ, алкоголя. Она возникает обычно через 3–5 часов после еды. Желчную колику провоцируют физические нагрузки, сотрясения тела (прыжки, тряская езда), подъем тяжестей, работа в наклонном положении. Спровоцировать желчную колику может чрезмерное употребление кофе, курение крепкого табака, сигар, нервное потрясение, стресс. Боль при желчной колике имеет приступообразный спастический характер, локализуется в правом подреберье или мигрирует то в левое, то в правое подреберье, то в подложечную область. Интенсивность болей при ЖКБ не зависит от размера и количества конкрементов. При осложнении калькулезного холецистита перфорацией желчного пузыря и перитонитом боль становится разлитой. В силу особенностей субъективного восприятия больные могут характеризовать боль как раздирающую, колющую, режущую, реже – как тупую, давящую. Боль может продолжаться от двух часов до суток, иногда более длительно, чаще возникает вечером и ночью. Она быстро нарастает по интенсивности и, достигая максимума, постепенно стихает, хотя может и волнообразно изменяться по интенсивности. На высоте желчной колики может возникнуть спастическое состояние других органов брюшной полости – желудка, кишечника, диафрагмы, брюшного пресса.

Рефлекторные сокращения диафрагмы и брюшного пресса при желчной колике являются причиной появления рвоты – вначале съеденной пищей, а затем желудочным содержимым с примесью желчи. Рвота не приносит облегчения и может усиливать боль из-за напряжения брюшного пресса и сокращений диафрагмы. В части случаев, особенно при наличии инфекции в желчном пузыре, после приступа колики наблюдаются озноб, субфебрилитет, субиктеричность склер, которые длятся 2-3 дня. Если лихорадка затягивается, а ознобы по-

вторяются, следует думать об инфекционных осложнениях.

Анализируя болевой синдром при билиарной патологии Н. Fromm (1998), наряду с типичной желчной коликой выделяет холедохиальную колику и билиарную боль. Билиарная боль локализуется в эпигастрии и правом подреберье, возникает обычно в ночное время, сопровождается тошнотой, рвотой, повышенной потливостью, длится до 30 минут, после чего постепенно теряет свою интенсивность и, наконец, стихает. Приступ болей, который длится более 6 часов, может свидетельствовать о развитии острого холецистита. Билиарная боль некоторыми исследователями расценивается как облегченный эквивалент желчной колики. Ее провоцируют грубые нарушения диеты, холодные газированные напитки, физическое напряжение, стрессовые ситуации. У трети больных после первого эпизода билиарной боли она не рецидивирует или повторяется лишь спустя несколько лет.

Холедохиальная колика возникает при холедохолитиазе, холангите, протоковой гипертензии. Приступ может сопровождаться тошнотой, рефлекторной рвотой, не приносящей облегчения, тахикардией. Воспалительные явления (лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ) отсутствуют.

Что касается клинической симптоматики ЖКБ, то традиционно выделяют ее диспепсическую, болевую приступообразную, торпидную и латентную формы [17]. Типичной является приступообразная форма, характеризующаяся приступами желчной колики, рвотой, иногда механической желтухой. При болевой торпидной форме приступы желчной колики отсутствуют. Боли постоянные или периодические, тупые, обычно связаны с камнями в пузырном протоке. При латентном холелитиазе клиническая симптоматика заболевания не проявляется до тех пор, пока камни находятся в «немой» зоне – в теле и на дне пузыря. Болевой синдром обычно появляется после перемещения камней в чувствительную зону (шейка пузыря, пузырный проток, общий желчный проток). Отсутствие длительного болевого анамнеза и желчной колики, предшествующей желтухе (камненосительство), некоторые исследователи относят к атипичным случаям течения холелитиаза или «маске молчания». Она наблюдается у 60-80% пациентов с холецистолитиазом и у 10-20% пациентов с холедохолитиазом. Тем не менее, в течение 10-15 лет у 30-50% больных с камненосительством развиваются манифестные формы ЖКБ, а вероятность серьезных осложнений при камненосительстве повышается на 3-5% в год [11,18]. У пожилых людей ЖКБ особенно часто протекает без болевого синдрома, что обусловлено возрастным снижением тонуса гладкой мускулатуры желчного пузыря.

Нечетко выраженная локализация болей в правом подреберье или эпигастрии в сочетании с диспепсическими расстройствами при билиарной патологии могут быть ошибочно расценены как проявления хронического гастрита, гастродуоденита, панкреатита или язвенной болезни. Выделен даже так называемый «псевдоязвенный» синдром («маска»), протекающий с «голодными» болями и изжогой. «Псевдоязвенная» симптоматика встречается при хроническом холецистите и обусловлена перипроцессом, распространяющимся с желчного пузыря на 12-перстную кишку с ее последующей дискинезией, а иногда – и деформацией.

Для дифференциальной диагностики язвенной болезни и хронического холецистита важно учитывать следующие признаки: периодичность и сезонность болей особенно типичны для язвенной болезни, но не для холецистита; при язвенной болезни аппетит обычно сохранен, а при холецистите – снижен; возникновение рвоты при язвенной болезни облегчает боль, а при холецистите – нет; при язвенной болезни боли развиваются постепенно, могут быть сильными, но не мучительными и затихают постепенно, при желчной колике боль интенсивная появляется и исчезает внезапно; приступ желчной колики, в отличие от язвенной болезни, сопровождается ознобом и повышением температуры; при желчной колике может развиваться желтуха, не характерная для язвенной болезни.

Боли при билиарной патологии могут локализоваться в эпигастральной области и по ходу толстой кишки одновременно с болями в правом подреберье или независимо от них. В последнем случае интенсивность боли в зоне иррадиации, как правило, выше. В ряде случаев билиарная патология может проявляться болями в спине или области лопаток, которые исчезают после рвоты. У некоторых больных преобладают жалобы на боли в подложечной области, распространяющиеся вверх по пищеводу (загрудинно) и сопровождающиеся рефлексорным слюнотечением.

Сложности диагностики билиарной патологии могут быть связаны с разнообразием зон иррадиации, а также с тем, что боль в зоне иррадиации может быть сильнее, чем в месте ее возникновения. Боль при билиарной патологии нередко иррадирует в правую лопатку, правую подлопаточную область, в правое плечо, в правую ключицу и/или в правую подключичную область, в правую половину шеи, лба, нижней челюсти, в правый глаз. Вместе с тем, боли могут иррадиировать в предсердечную область и левое подреберье, особенно в случаях билиарного панкреатита и холангита.

Довольно часто у больных хроническим холециститом развивается перихолецистит и перивисцеральные спайки между желчным пузырем и прилегающими к нему отделами желудка, 12-перстной и толстой кишки. Они в значительной степени изменяют клиническую симптоматику основного заболевания, маскируясь симптомами гастродуоденальной и кишечной патологии. Боли в этих случаях становятся длительнее, иногда почти постоянными, распространенными, носят тупой, давящий характер. Ослабевает связь боли с приемом пищи, но одновременно появляется ее зависимость от положения тела, физической нагрузки, резких движений, тряской езды. Усиление натяжения спаек при сокращении желчного пузыря может проявляться усилением боли после еды и развитием ситофобии. Перихолецистит может сопровождаться длительным субфебрилитетом и кардиальной симптоматикой [19].

При образовании спаек между правым изгибом ободочной кишки и желчным пузырем развивается клиника синдрома Вербрайка. Она характеризуется чувством натяжения, тупой болью в мезогастрии, тошнотой, а иногда умеренным мышечным напряжением в правой верхней части живота. Данные симптомы развиваются из-за натяжения желчного пузыря при переполнении ободочной кишки. При вовлечении в спаечный процесс 12-перстной кишки может развиваться хроническая дуоденальная непроходимость с дуоденальной гипертензией. Это в еще большей степени нарушает опорожнение желчного пузыря, способствует развитию холестаза, дуоденобилиарного и дуоденобилиарнопанкреатического рефлюкса, проникновению в желчный пузырь и поджелудочную железу бактериальной флоры и панкреатических протеаз.

Для билиарнообусловленной дуоденальной гипертензии может быть характерен синдром «дуоденальной мигрени», который проявляется пульсирующей головной болью, обильной рвотой с зеленоватым содержимым, приносящей облегчение, тошнотой со срыгиванием, хологенной диареей. Приступу дуоденальной мигрени предшествуют диспепсии. Сама клиника дуоденальной мигрени может продолжаться до 3 суток, но чаще сутки. К головной боли и рвоте могут присоединиться вазомоторные расстройства, цианоз, назальные, офтальмологические и психоневрологические симптомы [9,11].

Билиарная патология является частой причиной различных психосоматических нарушений. Если в среднем при различных соматических заболеваниях они развиваются в 22-33% случаев, то при билиарной патологии – в 86% случаев [20]. Не случайно от слова «chole» происходит слово «холерик», а от слова «желчь» – термин «желчный

характер». Такие больные нередко раздражительны, придирчивы, злы, конфликтны, неуживчивы, мнительны. У них отмечаются ипохондрия, депрессия, психотические реакции, фобии, астенические состояния [9].

Депрессия у пациентов с патологией билиарного тракта может быть первичной, с клинической манифестацией в виде упорной абдоминальной боли и вторичной, соматогенно обусловленной. В любом случае абдоминальная боль при билиарной патологии и депрессия усугубляют друг друга. Подобные пациенты склонны требовать от врача ненужных диагностических процедур, назначения определенного лечения, которое выполняют с нежеланием или вообще не выполняют, но при этом недовольны и врачом, и результатами лечения.

Невротические нарушения могут быть единственным проявлением билиарной патологии, поэтому считаются ее так называемой «нейроцеребральной маской». Они проявляются головокружением, тошнотой, рвотой, слюнотечением, дрожью в теле, шаткостью походки, отраженными болями в седалищном нерве с правой стороны. При частых рецидивах хронического холецистита формируется синдром вегетативной дисфункции или дистонии [21].

У большинства больных превалирует тонус парасимпатической нервной системы, наблюдаются признаки ваготонии. С вегетативной дисфункцией могут быть связаны наблюдаемые при билиарной патологии головокружения, головные боли по типу мигрени (особенно у молодых женщин), быстрая утомляемость, ощущение нехватки воздуха, похолодания конечностей, нарушение сна, потливость, другие вазомоторные расстройства [19]. Рецидивирующие головные боли, преимущественно правосторонней локализацией, описываются при билиарной патологии еще и как «печеночная мигрень». У таких больных за 2-3 дня до приступа повышается содержание билирубина в крови, появляются различные симптомы диспепсии. Нарастающая по интенсивности головная боль обычно заканчивается обильной рвотой с желчью.

Еще одним проявлением вегетативной дисфункции является правосторонний (ирритативный) вегетативный синдром, представляющий собой комплекс болевых ощущений в сосудисто-нервных точках из-за дистрофических и дегенеративных изменений рефлекторного генеза в подлежащих тканях, в межпозвоночных дисках из-за длительной ирритации вегетативной нервной системы [9]. Проявлением ваготонии при заболеваниях желчевыводящих путей является ларингеальный синдром. Он характеризуется появлением острых болей в области гортани и симптомами ларингоспазма после обильного приема пищи со

значительным количеством жирных и жареных блюд. Приступ обычно появляется ночью и может продолжаться до 6 часов.

С билиарной патологией у молодых женщин часто ассоциирован синдром предменструального напряжения. Он заключается в том, что боли и диспепсии усиливаются во второй фазе менструального цикла. С окончанием менструации состояние спонтанно улучшается. Патогенез синдрома объясняют нейровегетативными и метаболическими нарушениями в лютеиновой фазе менструального цикла, а также изменением метаболизма эссенциальных жирных кислот [9,18,22].

Клинические проявления билиарной патологии во многом зависят от характера сопутствующей дискинезии. Так, гипокинетическая дискинезия сочетается с мигренью и истерией; дискинезия гипертонического типа – с неврастенией и гинекологическими болезнями.

В качестве редких проявлений билиарной патологии, в частности ЖКБ, описаны невралгия правого тройничного нерва и так называемые «ревматоидные» боли в правом плечевом или правом коленном суставе, исчезающие после удаления наполненного камнями желчного пузыря, «ревматическая маска» и др. «Ревматическая маска» хронического холецистита проявляется субфебрилитетом, неприятными ощущениями в области сердца, лабильностью пульса, артралгиями, миалгиями, метаболическими нарушениями в миокарде и преходящей атриовентрикулярной блокадой 1 степени.

«Тиреотоксическая маска» билиарной патологии проявляется повышенной раздражительностью, субфебрилитетом, тремором рук, тахикардией, нарушениями сердечного ритма, потливостью, нарушением сна, быстрой утомляемостью. Близка по клинической симптоматике описанная в литературе «туберкулезная маска» билиарной патологии. При первой встрече с пациентом, до получения данных дополнительного обследования, вполне возможно подумать о туберкулезе при таком сочетании жалоб, как субфебрилитет, общая слабость, потливость, быстрая утомляемость, одышка [19].

Часто рецидивирующие и плохо поддающиеся лечению аллергические заболевания – хроническая рецидивирующая крапивница, отек Квинке, поллиноз, лекарственные и пищевые интолерантности, бронхоспастический синдром и артралгии нередко патогенетически обусловлены воспалительным процессом в желчном пузыре, ассоциированным с лямблиозом. В патогенезе холецистита могут принимать участие пищевые и микробные аллергены, иммунный дисбаланс [9].

Солярный синдром развивается в 60 % случаев билиарной патологии. Для этого синдрома характерна интенсивная продолжительная,

плохо купируемая боль в области пупка или чуть выше с иррадиацией в спину. Для выявления соляралгии пальпацию живота проводят осторожно кончиками двух пальцев правой руки на глубоком вдохе. При этом больной стоит слегка нагнувшись. При движении пальцев вглубь и кверху можно выявить болевые точки по средней линии живота между пупком и мечевидным отростком. Для солярного синдрома особенно характерен симптом Пекарского (интенсивная и резкая боль при надавливании на мечевидный отросток) [9, 19].

Тяжелые рецидивы ЖКБ могут сопровождаться признаками частичного ателектаза нижней доли правого легкого из-за ограничения подвижности диафрагмы (ателектатический вариант ЖКБ). Подобные изменения, проявляющиеся в виде притупления перкуторного звука и ослабления везикулярного дыхания, были описаны еще С.П. Боткиным: «Необходимым считаю остановиться на одном явлении, нередко встречающемся при желчной колике, именно на уменьшении вдоха на правой стороне. Это уменьшение вдоха может достигать в некоторых случаях до таких значительных размеров, что в нижних частях грудной клетки легочная ткань почти не расширяется, давая этим условия для происхождения ателектатического состояния, что может дать вам и притупление тона при перкуссии нижних частей грудной клетки, особенно сзади, и, наконец, крепитирующие и субкрепитирующие шумы при выслушивании. Эти явления в одном случае, где я был призван на консультацию, были выражены так резко, что характерная желчная колика, окончившаяся выведением камня и сопровождавшаяся сильной лихорадкой, была принята врачами за крупозную пневмонию».

У некоторых больных эпизоды билиарных дисфункций проявляются лишь подъемом температуры до 39°C и сопровождаются ознобом. Какие-либо другие симптомы при этом отсутствуют. Лихорадочная реакция продолжается не более суток, после чего отмечается одноили двукратный ахоличный жидкий стул, реже – темная моча. Подобное состояние провоцируется диетическими погрешностями, чаще – обильным приемом пищи. При последующем наблюдении у больных появляются умеренно выраженные болевые ощущения в правом подреберье и диспепсические симптомы, требующие диетических ограничений и в ряде случаев – медикаментозной терапии.

В работах С.П. Боткина была отмечена возможность лихорадки при прохождении желчных камней, причем без болезненных ощущений в животе: «...Я мог бы указать вам случаи, где при прохождении желчных камней каждый раз являются типические приступы лихорадки с желтухой или, чаще, без нее, а через несколько дней в испражнениях откры-

ваются желчные конкременты, которые и объясняют всю лихорадку, так что нет никакого сомнения, что прохождение камней через желчные протоки может в целом ряде случаев проявляться приступами лихорадки без всяких болезненных ощущений в животе или, по крайней мере, с такими незначительными, что больной только на ваш вопрос отвечает, что и живот у него побаливает. И нет никакого сомнения, что эта лихорадка невоспалительная и зависит не от ущемления, когда в окружности развиваются воспалительные процессы, а от раздражения нервной системы, подобно лихорадке, бывающей, например, вслед за катетеризацией. Вот вам второй вид болезненных симптомов (кроме желчной колики), которым может выражаться cholelithiasis, протекая обыкновенно без всяких болевых явлений, а только с лихорадкой, происхождение которой может быть узно, если вы знаете эту возможность, если найдете увеличение и болезненность печени, усиленное противодействие правой прямой мышцы, наконец, желтуху, которая, однако, в этих случаях в силу лихорадки обыкновенно бывает выражена очень мало, и где потому громадное значение имеет исследование закрытых частей склер; далее, расспрашивая больных возможно подробнее, находите иногда расстройство пищеварения, тошноты, запоры и т.д. ...».

Иктеричная «маска» билиарной патологии, проявляющаяся субиктеричностью склер и мягкого неба, обусловлена эпизодами кратковременного нарушения оттока желчи или вторичным холестатическим гепатитом. В качестве клинического примера иктеричной маски билиарной патологии приводим наблюдение за больной К, 1960 г.р., которая 4 года назад перенесла травму шейного отдела позвоночника и в течение года была прикована к постели. В последующем проходила длительное стационарное и амбулаторное лечение по восстановлению утраченных функций организма. Последние 6 месяцев начала самостоятельно передвигаться. 12 декабря 2011 г. родственники обратили внимание на желтушность склер пациентки. 17 декабря она обратилась за медицинской помощью в связи пожелтением кожи, потемнением мочи и посветлением кала. Боли и каких-либо иных жалоб не отмечалось. Из анамнеза: в детстве перенесла гепатит А. Обследована на вирусные гепатиты В и С (ИФА, ПЦР) – отр., проконсультирована инфекционистом. Данных за острый вирусный гепатит не выявлено. Госпитализирована в связи с механической желтухой. Результаты обследования в динамике демонстрировали прогрессивное повышение общего/прямого билирубина, ЩФ, ГГТП. На 5 день госпитализации начали повышаться трансаминазы, которые к 7 дню достигли: АЛТ 336

ммоль/л, АСТ 297 ммоль/л. УЗИ в динамике: умеренная гепатомегалия, ткань печени диффузно уплотнена, размеры желчного пузыря уменьшены, стенки уплотнены, утолщены до 7 мм, неоднородные с плотными включениями, просвет заполнен гомогенным содержимым; холедох и внутрипеченочные желчные протоки не расширены, конкрементов нет. По КТ – аналогичная картина. ЭГДС - гастродуоденит, БДС – без патологии, желчь в 12-перстную кишку не поступает. С диагностической целью выполнена лапароскопия с холецистэктомией. Проведена интраоперационная холангиография, выявившая камень в холедохе 4 мм в диаметре. Камень удалось извлечь, холедох дренирован. Послеоперационный период протекал без особенностей. В настоящее время все нарушенные показатели функции печени нормализовались, состояние пациентки удовлетворительное. Диагноз: Холедохолитиаз. Вторичный холестатический гепатит.

Возвращаясь к рассмотрению иктеричной маски билиарной патологии, следует отметить, что при развитии желчной колики иктеричность может усиливаться в зависимости от места расположения камня и степени нарушения оттока желчи. Наоборот, присоединение лихорадочной реакции уменьшает выраженность желтухи. В типичных случаях механическая желтуха сопровождается посветлением кала (вплоть до ахолического стула при полной блокаде желчных путей) и потемнением мочи («цвет пива»). Выраженность желтушного окрашивания склер не пропорциональна степени нарушения оттока желчи. После устранения препятствия желтуха обычно быстро уменьшается. Если же симптомы холестаза (желтуха, зуд, увеличение общего и прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы) у больного с билиарной патологией удерживаются длительное время, то следует подозревать развитие холестатического гепатита или билиарного цирроза печени.

У пациентов, длительно страдающих ЖКБ, особенно пациентов пожилого и старческого возраста, может встречаться так называемый протрузионный вариант (осложнение) заболевания. Описаны случаи острого перитонита вследствие прободения стенки желчного пузыря и поступления камня в брюшную полость, прободения в желудок и кишечник, особенно при развитии межорганной спаек на фоне перипроцесса. Протрузия камня из желчного пузыря существенно изменяет клиническую картину заболевания, создавая порой обманчивое впечатление об его излечении.

Рассматривая многочисленные «маски» клинических проявлений патологии билиарного тракта, нельзя не остановиться на другой пробле-

ме, не часто обсуждаемой в медицинских изданиях. Речь идет о нетипичной манифестации некоторых заболеваний печени (чаще вирусных гепатитов) клиникой билиарной патологии, в т.ч с симптомами холестаза. В данной связи приводим клиническое наблюдение за больной Б., 52 лет, которая поступила в феврале 2012 г. в хирургическое отделение с типичной клиникой острого холецистита. УЗИ: уплотнение, утолщение до 1,2 см, отек, «слоистость» стенок желчного пузыря, просвет желчного пузыря не дифференцируется. В анализе крови – умеренный лейкоцитоз, СОЭ 28 мм в час. На фоне консервативной терапии (антибиотики, спазмолитики, дезинтоксикация) состояние пациентки улучшилось, однако спустя неделю отмечен рост активности сывороточных трансаминаз до 4, а затем до 6 N, возрос уровень ЩФ и ГГТП до 2 N. По результатам УЗИ отрицательной динамики не наблюдалось, не выявлено признаков внутрипеченочного или внепеченочного холестаза, холангита. Наоборот, толщина и отечность стенок желчного пузыря уменьшились. Был диагностирован вторичный холестатический гепатит как осложнение перенесенного острого холецистита и рекомендовано дообследование, в т.ч. на ИФА- и ПЦР-маркеры гепатотропных вирусов (вирусов гепатита В, С, Эпштейна – Барр, простого герпеса, цитомегаловируса), на простейшие и гельминты. В результате был диагностирован острый вирусный гепатит В в преджелтушной стадии (подтвержден обнаружением HBV DNA методом ПЦР), а пациентка была переведена для дальнейшего лечения в инфекционную больницу.

Резюмируя данный раздел, следует отметить, что, несмотря на новейшие достижения и внедрение современных методов диагностики, дифференциальная диагностика билиарной патологии не становится более легкой, особенно в условиях чрезвычайно распространенной коморбидности и требует построения многокомпонентных диагностических схем. Наряду с этим, не уменьшается, а, наоборот, возрастает значимость углубленного расспроса и физикального обследования больных [17].

Возможности профилактики билиарной патологии

Исходя из высокой вероятности прогрессирования билиарной патологии вплоть до ЖКБ и связанных с ней осложнений, пациенты с впервые выявленными изменениями билиарной системы, независимо от их характера, нуждаются в динамическом наблюдении, этапном лечении и профилактических мероприятиях, объем которых определяется исходя из характера сформировавшейся патологии, сопутствующих заболеваний и ассоциированных состояний, а также сложившихся факторов риска [23].

При наличии аномалий желчного пузыря (перегибов, перетяжек и др.), дисфункциональных расстройств билиарного тракта, билиарного сладжа наблюдение за пациентами должно включать не только контрольные УЗИ, назначаемые, как правило, ежегодно 1-2 раза в год, но и лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития холецистита, ЖКБ и других ассоциированных с ними заболеваний и патологических состояний. Основными задачами таких мероприятий являются [24]:

- 1.** Предотвращение застоя желчи в желчном пузыре.
- 2.** Профилактика и своевременная коррекция моторно-эвакуаторных расстройств желчного пузыря и желчевыводящих путей.
- 3.** Своевременная санация билиарного тракта, желудка и кишечника.
- 4.** Улучшение литогенных свойств желчи.

Вопросы профилактики актуальны и для пациентов, перенесших холецистэктомию в связи с ЖКБ. Принципиально важным для таких пациентов является предотвращение развития холедохолитиаза, прогрессирования постхолецистэктомических билиарных дисфункций, нарушений функционального состояния других органов пищеварительной системы, развития и прогрессирования билиарной недостаточности, избыточного бактериального роста в кишечнике, ГЭРБ, функциональной диспепсии, хронического панкреатита и др. [1,2,25]. Особой категорией пациентов, нуждающихся в профилактике обострений холецистита и развития ЖКБ, являются беременные и планирующие беременность молодые женщины.

Для реализации профилактических задач при билиарной патологии используются, прежде всего, диетические мероприятия. Пациентам рекомендуется избегать длительных перерывов в приеме пищи – оптимальным считается прием пищи каждые 4 часа, небольшими порци-

ями с последним приемом пищи не позже чем за 1 час до сна. Следует избегать острой, жареной, жирной пищи, включать в рацион больше овощей и фруктов, богатых клетчаткой. Содержание пищевых волокон в рационе взрослого человека должно составлять не менее 30-50 г/сут. Однако фактическое их потребление значительно ниже, что способствует развитию не только билиарной патологии, но и многих других патологических состояний – запоров, кишечного дисбиоза, атеросклероза, ожирения, стеатоза печени.

Пищевые волокна содержатся в основном в продуктах питания растительного происхождения. Однако питание современного человека дефицитно по содержанию этого ценнейшего компонента. У значительного числа пациентов употребление продуктов, богатых клетчаткой, ассоциируется с ухудшением клинических проявлений гастроэнтерологических заболеваний – появлением или усилением болей, вздутия и урчания в животе, отрыжки, изжоги и др. Особенно ярко это наблюдается у больных с дисфункциями желчевыводящих путей, синдромом раздраженного кишечника, кишечным дисбиозом. То же относится к беременным, у которых имеются прямые показания к обогащению рациона пищевыми волокнами в связи с часто встречающимися запорами, кишечным дисбиозом и высокой вероятностью клинического манифестирования гепатобилиарной патологии [29].

Медицинская промышленность выпускает препараты, представляющие собой пищевые добавки, содержащие природные или синтетические пищевые волокна (чаще пшеничные отруби), не оказывающие перечисленных побочных эффектов. Одним из первых препаратов, изготовленных в России на основе пшеничных отрубей, является Эубикор, широко применяемый на практике и доказавший свою эффективность для лечения и профилактики многих заболеваний.

В составе Эубикор – ферментированные растворимые (пектин, инулин, гуар, гемицеллюлоза, камеди, слизи) и нерастворимые (лигнин, целлюлоза) пищевые волокна, а также инактивированные лечебные дрожжи сахаромикеты, сорбированные на пшеничные отруби и способные связывать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в кишечнике.

Эубикор может безопасно применяться с лечебной и профилактической целью длительное время (до 1 года и более) самыми разными контингентами пациентов – взрослыми, детьми, пожилыми людьми, пациентами, имеющими множественную патологию, аллергические заболевания, а также беременными женщинами [29]. Его можно применять вместе с пищей по 1-2 пакетика 3 раза в день, добавляя в пер-

вые блюда, или же вне приема пищи с молоком, кефиром, йогуртом или другими молочными продуктами. Если пациент ранее не принимал отруби, начинать лучше с малых доз – по 1 пакету 2-3 раза в день, доводя в течение недели до рекомендуемой суточной дозировки (6 пакетиков в день). Длительность приема определяется индивидуально, но обычно составляет от 1 до 3 месяцев. В последующем курсовое назначение Эубикор рекомендуется проводить, как минимум, дважды в год.

Комплексный механизм действия Эубикор, включающий в себя нормализацию моторики билиарного тракта, литогенных свойств желчи, способность выводить из организма избыток холестерина, осуществлять энтеросорбцию, снижать напряжение кишечной стенки, а также оптимизировать функционирование кишечника и его микробный пейзаж в сочетании с безопасностью и отсутствием побочных эффектов, позволяет эффективно использовать его при билиарной патологии и ассоциированных с ней патологических состояниях у самых разных категорий пациентов.

Являясь пребиотиком, Эубикор стимулирует избирательный рост и метаболическую активность естественной, генетически уникальной для каждого человека кишечной микрофлоры, обладающей наибольшей комплиментарностью к рецепторному аппарату слизистой оболочки кишечника и предотвращающей проникновение патогенной микрофлоры в организм человека и в т.ч. в билиарный тракт.

Принципиально важным свойством Эубикор является его позитивное, опосредованное улучшением состояния микробно-тканевого комплекса кишечника, влияние на системный воспалительный процесс в организме больных, ответственный за развитие и прогрессирование многих хронических заболеваний. К таким заболеваниям относятся хронические заболевания печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз), метаболический синдром, атеросклероз и ассоциированные с ним заболевания и осложнения, артериальная гипертензия, хронические инфекционно-воспалительные заболевания бронхолегочной, мочевыводящей системы, многие гинекологические заболевания, а также ряд заболеваний, относящихся к группе инфекционно-аллергических [26-29]. В исследованиях M. Membres et al. (2008), P.D. Cani et al. (2009), D.M. Tsukumo (2009) и др. установлено, что состав кишечной микрофлоры в значительной степени определяет развитие инсулинорезистентности и хронического системного воспаления. И, наоборот, нормализация кишечного микробиоценоза способствует восстановлению толерантности к глюкозе и уменьшает выраженность стеатоза

печени. С дисбиотическими нарушениями связывают опосредованные хроническим системным воспалением и инсулинорезистентностью дисфункцию эндотелия, повышение жесткости сосудов, развитие атеросклероза и хронической сердечной недостаточности. Не случайно в этой связи пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника рассматривается как базовая составляющая комплексной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний [27].

В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирован иммуномодулирующий эффект пищевых волокон [27,28]. Волокна клетчатки помогают ослабить чрезмерную активность иммунной системы, которая может привести к развитию синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, бронхиальной астмы и, возможно, даже раку толстой кишки [28].

Микробная флора кишечника превращает пищевые волокна в короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират и др.), которые являются главными энергетическими источниками для эпителия слизистой оболочки толстой кишки, стимулируют пролиферацию клеток, образование слизи и трофические процессы. Взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, они контролируют воспалительный процесс.

В университете Лозанны (Швейцария) было проведено уникальное экспериментальное исследование на 2-х группах мышей [28]. Первая группа получала 2-недельную диету с низким содержанием клетчатки, вторая – с повышенным. Ингаляция аллергена – вытяжки из пылевых клещей привела к развитию симптоматики бронхиальной астмы и значительному повышению маркеров воспалительного ответа, в т.ч. увеличению эозинофилов и иммуноглобулина Е в 1-й группе, в то время как во 2-й группе экспериментальных животных изменения были минимальными. У животных, получавших пищевые волокна, бактерий, которые лучше всего вырабатывают противовоспалительные жирные кислоты в кишечнике, оказалось вдвое больше, чем других бактерий, характерных для мышей на низковолоконистой диете. У мышей, получавших насыщенный волокнами рацион, была снижена способность ключевых иммунных (дендритных) клеток запускать так называемые эффекторные клетки, играющие ключевую роль в развитии аллергической астмы – как у мышей, так и у людей. Исследователи обнаружили также, что мыши 2-й группы вырабатывали больше незрелых клеток-«прекурсоров», которые развивались в дендритные клетки, защищающие от астмы. Данное исследование продемонстрировало, что

питание может влиять на выработку костным мозгом иммунных клеток, которые затем распространяются по тканям всего организма, включая легкие.

Восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника с помощью включения в рацион пребиотического комплекса Эубикор способствует уменьшению выраженности стеатоза печени и гистологической активности стеатогепатита [27]. Данные процессы опосредованы подавлением патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника, уменьшением выраженности хронического системного воспаления и снижением инсулинорезистентности [27].

Под влиянием Эубикор замедляется эвакуация пищи из желудка, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивает потребление пищи и способствует уменьшению избыточной массы тела. Продемонстрирована способность Эубикор увеличивать содержание в кишечнике бифидобактерий, лактобактерий, полноценной кишечной палочки и одновременно снижать количество условно-патогенных микроорганизмов. Достигаемая систематическим длительным применением Эубикор нормализация желчевыделения при билиарной патологии, наряду с коррекцией кишечного дисбиоза, восстанавливает нарушенные регуляторные связи, ферментативную активность пищеварительных органов, способствует профилактике рецидивов хронического панкреатита, развития вторичной энтеро-, колопатии и многих других заболеваний.

Эффективным представляется применение Эубикор в качестве профилактического средства у пациентов с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта. Именно длительно существующие билиарные дисфункции чаще всего способствуют нарушению оттока желчи, ее коллоидной стабильности и камнеобразованию, присоединению инфекции, развитию холецистита, формированию вторичных поражений печени и других органов.

С учетом особенностей симптоматики и патогенетической роли в развитии органической патологии органов пищеварения, дисфункциональные расстройства билиарного тракта требуют систематической коррекции, которая по своей сути представляет собой профилактику развития органических заболеваний билиарного тракта и других органов пищеварительной системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1.** Еремина Е.Ю. Системные проявления болезней органов пищеварения. Lambert Academic Publishing. 2011. 253 с.
- 2.** Еремина Е.Ю. Билиарная патология. Саранск, 2010. 70 с.
- 3.** Боткин С.П. О желчной колике: Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. М.: Медгиз, 1950. Т. 2. (Клин, лекции): 467-505.
- 4.** Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. Пермь: Перм. мед. акад., 2002. 252 с.
- 5.** Еремина Е.Ю., Щипалкина Е.В. Некоторые аспекты влияния заболеваний органов пищеварения на течение ишемической болезни сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; 1: 122-127.
- 6.** Руководство по гастроэнтерологии. В трех томах. Т.2. Болезни печени и билиарной системы. Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева, А.И. Хазанова. М.: Медицина, 1995. 528 с.
- 7.** Вейн А.М. Идеи нервизма в гастроэнтерологии. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 3: 76-79.
- 8.** Ветшев П.С., В.А.Сулимов, П.В. Ногтев Холецистокардиальный синдром в клинической практике. Клин, перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 6: 15-19.
- 9.** Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. 264 с.
- 10.** Еремина Е.Ю., Кондратенко Ю.Н. Билиарная патология: возможности профилактики. Медицинский альманах. 2011; 2: 130-132.
- 11.** Иванченкова Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. М.: Атмосфера, 2006. 416 с.
- 12.** Зверева С.И., Еремина Е.Ю., Рябова Е.А. Распространенность и особенности сочетанного течения ГЭРБ и ИБС. Медицинский альманах. 2011; 2: 103-106.
- 13.** Зверева С.И., Еремина Е.Ю., Тимофеева Н.М. Состояние кишечного пищеварения у больных хроническим холециститом Рос. гастроэнтерологический журнал. 1999; 41: 1: 47-52.
- 14.** Лазебник Л.Б., Еремина Е.Ю., Машарова А.А. Диагностика и лечение патологии пищевода, желудка и желчевыводящих путей, связанной с нарушением моторной функции. Саранск, 2009. 270 с.
- 15.** Петухов В.А., Туркин П.Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчекаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения Русский медицинский журнал. 2002 ; 4: 46-49.

- 16.** Губергриц А.Я. Болезни желчных путей. М.: Медгиз, 1963. 352 с.
- 17.** Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. СПб., 2002. 397 с.
- 18.** Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 200 с.
- 19.** Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит. Клиническая перспектива гастроэнтерол., гепатологии. 2005; 1:16-23.
- 20.** Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР, 2009. 416 с.
- 21.** Еремина Е.Ю., Щипалкина Е.В. Вегетативный статус больных, страдающих заболеваниями органов пищеварения. Мат-лы 8-го съезда НОГР, 2007. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2007 (прил. 1): 472-473.
- 22.** Каннер Р.М. Секреты лечения боли: Пер. с англ. М., 2000. 400 с.
- 23.** Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция и некоторые лечебные подходы. Фарматека. 2003; 10:80-85.
- 24.** Ильченко А.А. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни. Consilium medicum. 2004; 6: 412-14.
- 25.** Var-Meier S. et al. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients. Hepatology. 1984; 4: 328-330.
- 26.** Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Галкина О.В., Трофимов В.И. Сравнительный анализ маркеров системного воспалительного процесса у пациентов хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Архивъ внутренней медицины. 2013; 5(13): 21-24.
- 27.** Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А. и др. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени. РМЖ. 2011; 2(19): 1-7.
- 28.** Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K, et al. Gutmicrobiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nature Medicine, 2014; DOI: 10.1038/nm. 3444.
- 29.** Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Опыт применения препарата Эубикор для коррекции дисбиозов у беременных. СПб, 2013. 8 с.