

МОРФОЛОГИЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ КИШЕЧНИКА ПАЦИЕНТОВ С ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Щербаков И.Т., ¹Леонтьева Н.И., ¹Грачева Н.М., ¹Соловьева А.И., ²Виноградов Н.А., ³Бабаева Р.Э.

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва;

³Медицинский университет РЕАВИЗ, Самара, Россия, e-mail: n.a.vinogradov@mail.ru

MORPHOLOGY AND MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF VARIOUS PARTS OF THE INTESTINE OF PATIENTS WITH POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME

¹Shcherbakov IT, ¹Leontieva NI, ¹Grachiova NM, ¹Soloviova AI, ²Vinogradov NA,

³Babaeva RE

¹Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ³Medical University REAVIZ, Samara, Russia, e-mail: n.a.vinogradov@mail.ru

Для цитирования:

Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Соловьева А.И., Виноградов Н.А., Бабаева Р.Э. Морфология и морфометрические показатели слизистой оболочки различных отделов кишечника пациентов с постхолецистэктомическим синдромом// Морфологические ведомости.- 2020.- Том 28.- № 3.- С. 58-64. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(3\):58-64](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(3):58-64)

For the citation:

Shcherbakov IT, Leontieva NI, Grachiova NM, Soloviova AI, Vinogradov NA, Babaeva RE. Morphology and morphometric indicators of the mucous membrane of various parts of the intestine of patients with postcholecystectomy syndrome. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter. 2020;28(3):58-64. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(3\):58-64](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(3):58-64)

Резюме. Актуальность проблемы связана с увеличением числа пациентов желчнокаменной болезнью трудоспособного возраста и значительным ростом холецистэктомий не только в России, но и во всем мире. Известно, что ежегодно их проводится более 2,5 млн. При этом у 5-40% оперированных пациентов развивается постхолецистэктомический синдром, который проявляется рецидивирующими болями в брюшной полости и холегенной диареей. Целью исследования является оценка морфофункциональных изменений в слизистой оболочке различных отделов кишечника у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. Гистологическими, гистохимическими, морфометрическими и бактериоскопическими, паразитологическими методами изучены 42 биоптата слизистой оболочки различных отделов кишечника пациентов, перенесших холецистэктомию. Контрольную группу составили 18 биоптатов практически здоровых лиц. Для объективизации исследования проводили морфометрическое изучение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки по 34-м, слепой кишки и сигмовидной кишки по 22 параметрам. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки выявлен хронический дуоденит разной степени активности патологического процесса и атрофия кишечных ворсинок, кишечные железы укорачивались, кишечные ворсинки становились менее широкими. Эпителиальный пласт кишечных ворсинок и кишечных желез был обильно инфильтрирован нейтрофильными гранулоцитами. Плотность воспалительного клеточного инфильтрата в строме кишечных ворсинок и кишечных желез возрастала. На поверхности эпителиального пласта кишечных ворсинок и между кишечными железами часто обнаруживались кампилобактеры, реже – криптоспоридии. В слизистой оболочке слепой и сигмовидной кишок выявлен хронический колит разной степени активности патологического процесса и атрофия кишечных желез. Толщина слизистой оболочки и глубина кишечных желез были ниже, чем в норме. Таким образом, у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом выявлены выраженные морфометрические и гистологические изменения в слизистой оболочке различных отделов кишечника, при этом глубина и степень ее поражения были более значимыми в ее проксимальных отделах.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка, слепая кишка, сигмовидная кишка, патоморфология, постхолецистэктомический синдром, морфометрия

Summary. The actuality of the problem is associated with an increase in the number of patients with cholelithiasis of working age and a significant increase in cholecystectomies not only in Russia, but throughout the world. It is known that more than 2.5 million are performed annually. Moreover, 5-40% of operated patients develop postcholecystectomy syndrome, which is manifested by recurrent abdominal pain and cholegenic diarrhea. The aim of the study is to assess morphofunctional changes in the mucous membrane of various parts of the intestine in patients with postcholecystectomy syndrome. Histological, histochemical, morphometric and bacterioscopic, parasitological methods were used to study 42 biopsy specimens of the mucous membrane of various parts of the intestines of patients who underwent cholecystectomy. The control group consisted of 18 biopsies of practically healthy individuals. To objectify the study, a morphometric study of the mucous membrane of the duodenum according to 34 parameters, of the cecum and sigmoid colon according to 22 parameters was carried out. In the mucous membrane of the duodenum, chronic duodenitis of varying degrees of activity

of the pathological process and atrophy of the intestinal villi were revealed, the intestinal glands were shortened, the intestinal villi are less wide. The epithelial layer of intestinal villi and intestinal glands was abundantly infiltrated with neutrophilic granulocytes. The density of the inflammatory cellular infiltrate in the stroma of the intestinal villi and intestinal glands increased. On the surface of the epithelial layer of the intestinal villi and between the intestinal glands, campylobacters were often found, less often - cryptosporidia. In the mucous membrane of the cecum and sigmoid colon, chronic colitis of varying degrees of activity of the pathological process and atrophy of the intestinal glands were revealed. The thickness of the mucous membrane and the depth of the intestinal glands were lower than normal. Thus, in patients with postcholecystectomy syndrome, pronounced morphometric and histological changes were revealed in the mucous membrane of various parts of the intestine, while the depth and degree of its damage were more significant in its proximal parts.

Key words: *duodenum; cecum; sigmoid colon; pathology; postcholecystectomy syndrome; morphometry*

Введение. Актуальность проблемы связана с увеличением числа пациентов желчнокаменной болезнью трудоспособного возраста и значительным ростом холецистэктомий не только в России, но и во всем мире. Известно, что ежегодно их проводится более 2,5 млн. При этом у 5-40% оперированных пациентов развивается постхолецистэктомический синдром (далее - ПХЭС), который проявляется рецидивирующими болями в брюшной полости и холегенной диареей. Длительное время считалось, что ПХЭС связан с нарушением секреторной, моторной и гормональной функций пищеварительной системы, обусловленных хирургическим вмешательством [1]. Так, по мнению Калинина и соавт. (2011), ПХЭС - собирательное понятие, под которым понимают прогрессирующее заболевание, возникающее в результате проведенной операции [2]. С этим мнением нельзя полностью согласиться, поскольку данное определение не имеет клинического значения и не отражает сущности самого заболевания, включающего органическую и/или функциональную причину. Как было установлено ранее, большое значение в развитии ПХЭС имеет дисфункция сфинктера большого дуоденального сосочка (сфинктера Одди) в сочетании со стенозирующим дуоденальным папиллитом [3-5]. Они приводят к дуоденальной гипертензии, ранней деконъюгации желчных кислот с последующим нарушением ощелачивания содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК) [6-7]. Установлено, что после холецистэктомии (далее - ХЭ) нарушается физиологическое взаимодействие органов гастро-дуодено-панкреатической зоны, приводящее к снижению продукции кислоты желудочного сока, формированию различных нарушений моторики и изменению биохимического состава желчи и ее бактерицидных свойств [8-9]. Нарушения бактерицидных свойств желчи, в свою очередь, приводят к усилению и осложнению бактериальной контаминации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (далее - СОДПК) [10]. Изменение же состава микрофлоры внутри просвета вызывает структурные нарушения в ее слизистой оболочке [11]. Козлова и соавт. (2010), проводя морфометрическое исследование энteroцитов слизистой оболочки при различной патологии гепато-билиарной системы, установили корреляционную связь между содержанием холестерина и желчных кислот при холецистите и дискинезии желчевыводящих путей [12]. Однако до настоящего времени еще недостаточно изучено влияние различной степени микробной контаминации СОДПК и других отделов кишечника на выраженность клинических проявлений и морфофункциональное состояние.

Цель исследования: оценить морфофункциональные изменения в слизистой оболочке различных отделов кишечника у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Гистологическими и гистохимическими, морфометрическими и бактериоскопическими, и паразитологическими методами изучены 42 биоптата слизистой оболочки разных отделов кишечника у пациентов, перенесших холецистэктомию. Группу контроля составили 18 биоптатов практически здоровых лиц. Биоптаты СОДПК и разных отделов толстой кишки фиксировали в 10% забуференном формалине и заливали в парафин. Из каждого биоптата получали серийные срезы толщиной не более 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином, комбинированной окраской, включающей альциановый синий, гематоксилин и эозин. Для обнаружения кампилобактера в биоптатах парафиновые срезы окрашивали акридиновым

оранжевым по Уолтерсу в нашей модификации (рационализаторское предложение РФ № 214-493 от 13.08.90). Криптоспоридии в биоптатах выявляли комбинированной окраской по Цилю-Нильсену. В гистологических и гистохимических препаратах с целью объективизации исследования проводили морфометрическое изучение СОДПК по 34-м, слизистой оболочки слепой кишки и сигмовидной кишки - по 22 параметрам. Статистическую обработку результатов морфометрического изучения биоптатов проводили методами вариационной статистики [13]. За доверительные принимали значения коэффициента $t>2$.

Результаты исследования и обсуждение. Клиническое наблюдение за пациентами с желчнокаменной болезнью после проведенной холецистэктомии показало наличие болевого и диспепсического синдрома с нарушением характеристик фекалий. У 86,4% пациентов отмечались боли в эпигастральной области с их иррадиацией преимущественно в правое подреберье. Метеоризм отмечен у 76,6%, а нарушение характеристик фекалий - у 100% пациентов. При исследовании микрофлоры кишечника во всех случаях выявлены нарушения микробиоты. При гистологическом исследовании биоптатов СОДПК были выявлены признаки хронического дуоденита разной степени активности патологического процесса и атрофии кишечных ворсинок (табл. 1). В СОДПК происходило укорочение протоков кишечных желез ($p<0,001$), а кишечные ворсинки были менее широкими. Эпителиальный пласт кишечных ворсинок и кишечных желез был обильно инфильтрирован нейтрофильными гранулоцитами. На дне кишечных желез снижалось количество клеток Панета. Плотность воспалительного клеточного инфильтрата в строме кишечных ворсинок и кишечных желез возрастила ($p<0,001$). На поверхности эпителиальном пласте кишечных ворсинок и между кишечными железами часто обнаруживали кампилобактер, реже - криптоспоридии. Таким образом, полученные нами данные по исследованию СОДПК показали наличие микробного дисбаланса нормальной флоры и контаминацию этого отдела разными представителями микробного сообщества, что подтверждает результаты ранее проведенных исследований.

Эндоскопия толстой кишки выявила признаки хронического колита. В колонобиоптатах в 53,3% случаев диагностирован хронический атрофический колит с развитием склероза слизистой оболочки, в некоторых случаях - с развитием дисплазии и метаплазии эпителия толстой кишки. Степень выраженности гистологических изменений была максимальной в слепой кишке. В слизистой оболочке слепой кишки выявляли хронический колит (тифлит) с разной степенью активности патологического процесса и атрофии кишечных желез (табл. 2). Толщина слизистой оболочки и глубина кишечных желез были ниже нормы. В поверхностном эпителии значимо увеличивалось содержание межэпителиальных эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов ($p<0,001$). Плотность клеточного инфильтрата в строме была высокой. Часто выявлялись кампилобактер и реже - спорозоиты криптоспоридий.

В слизистой оболочке сигмовидной кишки был диагностирован хронический дистальный колит разной степени активности и атрофии кишечных желез (табл. 2). Снижалась толщина слизистой оболочки и глубина кишечных желез. Между эпителиоцитами возрастало число лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, а в строме значимо увеличивалась плотность клеточного инфильтрата ($p<0,001$). В наложениях слизи выявлялись кампилобактер, реже - криптоспоридии. У обследуемых пациентов с ПХЭС с помощью морфометрического и гистологического изучения биоптатов СОДПК и разных отделов толстой кишки были диагностированы хронический не-атрофический дуоденит и хронический неинфекционный колит. Уточнению гистологического заключения способствовало проведенное с помощью морфометрического метода исследование по 36-и и 24-м объективным морфометрическим параметрам [13]. Установлено, что клеточная плотность воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки пациентов была выше нормы, что свидетельствует о выраженности в ней воспаления.

Таблица 1

Морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пациентов с постхолецистэктомическим синдромом (n=9)

Морфометрические показатели	M	K	$G = \frac{x_1-x_2}{K}$	$m = \frac{G}{n-1}$	$M \pm m$ (n=9)	$M \pm m$ (норма)	$t = \frac{M - M_{\text{норм}}}{M_{\text{норм}}}$
Толщина слизистой оболочки ¹	533	2,97	674	62	533 ± 62	691 ± 59	1,8
Высота кишечной ворсинки	245	2,97	75	27	245 ± 27	436 ± 30	4,7
Ширина кишечной ворсинки	66	2,97	13	5	66 ± 5	115 ± 10	4,3
Глубина кишечной ворсинки	164	2,97	84	30	164 ± 30	177 ± 20	-
Высота СЭВ*	31,4	2,97	6,3	2,2	$31,4 \pm 2,2$	$32,5 \pm 0,4$	-
Высота ЭКЖ**	17,1	2,97	3,4	1,2	$17,1 \pm 1,2$	$19,4 \pm 0,2$	1,9
Высота исчерченной каемки СЭВ	1,9	2,37	0,9	0,4	$1,9 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,09$	-
Бокаловидные экзокриноциты СЭВ, %	6,5	2,97	1,2	0,4	$6,5 \pm 0,4$	$9,5 \pm 1,7$	-
Бокаловидные экзокриноциты ЭКЖ, %	13,9	2,97	5,9	2,1	$13,9 \pm 2,1$	$17,7 \pm 1,4$	-
Лимфоциты СЭВ, %	19,8	2,97	7,5	2,6	$19,8 \pm 2,6$	$17,0 \pm 1,8$	-
Лимфоциты ЭКЖ, %	12,5	2,97	6,2	2,2	$12,5 \pm 2,2$	$9,9 \pm 1,3$	-
Эозинофильные гранулоциты СЭВ, %	0,1	2,97	0,3	0,1	$0,1 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$	-
Эозинофильные гранулоциты ЭКЖ, %	0,5	2,97	0,8	0,3	$0,5 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,4$	-
Нейтрофильные гранулоциты СЭВ, %	1,5	2,97	1,1	0,4	$1,5 \pm 0,4$	0±0	3,8
Нейтрофильные гранулоциты ЭКЖ, %	0,5	2,97	0,6	0,2	$0,5 \pm 0,2$	0±0	2,5
Экзокриноциты с ацидофильными гранулами на крипту	1,1	2,97	0,7	0,2	$1,1 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$	10,0
Митозы недифференцированных эпителиоцитов ЭКЖ, %	0,8	2,53	0,4	0,2	$0,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	2,9
Клеточная плотность инфильтрата на 1 мм ² СВ***	1597 7	2,97	2155	761	15977 ± 761	8307 ± 707	7,4
Клеточная плотность инфильтрата на 1 мм ² СМК****	1840 0	2,97	1347	476	18400 ± 476	10113 ± 707	9,7
Лимфоциты инфильтрата СВ	4153	2,97	1049	371	4153 ± 371	2848 ± 369	2,5
Лимфоциты инфильтрата СМК	4925	2,97	916	323	4925 ± 323	3704 ± 453	2,2
Плазмоциты инфильтрата СВ	4724	2,97	1498	530	4724 ± 530	2398 ± 448	3,4
Плазмоциты инфильтрата СМК	5161	2,97	1209	427	5161 ± 427	2554 ± 228	5,0
Макрофаги инфильтрата СВ	940	2,97	175	62	940 ± 62	487 ± 78	4,5
Макрофаги инфильтрата СМК	900	2,97	391	138	900 ± 138	394 ± 28	3,6
Фибробласты СВ	2362	2,97	500	176	2362 ± 176	1227 ± 101	5,6
Фибробласты СМК	2759	2,97	760	269	2759 ± 269	1565 ± 150	3,9
Фиброциты СВ	2278	2,97	880	311	2278 ± 311	847 ± 120	4,3
Фиброциты СМК	2685	2,97	958	338	2685 ± 338	1213 ± 142	4,0
Эозинофильные гранулоциты СВ	504	2,97	250	88	504 ± 88	98 ± 46	4,1
Эозинофильные гранулоциты СМК	758	2,97	468	165	758 ± 165	197 ± 15	3,4
Нейтрофильные гранулоциты СВ	262	2,97	125	44	262 ± 44	11 ± 12	5,5
Нейтрофильные гранулоциты СМК	381	2,97	138	49	381 ± 49	16 ± 17	7,0

Примечание: 1- морфометрические параметры указаны в мкм, СЭВ* - строма эпителия ворсинок, ЭКЖ** - эпителий кишечных желез, СВ*** - строма ворсинок, СМК**** - строма между криптами.

Преобладание в воспалительном инфильтрате гранулоцитов (эозинофилов и нейтрофилов) свидетельствует об активности патологического процесса в ее собственной пластинке [14].

Таблица 2

Морфометрические показатели слизистой оболочки слепой кишки (n=7) и сигмовидной кишки (n=8) пациентов с постхолецистэктомическим синдромом

Морфометрические показатели	M ₁	M ₂	G ₁ = $\frac{x_1-x_2}{2}$	G ₂ = $\frac{x_1-x_2}{2}$	n ₁ = n-1	n ₂ = n-1	M _{1±m₂} (n=9)	M _{1±m₁} (норма)	M _{2±m₂} (n=9)	M _{2±m₁} (норма)	i ₁ = ПХЭС норма 68,2%	i ₂ = ПХЭС норма 77,3%
Толщина слизистой оболочки ¹	239	269	71,9	74,4	29,5	28,1	239±30	403±30	269±28	423±36	3,9	3,4
Глубина крипты	234	242	73,1	56	29,5	21,2	234±30	336±11	242±21	409±36	4,1	4,0
Высота ПЭ*	32,2	26,3	3,1	4,4	1,25	1,7	32,2±1,3	28,8±1,4	26,3±1,7	33,2±0,9	1,8	3,6
Высота ЭК**	24,8	21,0	2,8	4,4	1,1	1,7	24,8±1,1	29,0±2,1	21,0±1,7	25,8±0,9	1,8	2,5
Бокаловидные экзокриноциты ПЭ, %	12,6	10,3	6,6	3,0	2,7	1,1	12,6±2,7	13,3±0,9	10,3±1,1	12,1±1,3	-	-
Бокаловидные экзокриноциты ЭК, %	35,7	40,8	10,3	10,2	4,2	3,9	35,7±4,2	40,4±4,8	40,8±3,9	40,1±2,9	-	-
Лимфоциты ПЭ, %	15,6	13,9	4,0	4,1	1,66	1,6	15,6±1,7	12,2±1,2	13,9±1,6	10,8±1,9	1,6	-
Лимфоциты ЭК, %	12,1	11,8	3,4	2,1	1,4	0,8	12,1±1,4	12,0±1,2	11,8±0,8	9,6±1,0	-	1,7
Эозинофилы гранулоциты ПЭ, %	0,8	0,1	1,3	0,3	0,5	0,1	0,8±0,5	0,3±0,4	0,1±0,1	0,2±0,2	-	-
Эозинофильные гранулоциты ЭК, %	1,0	0	0,8	0	0,3	0	1,0±0,3	0±0	0±0	0±0	3,3	-
Нейтрофильные гранулоциты ПЭ, %	0,4	0,5	1,0	0,9	0,4	0,3	0,4±0,4	0,9±0,9	0,5±0,3	0±0	-	1,7
Нейтрофильные гранулоциты ЭК, %	1,0	0,6	1,3	0,9	0,5	0,3	1,0±0,5	0±0	0,6±0,3	0±0	2,0	2,0
Митозы в ЭК, %	2,7	1,3	1,6	0,4	0,8	0,14	2,7±0,8	1,6±0,2	1,3±0,1	0,8±0,1	-	3,6
Экзокриноциты с ацидофильными гранулами, на крипту	0,2	0	0,4	0	0,2	1271	0,2±0,2	1,1±0,06	0±0	0,9±0,07	4,5	12,8
Клеточная плотность инфильтрата на 1 мм^2	16429	14700	2666	3368	1092	494	16429±1092	7088±227	14700±1271	6834±381	8,3	5,9
Лимфоциты инфильтрата, на 1 мм^2 стромы	5048	5507	2050	1310	840	586	5048±840	2566±187	5507±494	2583±171	2,9	5,6
Плазмоциты инфильтрата, на 1 мм^2 стромы	4209	4249	1450	1551	594	76	4209±594	1698±175			4,1	4,5
Макрофаги инфильтрата, на 1 мм^2 стромы	1179	703	271	202	111	202	1179±111	304±133			5,1	5,8
Фибробласты, на 1 мм^2 стромы	2147	2269	556	534	228	251	2147±228	1257±224			2,8	4,1
Фиброциты, на 1 мм^2 стромы	2075	2281	1160	666	475	73	2075±475	724±175			2,7	5,5
Эозинофильные гранулоциты, на 1 мм^2 стромы	798	309	423	193	174	21	798±174	238±115			2,7	2,7
Нейтрофильные гранулоциты, на 1 мм^2 стромы	213	62	135	56	55		213±55	20±12			3,4	3,0
Кампилобактеры	1-/6+	6+/2-									6+/1-	6+/2-
Криптоспоридии	5-/2+	1+/7-									2+/5-	21/7-

Примечание: ¹- морфометрические параметры указаны в мкм, ПЭ* – поверхностного эпителия, ЭК**- эпителия крипты.

Инфильтрация эпителиального пласта кишечных ворсинок и слизистой оболочки толстой кишки межэпителиальными лимфоцитами, эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами отражает высокую степень повреждения эпителиальной пластинки слизистой оболочки [15]. Таким образом объяснить механизм формирования воспалительных изменений в слизистой оболочке различных отделов кишечника можно повреждающим действием деконъюгированных желчных кислот бактериальной флоры и дальнейшим ростом условно-патогенной флоры кишечника.

Заключение. Таким образом, у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом выявлены выраженные морфометрические и гистологические изменения в слизистой оболочке различных отделов кишечника. При этом их глубина и степень поражения более значимы в его проксимальных отделах.

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования.

Литература

References

1. Maksimov VA, Dalidovich KK, Fedoruk AM, CHernyshov AL, Neronov VA. V kn.: *Redkie bolezni, klinicheskie sindromy i simptomy zabolеваниj organov pishhevareniya*. Izdatel'skoe tovarishchestvo «Adamant». - M.- 2007:182-183.
2. Kalinin AV, Loginov AF, Khasanov AI, V kn.: *Gastroenterologiya i hepatologiya: diagnostika i lechenie: Ruk-vo dlya vrachej/ pod. Red. A.V.Kalinina, A.F. Loginova, A.I. Khasanova.- 2-e izd. pererab. i dop. M.: Medpress-inform, 2011:842-848.*
3. Kobesov N.V. *Rol' duodenal'nogo soshchka v patogeneze postkholetsistektomicheskogo sindroma*. Avtoref. diss. na soisk. uch. step. kand. med. Nauk.- Nal'chik, 2018.- 12s.
4. Makarova YUV, Litvinova NV, Osipenko MF, Voloshina NB. *Abdominal'nyj sindrom i kachestvo zhizni u bol'nykh ZHKB posle kholetsistektomii pri 10-letnem nablyudeniyu*. *Terapevticheskij arkhiv (Rus)*. 2017;89(2):70-75. DOI: 10.17116/terarkh201789270-75
5. Bereznikov AV. *Patologiya bol'shogo duodenal'nogo soshchka u patsientov posle kholetsistektomii: klinika, diagnostika, sudebno-meditsinskaya otsenka posledstvij lecheniya*: Avtoref. diss. kand. med. nauk.- Omsk, 2005.- 22s.
6. Krums LM, Parfenov AI, Gubina AV, Sil'vestrova SI., Smirnova AV. *Cholagenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome*. *Terapevticheskij arkhiv (Rus)*. 2013;85(2):32-35.
7. Osipenko MV, Litvinova NV, Voloshina NB, Frolov YA. *Dinamika gastrointestinal'nykh simptomov v otдаленные сроки после kholetsistektomii*. *Klinicheskaya meditsina (Rus)*. 2013;5:49-52.
8. Maev IV, Kucheravy Y.A, Tsukanov VV, Eremnia EY, Andreev DN, Abdulhakov SR, Akhmedov VA, Batskov SS, Vasyutin AV, V'yuchnova ES, Ivanchenko DN, Luzina EV, Krapivnaya OV, Onuchina EV, Osipenko MF, Simanenkov VI, Tonkikh Y.L, Khomeriki NM, Shklyarev AE, Akimov AV, Sokolov KA. *Effectiveness of mebeverine in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm: results of prospective observational program «odyssey»*. *Terapevticheskij arkhiv (Rus)*. 2018;90(8):40-47. DOI: 10.26442/terarkh201890840-47.
9. Repin MV, Popov AV, Mikryukov VY, Wagner TE. *Diagnostic and treatment algorithm for patients with postcholecystectomy syndrome*. *Perm medical journal (Rus)*. 2013;30(5):21-27. DOI: 10.17816/pmj30521-27.
10. Kal'nova SB. *Rol' izbytochnogo bakterial'nogo rosta v tonkoj kishke v formirovaniyu klinicheskikh simptomov u bol'nykh perenessshikh kholetsistektomiyu*. Avtoref. diss. na soisk. uch. st. kand. med. nauk.- M., 2003.- 25s.
11. L'vova MA. *Kliniko-patogeneticheskie osobennosti khronicheskogo gastrita u bol'nykh s PKHEH rasstrojstvami*. Avtoreferat diss. na soisk. uchenoj stepeni kand med. nauk.- M., 2008.- 27s.
12. Kozlova IV, Graushkina EV. *Klinicheskie osobennosti i diagnosticheskie kriterii patologii ezhogagogastroduodenal'noj zony u bol'nykh ZHKB, perenessshikh operatsiyu kholetsistektomii*. *RZHGGK (Rus)*. 2010;20(3):37-45.
13. Avtandilov GG. *Morfometriya*. Rukovodstvo.- Moskva: Meditsina; 1990.- 384s.

14. Montgomeri EA. Vol'tadzho L. Interpretaciya biopsij zheludochno-kishechnogo trakta. Rukovodstvo. Tom 1: Neopuholevye bolezni, Per. s angl.- Pod red. P.G. Mal'kova. Prakticheskaya meditsina, 2017.- 352s.
15. Kononov A.V. Vospalenie kak osnova Helicobacter pylori-associirovannyh boleznej. Arkhiv patologii. 2006;5:3-10.

Авторская справка

Щербаков Иван Тимофеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Россия; e-mail: partinos@mail.ru

Леонтьева Нина Ивановна, доктор медицинских наук, руководитель клинического отдела, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Россия; e-mail: leonteva-nina@yandex.ru

Грачева Нина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Россия; e-mail: gra4eva.ninam@yandex.ru

Соловьева Алина Ивановна, научный сотрудник, клинический отдел, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Россия; e-mail: alina-gribanova0@rambler.ru

Виноградов Николай Алексеевич, доцент, доктор медицинских наук, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; e-mail: n.a.vinogradov@mail.ru

Бабаева Рамиля Эмиль, кандидат медицинских наук, докторант, кафедра морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия; e-mail: morphol@yandex.ru