

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ МИНИИНВАЗИВНОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Калибатов Р.М., Асланов А.Д.*, Логвина О.Е.,
Гадаборшева З.Р., Карданова Л.Ю.

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный
университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик

DOI: 10.25881/20728255_2024_19_1_22

Резюме. Обоснование: В настоящее время среди взрослого населения большинства стран мира продолжается рост желчнокаменной болезни (ЖКБ) и ее осложнений, которые достигают 20% от общего количества заболевших. Невзирая на возраст и сопутствующие заболевания, золотым стандартом лечения таких пациентов стала миниинвазивная лапароскопическая холецистэктомия, но после ее выполнения возникают различные издержки хирургического вмешательства; например, в отдаленные сроки послеоперационного периода происходят изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину.

Цель: Целью исследования явилось патоморфологическое обоснование клинко-функциональных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в отдаленном послеоперационном периоде после миниинвазивной холецистэктомии.

Методы: Проанализированы данные 119 пациентов с хроническим калькулезным холециститом. Больные разделены на 3 группы: первая — лечившиеся в стационаре без операции, медикаментозно, вторая — наблюдаемые после холецистэктомии в срок от 8 месяцев до 1 года и третья — в срок более 3-х лет. Для сравнения была сформирована группа из 50 добровольцев, которые не предъявляли каких-либо жалоб. Диагноз хронический калькулезный холецистит, ставился на основании клинических признаков, лабораторного и ультразвукового обследования. С помощью фиброгастрокопии осуществлялась эндоскопическая, а затем морфологическая оценка состояния слизистой верхних отделов пищеварительной системы путем прицельной биопсии слизистой с гистологическим исследованием. В полученных биоптатах методом иммуногистохимии производилось распознавание клеток, относящихся к диффузной эндокринной системе.

Результаты: Установлено, что у больных после миниинвазивной холецистэктомии в послеоперационном периоде развиваются клинические, эндоскопически подтвержденные воспалительные и атрофические процессы пищеварительного тракта и они не исчезают.

Заключение: Воспаление слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки приводит к снижению плотности диффузных эндокринных желез и нарушению выработки ими пищеварительных пептидов. За счет недостатка пищеварительных пептидов возникает порочный круг, поддерживающий нарушение пищеварения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, послеоперационный период, диффузная эндокринная система.

Обоснование

В настоящее время среди взрослого населения большинства стран мира продолжается рост желчнокаменной болезни (ЖКБ) и ее осложнений, которые достигают 20% от общего количества заболевших [1–3]. Это подтверждают данные EASL Clinical Practice [4].

Невзирая на возраст и сопутствующие заболевания, золотым стандартом лечения таких пациентов стала миниинвазивная лапароскопическая холецистэктомия,

PATHOMORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER MINIMALLY INVASIVE CHOLECYSTECTOMY

Kalibatov R.M., Aslanov A.D.*, Logvina O.E.,
Gadaborsheva Z.R., Kardanova L.Yu.

Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik

Abstract. Background: Currently, among the adult population of most countries of the world, the growth of cholelithiasis (GI) and its complications continues, which reach 20% of the total number of cases. Regardless of age and concomitant diseases, minimally invasive laparoscopic cholecystectomy has become the gold standard of treatment for such patients, but after it is performed, various costs of surgical intervention arise; for example, in the long-term postoperative period, changes occur from the gastrointestinal tract, having a characteristic clinical and endoscopic picture.

Aims: The aim of the study was the pathomorphologic substantiation of clinical and functional changes of the upper gastrointestinal tract in the remote postoperative period after minimally invasive cholecystectomy.

Materials and methods: The data of 119 patients with chronic calculous cholecystitis were analyzed. The patients were divided into 3 groups: the first — treated in hospital without surgery, medically, the second — observed after cholecystectomy for a period from 8 months to 1 year and the third — for more than 3 years. A group of 50 volunteers who did not present any complaints was formed for comparison. The diagnosis of chronic calculous cholecystitis was made on the basis of clinical signs, laboratory and ultrasound examination. Endoscopic and then morphologic assessment of the mucosa of the upper digestive system by targeted mucosal biopsy with histologic examination was performed by means of fibrogastroscopy. In the obtained biopsy specimens the cells belonging to the diffuse endocrine system were recognized by immunohistochemistry.

Results: It was established that in patients after minimally invasive cholecystectomy in the postoperative period clinical, endoscopically confirmed inflammatory and atrophic processes of the digestive tract develop and they do not disappear.

Conclusions: Inflammation of the mucosa of the esophagus, stomach and duodenum leads to a decrease in the density of diffuse endocrine glands and impaired production of digestive peptides by them. Due to the lack of digestive peptides, a vicious circle is created that supports digestive disorders.

Keywords: cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy, postoperative period, diffuse endocrine system.

но после ее выполнения возникают различные издержки хирургического вмешательства; например, в отдаленные сроки послеоперационного периода происходят изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину [5–7].

В начале 2000 гг. уже дискутировались вопросы патогенеза воспалительных процессов слизистой верхних отделов ЖКТ после холецистэктомии [8; 9]. Участвовав-

* e-mail: dr-aslanov1967@mail.ru

шие в обсуждении авторы тогда подчеркивали ключевую роль изменений диффузной эндокринной системы (ДЭС), которая в структурном плане представлялась как эндопителиальная железа мозаично-клеточного типа [10; 11]. Многие другие исследователи [12–14] также пришли к выводу, что именно в этих клетках происходит образование гормонов, аминов и пептидов, влияющих на процессы пищеварения.

С тех пор клинико-эндоскопические изменения пищеварения после удаления желчного пузыря продолжают анализироваться, но реакция ДЭС у таких больных так и осталась недостаточно изученной, что определило актуальность данной публикации.

Цель

Патоморфологическое обоснование клинико-функциональных изменений верхних отделов ЖКТ после миниинвазивной холецистэктомии в отдаленном послеоперационном периоде.

Методы

В ГБУЗ «Республиканской клинической больнице» МЗ КБР на базе кафедры госпитальной хирургии медицинской академии КБГУ им. Х.М. Бербекова получены и проанализированы клинико-лабораторные и эндоскопические данные 119 пациентов с неосложненной ЖКБ, хроническим калькулезным холециститом. С учетом опыта предыдущих исследователей [15–17] больные разделены на 3 группы: первая — лечившиеся в стационаре без операции, медикаментозно, вторая — наблюдаемые после холецистэктомии в срок до 1 года и третья — после холецистэктомии в срок более 3-х лет.

Пациентов, лечившихся в стационаре без операции (группа 1) было 54 (45,4%) человека (Рис. 1). Их средний возраст составил $54 \pm 4,9$ лет. Пациенты женского пола составили 41 (75,9%) человек, а мужского — 13 (24,1%).

Из других 65 (54,6%) больных группу 2 составили 34 (28,6%) человека, которым была произведена миниинвазивная холецистэктомия в плановом порядке. Все они после удаления желчного пузыря обследованы в послеоперационном периоде, составлявшим срок от 8 мес. до 1 года. То есть, в данную группу попадали оперированные сразу после окончания ближайшей послеоперационной реабилитации. Их средний возраст составлял $55 \pm 3,4$ лет. Мужчин было 11 (32,4%) человек, а женщин — 23 (67,4%).

Группу 3 составил 31 (26,0 %) больной. Это были те, которые находились в «окончательном» отдаленном послеоперационном периоде. Они обследованы в сроки от 3 лет и более после холецистэктомии. Их средний возраст составил $55 \pm 3,1$ лет. Мужчин было 10 (32,3%) человек, а женщин — 21 (67,7%).

В перечисленных трех группах не было тяжелых сопутствующих болезней в стадии декомпенсации. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно одинаковое. Средний возраст — практически одинаков.

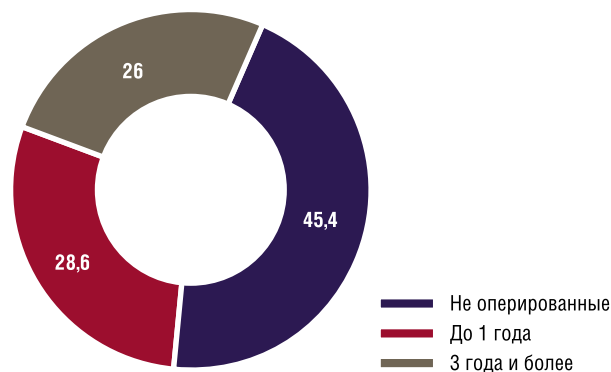


Рис. 1. Распределение пациентов на группы в зависимости от сроков выполненной холецистэктомии (%).

То есть, данные этих групп были сопоставимы.

Критериями включения в исследование являлись наличие ЖКБ, хронического калькулезного холецистита у неоперированных пациентов, а также у лиц после уже выполненной лапароскопической холецистэктомии, обследованные в различные сроки отдаленного послеоперационного периода. Возрастной интервал анализируемых составлял от 20 до 75 лет. У всех получено письменное согласие на участие в исследовании.

Критериям исключения соответствовали те пациенты, у которых имелись деструктивные и осложненные формы калькулезного холецистита, оперированные лапаротомным доступом (в том числе те, которым выполнялась интраоперационная конверсия), воспалительные изменения в холедохе и желчных протоках различной степени тяжести: стриктуры, резидуальный холедохолитиаз, интраоперационные травмы холедоха, а также сочетанные с ЖКБ опухоли печени, желчного пузыря и внепеченочных желчных путей. К ним же относились пациенты, имеющие сопутствующие заболевания в стадии обострения или декомпенсации с сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, онкологические заболевания других локализаций, а также — отказ от исследования.

Для сравнения показателей была сформирована группа из 50 добровольцев, которые не предъявляли каких-либо жалоб. У них ранее не выявляли патологии пищеварительной системы и желчного пузыря. Возраст данной группы колебался от 28 до 45 лет, средний возраст составлял $37 \pm 2,3$ лет.

Диагноз ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, ставился на основании клинических признаков, данных лабораторного обследования, УЗИ.

Проведение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) являлось обязательным для всех обследуемых групп. С ее помощью осуществлялась эндоскопическая, а затем морфологическая оценка состояния слизистой верхних отделов пищеварительной системы. Во время эндоскопии всем пациентам производилась прицельная биопсия слизистой с гистологическим исследованием. Окраска полученных препаратов проводилась гематоксилин-эозином.

В полученном биоптате пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки методом иммуногистохимии производилось распознавание клеток, относящихся к ДЭС.

Определение иммунопозитивных клеток эпителия осуществляли с помощью наборов моноклональных мышиных антител к мотилину, а также поликлональных кроличьих антител к глюкагону и панкреатическому полипептиду. Полученный материал после обработки реактивами оценивался визуально, для чего использовался комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой и последующим проявлением пероксидазы диаминобензином. В тех случаях, когда происходила положительная иммуногистохимическая реакция, окраска клеток становилась коричневой. Клетки, давшие положительную реакцию, подсчитывались с помощью компьютера, имеющего программу, позволяющую проводить анализ таких изображений. Полученное количество клеток пересчитывали на площадь в 1 мм² слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки при помощи компьютерного анализа микроскопических изображений.

Для проведения данного исследования получено разрешение этического комитета кафедры госпитальной хирургии медицинской академии КБГУ им. Х.М. Бербекова. Больным проводилось объяснение характера исследования. Получение письменного согласия являлось обязательным для всех групп, в том числе и контрольной.

Результаты эндоскопических и гистологических данных подвергались статистической обработке с использованием программы «Excel». При сравнении средних показателей между различными группами использовали критерий достоверности Стьюдента с оценкой уровней значимых величин при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая картина ЖКБ у всех обследованных в клинике была типичной: она характеризовалась болью в правом подреберье. Для оценки интенсивности болевого синдрома использовалась шкала боли Bloechle C. et al. (1995) [18].

До операции оценка интенсивности болевого синдрома по ней достигала 75.

После хирургического вмешательства в отдаленном периоде интенсивность болевого синдрома существенно менялась. По шкале Bloechle C. et al. (1995) в таких случаях она не превышала 50, но и не снижалась до 0. Боль становилась непостоянной, нелокализованной и распространенной по всему животу.

До операции пациентов беспокоили рвота, тошнота, горечь во рту. В послеоперационном периоде рвота исчезала, а признаки диспепсии менялись качественно и количественно.

Диагноз дополнительно подтверждался традиционными лабораторными тестами и ультразвуковыми данными.

Фиброгастроскопическая картина до и после холецистэктомии также была разная. У неоперированных

пациентов (группа 1) выявили хронический дуоденит в 7 (12,9%) случаях. После холецистэктомии (группа 2+3) число дуоденитов увеличилось более, чем в 2 раза: оно выросло до 18 (27,7%) (Рис. 2).

Суммарно у оперированных (группа 2+3) наблюдалось почти в 2 раза больше больных с гастритом — 48 (73,8%) случаев, чем в группе 1 — 21 (38,9%). Диффузный атрофический гастрит в группе 2+3 стал наблюдаться в 4 раза чаще — в 12 (25% от числа лиц с гастритом) случаях, в то время как в группе 1 (до операции) эти цифры составляли 3 (5,6%) случая.

Частота гастрита, обусловленного билиарным рефлюксом, после операции (в группе 2+3) увеличилась с 18 (33,3%) случаев — у неоперированных в группе 1, до 36 (55,4% от числа всех прооперированных) у оперированных.

Частота хронического эзофагита в группе 2+3 также увеличилась — с 5 (9,2%) случаев среди неоперированных до 8 (12,3%) — после хирургического вмешательства.

Данные сравнительной 4 группы свидетельствовали, что у здоровых лиц все вышеперечисленные изменения встречались очень редко. Дуоденит обнаружен в 5 (10%) случаях, случаев гастрита было всего 4 (8%): диффузного атрофического гастрита — 2 (4%) и рефлюкс-гастрита — 2 (4%). Эзофагит верифицирован также в 2 (4%) случаях.

При исследовании морфологической картины полученных биоптатов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, находящихся в послеоперационном



Рис. 2. Характер и частота эндоскопических изменений верхних отделов ЖКТ при ЖКБ.



Рис. 3. Морфологическое исследование биоптатов слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЖКБ.

периоде, обнаружено распространение воспалительных и диспластических изменений на все верхние отделы ЖКТ, но в зависимости от длительности послеоперационного периода их количество менялось (Рис. 3).

Гистологическая картина, свойственная хроническому дуодениту, наблюдалась в группе 2 у 31 (47,7% от числа всех прооперированных) больного, а в группе 3 их было несколько меньше — 24 (36,9% от числа всех прооперированных). То есть, разница была небольшая. А вот в группе 1 дуоденит наблюдался только у 7 (12,9% больных) — разница с послеоперационными данными была большая.

Дисплазия и метаплазия слизистой желудка встречалась в группе 2 — у 13 (20% от числа всех прооперированных) больных, а в группе 3 — у 10 (15,4% от числа всех прооперированных). По сравнению с данными, полученными у прооперированных, у неоперированных лиц группы 1 данные показатели были намного ниже и составили 5 (9,2%) случаев.

Признаки дуоденального заброса желчи в желудок с развитием рефлюкс-гастрита в группе 2 встречались очень часто — у 48 (73,8% от числа всех прооперированных) больных. В группе 3 они встречались реже — у 18 (27,7% от числа всех прооперированных), что меньше, более, чем на 50%. У неоперированных, в группе 1, рефлюкс-гастрит встречался намного реже, чем в группах 2 и 3 — у 8 (14,8%) пациентов с калькулезным холециститом.

В послеоперационном периоде гастрит с признаками частичной атрофии желез в группе 2 наблюдался у 12 (18,5% от числа всех прооперированных) больных,

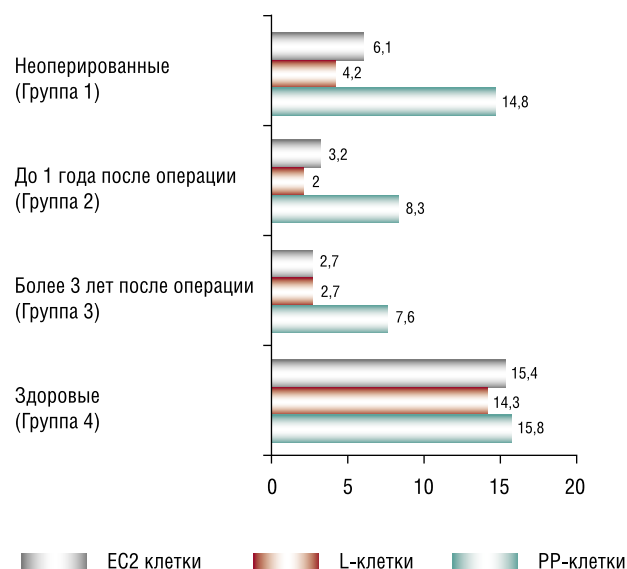


Рис. 4. Количественная плотность клеток эпителия двенадцатиперстной кишки до и в различные сроки после холецистэктомии.

а в группе 3 — реже, у 8 (12,3% от числа всех прооперированных). У неоперированных, в группе 1, такие изменения встречались еще реже — у 5 (9,2%) пациентов.

Морфологические признаки распространенного атрофического гастрита в послеоперационном периоде в группе 2 наблюдались очень часто — у 52 (80% от числа всех прооперированных) больных, а в группе 3 — у 40 (61,6% от числа всех прооперированных). У неоперированных (группа 1) данные изменения наблюдались в 22 (40,1%) случаях, что немало, но существенно меньше, чем у оперированных.

После холецистэктомии хронический эзофагит с признаками умеренной лимфоцитарной инфильтрации был выявлен в группе 2 — у 8 (12,3% от числа прооперированных) обследованных, а в группе 3 — у 6 (9,2% от числа всех прооперированных). В группе 1 данные изменения наблюдались реже — у 4 (7,4%) больных.

В 4 группе (сравнения) вышеперечисленные показатели в абсолютном и процентном отношении оказались намного меньше, чем в анализируемых группах. Хронический дуоденит наблюдался в 5 (10%) случаях, хронический рефлюкс гастрит — 7 (14%), гастрит с частичной атрофией желез — 6 (12%), гастрит с полной атрофией желез — 4 (8%), а диспластические и метапластические проявления в желудке наблюдались вообще редко — только в 2 (4%) случаях. Хронический эзофагит с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией наблюдался у 5 (10%) пациентов.

Проведенный анализ гистохимического исследования (Рис. 4) позволил установить, что наибольшее количество EC2-клеток, отвечающих за выработку мотилина, наблюдалось в группе сравнения — 15,4 и до операции — 6,1 на 1 мм² слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки. После операции в группе 2 их количество снизилось до 3,2, а в группе 3 — до 2,7.

Количество L-клеток было наибольшим в группе сравнения — 14,3, а у неоперированных их стало 4,2. После холецистэктомии в группе 2 выявлено снижение количества L-клеток, продуцирующих глюкагон до 2, а в группе 3 их количество слегка повысилось до 2,7 на 1 мм² слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки.

В группе сравнения количество PP-клеток, продуцирующих панкреатический полипептид составило 15,8. У неоперированных данный показатель несколько снизился до 14,8.

У прооперированных в группе 2 показатель стал намного меньше и составил 8,3, а в 3 группе — 7,6 на 1 мм² слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки.

Обсуждение

В настоящее время уже не требует доказательств то, что результаты хирургического лечения ЖКБ определяются не только тяжестью морфологических изменений в желчном пузыре и билиарной системе. Об этом сообщали И.В. Козлова и Е.В. Граушкина [15; 16]. По их данным, изменения пищеварительной системы, появляющиеся при отсутствии желчного пузыря в отдаленные сроки, клинически появляются в виде абдоминального болевого синдрома и желудочной диспепсии у 57,5% пациентов.

Полученные в ГБУЗ «Республиканской клинической больнице» МЗ КБР эндоскопические данные подтверждают это: у неоперированных лиц имеются распространенные воспалительные изменения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, и они выявлялись в значительном количестве: изменения в желудке достигали 80%, дуоденальный рефлюкс с развитием гастрита развивался у 73,8% больных. Хронический дуоденит достигал 47,7%. Причем, все перечисленные воспалительные изменения слизистой были морфологически верифицированы.

Это можно расценить, как реакцию сначала на воспалительный процесс в билиарной системе, а затем — на послеоперационный период после холецистэктомии. Для сравнения — аналогичные изменения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки очень редко встречаются у здоровых лиц из группы сравнения.

По результатам иммуногистохимического анализа установлено, что основным механизмом сохранения описанных клинических симптомов, эндоскопических и морфологических проявлений, подтверждающих их, является реакция ДЭС: на фоне воспаления до и после холецистэктомии снижалась плотность клеток эпителия, продуцирующих мотилин, панкреатический полипептид и глюкагон. С увеличением срока, прошедшего после операции, наблюдалось существенное снижение количественной плотности исследуемых типов клеток. Даже в сроки более 3 лет после операции эти явления сохранялись.

Некоторые авторы [19] озвучивали детали развивающегося порочного круга: они установили, что недостаток мотилина приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, угнетению эвакуаторной способности желудка, уменьшению секреции соляной кислоты, что может приводить к появлению дуоденогастрального и дуоденогастральнопищеводного рефлюкса, эрозивно-язвенных и атрофических изменений верхних отделов ЖКТ. Те же авторы писали, что при дефиците энтероглюкагона усугубляется моторно-тоническая дисфункция, нарушается соотношение между факторами агрессии и защиты, что приводит, наряду с другими причинами, к развитию эрозий в желудке. Уменьшение количественной плотности PP-клеток способствует снижению цитопротекторных свойств желудочного барьера слизистой оболочки желудка, что, при гастрите становится дополнительным риском возникновения пептических эрозий и язв [20].

Из этого следует, что с увеличением времени, прошедшего от момента выполненной операции по поводу удаления желчного пузыря, снижение количества гормонально активных клеток слизистой верхних отделов ЖКТ обуславливает и сохраняет нарушение регулирования двигательной активности желудка и кишечника. Именно это и поддерживает воспалительный процесс в верхних отделах пищеварительного тракта после холецистэктомии.

Заключение

1. У больных, после миниинвазивной холецистэктомии в отдаленном послеоперационном периоде развиваются клинические, эндоскопически подтвержденные воспалительные и атрофические процессы в верхних отделах пищеварительного тракта, как и у неоперированных больных, но они выражены намного слабее.
2. В отдаленном периоде после холецистэктомии клинические симптомы изменений в верхних отделах ЖКТ проявляются периодически, а эндоскопические и гистологические признаки не исчезают с течением времени.
3. Гистологически подтвержденные воспалительные изменения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки после холецистэктомии приводят к снижению плотности диффузных эндокринных желез и, соответственно, к снижению выработки ими пищеварительных пептидов.
4. Морфологические изменения в верхних отделах ЖКТ после холецистэктомии за счет недостатка пищеварительных пептидов приводят к развитию порочного круга, поддерживающего изменения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению

- желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — №26(3). — С.64-80. [Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya EK, et al. Rekomendacii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi associacii po diagnostike i lecheniyu jelchnokamennoi bolezni. Rossiiskii jurnal gastroenterologii_ gepatologii_ koloproktologii. 2016; 26(3): 64-80. (In Russ.)] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80.
2. Кукош М.В., Федоров В.Э. Логвина О.А. Эпидемиологические особенности течения неопухоловой механической желтухи (сравнительный клинико-статистический обзор) // Медицинский альманах. — 2019. — №3-4(60). — С.102-109. [Kukosh MV, Fedorov VE, Logvina OA. Epidemiologicheskie osobennosti techeniya neopuholevoi mehanicheskoi jeltuhi (sravnitel'nyj kliniko_statisticheskii obzor). Medicinskii almanah. 2019; 3-4(60): 102-109. (In Russ.)]
 3. De Oliveira SA, Lemos TE, De Medeiros AC. Acute acalculous cholecystitis in critically ill patients: risk factors, diagnosis and treatment strategies. *Journal of the Pancreas* 2016; 17(6): 580-586.
 4. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstone. *Journal of Hepatology*. 2016; 65: j146-181. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.005.
 5. Хамдамов Б.З., Мирходжаев И.А., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов И.Б. Дифференцированный подход в хирургическом лечении острого калькулезного холецистита, осложненного гнойным холангитом // Ташкент тиббиёт академияси ахборотномаси. — 2021. — №4. — С.167-170. [Hamdamov BZ, Mirhodjaev IA, Haidarov FN, Hamdamov IB. Differencirovannij podhod v hirurgicheskom lechenii ostrogo kalkuleznogo holecistita oslojnenного gnoynim holangitom. Toshkent tibbiyot akademiyasi ahborotnomasi. 2021; 4: 167-170. (In Russ.)]
 6. Pisano M, Ceresoli M, Cimbaniassi S, et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg*. 2019; 14: 10. doi: 10.1186/s13017-019-0224-7.
 7. Gaziev K.U. Current Views on Laparoscopic Cholecystectomy. *Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2022; 3: 767-774.
 8. Маев И.В. Коррекция проявлений холестаза у больных с калькулезным холециститом, перенесшим холецистэктомию // Практикующий врач. — 2006. — №1. — С.29-35. [Maev IV. Korrekciya proyavlenii holestaza u bolnih s kalkuleznim holecistitom perenesshim holecistektomiyu. Praktiku-yuschii vrach. 2006; 1: 29-35. (In Russ.)]
 9. Пальцев М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — М.: Медицина, 2006. — С.304-311. [Palcev MA. Rukovodstvo po neuroim-muendokrinologii. M: Medicina. 2006: 304-311. (In Russ.)]
 10. Яглов В.В., Яглова Н.В. Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы ее изучения // Вестник РАМН. — 2012. — №4. — С.74-81. [Yaglov VV, Yaglova NV. Novie koncepcii biologii diffuznoi endokrinnoi sistemi itogi i perspektivi ee izucheniya. Vestnik RAMN. 2012; 4: 74-81. (In Russ.)]
 11. De Lellis R, Dayal Y. The Neuroendocrine System. In: *Histology for Pathologists* (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2007; 1240 p.
 12. Хавкин А.И., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — 178(6). — С.173-185. [Havkin AI, Gurina OP, Dementeva EA, Blinov AE, Varlamova ON. Sovremennye vozmozhnosti laboratornoi diagnostiki narushenii funktsii jeludochno-kishechnogo trakta. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 178(6): 173-185. (In Russ.)]
 13. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. и др. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2017. — 536 с. [Belmer SV, Razumovskii AYU, Havkin AI, et al. Bolezni jeludka i dvenadcatiperstnoi kishki u detei. M.: MEDPRAKTIKA M. 2017. 536 p. (In Russ.)]
 14. Drucher DJ. Evolving concepts and translational relevance of enteroendocrine cell biology. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101(3): 778-786. doi: 10.1210/je.2015-3449.
 15. Граушкина Е.В., Козлова И.В., Федоров В.Э. Морфометрический анализ некоторых компонентов диффузной эндокринной системы эзофагогастроуденальной зоны в различные сроки после холецистэктомии // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т.5. — №3. — С.342-347. [Graushkina EV, Kozlova IV, Fedorov VE. Morfo-metricheskii analiz nekotorykh komponentov diffuznoi endokrinnoi sistemi ezofagogastroduodenalnoi zoni v razlichnie sroki posle holecistektomii. Saratovskii nauchno_meditsinskii jurnal. 2009; 5(3): 342-347. (In Russ.)]
 16. Козлова И.В., Граушкина Е.В., Волков С.В. Клинико-функциональные и структурные нарушения гастродуоденальной зоны после холецистэктомии // Врач. — 2010. — №9. — С.72-76. [Kozlova IV, Graushkina EV, Volkov SV. Kliniko_funktsionalnie i strukturnie narusheniya gastroduodenalnoi zoni posle holecistektomii. Vrach. 2010; 9: 72-76. (In Russ.)]
 17. Федоров В.Э., Козлова И.В., Граушкина Е.В. Состояние пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки после холецистэктомии // Медицинский альманах. — 2010. — №1(10). — С.140-142. [Fedorov VE, Kozlova IV, Graushkina EV. Sostoyanie pischevoda, jeludka i dvenadcatiperstnoi kishki posle holecistektomii. Medicinskii almanah. 2010; 1(10): 140-142. (In Russ.)]
 18. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. — СПб, 2010. — С.12-21. [Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Osenochnie i prognosticheskoe shkaly v medicine kriticheskikh sostoyanii. Spb, 2010: 12-21. (In Russ.)]
 19. Осадчук М.А., Калинин. А.В., Липатова Т.Е., Усик С.Ф., Кветной И.М. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастрозофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — №3. — С.35-39. [Osadchuk MA, Kalinin. AV, Lipatova TE, Usik SF, Kvetnoi IM. Rol diffuznoi neuroendokrinnoi sistemi v patogeneze i ishode gastroezofag-ealnoi refluksnoi bolezni. Rossiiskii jurnal gastroenterologii_ gepatologii i koloproktologii. 2007; 3: 35-39. (In Russ.)]
 20. Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. — Казань, 2012. — 624 с. [Raihlín NT. Rukovodstvo po immunogistohimicheskoi diagnostike opuholei cheloveka 4 izd. Kazan, 2012. 624 p. (In Russ.)]