# ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ДИНАМИКЕ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Макарова Ю.В., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)

## GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH GILT-PATIENT DISEASE IN THE DYNAMICS OF 10-YEAR OBSERVATION

Makarova Y.V., Osipenko M.F., Litvinova N.V., Voloshina N.B.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

**Для цитирования**: Макарова Ю. В., Осипенко М. Ф., Литвинова Н. В., Волошина Н. Б. Гастроинтестинальные симптомы у больных желчнокаменной болезнью в динамике 10-летнего наблюдения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 30–36.

For citation: Makarova Y.V., Osipenko M.F., Litvinova N.V., Voloshina N.B. Gastrointestinal symptoms in patients with gilt-patient disease in the dynamics of 10-year observation. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 30–36.

**Макарова Юлия Викторовна** Makarova Yulia V. yusil@yandex.ru Макарова Ю.В.— ассистент кафедры ПВБ лечебного факультета

Осипенко М.Ф.— профессор, зав. кафедрой ПВБ лечебного факультета

Литвинова Н.В. доцент кафедры ПВБ лечебного факультета

Волошина Н.Б. — доцент кафедры ПВБ лечебного факультета

Makarova Y.V.— Assistant of the department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine

Osipenko M.F.—Professor, Head of the department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine

Litvinova N. V.— Assistant professor of the department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine

Voloshina N.B.— Assistant Professor of the department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine

## Резюме

Исследование проведено с целью оценки частоты и динамики некоторых гастроинтестинальных симптомов в ходе 10-летнего наблюдения больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Материалы и методы: работа является фрагментом 10-летнего наблюдения за больными ЖКБ. Сформировано две группы: 1-я (1) (n=113) больные ЖКБ, перенесшие холецистэктомию (XЭ) и проспективно наблюдаемые в течение 10 лет; 2-ая— (2) (n=92) — неоперированные больные с ЖКБ, давностью не менее 10 лет, симптомы которых анализировались ретроспективно.

Результаты: Частота изжоги за 10-летний период возросла в 1-й группе на 47,8%, в группе (2) на 22,8% (р=0,005). В группе (1) при исходно симптомном течении возросла максимально — на 66,3% (р<0,001) и на 45,8% при исходно бессимптомном течении (р=0,001). В группе (2) увеличилась у больных с исходно бессимптомным течением на 40% (р=0,003). Симптом «горечи во рту» стал выявляться чаще в 1-й группе на 22,1% (р<0,001), практически независимо от исходного варианта течения. Частота симптома «непереносимости жирной пищи» (НЖП) возросла во 2-й группе на 15,2% (р=0,006), в основном за счет группы с исходно симптомным течением. Частота диареи в 1-й группе возросла на 37,3% (р=0,046), особенно значимо в группе с исходно бессимптомным течением на 33,3% (р=0,005). Частота запоров увеличилась в 1-й группе на 25,6% (р<0,001), преимущественно в группе с симптомным течением ЖКБ на 27% (р<0,001). Частота симптомов «горечи во рту», диареи, запоров в группе (2) изменилась статистически незначимо.

**Выводы**: В ходе 10-летнего наблюдения за больными ЖКБ возросла частота симптомов, особенно значимо: изжоги, «горечи во рту», диареи, запоров у больных после ХЭ. Симптомы изжоги и запоров стали чаще встречаться особенно в группах с исходно симптомным течением. Симптом НЖП стал выявляться чаще в группе неоперированных больных ЖКБ.

**Ключевые слова**: желчнокаменная болезнь, последствия холецистэктомии, постхолецистэктомический синдром, изжога, «горечь во рту», диарея, запор, гастроинтестинальные симптомы

## Summary

Study of the conducted studies with the participation of children and adolescents during the 10-year observation of patients with cholelithiasis (CL).

Materials and methods: The work is a fragment of a 10-year follow-up of patients with CL. Two groups were formed: the 1st group (1) (n = 113) patients with cholecystectomy who underwent cholecystectomy (CE) and were prospectively observed for 10 years; 2-nd- (2) (n = 92) — unoperated patients with SCl, a prescription of at least 10 years, the symptoms of which were retrospectively analyzed.

Results: Heartburn frequency for the 10-year period increased in the 1st group by 47.8%, in the group (2) by 22.8% (p = 0.005). In the group (1), with the initially symptomatic course, the maximum increased — by 66.3% (p <0.001) and by 45.8% with the initially asymptomatic flow (p = 0.001). In the group (2), in patients with initially asymptomatic course increased by 40% (p = 0.003). The symptom of «bitterness in the mouth» began to be detected more often in the first group by 22.1% (p <0.001), almost independently of the original version of the flow. The frequency of the symptom of «fatty food intolerance» (NFI) increased in the 2 nd group by 15.2% (p = 0.006), mainly due to the group with the initially symptomatic course. The frequency of diarrhea in the 1st group increased by 37.3% (p = 0.046), especially significant in the group with baseline asymptomatic course 33.3% (p = 0.005). The frequency of constipation increased in the 1st group by 25.6% (p <0.001), predominantly in the symptomatic group with a 27% decrease (p <0.001). The incidence of bitter mouth symptoms, diarrhea, constipation in group (2) has changed statistically insignificantly.

**Conclusions**: During the 10-year follow-up of patients with CL, the frequency of symptoms increased, especially significantly: heartburn, bitterness in the mouth, diarrhea, constipation in patients after CE. Symptoms of heartburn and constipation began to occur more often in groups with the initially symptomatic course. The symptom of NFI began to be detected more often in the group of unoperated patients with CL.

Key words: cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome, gastrointestinal symptoms after surgical treatment of gallstone disease

## Введение

Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) среди взрослого населения колеблется от 5,9% до 25% [1–4]. По многочисленным литературным данным, лапароскопическая холецистэтомия (ХЭ) является одним из наиболее часто применяемых методов лечения ЖКБ, помимо консервативного [5–8]. Однако только у 46,7% прооперированных больных наступает стойкое купирование симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). От 5 до 40% больных, в различные сроки после холецистэктомии беспокоит различная гастроинтестинальная симптоматика. На сегодняшний день существует точка зрения, что к постхолецистэктомному синдрому относят различные

симптомы после холецистэктомии, которые могут иметь разное происхождение: функциональной или органической природы; осложнения оперативного вмешательства; различные заболевания ЖКТ не диагностированные до оперативного вмешательства, либо возникшие после него; а также патология, касающаяся билиарного тракта или затрагивающая другие органы пищеварительной системы [4, 8–12].

Цель исследования: оценить частоту некоторых гастроинтестинальных симптомов в ходе 10-летнего наблюдения больных ЖКБ в зависимости от тактики ведения (оперативное или консервативное лечение) и выявить ассоциированные с ними факторы.

#### Материалы и методы

Данное исследование состояло из двух этапов. 1 этап исследования является фрагментом многолетнего проспективного наблюдения за больными после ХЭ по поводу ЖКБ, которое ведется на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ с 2003 года. Дизайн исследования 1-го этапа: методом сплошной выборки (ГБУЗ НСО ГКБ № 12) и случайной выборки (ГБУЗ НСО ГКБ № 25, по вторникам и пятницам) была сформирована группа пациентов с ЖКБ, находившихся на оперативном лечении ЖКБ – ХЭ. Критерии включения на данном этапе – все пациенты с ЖКБ, подписавшие информированное согласие на включение в исследование перед проведением различных вариантов ХЭ. Все больные подверглись клиническому

исследованию. Исходно в исследование было включено 145 человек, через 6 месяцев телефонный опрос был проведен у 126 человек, что составляло 86,8% от оперированных. На следующем этапе обследования больных, через 3 года после оперативного лечения ЖКБ, удалось опросить 117 больных (80,7%). И на последнем этапе через 10 лет (в среднем через 9,6±0,66 лет) после ХЭ отклик составил 78% от первоначальной группы больных (113 человек) За весь период наблюдения, по разным причинам выбыло 32 человека (рис. 1).

Все больные подразделялись на две группы в зависимости от течения ЖКБ: симптомное и бессимптомное. За симптомное течение принимали случаи наличия у пациентов билиарных болей, приступов

**Рисунок 1.** Дизайн исследования.



желчной колики, осложненное течение болезни (механическая желтуха, холангит, острый холецистит). Под бессимптомной ЖКБ понимается наличие камней при отсутствии симптомов, которые можно было бы связать с ЖКБ, то есть которые можно объяснить наличием камней. Через 10-ти летний период  $(9,6\pm0,66$  лет) после XЭ, среди больных, с которыми удалось установить контакт, у 89 больных (78,8%) выявлялись боли билиарного характера, против 24 больных (21,2%) без наличия таковых.

На 2 этапе (рис. 1) формировалась группа больных с использованием базы данных историй болезни, критериями включения в которую были пациенты с ЖКБ, не получавшие оперативное лечение, с давностью установленного диагноза ЖКБ не менее 10 лет. Формирование группы проводилось методом сплошной выборки среди больных, находившихся хотя бы двукратно на лечении в МБУЗ ГКБ НСО № 7 в гастроэнтерологических отделениях (в настоящее время ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1»): первый раз в 2003–2005 годах и повторно в 2013–2015 гг. На основании имеющихся архивных документов выяснялись клинические, анамнестические, лабораторные, инструментальные результаты исследований с интервалом в 10 лет.

Исходно во 2-й группе больных симптомное течение ЖКБ отмечалось у 62 больных (67,4%), средний возраст составил 67,2  $\pm$ 10,36 лет. Через 10-летний период симптомное течение выявлено у 73 больных (79,3%), это на 11 человек (12,1%) больше от исходного. Бессимптомное течение отмечалось у 30 человек (32, 6%), средний возраст 66,4  $\pm$ 11,66. Через 10 лет количество пациентов с бессимптомным течением сократилось на 11 человек, до 19 (20,7%) от всей группы.

В ходе 10-летнего наблюдения в обеих группах больных ЖКБ была проанализирована динамика и характеристика следующих гастроинтестинальных симптомов: изжога, «горечь во рту», симптом «непереносимости жирной пищи», нарушения пассажа по кишечнику (диарея и запоры). Под диареей понимали количество дефекаций более 3-х раз в день при жидком характере стула. Под запорами понимали наличие у пациента 2-х или более из следующих признаков: стул реже 3-х раз в неделю, при этом более чем в четверти случаев дефекация сопровождалась сильным натуживанием, выделением сухого, твердого кала, чувством неполного опорожнения, ощущением аноректальной обструкции или мануальными манипуляциями для опорожнения

Статистический анализ осуществлялся с применением пакетов программ Statistical Package for Social Sciences (SPSS17.0). Количественные показатели представлены в виде X ± m, где X - среднее значение, а т - стандартное отклонение среднего. Показатели, характеризующие качественные признаки, представлены в виде абсолютных чисел и/ или относительной величины в процентах (%). Качественные признаки сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, теста Уилкоксона. Для определения связи между изучаемыми признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона. Отношение шансов (OR) с доверительными интервалами (95% СІ) рассчитывали по таблицам сопряженности. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (р) принимался равным 0,05.

#### Полученные результаты

Среди всех больных за 10-летний период наблюдения выявлено повышение частоты симптома изжоги. Наиболее значимо частота данного симптома

возросла после  $X\Theta$  на 47,8%: с 15,9% (n=18) исходно до 63,7% (n=72) через 10 лет наблюдения (p<0,001), в то время как в группе пациентов с неоперированной

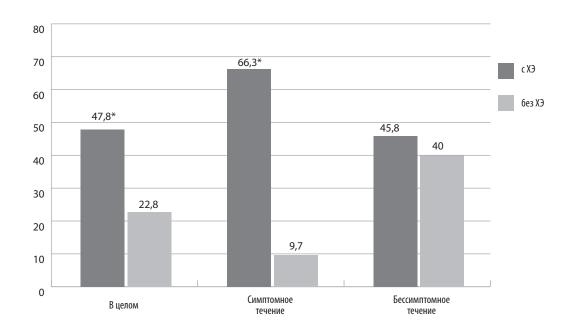


Рисунок 2.

Изменение частоты симптома изжоги (%) за 10-летний период наблюдения у больных ЖКБ в зависимости от варианта течения патологии и тактики ведения (оперативное или консервативное лечение).

#### Примечание:

\*p≤0,001 – сравнение достоверности между показателями двух групп.

ЖКБ на 22,8%: с 20,7% (n=19) исходно до 43,5% (n=40) через 10 лет (p<0,001).

В группе с исходно симптомным течением заболевания за 10-летний период наблюдения после ХЭ произошел более статистически значимый прирост частоты симптома изжоги с 2,2% (n=2) до 68,5% (n=61) (p=0,037) – на 66,3%, в то время как у лиц с бессимптомным течением на 45,8% (p=0,001). В группе сравнения значимые различия выявлены в группе с бессимптомным течением ЖКБ, где изжога изначально выявлялась у 16,7% (n=5) больных, за 10 лет наблюдения частота возникновения изжоги увеличилась до 56,7% (n=17) (p=0,003) (рис. 2).

ОШ появления изжоги впервые в период 10 лет после X $\ni$  составляет 2,7 (95% CI 1,53–5,04;  $\chi$ 2 = 11,74; p=0,001). Шансы иметь изжогу через 10 лет после X $\ni$  возрастают в 5,5 раз при наличии изжоги исходно (95% CI 1,21–25,62;  $\chi$ 2 = 0,22; p=0,015); и в 3,1 раз при наличии исходно симптома «горечи во рту» до операции (95% CI 2,25–4,31;  $\chi$ 2=0,63;  $\chi$ 20,001).

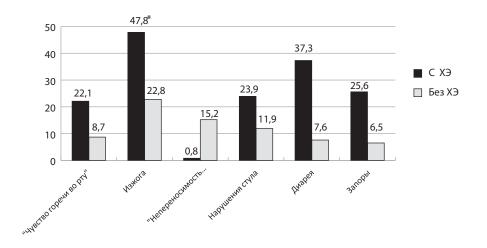
Частота симптома «горечи во рту» за 10 лет после ХЭ достоверно увеличился с 46,9% (n=53) до 69% (n=78), на 22,1% (p<0,001). В группе

неоперированных больных ЖКБ симптом «горечи во рту» за этот период также стал выявляться чаще: с 35,9% (n=33) исходно до 44,6% (n=41) через 10 лет. Однако различия не достигли статистической значимости (p=0,157) (рис. 3).

В обеих группах с исходно симптомным и с бессимптомным течением ЖКБ выявлен достоверный прирост частоты симптома «горечи во рту» через 10 лет после ХЭ составил 22,5%: с 52,8% (n=47) до 75,3% (n=67) (p<0,001) и на 20,8% с 25% (n=6) до 45,8% (n=11) (p=0,002), соответственно.

В группе без оперативного лечения достоверные различия увеличения частоты «горечи во рту» на 23,3% получены среди больных с исходно бессимптомным течением заболевания: с 16,7% (n=5) исходно до 40% (n=12) через 10 лет наблюдения (p=0,035).

Шансы наличия симптома «горечи во рту» после XЭ через 10 лет при исходно симптомном течении возрастают в 3,5 раз (95% СІ 1,41–9,18;  $\chi^2$ =0,26; p=0,006) и при наличии группы конкрементов в желчном пузыре исходно в 4,6 (95% СІ 1,27–17,27;  $\chi^2$  = 6,183; p=0,013). Шансы сохранения симптома «горечи во рту» через 10 лет после операции возрастают



#### Рисунок 3.

Изменение частоты гастроинтестинальных симптомов за 10-летний период наблюдения у больных ЖКБ в зависимости от тактики ведения (оперативное или консервативное лечение) (%).

#### Примечание:

\*p<0,001- сравнение достоверности между двумя группами.

в 4,8 раз при проведении XЭ открытым методом (95% СІ 1,46–16,20;  $\chi^2$  = 7,596; p=0,006), а также при наличии исходно симптома «горечи во рту» до операции (OR13,2; 95% СІ 5,16–33,99;  $\chi^2$ =97,9; p=0,000).

Различия в частоте «непереносимости жирной пищи» – появление болей или чувства тяжести в области правого подреберья после приема жирной пищи через 10 лет после ХЭ не достигали статисической значимости, независимо от исходного варианта течения ЖКБ, (р=0,891). Статистически значимый прирост частоты симптома «непереносимости жирной пищи» выявлен в группе неоперированных больных ЖКБ: за 10 лет наблюдения данный симптом отмечался достоверно чаще – в 51,1%, в то время как исходно лишь 35,9% (р=0,006). Более заметное увеличение частоты симптома произошло в группе с исходно симптомным течением – на 17,8% (р=0,012) (рис. 3).

При сравнении изменения частоты различных нарушений пассажа по кишечнику в 2-х группах больных ЖКБ различия не достигли статистической значимости. Однако при оценке частоты диарейного синдрома через 10 лет после ХЭ, получен статистически значимый прирост среди всех больных с 0.8% (n=1) до 38.2% (n=34) (p=0.046). В группе неоперированных пациентов ЖКБ частота диареи статистически не значимо возросла на 7.6% за 10 лет наблюдения с 5.4% (n=5) до 13% (n=12) (p=0.511) (рис. 3).

В 1-й группе с исходно симптомным течением ЖКБ частота диареи после ХЭ возросла с 1,1% (n=1) до 29,2% (n=26) (p=0,039). В группе бессимптомного течения изначально диарея не была зафиксирована ни у одного больного, через 10 лет после ХЭ, диарейный синдром развился у 33,3% (n=8) больных (р=0,005). В группе неоперированных больных ЖКБ достоверные различия выявлены только в группе с исходно симптомным течением заболевания: частота возросла с 4,8% (n=3) исходно до 17,7% через 10 лет (n=11) (p=0,021). Шансы наличия диареи возрастают в 2,8 раз через 10 лет после оперативного лечения ЖКБ лапароскопически (95% CI 1,06–7,75;  $\chi^2$ =0,20; p=0,032), в 2,3 раза при увеличении массы тела больных спустя 10-летний период после XЭ (95% CI 1,00–5,61;  $\chi^2$ =0,187; p=0,047) и в 7,5 раз при наличии синдрома диареи исходно (95% CI 0,75–75,37;  $\chi^2$ =0,18, p=0,046).

За десятилетний период наблюдения частота запоров в общей группе больных после ХЭ увеличилась статистически значимо с 19,5% (n=22) до 45,1% (n=51) (p<0,001). В основном изменения произошли в группе больных с исходно симптомным течением заболевания: исходно запоры выявлялись у 20,2%, через 10 лет после ХЭ у 47,2% (n=42) больных (p<0,001). В группе сравнения частота данного симптома независимо от варианта течения статистически значимо не изменилась (рис. 3).

## Обсуждение

Полученные нами данные по частоте симптомов изжоги, чувства «горечи во рту» у больных ЖКБ сопоставимы с некоторыми данными отечественных и зарубежных исследователей. Kunsch S. с соавторами вывили, что процент пациентов с патологическим дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (ДГЭР) был значительно выше в группе после ХЭ по сравнению с неоперированными больными ЖКБ (76% против 55%, р <0,01) [12,13]. Shah Gilani S. N. с соавторами показал, что дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) желчи чаще встречается у пациентов с конкрементами желчного пузыря, в сравнении с группой контроля. Однако частота его диагностирования увеличивается вдвое в сроки от 5 до 20 лет после ХЭ, достигая 60-79,3% [14]. По данным нашей работы частота данных симптомов после ХЭ значимо выше, в общих группах, а также среди больных с исходно симптомным течением ЖКБ. В литературе широко обсуждается высокая распространенность данных симптомов у больных после ХЭ в различные сроки, что связывают с нейрогуморальными изменениями вследствие удаления желчного пузыря, приводящих к нарушению моторики в верхних отделах ЖКТ. Патологический рефлюкс вызывает воспалительные изменения в слизистой желудка, пищевода, оказывая негативное влияние на качество жизни больных [15,16]. Однако в более ранних работах, проанализированных нами, не все авторы находят связь между симптомами паталогического рефлюкса и проведенной ХЭ, отводя более важную роль сопутствующей патологии и влиянию табакокурения в развитии данной патологии [17,18]. Как показали результаты нашей

работы, прогнозировать наличие симптомов ГЭРБ и ДГЭР с большой вероятностью можно при наличии симптомов изжоги и горечи до оперативного лечения, (ОR5,5/ OR13,2), соответственно. А также у пациентов с исходно симптомным течением ЖКБ увеличивается риск для выявления изжоги после ХЭ (ОR3,5; p=0,006). Диагностированная группа конкрементов у больных до ХЭ (ОR4,6; p=0,013), а также оперативное лечение «открытым» доступом (ОR4,8, p=0,006), вероятно, усугубляет после ХЭ имеющиеся моторные нарушения и увеличивает риск возникновения патологического рефлюкса после ХЭ.

По результатам многочисленных работ частота диареи у больных после ХЭ варьирует от 17 до 85%, запоров достигает до 76%, полученные нами данные несколько ниже. Однако рост частоты нарушения стула среди пациентов после ХЭ выше, чем у неоперированных больных. Особенно это касается синдрома диареи, причем это характерно для всех больных, перенесших ХЭ, независимо от исходного варианта течения заболевания. По нашим данным шансы для появления диареи через 10 лет после ХЭ увеличиваются при наличии диарейного синдрома исходно (OR7,5, p=0,046), нарастании массы тела в отдаленный период после XЭ (OR2,3, p=0,047). Лапароскопическая ХЭ стала независимым фактором развития диареи через 10 лет после XЭ (OR2,87; р=0,032). По многочисленным данным литературы среди основных причин для нарастания частоты диарейного синдрома после ХЭ выделяют - билиарную недостаточность, функциональные заболевания ЖКТ – прежде всего – синдром раздраженного

кишечника, синдром избыточного бактериального роста [16, 19–23]. В ходе 10-летнего наблюдения за больными ЖКБ обращает на себя внимание возникновение у многих пациентов симптомов

гастроэзофагеального и дуоденогастроэзофагеального рефлюксов, нарушений стула в первые 6 месяцев после операции и их персистирование в течение 10 лет после ХЭ. [16].

### Выводы

- 1. Частота симптома изжоги возросла в динамике 10-летнего наблюдения у больных ЖКБ независимо от выбранного способа лечения, наиболее значимо после ХЭ (47,8%/22,8%, p=0,005) и в группе с исходно симптомным течением ЖКБ (66,3%/9,7%, p< 0,001). Наличие симптома изжоги через 10 лет после ХЭ ассоциировано с наличием симптома изжоги исходно (OR5,5, p=0,015), наличием симптома «горечи во рту» (OR3,1, p<0,001), с симптомным течением ЖКБ исходно (OR2,5, p=0,05).
- 2. Частота симптома горечи во рту возросла в динамике 10-летнего наблюдения в группе больных после ХЭ с 46,9% до 69% (p<0,001) независимо от исходного варианта течения ЖКБ. Симптом горечи во рту ассоциирован с наличием группы конкрементов в желчном пузыре (OR4,6, p=0,013), наличием симптома горечи во рту

- (OR13,2, p=0,000) исходно, оперативным лечением открытым методом (OR4,8, p=0,006).
- 3. Частота симптома «непереносимости жирной пищи» достоверно увеличилась у больных ЖКБ, получавших консервативную терапию в течение 10 лет с 35,9% до 51,1%, преимущественно в группе с симптомным течением (p=0,012).
- 4. Частота симптома диареи возросла после XЭ с 0,88% до 38,2% в обеих группах с симптомным и асимптомным течением ЖКБ. Наличие симптома диареи ассоциировано с лапароскопическим видом XЭ (OR2,8, p=0,032), с наличием диареи исходно (OR7,5, p=0,046), увеличением массы тела (OR2,3, p=0,047) через 10 лет после XЭ.
- 5. Частота симптома запоров возросла после  $X\Theta$  с 19,5% до 45,1% (p<0,001) преимущественно в группе больных с исходно симптомным течение ЖКБ с 20,2% до 47,2% (p<0,001).

## Литература | Reference

- Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver, 2012, Apr; 6(2):172-87 https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.2.172
- Ye Rim Chang, Jin-Young Jang, Wooil Kwon et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. World J Gastroenterol, 2009, 15:1886–1891. https://doi.org/10.3748/wjg.15.1886
- Sun H, Tang H, Jiang S, et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. World J Gastroenterol, 2009, 15: 1886–1891. https://doi.org/10.3748/wjg.15.1886
- Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей, 2е изд., перераб. и доп. М.: Издательство «МИА», 2011, 880 с.
  Il'chenko A. A. Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchnykh putei: rukovodstvo dlya vrachei, 2e izd., pererab. i dop. [Diseases of the gallbladder and biliary tract: a guide for doctors, 2nd edition, revised and supplemented] Moscow, Izdatel'stvo «МІА» Publ., 2011, 880 p.
- Aspinen S., Kinnunen M., Harju J., et al. Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a randomised multicentre study. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(6):739–44. https://doi.org/10.31 09/00365521.2015.1129436
- Hsueh L.N., Shi H. Y., Wang T. F., et al. Health-related quality of life in patients undergoing cholecystectomy. Kaohsiung J Med Sci, 2011, Jul;27(7):280–8. https://doi. org/10.1016/j.kjms.2011.03.002
- Matovic E., Hasukic S., Ljuca F., Halilovic H. Quality of life in patients after laparoscopic and open cholecystectomy. Med Arh. 2012;66(2):97–100. https://doi.org/10.5455/medarh.2012.66.97–100
- Pitiakoudis M, Fotakis SN, Zezos P, et al. Alterations in colonic transit time after laparoscopic versus open cholecystectomy: a clinical study. Tech Coloproctol, 2011, Oct;15 Suppl 1: S37–41. https://doi.org/10.1007/s10151-011-0729-x

- 9. Parkman H.P., Yates K., Hasler WL, et al. Cholecystectomy and clinical presentations of gastroparesis. Dig Dis Sci., 2013, Apr; 58(4):1062–73. https://doi.org/10.1155/2015/349801
- 10. Brazzelli M., Cruickshank M., Kilonzo M., et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Asse, 2014, Aug; 18(55):1–101. https://doi.org/10.3310/hta18550
- Lamberts M.P., Lugtenberg M., Rovers M. M., et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. Surg Endosc, 2013, Mar; 27(3):709–18. https://doi.org/10.1007/s00464-012-2516-9/
- 12. Kunsch S., Neesse A., Huth J., et al. Gastroenterol. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in symptomatic GERD patients with a history of cholecystectomy. J Gastroenterol., 2009, Aug;47(8):744–8. Https://doi:10.1055/s-0028–1109176
- Ливзан М.А., Лаптева И. В., Кролевец Т. С. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. Тер.архив., 2016, 88(2):21–27. https:// doi: 10.171 16/terarkh201688221–27
  - Livzan M. A., Lapteva I. V., Krolevec T. S. Osobennosti techenija gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni, associirovannoj s ozhireniem i izbytochnoj massoj tela. Ter.arhiv.2016;88(2):21–27. https://doi: 10.171 16/terarkh201688221–27
- Shah Gilani S. N., Bass G. A., Kharytaniuk N., et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? J Am Coll Surg., 2017, Mar; 224(3):319–326.doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003

- Mabrut J.Y.1, Collard J. M., Baulieux J. Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux. J Chir (Paris). 2006, Nov-ec;143(6):355-65. https://doi.org/10.1016/s0021-7697(06)73717-6
- 16. Макарова Ю.В., Литвинова Н.В, Осипенко М.Ф, Волошина Н. Б. Гастроэнтерологические симптомы и качество жизни пациентов в отдаленный период после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Доказательная Гастроэнтерология, 2014, (4): 3–7. https://doi: 10.17116/dokgastro2014343–7 Makarova Ju.V., Litvinova N.V, Osipenko M.F, Voloshina N.B. Gastrojenterologicheskie simptomy i kachestvo zhizni pacientov v otdalennyj period posle holecistjektomii po povodu zhelchnokamennoj bolezni. Dokazatel'naja Gastrojenterologija. 2014;(4):3–7. https://doi: 10.17116/dokgastro2014343–7
- Manifold D.K.1, Anggiansah A., Owen W.J. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. Am J Gastroenterol., 2000, Oct;95(10):2746-0. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02298.x
- Avidan B.1, Sonnenberg A., Schnell T. G., Sontag SJ. No association between gallstones and gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol., 2001, Oct;96(10):2858-62. https://doi.org/10.1016/s0002-9270(01)02800-3

- 19. Lamberts M.P., Den Oudsten B. L., Keus F., et al. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study. Surg Endosc., 2014, Dec., no. 28(12), pp. 50–3443. https://doi.org/10.1007/s00464-014-3619-2
- Parmar A.K., Khandelwal R. G., Mathew M. J., Reddy P. K. Laparoscopic completion cholecystectomy: a retrospective study of 40 cases. Asian J Endosc Surg., 2013, May., no. 6(2), pp. 9–96. https://doi.org/10.1111/ases.12012
- Satya Vati Rana, Jaspreet Kaur. Effect of Post-Cholecystectomy on Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Orocecal Transit Time in Gallstone Patients. Global Journal of Digestive Diseases, 2016, 2–11. https://doi.org/10.4172/2472–1891.100023
- 22. Парфенов А.И. Энтерология: руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: МИА, 2009.
  - Parfenov A. I. Enterologiya: rukovodstvo dlya vrachei. Izd. 2-e. [Enterology: a guide for doctors. Ed. 2nd.] Moscow, MIA Publ., 2009.
- Kirk G.1, Kennedy R., McKie L., et al. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc., 2011, Oct; 25(10):3379–84.https://doi.org/10.1007/s00464-011-1729-7