

Микробиологические аспекты острого холецистита и холецистопанкреатита

Белорусский государственный медицинский университет

В статье обобщены имеющиеся в литературе данные о роли бактериальной инфекции в возникновении и развитии желчнокаменной болезни, острого холецистита и холецистопанкреатита.

Ключевые слова: желчь, инфекция, холецистит, бактериохолия.

Несмотря на наличие ряда работ, посвященных проблеме острого сочетанного поражения желчного пузыря и поджелудочной железы (острого холецистопанкреатита, ОХП), микробиологический аспект этой патологии мало изучен. Как известно, в настоящее время большинством авторов ОХП рассматривается как осложнение острого холецистита (ОХ) (13, 23, 31, 44, 49). Не вызывает сомнений, что этиология, патогенез и лечение ОХП неразрывно связаны с этиологией, патогенезом и лечением больных острым холециститом и желчнокаменной болезнью (7, 26, 49, 51, 56).

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает вопрос о роли бактериохолии в возникновении заболеваний билиарной системы и ее влиянии на результаты оперативных вмешательств.

Отмечено, что в физиологических условиях стерильность желчи в значительной степени обеспечивается ее бактерицидными свойствами, обусловленными антибактериальным эффектом желчных кислот (18). Желчные кислоты являются одним из основных элементов защитной системы билиарного тракта, к числу которых относят также купферовские клетки печени, наличие в желчи секреторного иммуноглобулина А, слизистое отделяемое эпителиальной выстилки желчевыводящих путей, плотный контакт гепатоцитов, постоянный отток желчи, эффективное функционирование сфинктера Одди (27, 53). Микробная колонизация желчевыводящих путей, инициирующим моментом которой служит бактериальная адгезия, является одним из факторов, способствующих развитию билиарной инфекции (46). Бактерии могут проникать в билиарную систему гематогенным и лимфогенным путями, а также восходящим – через двенадцатиперстную кишку. Наиболее вероятным признается восходящий путь инфицирования. Эффективной мерой его предупреждения является адекватное функционирование сфинктера Одди (52, 54). Высказывается также мнение, что небольшое количество микроорганизмов из кишечника постоянно попадает в желчь в результате дуоденобилиарного рефлюкса при раскрытии большого дуоденального сосочка, либо в результате энтерогепатобилиарного пути распространения бактерий (35). Возможно, в физиологических условиях эти бактерии поддерживают в определенном тоне иммунную систему организма, вызывая реакцию лимфатических узлов кишечника и фиксированных макрофагов печени-купферовских клеток (8). Важными факторами развития воспалительного процесса в желчевыводящих путях являются: снижение бактерицидных свойств желчи, обусловленное нарушением экскреторной функции печени; нарушение оттока желчи при дискинезии желчных путей, обтурации общего желчного протока. Все это приводит к увеличению степени микробной обсемененности желчи (18).

Исследованиями последних лет показано, что обтурация желчевыводящих путей сопровождается нарушением активности купферовских клеток печени (43). Кроме того, в условиях обтурации, при уменьшении поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, нарушается барьерная функция эпителия слизистой кишечника, что приводит к усилению транслокации бактерий из просвета кишки в системный кровоток (57).

Результаты исследований инфицированности желчи при различной билиарной патологии многочисленны, но не всегда сопоставимы. Варибельность данных, а также отсутствие, в ряде случаев, высеваемой микрофлоры может явиться следствием несовершенства методов исследования, либо наличием анаэробной инфекции (если исследование ограничивалось лишь условиями аэробноза) (5, 13). Следует отметить, что отрицательные результаты микробиологического исследования желчи могут сопровождаться наличием микробов, адгезированных на эпителиальной выстилке желчного пузыря (48). Наличие корреляции между количеством адгезированных бактерий и степенью выраженности воспалительных изменений в стенке пузыря, по мнению авторов, указывает на роль микробного фактора в возникновении ОХ даже при отсутствии бактериохоллии.

Судя по имеющимся в литературе данным, частота аэробной бактериохоллии при остром холецистите составляет 50-98%, при хроническом-22-60%, при холедохолитиазе-58-95%, при механической желтухе-95% (12, 14, 15, 18, 19). Частота выделения микробов, степень обсемененности желчи коррелируют со степенью выраженности морфологических изменений желчного пузыря и достоверно выше при деструктивном холецистите, чем при катаральном (12, 18). Частота инфицирования желчи и развитие послеоперационных осложнений достоверно коррелируют с возрастом пациентов (50). Существенную значимость роли бактерий в развитии ОХ подтверждает и то, что микробы, выделенные из желчи и стенки желчного пузыря, оказываются, как правило, идентичными (3, 15, 18, 32).

При остром холецистите, вне зависимости от характера поражения желчевыводящих путей, доминирующими билиарными культурами являются энтеробактерии, среди которых преобладает кишечная палочка, частота выделения которой составляет 30-57% (12, 19, 20, 50). Некоторые штаммы *E. coli* обладают способностью к внутриклеточному паразитированию в эпителии слизистой желчного пузыря, желчных протоков, в ткани печени и лимфатических узлах. Показано, что желчные кислоты усиливают степень адгезии *E. coli* к эпителиальным клеткам (34). Ее антилизосимная активность может играть патогенетическую роль в развитии хронического воспалительного процесса в билиарной системе (24). Реже высеваются стрептококки (7.3-12.5%), клебсиелла (1-8%), энтерококки (10-27%), стафилококки (9.7-16.25%), протей (7-8%), дрожжеподобные грибы (12, 14, 19). Отмечается также возможность выделения и других представителей аэробной микрофлоры, в т.ч. *Morganella morganii*, *Pseudomonas*, *Salmonella* и др. (55).

Аэробные микроорганизмы при остром холецистите выделяются как в монокультурах (65.2%), так и в ассоциациях с другими аэробами (8.7%). Отмечается зависимость частоты выделения ассоциаций микроорганизмов от клинико-морфологической формы ОХ. Так, при гангренозном холецистите ассоциации микробов выделяются чаще, чем при других его формах (12).

Указывается, что в подавляющем большинстве случаев (75%) микрофлора желчи представлена грамотрицательными бактериями (55). Привлекают внимание данные о

том, что выраженность клинических проявлений острого холецистита зависит от типа этиологически значимой микрофлоры желчи. Так, преобладание кишечной палочки и клебсиелл сопровождается более тяжелыми проявлениями холецистита, чем преобладание энтерококков или других видов микроорганизмов (50).

Бактериохолия рассматривается как фактор риска развития послеоперационных инфекционных осложнений (18). Это мнение находит косвенное подтверждение и в исследованиях последних лет. Показано, что при острых холециститах (при которых бактериохолия, как указывалось выше, отмечается с большей частотой) послеоперационные осложнения встречаются в 2.4 раза чаще, чем при хронических. Основными возбудителями нагноений операционных ран после холецистэктомии являются преимущественно энтеробактерии и, в большинстве случаев, -кишечная палочка (21).

Следует отметить, что подавляющее большинство микробиологических исследований желчи при ОХ направлено на выявление аэробов, в то время как работы, посвященные анаэробной бактериохолии, практически единичны. Последнее объясняется прежде всего тем, что лабораторная диагностика анаэробной инфекции является достаточно трудной задачей, требующей высокой квалификации врача-бактериолога, владеющего анаэробной микробиологической техникой исследования, а также соответствующего лабораторного оборудования, питательных сред, тест-систем и др. (6).

Вопрос об этиологической значимости анаэробных микроорганизмов при остром холецистите и его осложнениях не решен. Целесообразность подобных исследований не вызывает сомнений. По мнению ряда авторов (1, 22), актуальность проблемы анаэробной инфекции в хирургии продолжает возрастать. Это обусловлено как ролью анаэробных микроорганизмов (либо их ассоциаций с аэробами) в этиологии и патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний, так и их устойчивостью к широко используемым антибактериальным препаратам, а также тяжелым течением вызываемых ими поражений, что сопровождается высокими показателями летальности (1).

Бактериологическое подтверждение наличия неклостридиальных анаэробных бактерий в желчи у больных ОХ получено в 26,9-86,1% наблюдений, доминирующими анаэробными билиарными культурами являлись *B. fragilis*. Выделялись и другие анаэробные бактерии: *P. melaninogenica*, пептострептококки, пептококки (3, 11, 14). Анаэробные микроорганизмы чаще высевались в случае наличия у пациентов гангренозного холецистита (41), острого холецистопанкреатита (11).

Бактериологическое исследование анаэробной микрофлоры желчи и стенок желчного пузыря у больных острым холециститом показало, что анаэробы в виде монокультур выделяются в 23% случаев (32), чаще – в 28.5-44.8% случаев выявлялись аэробно-анаэробные ассоциации микроорганизмов (14, 16). Клостридии в желчи и стенке желчного пузыря при гангренозном холецистите обнаруживались в 4-10.44% (3, 14).

Одним из возможных объяснений факта частого обнаружения бактериоидов, в частности *B. fragilis*, являются антибиотикорезистентность, способность к трансформации желчных кислот, высокий удельный вес в составе резидуальной кишечной микрофлоры, а также сохраняющаяся способность к росту в присутствии желчи и ее компонентов (1, 11). Так, исследованиями последних лет

продемонстрирована низкая чувствительность анаэробных бактерий к незащищенным β -лактамам, макролидам, аминогликозидам, фторхинолонам (22).

Отмечено, что наличие анаэробной инфекции приводит к изменениям в иммунной системе: нарушению дифференцировки иммунных клеток, формированию дефектов фагоцитарной активности нейтрофилов (снижение числа фагоцитирующих клеток и их поглотительной способности), значительному уменьшению функциональной активности гуморальных факторов неспецифической резистентности (17, 16). Следует подчеркнуть, что иммунология гнойно-воспалительного процесса, обусловленного анаэробами, а также иммунный статус таких больных в настоящее время еще не изучены (6).

Сопоставление результатов бактериологических исследований с клиническим течением острого холецистита свидетельствует о том, что воспалительный процесс в желчном пузыре, протекающий с участием анаэробов (чаще всего бактероидов) отличается острым началом, яркой выраженностью клинической картины, бурно прогрессирующим характером заболевания, признаками деструктивного процесса, высокой частотой послеоперационных инфекционных осложнений (3, 30).

В доступной нам литературе практически отсутствуют сведения о роли бактериохоллии в патогенезе ОХП. Вместе с тем, обращают на себя внимание единичные указания о том, что у большинства больных ОХ с анаэробной бактериохоллией клиника острого холецистита сочеталась с клиникой острого панкреатита (11). У больных хроническим калькулезным холециститом с анаэробной бактериохоллией длительность заболевания превышала 10 лет, его течение осложнялось периодическими приступами холецистопанкреатита (11). Результаты экспериментальных исследований (28) продемонстрировали роль инфицированной желчи в возникновении острого панкреатита. Позднее было показано, что наличие бактериохоллии ассоциируется с более тяжелым течением панкреатита и имеет существенное значение для его исхода (29)..

Результаты исследований, свидетельствующие о тяжелом течении острого холецистита при анаэробном инфицировании желчи, сочетании анаэробной бактериохоллии с деструктивными формами ОХ, наличии сопутствующих поражений поджелудочной железы (острый холецистопанкреатит) полностью согласуются с современными данными о роли и характере анаэробных, в частности, неспорообразующих бактерий (НАБ).

Среди грамотрицательных НАБ, наличие которых отмечается при ОХ, наибольшее клиническое значение имеют *Bacteroides* spp. Патогенность представителей данного рода обусловлена наличием у них: адгезинов, капсулы, протеолитических ферментов (протеазы, коллагеназы, гепариназы), повреждающих ткани и вызывающих нарушения микроциркуляции; факторов, угнетающих иммунную систему, в т.ч., продуктов метаболизма, протеаз иммуноглобулинов (1, 4).

Среди грамположительных НАБ клиническое значение в патогенезе ОХ могут иметь пептококки и пептострептококки, являющиеся условно-патогенными. Как указывалось выше, в этиопатогенезе острого деструктивного холецистита могут играть определенную роль и спорообразующие анаэробы – клостридии, токсин которых обладает сильнейшим протеолитическим, липолитическим и гемолитическим действием.

Судя по данным литературы последних лет, значение бактериохоллии не ограничивается лишь участием микроорганизмов в возникновении воспаления в

билиарном тракте. Привлекают внимание исследования, указывающие на роль бактериохолии в холелитогенезе – процессе, неразрывно связанном с развитием как острого холецистита, так и острого холецистопанкреатита. Известно, что холелитогенез – длительный многостадийный процесс, в котором периоду образования камней предшествуют изменения физико-химического состава желчи, происходящие под воздействием различных факторов (18, 28). Вопрос о причине камнеобразования в настоящее время до конца не изучен, однако в процессе его развития придают значение одномоментному наличию трех основных патологических процессов – перенасыщению желчи холестерином, усиленной нуклеации и снижению сократительной способности желчного пузыря (9).

Указывается, что под действием вырабатываемой бактериями β -глюкуронидазы происходит деконъюгация билирубин диглюкуронида в свободный билирубин. Последний, соединяясь с кальцием, может осаждаться в виде нерастворимых кальциевых солей, приводя к формированию конкрементов. Нарушение оттока желчи провоцирует колонизацию билиарного тракта бактериями, β -глюкуронидазная активность которых способствует формированию желчных камней (37).

Другими механизмами воздействия бактерий на процессы камнеобразования могут быть дегидроксилирование желчных кислот (кислая гидролаза), разрушение фосфолипидов до пальмитиновой и стеариновой кислот (фосфолипаза). Образовавшиеся при этом нерастворимые кристаллы действуют как ядро, на котором откладываются кристаллы холестерина, инициирующие формирование желчных камней (47). Работами (42) показано, что из центра и периферии конкрементов могут выделяться различные культуры микроорганизмов.

Надо отметить, что с влиянием микрофлоры чаще связывают образование коричневых пигментных и смешанных пигментно-кальциевых камней (15, 36). Считается, что образование холестериновых и черных пигментных камней обусловлено в первую очередь нарушениями обмена веществ и рядом хронических заболеваний (9). Между тем, было показано, что у большинства холестериновых и смешанных конкрементов (до 95%) имеется пигментный центр (10). Имеются также данные, что в чистых холестериновых камнях в 57% случаев обнаруживается ДНК грам-положительных кокков (39). Исследования (50) показали, что аэробная микрофлора обнаруживается во всех типах камней: в холестериновых камнях – в 11% случаев, в смешанных – в 51%, в пигментных – в 71%. Наличие пигментных камней чаще сопровождается тяжелой клинической картиной ОХ, чем наличие холестериновых и смешанных камней.

Как правило, процесс образования конкрементов связывают с аэробными микроорганизмами, в т.ч., энтеробактериями, такими как *E. coli* и др. (38, 45). В то же время была выявлена зависимость между частотой обнаружения пигментных и пигментно-кальциевых камней и выявлением НАБ, что позволило авторам поддержать мнение о причастности анаэробов к процессу камнеобразования в желчных путях (2). Бактериологические исследования желчных конкрементов показали наличие в пигментных и пигментно-кальциевых камнях анаэробной микрофлоры, представленной бактероидами, фузобактериями, эубактериями, пептококками и пептострептококками (3). Возможность участия анаэробов в процессе холелитогенеза подтверждается и данными, свидетельствующими, что активность β -глюкуронидазы облигатного анаэроба *Cl. perfringens* значительно выше, чем у аэробных микроорганизмов (40). Предполагается, что рецидив холелитиаза у больных

после перенесенной холедохолитотомии обусловлен дуоденобилиарным рефлюксом с последующей колонизацией билиарного тракта микроорганизмами кишечника (52).

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений роль бактериохоллии как одного из значимых факторов патологии билиарного тракта. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что характер высеваемой микрофлоры влияет на клиническую картину заболевания, течение послеоперационного периода, наличие сочетанных поражений органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, характер осложнений, изменения иммунного статуса. Неоднозначность оценки степени участия анаэробных микроорганизмов оставляют открытым вопрос об их значении в возникновении и развитии желчнокаменной болезни, ОХ и его осложнений. Дальнейшее изучение микробиологического аспекта острого холецистита и холецистопанкреатита позволит расширить современные представления об этиологии и патогенезе этих заболеваний, улучшить их диагностику и лечение.

1. Анаэробная инфекция: этиология, патогенез, антибактериальная терапия: Методические рекомендации МЗ РБ / Сост. Л.П. Титов. – Минск, 1998. – 48с.

2. Арикьянц М.С., Тышко А.Г. Роль неклостридиальной анаэробной микрофлоры в этиологии и патогенезе желчнокаменной болезни // Хирургия. – 1988.-№ 9. – С.70-72.

3. Арикьянц М.С., Тышко А.Г., Захараш М.П. Анаэробная инфекция в хирургии печени и желчевыводящих путей // Киев, 1991. – 112с.

4. Белобородова Н.В., Белобородов С.М. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т.45, №2. – С. 18-36.

5. Богомолова Н.С., Большакова Л.В. Анаэробная инфекция в абдоминальной хирургии // Вестник Российской Академии Мед. наук. – 1996.-№ 2. – С.30-33.

6. Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Пашков Е.Л., Быков А.С., Кочеровец В.И., Дратвин С.А., Буданова Е.В., Иноземцева Л.О. Состояние проблемы инфекций, вызываемых неспорообразующими анаэробными бактериями // Вестник Российской Академии Медицинских наук. – 1996.-№ 2. – С. 3-8.

7. Вострокнутов И.В. Хирургическое лечение больных острым билиогенным панкреатитом. Автореф. дисс...канд. мед. наук.-Новосибирск, 2004.-20с.

8. Гнойный холангит (вопросы патофизиологии и лечения) / Ахаладзе Г.Г. // «50 лекций по хирургии» М: «Медиа Медика», 2003-С.215-221.

9. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. – М., 2000.

10. Дедерер Ю.М., Устинов Г.Г., Лузгина И.Б. О возникновении желчных камней // Клин. медицина. – 1983.-№ 10. – С. 19-22.

11. Джалашев Я.Х., Кочеровец В.И., Тарасов В.А. Клинико-микробиологическая диагностика неклостридиальной анаэробной инфекции при заболеваниях желчных путей и абсцессе печени // Вестн. хирургии. – 1986.-№ 8. – С. 27-30.

12. Жарская С.Л. Состояние факторов общего и местного иммунитета и микрофлора желчи у больных острым и хроническим холециститом / Автореф. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1994. – 24с.

13. Желчная гипертензия и острый холецистит / Бебуришвили А.Г. // «50 лекций по хирургии» М: «Медиа Медика», 2003-С.204-215.

14. Жулев С.А. Инфицированность протоковой желчи у больных острым и хроническим холангитом // Анн. хир. гепатол. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 100.

15. Жулев С.А. Сравнительная оценка инфицированности желчи аэробными и анаэробными микроорганизмами при желчнокаменной болезни // В кн.: Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования. Матер. междунаро. научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования Гомельского государственного медицинского института: в 2 тт. – Т. 1. – Мозырь: изд. дом «Белый ветер».,-2000. – С. 227 – 229.
16. Зубарева Н.А. Инфекция в патологии и хирургии билиарной системы при желчнокаменной болезни / Автореф. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 1999. – 40с.
17. Кочеровец В. И., Джалашев Я.Х., Панов В.А. Этиологическая структура и клиничко – иммунологическая характеристика неклостридиальной анаэробной инфекции при деструктивном холецистите, осложненном местным и разлитым перитонитом // В кн.: X съезд хирургов Белоруссии. – Минск, 1991,-С. 49-51.
18. Малафеева Э.В., Граменицкий А.Б., Шевьева Е.Н. и др. Микробиология и иммунология гнойной хирургической инфекции, вызванной неспорообразующими анаэробами // Вестник Российской Академии Мед. наук. – 1996.-№ 2. – С. 44-45.
19. Ордуян С.Л. Бактериохолия в генезе холециститов и ее значение в выборе методов лечения / Автореф. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 44с.
20. Протасевич А.И., Леонович С.И., Алексеев С.А. и др. Микрофлора пузырной желчи при остром калькулезном холецистите // В кн.: Актуальные вопросы гепато-панкреато-билиарной хирургии: Сб. тр. – Минск, 2002,-С. 122-124.
21. Сивец Н.Ф., Гудкова Е.И., Дурович П.Г. и др. Калькулезный холецистит: послеоперационные осложнения, микробиологический мониторинг // Мед. новости. – 2004.-№11. – С.98 – 101.
22. Слизень В.В. Биологические свойства и роль бактериоидов в этиологии острых парапроктитов и других хирургических инфекций / Автореф. ... канд. мед. наук. – Мн., 2004. – 22с.
23. Хоронько В.Д., Савченко С.Б. Справочник по неотложной хирургии.-М.: Элиста: АПП «Джангар», 2002.-464с.
24. Швецов С. А. Клиническое значение персистентных характеристик аэробной условно-патогенной микрофлоры у больных холециститом / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1994. – 31 с.
25. Arendt T. Bile-induced acute pancreatitis in cats. Roles of bile, bacteria, and pancreatic duct pressure // Digestive Diseases and Sciences. – 1993. – Vol. 38, N 1. – P. 39 – 44.
26. Bellows C.F., Berger D.H., Crass R.A. Management of gallstones // Am Fam Physician. – 2005. – Vol. 72(4). – P. 637 – 642.
27. Bertok L. Bile acids in physico-chemical host defence // Pathophysiology. – 2004. – Vol. 11(3). – P. 139 – 145.
28. Binette J.P., Binette M.P. The proteins and the formation of gallstones // Clin. Chim. Acta. – 2000. – Vol. 296, N 1-2. – P. 59 – 69.
29. Boudewijn De Waele. Biliary tract infection in patients with acute biliary pancreatitis // Surgical Infections. – 2003. – Vol. 4, N 3. – P. 241 – 246.
30. Bourgault A.M., England D.M., Rosenblatt J.E., Forgacs P. Clinical characteristics of anaerobic bactibilia. // Arch Intern Med. – 1979. – Vol. 139(12). – P. 1346-1349.
31. Chitkara Y.K. Pathology of the gallbladder in gallstone pancreatitis // Arch Pathol Lab Med. – 1995. – Vol. 119(4). – P. 355 – 359.

32. Claesson B., Holmlund D., Matzsch T. Biliary microflora in acute cholecystitis and the clinical implications. // *Acta Chir. Scand.* – 1984. – Vol. 150(3). – P. 229-237.
33. Claesson B.E., Holmlund D.E. Microflora of the gallbladder related to duration of acute cholecystitis. // *Surg Gynecol Obstet.* – 1986. – Vol. 162(6).-P. 531-535.
34. de Jesus M.C., Urban A.A. et al. Acid and bile-salt stress of enteropathogenic *Escherichia coli* enhances adhesion to epithelial cells and alters glycolipid receptor binding specificity // *J Infect Dis.* – 2005. – Vol. 192(8). – P. 1430 – 1440.
35. Dineen P. The importance of the route of infections in experimental biliary tract obstruction // *Surg., Gynec. and Obst.* – 1964. – Vol. 119, N 5. – P. 1001-1008.
36. Dong Ki Lee, Philip I. Tarr et al. Bacterial DNA in mixed cholesterol gallstones // *American Journal of Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 94, N 12. – P. 3502 – 3506.
37. Hancke E., Marklein G. Experimental gallstone formation. Etiological significance of β -glucuronidase producing bacteria and biliary obstruction // *Langenbeck's Archives of Surgery.* – 1983. – Vol. 359, N 4. – P. 257 – 264.
38. Kaneko K, Ando H, Seo T. Bile infection contributes to intrahepatic calculi formation after excision of choledochal cysts // *Pediatr Surg Int.* – 2005.-Vol. 21(1). – P. 8-11.
39. Manabu Kawai, Makoto Iwahashi, Kazuhisa Uchiyama et al. Gram-positive cocci are associated with the formation of completely pure cholesterol stones // *American Journal of Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 97 N 1.-P83 – 88.
40. Leung J.W., Liu Y.L., Leung P.S. et al. Expression of bacterial beta-glucuronidase in human bile: an in vitro study // *Ibid.* – 2001. – Vol. 54, №3. – P. 346-350.
41. Marne C., Pallares R. et al. Gangrenous cholecystitis and acute cholangitis associated with anaerobic bacteria in bile. // *Eur J Clin Microbiol.* – 1986. – Vol. 5(1). – P. 35-39.
42. Marteoli P., Minekus M., Havenaar R. et al. Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile // *J Dairy Sci.* – 1997. – Vol. 45, № 6. – P. 1031 – 1037.
43. Minter R.M., Fan M.H., Sun J. et al. Altered Kupffer cell function in biliary obstruction // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138(2). – P. 236 – 245.
44. Nedev P.I., Uchikov A.P. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis and complicated forms of cholecystopancreatitis // *Folia Med (Plovdiv).* – 2003. – N 45 (2).-P. 5-8.
45. Osnes T., Sandstad O., Skar V., Osnes M. Beta-glucuronidase in common duct bile, methodological aspects, variations of pH optima and relation to gallstones // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1997. – Vol. 57, № 4. – P. 307-315.
46. Panek M., Lukasiewicz J., Kosowski K. et al. Adherence of bileisolated bacteria to the bile ducts mucosa as a pathogenic factor in the development of inflammatory lesions // *Med. Sci. Monit.* – 2000. – Vol. 6, N 2. – P. 291 – 299.
47. Ridlon J. M., Kang D. J., Hylemon P. B. Bile salt biotransformation by human intestinal bacteria // *J Lipid Res.* – 2006. – Vol. 47(2). – P. 241-59.
48. Sakurai S., Shinagawa N., Fukui T. et al. Bacterial adherence to human gallbladder epithelium // *Surgery Today.* – 1992. – Vol. 22, N 6. – P. 504 – 507.
49. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis // *J Long Term Eff Med Implants.* – 2005. – Vol. 15(3). – 329 – 338.
50. Stewart L., Griffiss J.M., Way L.W. Spectrum of gallstone disease in the veterans population. // *Am J Surg.* – 2005. – Vol. 190(5). – P. 746-751.

51. Sugiyama M., Atomy Y. Risk factors for acute biliary pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 60(2). – P. 210 – 212.
52. Sun J.Y. et al. Oral (99m) Tc-DTPA simultaneous determination of duodenobiliary reflux and intestinal permeability in patients after choledocholithotomy plus T-tube drainage // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2005. – Vol. 4(4). – P. 593 – 596.
53. Sung J.Y. et al. Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 1992. – Vol.7, № 3. – P. 240-245.
54. Sung J. Y., Costerton J. W. Defense system in the biliary tract against bacterial infection // *Digestive Diseases and Sciences.* – 1992. – Vol. 37, N 5. – P.689-696.
55. Tseng L. J., Tsai C.C. Mo L.R. et al. Palliative percutaneous transhepatic gallbladder drainage of gallbladder empyema before laparoscopic cholecystectomy // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – Vol. 47, N 34. – P. 932 – 936.
56. Venneman N.G., Buskens E., Besselink M.G. et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? // *Am J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100(11). – P. 2540 – 2550.
57. White J. S. et al. Patterns of bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery.* – 2001. – Vol.8 (Supp 1). – P. 46 – 47