

УДК 616.366-003.7-08

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

В.Г. Фирсова¹, В.В. Паршиков², М.В. Кукош², В.П. Градусов¹,
А.И. Ротков¹, С.А. Теремов¹, А.А. Артифексова², Ю.П. Потехина²,

¹МЛПУ «Городская больница № 35», г. Н. Новгорода, ²ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Паршиков Владимир Вячеславович – e-mail: pv1610@mail.ru

В работе проведен анализ современных возможностей дифференцированного подхода к пациентам с желчнокаменной болезнью. Выбор тактики должен быть основан на целенаправленной оценке клинической, эхоскопической картины, данных лабораторных исследований. Обоснована точка зрения, согласно которой больные с приступами билиарных болей в анамнезе требуют хирургического лечения в объеме холецистэктомии, при наличии мелких конкрементов сроки операции должны быть максимально короткими. Показано, что в случае бессимптомного течения заболевания, но при измененном, нефункционирующем желчном пузыре, мелких камнях, также необходимо оперативное лечение. В иных ситуациях при отсутствии жалоб тактика хирурга должна зависеть от возраста, сопутствующей патологии и степени ее компенсации. На современном уровне развития научных знаний о патогенезе ЖКБ, а также существующих возможностях литолитической терапии, органосохраняющее лечение может быть применено у небольшой части больных: при невыраженной симптоматике, холестериновых камнях среднего размера, отсутствии значимых морфофункциональных изменений желчного пузыря, в случае, если пациент категорически не настроен на ХЭ. Перспективы улучшения результатов лечения холелитиаза состоят в более тесном контакте гастроэнтеролога и хирурга, что позволит увидеть картину имеющихся патологических изменений в её единстве, оценить необходимость и вероятную эффективность медикаментозного воздействия и определить оптимальные сроки оперативного лечения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, билиарная боль, органосохраняющее лечение, ультразвуковая диагностика, литогенность желчи.

The analysis of modern possibilities in cholelithiasis treatment is carried out. Surgical tactic should be based on the clinic, ultrasonic and laboratory data. The patients with biliary pain require cholecystectomy. In case of small gallstones the time of operation waiting must be short. In asymptomatic cholelithiasis decision depends on the function of the gallbladder and intercurrent morbidity, status of patient. Today the alternative treatment of cholelithiasis (litholytic therapy, cholelithotomy) is possible only in a rare cases – in asymptomatic patients with cholesterol stones in functioning gallbladder.

Key words: cholelithiasis, cholecystectomy, alternative treatment, ultrasonic diagnostic.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является широко распространенным заболеванием во всём мире [1, 2, 3, 4, 5]. Применение УЗИ в качестве скринингового метода диагностики у пациентов с абдоминальными жалобами привело к более частому выявлению ЖКБ даже при ее бессимптомном течении. Внедрение лапароскопических методик сделало холецистэктомию (ХЭ) как метод лечения привлекательной для врача и для пациента [6, 7]. Однако с увеличением количества операций возросло число больных, чье самочувствие

в результате ХЭ не улучшилось, а у ряда больных появились жалобы, которых не было до оперативного вмешательства. Удаление малоизмененного функционирующего пузыря приводит к нарушению концентрации желчи, ее порционно-го поступления, изменению регуляции тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта и мышечной оболочки двенадцатиперстной кишки [8, 9]. Следствием этого может быть дуоденостаз, дуоденогастральный рефлюкс с развитием рефлюкс-гастрита, снижение протео-, амило- и липолитической

активности пищеварительных ферментов. У другой группы пациентов неудовлетворительные результаты ХЭ вызваны допущенными во время операции ошибками, что явилось причиной развития осложнений, требующих повторного вмешательства. Отказ от своевременной ХЭ приводит к тому, что ряд больных приходится оперировать экстренно на фоне осложнений. Невозможно предсказать, у кого из пациентов с ЖКБ и в какие сроки разовьются болевые приступы и тяжёлые осложнения, следует говорить о большей или меньшей вероятности [10]. Сохраняется интерес к органосохраняющим методикам, применение которых в отдельных случаях позволяет добиться хороших результатов. Всё вышесказанное диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению больного с ЖКБ. Патогенез в контексте единого функционирования гепатопанкреатодуоденальной системы остаётся недостаточно изученным, не раскрыта степень влияния генетического фактора и обратимость изменений в биохимических процессах на разных уровнях. Это объясняет отсутствие научного прорыва в лечении данной патологии, приводит к формированию шаблонного подхода, когда удаление желчного пузыря с камнями или химический лизис конкрементов солями желчных кислот (ЖК) рассматриваются как патогенетически обоснованные варианты лечебного воздействия. Больных с ЖКБ можно разделить на две группы: к первой относятся случаи изолированного холецистолитиаза, а к другой – сочетание конкрементов ЖП с патологией желчевыводящих протоков. При выявлении признаков протоковой патологии большинство пациентов направляют к хирургу, и основные вопросы тактики оперативного пособия у данной категории пациентов решены. Единого мнения относительно лечения изолированного холецистолитиаза, особенно при отсутствии отчётливо выраженной симптоматики нет. По данным УЗИ и аутопсий, изолированный холецистолитиаз выявляется у 5–10% населения, а в структуре ЖКБ его доля достигает 70% [11, 12]. Эта группа больных гетерогенна по целому ряду факторов: наличие или отсутствие типичных болевых приступов в правом подреберье, длительность анамнеза заболевания, морфологические изменения стенки пузыря, выраженность воспалительного компонента, сократительная функция ЖП, количество и характер конкрементов, литогенность желчи. Билиарная боль (ББ) – типичный симптом при холецистолитиазе [13, 14]. По наличию или отсутствию приступов ББ холецистолитиаз разделяют на симптоматический и бессимптомный. На большом материале показано, что результаты ХЭ, выполненной по поводу симптоматического холецистолитиаза, лучше, чем при бессимптомном течении заболевания [15, 16]. У пациентов, госпитализированных экстренно хотя бы однажды с приступом ББ или острого холецистита, вероятность развития осложнений высокая [17, 18]. К «бессимптомному» течению заболевания относят случаи, которые не сопровождаются типичными болевыми приступами в правом подреберье, однако другие жалобы могут иметь место (например, диспепсические). Лишь 18–30% пациентов с «бессимптомным» холецистолитиазом потребуют в течение жизни оперативного лечения [19, 20]. Существует ряд факторов, предопределяющих тяжёлое течение: размер конкремента более 25 мм или менее 5 мм, врождённая гемолитическая анемия, нефункционирующий ЖП. Большие камни тесно соприкасаются со

стенкой пузыря, вызывая в ней воспалительный процесс, что может привести к пролежню с формированием фистул. Конкременты ЖП не являются причиной развития карциномы, а служат кофактором при длительном хроническом воспалении с пролиферативным компонентом, поэтому при крупных камнях риск малигнизации выше [21, 22, 23]. С конкрементами менее 5 мм коррелируют патология протока и билиарный панкреатит [24, 25]. Морфологические изменения при холецистолитиазе затрагивают внутреннюю и среднюю оболочку ЖП, несущие функциональную нагрузку. По нашим данным у 100% пациентов, поступивших на плановую холецистэктомию, как при наличии приступов билиарной боли, так и в отсутствие таковых, имеет место утолщение и склероз стенки ЖП с диффузной круглоклеточной инфильтрацией, деформацией ворсинок слизистой [26]. Отмечено замещение гладкомышечных элементов соединительной тканью вплоть до полного исчезновения первых (рис. 1, 2, 3).

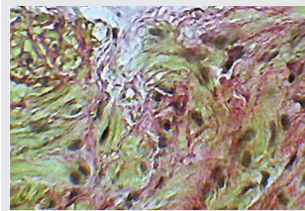


РИС. 1.
Микроскопия стенки желчного пузыря. Начальная стадия замещения мышечных элементов соединительной тканью.

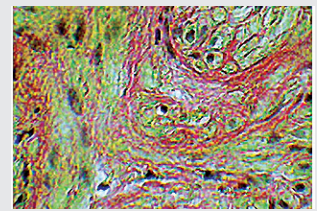


РИС. 2.
Микроскопия стенки желчного пузыря, выраженное замещение мышечных элементов соединительной тканью.

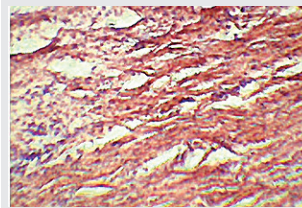


РИС. 3.
Микроскопия стенки желчного пузыря, практически полное замещение мышечных элементов соединительной тканью.

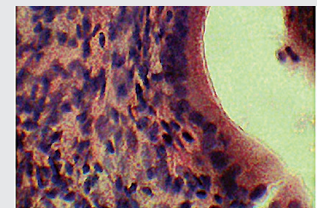


РИС. 4.
Микроскопия стенки желчного пузыря. Полноценный призматический эпителий слизистой желчного пузыря.

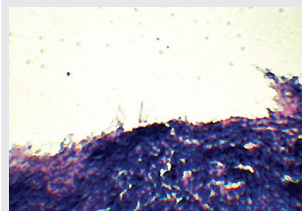


РИС. 5.
Микроскопия стенки желчного пузыря. Атрофия слизистой до образования эрозии.

Соединительная ткань обладает некоторой растяжимостью, однако сократительная функция утрачивается. Со стороны внутренней оболочки у 40,5% больных отмечается атрофия призматического эпителия, в ряде случаев – до развития эрозий (рис. 4, 5), а у 16,2% имеется значительная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами, что соответствует обострению воспаления. Большинство пациентов, направляющихся к хирургу для решения вопроса о плановой операции, имеют значительные структурные изменения ЖП, а значит и его функциональную неполноценность, что отвергает

возможность и обоснованность органосохраняющего лечения. Функцию ЖП оценивают при УЗИ. Хорошо видны особенности, позволяющие оценить характер изменений в ЖП, – размеры пузыря, толщина, плотность и ригидность стенки, количество, размеры и подвижность конкрементов (рис. 6, 7, 8, 9).



РИС. 6.
Эхограмма желчного пузыря.
Множественные мелкие конкременты.



РИС. 7.
Эхограмма желчного пузыря. Одиночный некрупный конкремент, неизменённая стенка пузыря.



РИС. 8. Эхограмма желчного пузыря. Конкременты заполняют весь просвет, стенка уплотнена, неравномерно утолщена.



РИС. 9.
Эхограмма желчного пузыря. Стенка желчного пузыря значительно утолщена, уплотнена.

При изучении сократительной способности ЖП вычисляют фракцию выброса (ФВ) [27, 28, 29, 30]. На изменение ФВ влияет не только работа гладкой мускулатуры пузыря, но и вязкость желчи, состояние сфинктерного аппарата [31, 32]. Возникновение ББ связывают со спастическими сокращениями мышечных элементов ЖП, поэтому сохранённая сократительная функция предопределяет развитие симптоматического холецистолитиаза, таких больных оперируют чаще. Нарушение сократимости регистрируется у большого числа бессимптомных пациентов, которых не оперируют, а изменения в ЖП прогрессируют [33, 34].

Гиперсекреция холестерина в желчь – первичное событие в формировании холестериновых конкрементов, они составляют до 70–80% всех камней, обнаруживаемых у жителей европейских стран [35]. Изменения в пуле ЖК, избыток факторов - промоторов нуклеации являются вторичными феноменами, но могут способствовать формированию конкрементов [36]. Исследование литогенности (ЛГ) желчи важно в определении у конкретного больного агрессивности течения ЖКБ и прогноза. Среди методов исследования ЛГ интерес представляют те, которые позволяют выявить первичную преципитацию холестерина и оценивающие дальнейшие процессы кристаллообразования в динамике. Мы применяли метод клиновидной дегидратации, основанный на феномене патологической кристаллизации солей в периферической зоне высушенной капли желчи при активном камнеобразовании [37, 38]. На рис. 10, 11 представлены микрофотографии периферической зоны капли пузырной желчи при активном камнеобразовании и его отсутствии.

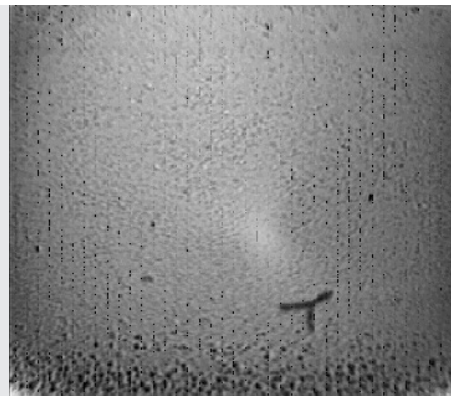


РИС. 10.
Морфология дегидратированной желчи.
Камнеобразования нет.

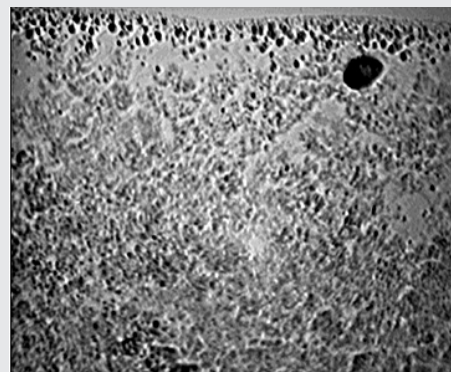


РИС. 11.
Морфология дегидратированной желчи.
Активное камнеобразование.

В исследовании, проведенном у 44 пациентов, поступивших для плановой ХЭ, было показано, что ЛГ коррелирует с вязкостью желчи. Литогенная желчь чаще выявляется среди больных, имевших приступы ББ в анамнезе [39]. Существует определенная взаимосвязь между вязкостью, ЛГ желчи и симптоматическим течением ЖКБ. Литогенные свойства желчи могут меняться под влиянием неизученных факторов, что обуславливает отсутствие рецидива ЖКБ у ряда больных после органосохраняющего лечения. В настоящее время определение ЛГ проводится чаще в научных, чем в практических целях. Метод клиновидной дегидратации желчи позволяет диагностировать ЖКБ на стадии начальных биохимических сдвигов, когда медикаментозное лечение потенциально эффективно. Эквивалентом литогенной желчи многие исследователи считают билиарный сладж (БС). Его клинико-диагностическое и прогностическое значение обсуждается; данный феномен рассматривается как первая стадия ЖКБ [40, 41, 42, 43]. Однородных критериев отбора пациентов с БС для проведения консервативного или оперативного лечения не установлено [44, 45, 46, 47].

Возможности органосохраняющего лечения привлекают внимание с того момента, как ЖКБ была выделена в нозологическую единицу. Холецистолитомия сопровождается рецидивом в 30–42% случаев [48, 49, 50, 51, 52, 53]. Масштабные исследования по данному виду лечения при учёте функционального состояния ЖП, ЛГ желчи, применению адъювантной терапии отсутствуют. Из методов консервативного лечения наиболее известна пероральная литолитическая терапия препаратами солей ЖК. Критерии отбора пациентов для перорального литолиза: холестериновый холелитиаз, наличие одиночного конкремента диаметром до 15 мм или множественных, занимающих менее трети объёма ЖП, сохранённую сократительную функцию пузыря при умеренно выраженных симптомах. Им соответствуют 15–30% больных ЖКБ [54, 55]. При строгом следовании указанным критериям растворения удаётся добиться в 15–30% случаев при длительности терапии до 2 лет, при прекращении поддерживающей терапии рецидив составляет 10% в год [56, 57]. Другим направлением медикаментозного лечения ЖКБ является использование средств, блокирующих основные звенья патогенеза. Это ингибиторы синтеза холестерина в печени (статины), препараты, снижающие его абсорбцию в кишечнике (Ezetimibe), а также вещества, влияющие на специфические рецепторы в ядре, ответственные за гомеостаз холестерина и ЖК [58, 59, 60, 61]. Большой интерес представляет комбинация в одном лекарственном средстве химических составляющих, препятствующих преципитации холестерина и способствующих его растворению (ЖК и жирных кислот – FABACs), однако данный препарат находится на стадии лабораторных исследований [62]. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия для лечения изолированного холецистолитиаза в настоящее время используется редко в связи с риском осложнений, частыми рецидивами [63]. Пациенты с одиночным камнем ЖП обладают рядом особенностей. Солитарные конкременты развиваются после фазы предшествеников в течение более 2 лет, время нуклеации продолжительное, активность факторов-промоторов камнеобразования низкая, сопутствующая патология протока наблюдается редко, вероятность рецидива после литолиза ниже [64, 65, 66, 67].

Заключение

Пациенты с ЖКБ представляют неоднородную группу, что определяет необходимость индивидуального подхода к лечению. Выбор оптимальной тактики возможен при целенаправленном анализе клинической, эхоскопической картины, лабораторных данных. Больные с приступами ББ в анамнезе требуют хирургического лечения в объёме ХЭ. При наличии мелких конкрементов пациентов следует оперировать как можно раньше. При бессимптомном течении заболевания необходима оценка данных УЗИ (размер конкремента, толщина и плотность стенки желчного пузыря, его сократительная функция). Пациенты с изменённым, нефункционирующим желчным пузырём, мелкими камнями подлежат оперативному лечению даже при отсутствии болевых приступов. При отсутствии жалоб тактика хирурга должна зависеть от возраста больного, сопутствующей патологии и степени ее компенсации. На современном уровне развития науки и существующих возможностях литолитической терапии органосохраняющее лечение может быть применено при невыраженной симптоматике, холестериновых камней среднего размера, отсутствии значимых морфофункциональных изменений желчного пузыря, в случае, если пациент категорически не настроен на ХЭ. Перспективы улучшения результатов лечения ЖКБ состоят в контакте гастроэнтеролога и хирурга, что позволит увидеть картину имеющихся патологических изменений в её единстве, оценить необходимость и эффективность медикаментозного воздействия, определить сроки операции. Представляется важным совместное ведение больных, перенесших ХЭ, так как последняя не излечивает от ЖКБ, а лишь существенно снижает риск ее осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. М.: Издательский дом «Видар-М», 2009. 568 с.
2. Chen C.H., Huang M.H., Yang J.C., Nien C.K., Etheredge G.D., Yang C.C., Yeh Y.H., Wu H.S., Chou D.A., Yueh S.K. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006. № 21. P. 1737–1743.
3. Marschall H.U., Katsika D., Rudling M., Einarsson C. The genetic background of gallstone formation: an update. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 May 21. № 396 (1). P. 58–62.
4. Вихрова Т.В. Билиарный сладж, клиническое значение. Основные подходы к диагностике и лечению. *Медицинская диагностика. Управление и качество.* 2008. № 3. С. 56–58.
5. Kratzer W., Walcher T., Arnold F., Akinli A.S., Mason R.A., Denzer C., Bohm B., Imhof A., Hanle M.M. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents. *Z Gastroenterol.* 2010. Jun. № 48 (6). P. 683–7.
6. Мионов А.С. Выбор метода лечения холецистолитиаза. *Хирургия.* 2000. № 5. С. 7–9.
7. Тюргалин Я.Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск. 2000. 23 с.
8. Гальперин Э.И., Волкова Н.В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. М.: Медицина, 1998.
9. Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы. *CONSILIUM MEDICUM.* Приложение. 2006. Т. 8. № 2.
10. Meshikhes A.W. Asymptomatic gallstones in the laparoscopic era. *J R Coll Surg Edinb.* 2002. № 47. P. 742–748.
11. Фромм Г. Камни желчного пузыря и билиарная боль: оперировать или не оперировать? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998. № 4. С. 82–85.
12. Ермолов А.С. Хирургия желчнокаменной болезни. *Анналы хирургии.* 1998. № 3. С. 13–24.
13. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта. *Русский медицинский журнал.* 2010. Т. 18. № 5. С. 272–283.

14. Festi D., Dormi A., Capodiccia S., Staniscia T., Attili A.F., Loria P., Pazzi P., Mazzella G., Sama C., Roda E., Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol*. 2008. Sep. 14. № 14 (34). P. 5282-9.
15. Keus F., Broeders I.A., van Laarhoven C.J. Gallstone disease: Surgical aspects of symptomatic cholecystolithiasis and acute cholecystitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006. № 20 (6). P. 1031-51.
16. Anwar A.H., Ahmed Q.A., Bradpiece H.A. Removing Symptomatic Gallstones at their First Emergency Presentation. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008. July. № 90 (5). P. 394-397.
17. Cheruvu C.V., Eyre-Brook I.A. Consequences of prolonged wait before gallbladder surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002. Jan. № 84 (1). P. 20-22.
18. Gurusamy K.S., Samraj K., Fusai G., Davidson B.R. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. Oct. № 8 (4). CD007196.
19. Gracie W.A., Ransohoff D.R. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med*. 1982. № 307. P. 798-800.
20. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005. № 15 (3). P. 329-338.
21. Shrikhande S.V., Barreto S.G., Singh S., Udawadia T.E., Agarwal A.K. Cholelithiasis in gallbladder cancer: coincidence, cofactor, or cause! *Eur J Surg Oncol*. 2010. Jun. № 36 (6). P. 514-519.
22. Nath G., Gulati A.K., Shukla V.K. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. *World J Gastroenterol*. 2010. Nov. 21. № 16 (43). P. 5395-5404.
23. Han H.S., Cho J.Y., Yoon Y.S., Ahn K.S., Kim H. Preoperative inflammation is a prognostic factor for gallbladder carcinoma. *Br J Surg*. 2011. Jan. № 98 (1). P. 111-6.
24. Venneman N.G., Buskens E., Besselink M.G., Stads S., Go P.M., Bosscha K., van Berge-Henegouwen G.P., van Erpecum K.J. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol*. 2005. № 100 (11). P. 2540-2550.
25. Barkun J., Woo D., Marcaccio M., Soper N., McLeod R.S. et al. Small gallstones may increase the risk of pancreatitis; is there a benefit for a prophylactic cholecystectomy? *Can J Surg*. 2007. February. № 50 (1). P. 62-65.
26. Фирсова В.Г. Оптимизация диагностики и показаний к хирургическому лечению у больных желчнокаменной болезнью. Дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2005. 119 с.
27. Орлова Ю.Н. Сократительная функция ЖП по данным ультразвукового метода исследования. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1998. № 4. С. 88-89.
28. Mutirangura P., Siwawetkul W. Gallbladder contraction capacity in response to liquid fatty meal: a real time ultrasonographic study. *J Med Assoc Thai*. 1996. № 79 (10). P. 640-647.
29. Barr R.G., Agnesi J.N., Schaub C.R. Acalculous gallbladder disease: US evaluation after slow-infusion cholecystokinin stimulation in symptomatic and asymptomatic adults. *Radiology*. 1997. № 204 (1). P. 105-111.
30. Pallotta N. Ultrasonography in the assessment of gallbladder motor activity. *Dig Liver Dis*. 2003. Jul. № 3. P. 67-69.
31. Cerci S.S., Ozbek F.M., Cerci C., Baykal B., Eroglu H.E., Baykal Z. et al. Gallbladder function and dynamics of bile flow in asymptomatic gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2009. June. № 15 (22). P. 2763-2767.
32. Huang S.M., Yao C.C., Pan H., Hsiao K.M., Yu J.K., Lai T.J., Huang S.D. Pathophysiological significance of gallbladder volume changes in gallstone diseases. *World J Gastroenterol*. 2010. Sep. № 16 (34). P. 4341-7.
33. Pauletzki J., Cicala M., Holl J., Sauerbruch T., Schafmayer A., Paumgartner G. Correlation between gall bladder fasting volume and postprandial emptying in patients with gall stones and healthy controls. *Gut*. 1993. October. № 34 (10). P. 1443-1447.
34. Larsen T.K., Qvist N. The influence of gallbladder function on the symptomatology in gallstone patients, and the outcome after cholecystectomy or expectancy. *Dig Dis Sci*. 2007. № 52. P. 760-763.
35. Sauerbruch T. Guidelines of the German Society of Gastroenterology for the treatment of gallstones. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich*. 2002. № 96 (4). P. 222-6.
36. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010. Jun. № 39 (2). P. 171-83.
37. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризостом, 2001. 304 с.
38. Инюткина Н.В., Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Особенности строения желчи лиц пожилого возраста. Сб. науч. трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. М., 2001. С. 85-86.
39. Фирсова В.Г., Потехина Ю.П., Зубеев П.С. Клинико-функциональная и морфологическая характеристика больных с одиночным камнем в желчном пузыре. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003. № 5. С. 61-63.
40. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Орлова Ю.Н. и др. Билиарный сладж. Современный взгляд на проблему. *Гепатология*. 2003. № 6. С. 20-25.
41. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Богданов Р.Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. *Лечащий врач*. 2007. № 6. С. 24-28.
42. Запруднов А.М., Царькова О.Н., Харитонов Л.А. Клинико-патогенетическое значение билиарного сладжа как начальной стадии желчнокаменной болезни в детском возрасте. *Педиатрия*. 2010. № 2. Т. 89. С. 40-45.
43. Abeysuriya V., Deen K.I., Navarathne N.M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010. Jun. № 9 (3). P. 248-53.
44. Маев И.В., Дичева Т.Д., Бурагина Т.А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 4.
45. Григорьева И.Н. Билиарный сладж. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009. № 3.
46. Hofmann A. F. Bile acid science (cholanology) at the dawn of a new millenium; past progress and challenges for the future. *Bile acids in hepatobiliary disease*. Ed. by Manns M. P. et al. 1998. P. 262-270.
47. Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006. № 20 (6). P. 1053-62.
48. Прудков И.Д., Ренева Т.Г., Ходаков В.В., Луговкина Т.К. Отдаленные результаты лапароскопической холецистолитотомии у больных желчнокаменной болезнью. *Физиология и патология гепатобилиарной системы*. Томск. 1980. С. 134-135.
49. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь. М.: Медицина, 1983. 176 с.
50. De Caluwe D., Akl U., Corbally M. Cholecystectomy versus cholecystolithotomy for cholelithiasis in childhood: long-term outcome. *J Pediatr Surg*. 2001. Oct. № 36 (10). P. 1518-21.
51. Zou Y.P., Du J.D., Li W.M., Xiao Y.Q., Xu H.B., Zheng F., Huang H., Liu H.R., Li H.C. Gallstone recurrence after successful percutaneous cholecystolithotomy: a 10-year follow-up of 439 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007. Apr. № 6 (2). P. 199-203.
52. Elias Pollina J., Delgado Alvira R., Martinez-Pardo N.G., Ros Mar L., Calleja Aguayo E., Esteban Ibarz J.A. Must we change the surgical treatment of gallstones? *Cir Pediatr*. 2008. Apr. 21 (2). P. 96-9.
53. Roques J.L., Pruneda R.R., Sanchez J., Giron O., Aranda M.J., Trujillo A., Hernandez J.P., Guirao M.J., Zambudio G., Jimenez J.I. Cholecystolithotomy: first middle-long term results of our series. *Cir Pediatr*. 2009. Jul. № 22 (3). P. 153-156.
54. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. Желчнокаменная болезнь (о механизмах камнеобразования и современных аспектах лечения). *Клиническая медицина*. 1990. Т. 68. № 3. С. 35-42.
55. Майстренко Н.А., Нечай И.А. Гепатобилиарная хирургия: Руководство для врачей. С.-Пб.: Специальная литература, 1999. 268 с.
56. Гребнев А.Л., Геня Л.П. Отдаленные результаты холелитической терапии у больных желчнокаменной болезнью препаратами хено- и урсодезокси-холевой кислот. *Клиническая медицина*. 1991. № 6. С. 63-66.
57. Schoefield L.J., Lachin J.M. The steering committee and the national cooperative gallstone study. *Am. Int. Med*. 1981. № 95 (3). P. 257-282.
58. Bertolotti M., Gabbi C., Anzivino C., Carulli L., Loria P., Carulli N. Nuclear receptors as potential molecular targets in cholesterol accumulation conditions: insights from evidence on hepatic cholesterol degradation and gallstone disease in humans. *Curr Med Chem*. 2008. № 15 (22). P. 2271-84.
59. Portincasa P., Di Ciaula A., Wang H.H., Moschetta A., Wang D.Q. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives. *Curr Med Chem*. 2009. № 16 (12). P. 1531-42.
60. Ahmed M.H. Ezetimibe as potential treatment for cholesterol gallstones: the need for clinical trials. *World J Gastroenterol*. 2010. Apr. № 16 (13). P. 1555-7.
61. Di Ciaula A., Wang D.Q., Wang H.H., Bonfrate L., Portincasa P. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010. Jun. № 39 (2). P. 245-64.
62. Keizman D., Goldiner I., Leikin-Frenkel A., Konikoff F.M. Innovations in the medical treatment of gallstones and fatty liver: FABACs (Fatty Acid Bile Acid Conjugates). *Harefuah*. 2008. Apr. № 147 (4). Pp. 344-349, 373, 372.
63. Paumgartner G., Sauter G.H. Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones: 20th anniversary of the first treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005. May. № 17 (5). P. 525-527.
64. Tudyka J., Kratzer W., Maier C., Mason R., Wechsler J.G. The relation between biliary lipids, nucleation time, and number of gallbladder stones after percutaneous gallbladder puncture. *Scand. J. Gastroenterol*. 1994. № 29 (9). P. 844-8.
65. Plaisier P.W., van der Hul R.L., den Toom R., Nijs H.G., Terpstra O.T., Bruining H.A. Gallstone lithotripsy: the Rotterdam experience. *Hepatogastroenterology*. 1994. № 41 (3). P. 260-262.
66. Tudyka J., Wechsler J.G., Kratzer W., Maier C., Mason R., Kuhn K., Adler G. Gallstone recurrence after successful dissolution therapy. *Dig. Dis. Sci*. 1996. № 41 (2). P. 235-41.
67. Shoda J., Ueda T., Ikegami T., Matsuzaki Y., Satoh S., Kano M., Matsuura K., Tanaka N. Increased biliary group II phospholipase A2 and altered gallbladder bile in patients with multiple cholesterol stones. *Gastroenterology*. 1997. № 112 (6). P. 2036-47.