

## СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ЖЕЛЧИ В ЖЕЛЧНЫХ КАМНЯХ ПРИ ХОЛЕЛИТИАЗЕ

Вахрушев Я. М., Горбунов А. Ю.

ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия.

Вахрушев Яков Максимович

E-mail: rector@igma.udm.ru

Тел. (3412)526201, факс(3412) 65-81-67

Проблема ЖКБ в наше время приобрела не только медицинское, но и социально-экономическое значение [18, 13, 4, 11, 37, 45].

Среди взрослого населения Европы частота обнаружения ЖКБ составляет от 5,9–10% до 15–21,9% [14, 43, 34, 39, 42, 31]. При этом максимальная частота обнаружения ЖКБ отмечалась в Норвегии (21,9%) и Восточной Германии (19,7%), несколько меньше — в Италии [31]. Важно подчеркнуть наличие выраженной тенденции к увеличению числа пациентов за последние два-три десятилетия [15, 8, 3].

Распространенность патологии среди взрослой популяции очень велика и в Северной Америке, и Китае, причем в Китае отмечается увеличение именно гепатолитиаза [40, 38, 44]. Среднее число больных здесь составляет примерно 12–20%, однако в старших возрастных группах количество больных прогрессивно нарастает, достигая 35%.

В Великобритании, по данным аутопсии, число больных холелитиазом выросло за этот период в 3,4 раза, в Японии — в 5,6, а в России — в 2,8 [24]. На Тайване относительная частота выявления именно внутривнутрипеченочных камней у больных желчнокаменной болезнью составляет до 20%, а в Японии, Сингапуре и Гонконге частота гепатолитиаза варьирует до 2–3% [47, 46].

Распространенность ЖКБ среди детей выросла за несколько лет с 0,1 до 1% [6; 29]. Целый ряд авторов связывают увеличение частоты ЖКБ с наследственностью, количественными и качественными нарушениями питания, изменениями привычного для ребенка образа жизни в виде аудиовизуальных перегрузок, стрессовых ситуаций, гиподинамии [22, 5, 1, 21]. По появившимся в последнее время данным, могут способствовать формированию желчных камней различные нарушения микроэлементного баланса в организме детей, проявляющиеся в виде дефицита селена, дисбаланса цинка и меди [23, 7]. В литературе встречаются данные и для взрослого населения, что при целом ряде заболеваний, в том числе и ЖКБ, изменяется содержание ряда микроэлементов в организме больных [2, 26].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЖЕЛЧИ И ЖЕЛЧНЫХ КАМНЯХ

Желчь представляет собой изотонический электролитный раствор, образующийся в клетках печени и формирующийся полностью по мере прохождения первичной желчи по желчным капиллярам и внепеченочным желчным путям. В желчи содержатся почти все составные компоненты, присущие живому организму: вода, белки, липиды, углеводы, витамины, минеральные соли и микроэлементы [30, 10, 19, 41].

В определении органических и неорганических компонентов желчи и желчных камней используются методы отраженного СВЧ-сигнала и кристаллографии, инфракрасной спектроскопии (ИКС), количественной тонкослойной хроматографии и дериватографии [12, 17, 27].

Метод дериватографии основан на исследовании фазовых переходов при равномерном нагревании вещества. Он включает в себя дифференциальный термический, термогравиметрический и дифференциальный термогравиметрический анализ, что позволяет оценивать содержание различных веществ в исследуемом материале. Метод хроматографии основан на способности различных веществ адсорбироваться на поверхности другого вещества (как правило, инертного). Зная адсорбционную способность и скорость выхода вещества, с помощью ультрафиолетового излучения можно определить, какое количество вещества содержится в материале. Вследствие простоты получения спектров и технического совершенства приборов наибольшее распространение получил метод ИКС. Этот метод анализа основан на записи инфракрасных спектров поглощения вещества. Поглощение веществом в области инфракрасного излучения происходит за счет колебаний атомов в молекулах. Колебания подразделяются на валентные (когда в ходе колебания изменяются расстояния между

атомами) и колебательные (когда в ходе колебания изменяются углы между связями). Переходы между различными колебательными состояниями в молекулах квантованы, благодаря чему поглощение в ИК-области имеет форму спектра, где каждому колебанию соответствует своя длина волны.

В настоящее время с помощью современных технологий, в том числе таких, как атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (АЭС — ИСП), электротермическая спектрометрия атомного поглощения и ряд других, становятся возможными исследования микроэлементного состава как желчных камней и желчи, так и других биологических образцов и их молекулярных и атомных взаимодействий [12, 35, 33]. При этом для анализа как биологических материалов (кровь, желчь, различные ткани), так и различных жидкостей и продуктов питания наиболее широко и достаточно успешно применяется метод атомной спектрометрии [36, 32].

Спектроскопия основана на генерации, наблюдении и регистрации электромагнитного излучения, испускаемого или поглощаемого атомами, ионами и молекулами. В зависимости от того, наблюдается эмиссия или поглощение излучения, говорится об анализе эмиссии или поглощения. При этом связано это излучение с процессами в атомах или молекулах, определяется как атомный или молекулярный анализ. При АЭС-ИСП исследуемый образец вначале переводится в жидкую фазу (водный раствор). Раствор распыляется в микрокапли, которые потоком аргона транспортируются в аргонную плазму (температурой 10 тысяч градусов по Кельвину). После этого образец переходит в плазменное состояние, при этом возбуждается характеристический спектр излучения, поступающего на дифракционную решетку. Концентрация элемента при этом определяется как пропорциональная интенсивности зарегистрированного характеристического излучения. При электротермической спектрометрии атомного поглощения вещество испаряется, после этого через вещество пропускается излучение. При этом при характеристической длине волны происходит резонансное поглощение излучения.

### **ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЖЕЛЧИ ПРИ ДОКАМЕННОЙ СТАДИИ ЖКБ**

Методом спектрального анализа у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей, некалькулезным холециститом и ЖКБ было обнаружено 24 микроэлемента [16]. Установлено, что при заболеваниях желчных путей в обеих порциях желчи («В» и «С») уровень натрия, магния, циркония, кальция, кремния был выше, а калия, меди, фосфора — ниже, чем в контрольной группе. Авторы считают, что данные изменения микроэлементного

состава желчи могут рассматриваться в качестве способствующего фактора развития ЖКБ. При этом показана тесная корреляция между повышенными показателями липидных и минеральных компонентов желчи, особенно высокая корреляция прослеживалась у меди (одного из важнейших микроэлементов в организме) и фосфора. Замечен интересный факт, что в пузырной желчи больных дискинезиями и хроническим некалькулезным холециститом уровни микроэлементов находились в прямой зависимости с показателями липидного обмена, а у больных ЖКБ — в обратной. В.И. Русиним и соавт. [25] при изучении с помощью рентгенофлуоресцентной спектроскопии микроэлементного состава желчи было выявлено 8 микроэлементов.

Методами РФА, ИКС и АЭС-ИСП изучено содержание микроэлементов в интраоперационной желчи больных ЖКБ [27]. В составе желчи было определено 9 элементов с массовой долей  $10^{-4}\%$ . Процентное соотношение микроэлементов в желчи представлено следующим убывающим по концентрации рядом: натрий, кальций, фосфор, калий, магний, железо, цинк, медь, марганец. В так называемой патогенной желчи в сравнении с контролем был повышен уровень фосфора и калия в 1,5 раза, кальция — в 2,5, магния — в 4,5, железа — в 3,5 раза.

С помощью эмиссионного спектрального анализа было отмечено повышение содержания микроэлементов в порции «С» у больных ЖКБ [2]. В количественном соотношении содержание микроэлементов было следующим: хром — 37,3, железо — 34,2, никель — 15,9, медь — 13,8, титан — 12,4, марганец — 6, свинец — 0,7 мг%.

Н.С. Тухтаевой [28] при исследовании больных с патологией печени и желчных путей в Республике Таджикистан было выявлено повышенное содержание кальция в желчи больных с билиарным «сладжем» (БС), которое составило  $6,75 \pm 2,57$  мг%, в желчи больных ЖКБ —  $0,8 \pm 0,01$  мг% (при норме  $0,5 \pm 0,02$  мг%). Помимо кальция, в желчи больных еще до образования желчных конкрементов обнаруживались значительные концентрации меди ( $14,48 \pm 1,56$  мг%), марганца ( $5,0 \pm 0,80$  мг%), железа ( $52,7 \pm 3,84$  мг%), магния ( $98,6 \pm 4,3$  мг%) калия ( $8,2 \pm 0,77$  мг%). Содержание всех микроэлементов в желчи больных ЖКБ в хирургической ее стадии оказалось гораздо меньшим, чем у лиц с физико-химическими нарушениями и БС. При этом по мере развития процессов нуклеации и кристаллизации желчи с последующим формированием сладжа и желчных конкрементов в желчи наступает разнасыщение растворенных минеральных веществ.

Нами [20] при качественном исследовании желчи у всех обследуемых пациентов докаменной стадией ЖКБ было установлено присутствие 8 следующих микроэлементов: K, Mg, Na, Ca, Fe, Ti, Ba, Si. Кроме того, у 25% пациентов было выявлено наличие в желчи меди, у 17% — марганца, у 17% — алюминия, а у 8,5% — молибдена. В итоге обнаружено присутствие в желчи 12 микроэлементов, а именно Al, Ti, Fe, Mn, Cu, Si, Ba, Ca, K, Mg, Na, Mo. При количественной оценке наибольшее значение составила концентрация натрия, марганца, калия, кальция, кремния, железа и титана. Содержание меди и алюминия определялось в незначительных концентрациях.

### ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ЖЕЛЧНЫХ КАМНЯХ

По данным М. А. Галеева и соавт. [2], в желчных камнях методом количественного спектрохимического анализа было обнаружено наличие хрома в 93,2% случаев, свинца — в 92,6% и никеля — в 74,5%. Больше всего в желчных камнях содержалось железа — 130,2 мг%, далее меди — 128,8, затем марганца — 97,3, хрома — 44, титана — 32,1, никеля — 17,3 и свинца — 10 мг%. При рассмотрении количественного соотношения микроэлементов в различных видах желчных камней отмечены определенные различия. Так, в пигментных камнях были обнаружены наиболее высокие концентрации железа, затем меди, марганца и далее в убывающем порядке титана, свинца, хрома, никеля. В холестериновых камнях больше содержалось марганца, затем меди, железа, хрома, никеля, свинца, титана. В комбинационных же камнях были обнаружены наиболее высокие концентрации меди, затем железа, марганца, хрома, никеля, титана, свинца.

О. А. Голованова и соавт. [27] методом РФА, ИКС и методом АЭС-ИСП проводили исследование микроэлементного и фазового состава 125 желчных камней, удаленных у пациентов ЖКБ, проживающих в Новосибирской области, и 120 желчных камней у пациентов, проживающих в Омской области. Так, у пациентов Новосибирской области в составе желчных камней методом рентгенофлуоресцентного анализа идентифицировано свыше 36 элементов с массовой долей  $> 10^{-5}\%$ . В процентном соотношении микроэлементы в убывающем порядке располагались следующим образом:  $\text{Ca} > \text{Fe} > \text{Cu} > \text{Mn} > \text{Zn} > \text{Cr} > \text{Br} > \text{Ti} > \text{Sr} > \text{V} > \text{Pb} > \text{Se}$ . При этом содержание кальция варьировало от незначительного до десятков процентов в отдельных образцах. При анализе полученных данных холеолитов у пациентов Омской области была выделена группа из 13 элементов с массовой долей свыше  $10^{-4}\%$ . По данным авторов, содержание элементов

в составе желчных камней располагалось следующим образом:  $\text{Ca} > \text{K} > \text{Mn} > \text{Fe} > \text{Cu} > \text{Pb} > \text{Ti} > \text{Zn} > \text{V} > \text{Ni} > \text{Bi} > \text{Cr}$ .

В исследованиях микроэлементного состава желчных камней, проведенных в Удмуртской Республике методом АЭС-ИСП, качественно было установлено наличие в них следующих микроэлементов: Al, Ti, Cr, Fe, Mn, Cu, Si, Pb, Bi, Zn, Ca, Be, Sb. Методом количественного анализа была установлена следующая концентрация присутствующих микроэлементов: алюминий — 0,01 мг%, марганец — 0,0032, медь — 0,0026, цинк — 0,0024, железо — 0,018, титан — 0,001 мг%. Остальные микроэлементы определялись в незначительных концентрациях [20].

Р. А. Иванченковой [9] также были проведены исследования состава желчных камней методом ИКС, спектрального анализа и дериватографии. По данным ИКС, в составе желчных камней содержались те же компоненты, что и в желчи, но в других соотношениях. Значительно выше в них было содержание холестерина (около 70%), оксалатов (10%) и карбонатов (3%). Во внутреннем слое камней преобладали микроэлементы (особенно медь и кобальт), органические компоненты белкового характера, во внешнем слое преимущественно обнаруживался кальций. При спектральном анализе желчных камней в их составе были обнаружены в различных соотношениях натрия, фосфор, хром, цинк и другие микроэлементы.

Исследование отдельных слоев методом дериватографии показало, что их фазовый состав существенно не отличается, однако наблюдается различие элементного состава по катионным группам. Так, по основному составу камни представляют собой сложные твердые растворы кристаллогидратов разных солей, в том числе оксалатов и нерастворимых солей холестерина и аминокислот; последние представлены в виде димеров, тримеров и олигомеров — продуктов неполной диссоциации белковых молекул. При этом содержание холестерина, оксалатов и карбонатов в разных слоях значительно различается: карбоната кальция во внешнем слое значительно больше, чем в среднем и внутреннем. Данные изменения молекулярного состава фрагментов желчи дали основания предположить, что наличие в ней продуктов неполной диссоциации белков может быть одной из причин изменения pH желчи, ведущего к нарушению ее коллоидной стабильности и выпадению холестерина из раствора с образованием центра кристаллизации. Белковые компоненты желчи могут также способствовать дальнейшему уплотнению и цементированию желчных камней. Содержание кальция во внешнем слое холестериновых камней больше, чем во внутреннем и среднем, и его количество составляет 5% массы камня.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на очевидное участие микроэлементов в формировании желчных камней, исследования их при ЖКБ ограничены. По немногочисленным литературным данным, в желчи в докаменную стадию определяется повышенное содержание ряда микроэлементов, однако после образования камней уровень их в желчи существенно снижается. В связи с этим возникают вопросы, требующие специального изучения: 1) какие факторы способствуют избыточному накоплению микроэлементов в жел-

чи; 2) какова роль микроэлементов и механизмы участия их в формировании камней; 3) с чем связаны региональные особенности нарушения микроэлементного состава желчи — с особенностями питания, употребляемой водой или другими факторами. Можно предположить, что решение поставленных вопросов позволит разработать более эффективные способы профилактики желчного камнеобразования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова, Г. А. Частота билиарной патологии и липидный состав желчи у детей в семьях родителей с холециститом и холелитиазом/Г. А. Волкова, В. В. Цуканов//Материалы VII выездного научного съезда гастроэнтерологов России. — Ижевск, 2006. — С. 210–211.
2. Галеев, М. А. Желчнокаменная болезнь и холецистит/М. А. Галеев, В. М. Тимебулатов, Р. М. Гарипов, И. В. Верзакова. — М.: Медпресс-информ, 2001. — 280 с.
3. Дорофеев, М. Е. Распространенность и особенности клинической картины желчнокаменной болезни у населения г. Москвы: автореферат дис.... канд. мед. наук/М. Е. Дорофеев. — М., 2006. — 28 с.
4. Дорофеев, М. Е. Распространенность и стадии желчнокаменной болезни у жителей Москвы/М. Е. Дорофеев, Г. В. Сухарева//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2006. — № 1–2. Материалы 8-го Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург — Гастро-2006». — С. 47.
5. Жданкова, Л. М. Дисфункции желчевыводящих путей у детей и подростков: пути повышения эффективности терапии/Л. М. Жданкова//Ремедиум Приволжье (сб. статей). — Нижний Новгород, 2006. — С. 88–90.
6. Запруднов, А. М. Желчнокаменная болезнь у детей — новая проблема современной гастроэнтерологии/А. М. Запруднов, Л. А. Харитонов, Л. В. Богомаз//Рос. гастроэнтерол. журн. — 1998. — № 4. — С. 87.
7. Запруднов, А. М. Клинико-патогенетическое значение определения некоторых минеральных элементов в биологических объектах у детей с желчнокаменной болезнью/А. М. Запруднов, О. Н. Царькова, Л. А. Харитонов//Ремедиум Приволжье (сб. статей). — Нижний Новгород, 2006. — С. 96–98.
8. Решетников, О. В. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патологоанатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика/О. В. Решетников, А. Н. Рябиков, С. Г. Шахматов и др.//Тер. арх. — 2004. — № 1. — С. 45–48.
9. Иванченкова, Р. А. Хронические заболевания желчевыводящих путей/Р. А. Иванченкова. — М.: Атмосфера, 2006. — 416 с., ил.
10. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь/А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
11. Ильченко, А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей/А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
12. Котельникова, Л. П. Инфракрасная спектроскопия печеночной желчи у больных желчнокаменной болезнью/Л. П. Котельникова//Материалы 2-й Российской гастроэнтерологической недели 7–13 декабря 1996 г., Москва/Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 1996. — Приложение № 3. — С. 222.
13. Лазебник, Л. Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы/Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко//Тер. арх. — 2005. — № 2. — С. 5–10.
14. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей/У. Лейшнер. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. — 264 с.
15. Лемешко, З. А. Частота желчнокаменной болезни у лиц, занятых умственным и творческим трудом/З. А. Лемешко, Т. П. Турок, Н. В. Аванесова//Материалы 8-й Российской гастроэнтерологической недели, 18–21 ноября 2002 г., Москва/Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2002. — Т. 5, абстр. — С. 378.
16. Лукаш, И. В. Коррекция нарушений липидно-минерального состава желчи как метод профилактики желчнокаменной болезни/И. В. Лукаш, С. Н. Крутиков, Г. А. Финитоу и др.//Врач. дело. — 1990. — № 1. — С. 14–17.
17. Максименко, В. Б. Способ диагностики литогенности желчи/В. Б. Максименко//Материалы 6-й Гастроэнтерологической недели, 2000/Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2000. — Приложение № 11. — С. 353.
18. Мараховский, Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы/Ю. Х. Мараховский//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2003. — № 1. — С. 81–92.
19. Минушкин, О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: патофизиология, диагностика и лечебные подходы (пособие)/О. Н. Минушкин. — М., 2004. — 23 с.
20. Вахрушев, Я. М. Качественное и количественное изучение микроэлементов в желчных камнях/Я. М. Вахрушев, Д. С. Рыбин, А. Ю. Горбунов и др.//Материалы межрегиональной научной конференции, посвященной 70-летию кафедры патофизиологии Ижевской государственной медицинской академии. 28–29 ноября 2007 г. — Ижевск, 2007. — С. 15–16.
21. Коровина, Н. А. Холепатии у детей и подростков (Руководство для врача)/Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, М. С. Хинтинская. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 68 с.
22. Авдошина, С. П. Оптимизация реабилитации детей с наследственной предрасположенностью к холелитиазу/С. П. Авдошина, С. К. Фавстова, Н. В. Пименова и др.//Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2006. — № 1–2. Материалы 8-го славяно-балтийского форума «Санкт-Петербург — Гастро-2006». — № 7. — С. 3.
23. Григорьева, И. Н. Показатели литогенности желчи у лиц с без наследственной отягощенности по желчнокаменной болезни/И. Н. Григорьева, М. А. Егошина, Т. М. Никитенко и др.//Материалы 12-й Российской гастроэнтерологической недели/Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2006. — № 5. — С. 94.
24. Максимов, В. А. Распространенность холелитиаза по данным вскрытия/В. А. Максимов, В. И. Цицеров, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов//Практикующий врач. — 1997. — № 10 (3). — С. 12–13.
25. Русин, В. И. Сравнительная характеристика микроэлементного состава желчи у больных хроническим бескаменным холециститом и желчнокаменной болезнью/В. И. Русин, А. Ю. Бандурин, Л. Т. Сиксай//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 167.
26. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека/А. В. Скальный. — М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. — 216 с.
27. Голованова, О. А. Сравнительная характеристика минерального и микроэлементного состава желчных камней, удаленных у пациентов в Новосибирской и Омской областях/О. А. Голованова, Н. А. Пальчик, Н. Ю. Березина и др.//Химия в интересах устойчивого развития. — 2006. — № 14. — С. 125–131.
28. Тухтаева, Н. С. Биохимия билиарного сладжа: автореф. дис.... канд. мед. наук/Н. С. Тухтаева. — Душанбе, 2006. — 28 с.
29. Харитонов, Л. А. Терапевтическая тактика при холелитиазе у детей раннего возраста/Л. А. Харитонов, Н. Г. Лушпаш, Н. Т. Рубцова//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 67.
30. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство/Ш. Шерлок, Дж. Дули (пер. с англ. под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина). — М.: ГЭОТАР-Мед, 1999. — 864 с.
31. Aerts, R. The burden of gallstone disease in Europe/R. Aerts, F. Pennincz//Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18 (supplement 3). — P. 49–53.

32. *Bi, Shu-ping*. Analytical methodologies for aluminium speciation in environmental and biological samples — a review/Shu-ping Bi, Xiao-di Yang, Fu-ping Zhang et al.//Fresenius J. Anal. Chem. — 2001. — Vol. 370. — P. 984–996.
33. *Taylor, A.* Atomic spectrometry update. Clinical and biological materials, foods and beverages/A. Taylor, S. Branch, D. Halls, M. Patriarca et al.//J. Anal. At. Spectrom. — 2004. — № 19. — S. 505–556.
34. *Berr, F.* Pathogenese von gallenblasensteinen/F. Berr, G. Paumgarthner/Verdaungskheiten. — 1994. — Vol. 12, № 1. — P. 2–19.
35. *Chassaigne, H.* Speciation of metal complexes with biomolecules by reserved-phase HPLC with ion-spray and inductively coupled plasma mass-spectrometric detection/H. Chassaigne, R. Lobinski//Fresenius J. Anal. Chem. — 1998. — Vol. 361. — P. 267–273.
36. *Probst, T. U.* Comparison of inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry with quantitative neutron capture radiography for the determination of boron in biological samples from cancer therapy/T. U. Probst, N. G., Berryman P. Lemmen et al.//J. Analytical Atomic Spectrometry. — 1997. — Vol. 12. — P. 1115–1122.
37. *Schreurs, W. H.* Endoscopic management of common bile duct stones leaving the gallbladder *in situ*/W. H. Schreurs, W. J. Vles, W. H. N. M. Stuijbergen et al.//Digestive Surgery. — 2004. — Vol. 21, № 1. — P. 60–65 (DOI: 10.1159/000075944).
38. *Everhart, J. E.* Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States/J. E. Everhart, M. Khare, M. Hill et al.//Gastroenterology. — 1999. — Vol. 117. — P. 632–639.
39. *Kratzer, W.* Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study/W. Kratzer, V. Kachele, R. A. Mason et al.//Dig. Dis. Sci. — 1998; 43. — P. 1285–1291.
40. *Nagayama, F.* Hepatolithiasis in East Asia. Retrospective study/F. Nagayama, R. Soloway, T. Nakama et al.//Dig. Dis. Sci. — 1986. — Vol. 31. — P. 21–26.
41. *Neubrand, M.* Pathogenese der Cholelithiasis/M. Neubrand, T. Sauerbruch//Chirurgische Gastroenterologie. — 2001. — Vol. 17, № 2. — P. 119–122 (DOI: 10.1159/000063340).
42. *Lammert, F.* Pathogenese der Cholezystolithiasis — neue molekulare Konzepte/F. Lammert, A. Geier, A. Figge et al.//Chirurgische Gastroenterologie. — 2001. — Vol. 17, № 2. — P. 108–113 (DOI: 10.1159/000063338).
43. *Sauerbruch, T.* Nonsurgical treatment of gallstones. Where do we go from here?/T. Sauerbruch//Hepatogastroenterology. — 1989. — Vol. 36, № 5. — P. 307–308.
44. *Shaffer, E. A.* Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century?/E. A. Shaffer//Gurr. Gastroenterol. Rep. — 2005. — Vol. 7. — P. 132–140.
45. *Shaffer, E. A.* Epidemiology of gallbladder stone disease/E. A. Shaffer//Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. — 2006. — Vol. 20, № 6. — P. 981–996.
46. *Shoda, J.* Hepatolithiasis — epidemiology and pathogenesis update/J. Shoda, N. Tanaka, T. Osuga//Front Biosci. — 2003. — Vol. 8. — P. 398–409.
47. *Su, C.* Relative prevalence of gallstones in Taiwan/C. Su, W. Lui, F. Peng//Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 37. — P. 764–768.