

## Фізична реабілітація осіб молодого віку з наявністю біліарного сладжу

Л. В. Дудар, Н. М. Назарко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

**Резюме.** Рассмотрены современные взгляды на этиологию и патогенез билиарного сладжа, проблемы диагностики и реабилитации данного состояния. Апробированы различные программы физической реабилитации лиц молодого возраста с наличием билиарного сладжа. Установлено, что программа физической реабилитации с велотренировкой и гимнастическими упражнениями у лиц молодого возраста с билиарным сладжем позволила статистически достоверно ускорить сроки восстановления удовлетворительной моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и эхо-плотности его содержимого, повысить эффективность реабилитации по сравнению с программой гимнастических упражнений и программой велотренировок.

**Ключевые слова:** билиарный сладж, эхо-плотность содержимого желчного пузыря, физическая реабилитация, гимнастические упражнения, велотренировка.

**Summary.** Contemporary outlooks on etiology and pathogenesis of biliary sludge, problems of diagnostics and rehabilitation of this state have been considered. Different physical rehabilitation programs for young patients with biliary sludge have been tested. It has been revealed that physical rehabilitation program with cycle training and gymnastic exercises for young persons with biliary sludge allows statistically significant reduction of the terms of recovery of satisfactory motor-evacuation function of gall bladder and echo-density of its content, increase of rehabilitation efficiency as compared to program of gymnastic exercises and cycle training program.

**Key words:** biliary sludge, echo-density of gall bladder content, physical rehabilitation, gymnastic exercises, cycle training.

**Постановка проблеми. Аналіз останніх досліджень та публікацій.** Відомо, що гіперсекреція холестерину в жовч — первинна ланка формування холестеринових конкрементів. Вони становлять до 70–80 % усіх каменів, які були виявлені у жителів європейських країн [15, 19]. Зміни у фракції жирних кислот та надлишок факторів — промоторів енуклеації — є вторинними феноменами, але можуть сприяти формуванню конкрементів [20]. Дослідження літогенності (ЛГ) жовчі важливі для визначення у конкретно хворого агресивності перебігу жовчокам'яної хвороби (ЖКХ) і прогнозу [18, 21]. Еквівалентом літогенної жовчі багато дослідників вважають біліарний сладж (БС). Його клініко-діагностичне і прогностичне значення обговорюється; даний феномен розглядається як первинна стадія ЖКХ [2, 12].

Термін вперше з'явився в 1970-х роках в англійській літературі (sludge) і в перекладі означає «осад, бруд, муль, мул». У медичній літературі можна зустріти різні назви БС — «мікролітіаз», «мікрокристалічна хвороба», «псевдолітіаз», «біліарний осад», «щільна жовч», «біліарний пісок» та ін. [3]. У зв'язку з тим що адекватного перекладу цього слова на російську та українську мови не знайшлося, у вітчизняну літературу цей термін увійшов в оригінальній транскрипції.

Перші спроби виділити предкам'яну стадію ЖКХ було зроблено D. Smally в 1974 р. Відповідно до його класифікації, виділялася стадія біохімічних змін жовчі з подальшими фізико-хімічними порушеннями її структури, що призводять до формування кристалів холестерину [5]. У 1982 р. Х. Х. Мансуров запропонував виділити початкову стадію ЖКХ, при якій визначаються

лише зміни фізико-хімічних властивостей жовчі. Для діагностики захворювання на цій стадії потрібно провести дуоденальне зондування та біохімічне дослідження отриманої жовчі, що істотно лімітувало використання методу як скринінгового. Впровадження в клінічну практику ультразвукової діагностики (УЗД) дозволило зробити цей метод основним у діагностиці холелітіаза і, що особливо цінно при виявленні ЖКХ на ранній стадії, — формування макроскопічно видимих структурних змін у міхуровій жовчі [4, 17]. В останній класифікації ЖКХ [6, 7] — схвалена III з'їздом гастроентерологів Росії в 2002 р. і рекомендована для застосування в клінічній практиці — предкам'яна стадія поділяється на стадію густої неоднорідної жовчі та стадію формування БС. Виділяють три основні варіанти БС [10]: ехонеоднорідна жовч зі згустками (ЕЖЗ), зважені гіперехогенні частинки (ЗГЧ), замазкоподібна жовч (ЗЖ).

Частота виявлення БС за допомогою УЗД коливається в широких межах. У осіб, що не мають скарг з боку шлунково-кишкового тракту, він зустрічається порівняно рідко — у 1,7–4 %, а за наявності скарг — у 7,5 % [13]. Серед пацієнтів зі скаргами, характерними для біліарної диспепсії, частота виявлення БС значно зростає, досягаючи 24, 4–55 % [9, 11]. За даними А. А. Ільченка [7], при УЗД 1500 хворих із різною біліарною патологією БС виявлено в 41 % (у 615 з 1500 обстежених). При цьому частіше БС зустрічався у жінок, ніж у чоловіків — відповідно в 59 і 41 % випадків. Найчастіше зустрічаються зважені гіперехогенні частинки (76 % випадків), а згустки неоднорідної жовчі і замазкоподібної жовчі з домішкою мікролітів — значно рідше — у 12 % кожен.

Патогенез формування сладжу вивчений досить детально [3]. Перенасичення жовчі холестерином — обов'язкова, але не єдина умова формування БС і жовчних каменів. Порушення колоїдних властивостей жовчі з підвищенням вироблення слизу і осадження кристалів холестерину — додатковий, але не вирішальний чинник розвитку ЖКХ. Для формування БС, а в подальшому і жовчних конкрементів, необхідною умовою є зниження евакуаторної функції жовчного міхура. З вищевикладеного стає зрозумілим, що лише поєднання низки факторів і їх тривалий вплив можуть сприяти формуванню БС, а згодом і жовчних каменів. Саме цими причинами визначається і подальша «доля» БС: він або прогресує, або зникає.

Клінічна симптоматика при БС неспецифічна. У більшості пацієнтів БС протікає латентно. За наявності клінічної картини вона може проявлятися болем у правому підребер'ї, гіркотою в роті [1]. У

39 % хворих з БС у формі ЗГЧ і у 37,5 % пацієнтів у формі ЕЖЗ клінічні прояви БС відсутні, у той час як при БС у формі ЗЖ у 100 % випадків виявляються клінічні симптоми біліарної диспепсії [7, 11]. За даними А. А. Ільченка [5], при БС біль зустрічається більш ніж у половини пацієнтів, нерідко відмічаються симптоми біліарної диспепсії і тільки в 21 % випадків не вдається виявити будь-яких скарг.

Тривале знаходження БС в жовчному міхурі не тільки обумовлює клінічну симптоматику, а й сприяє розвитку різних ускладнень. До найбільш частих із них відноситься біліарний панкреатит. Дослідженнями встановлено, що частота виявлення БС у хворих з ідіопатичним панкреатитом, за даними різних авторів, досягає 33–75 % [13, 14]. З інших ускладнень БС слід зазначити розвиток рубцевого звуження дистальних відділів холедоха і сфінктера Одді, відключений жовчний міхур, гострий холецистит, гнійний холангіт [4].

Лікування БС включає використання ряду медикаментозних препаратів, таких, як препарати жовчних кислот (урсодезохіолева кислота), холекінетики, гепатопротектори [2, 11]. Застосування фізичної реабілітації за наявності БС в літературі висвітлено недостатньо. Тому розробка і апробація різних програм фізичної реабілітації БС є досить актуальними.

**Мета дослідження** — нормалізація функцій жовчного міхура осіб молодого віку з БС шляхом розробки та наукового обґрунтування різних програм фізичної реабілітації.

**Матеріал та методи дослідження.** Досліджено 72 особи віком від 18 до 25 років з дисфункцією жовчного міхура та наявністю БС. Обстеженим вранці натще у положенні лежачи проводилось ультразвукове дослідження жовчного міхура — виконували оглядове дослідження, оцінювали його ехоцильність методом трасування за допомогою спеціальних програм, що закладені в ультразвуковому діагностичному апараті АЛОКА SSD-1700. В якості стимулятора скорочення жовчного міхура використано дозоване фізичне навантаження на велоергометрі потужністю 1 Вт · кг<sup>-1</sup> протягом 15 хв [8].

Усіх обстежених шляхом рандомізації розподілили на три групи. Оскільки у даних хворих був відсутній больовий синдром, то було вирішено проводити фізичну реабілітацію без прийому медикаментозних препаратів.

Першій групі (n = 24) призначили програму реабілітації з використанням гімнастичних вправ, які були направлені на значне коливання внутрішньочеревного тиску. Комплекс вправ виконувався в чотирьох вихідних положеннях: стоячи, сидячи, лежачи на спині та на боці і включав нахили,

повороти в сторони, ходьбу з високим підніманням стегон і підтягуванням колін до живота.

Другій групі ( $n = 25$ ) запропонували програму фізичних тренувань на велотренажері, де у вступній та заключній частинах заняття їзда була у довільному темпі, а в основній — з інтенсивністю, що відповідала 50 % хронотропного резерву. Тренування проводилося безперервним методом.

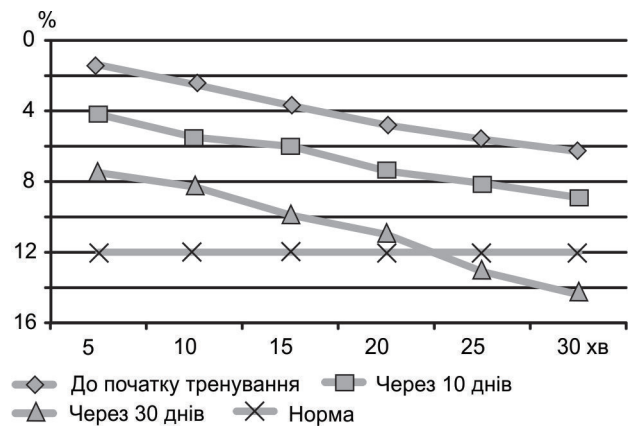
Третій групі ( $n = 23$ ) — програма велотренувань у поєднанні з гімнастичними вправами з розрахунком індивідуально кожному хворому тренувального пульсу за формулою Карвонена [16] в основній частині заняття, взявши за хронотропний резерв 50 %. Тренування на велотренажері проводили інтервальним методом, де у паузах виконувалися гімнастичні вправи.

Фізична реабілітація тривала 30 днів протягом 25–30 хв 5 разів на тиждень. Ультразвуковий контроль функціонального стану жовчного міхура здійснювався через 10 і 30 днів від початку тренувань. Ефективність програм фізичної реабілітації оцінювали за допомогою динаміки ехощільності вмісту жовчного міхура. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета ліцензійних програм «Microsoft Excel», «Statistica 6.0». Було вивчено середньоарифметичні значення, похибки середньоарифметичного значення, медіану, середньоквадратичні відхилення, довірчі межі та достовірну відмінність різниць результатів. Для оцінки вірогідності різниць середніх величин було застосовано критерій Стьюдента. Різницю між середньоарифметичними показниками, які вивчались, вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані результати свідчать про наявність ультразвукової динаміки ехощільності вмісту жовчного міхура протягом тренувань. Ехощільність після велопроби до початку тренування становила на 30-й хвилині  $23,6 \pm 2,7$  од., що вказало на зниження даного показника на 6, % ( $p > 0,05$ ). На десяту добу від початку тренування ця величина становила  $16,2 \pm 0,9$  ум. од., що на 8,9 % менше вихідного стану натще (рис. 1).

Досягнення цільового рівня середньої градації ехощільності вмісту жовчного міхура було відмічено лише на 30-ту добу реабілітації і становило  $16,2 \pm 0,9$  ум. од., що на 14,7 % менше від вихідного стану ( $p < 0,05$ ). Крім того, відмічено динаміку щільності вмісту жовчного міхура натще протягом тренувань порівняно з вихідним станом до початку тренувань. Через 10 днів даний показник натще становив  $23,4 \pm 2,2$  ум. од., що на 6,8 % менше порівняно з таким самим станом до початку тренування і дана зміна була



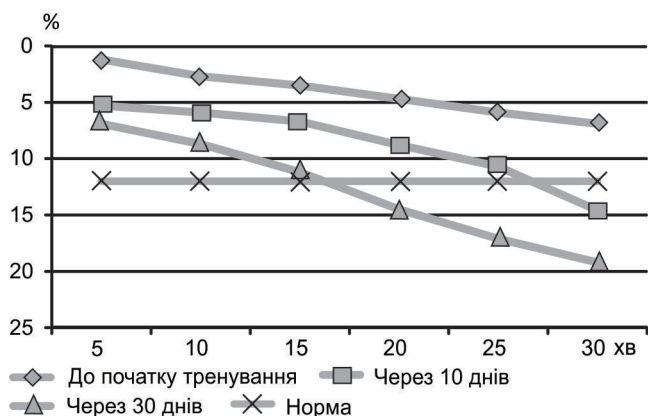
**Рисунок 1** – Графічне зображення динаміки ехощільності вмісту жовчного міхура при функціональній пробі на етапах фізичної реабілітації з використанням гімнастичних вправ

статистично недостовірною ( $p > 0,05$ ). На 30-ту добу ехощільність вмісту жовчного міхура зменшилася на 24,3 % ( $p < 0,05$ ).

У другій групі, яка застосовувала велотренування, ехощільність вмісту жовчного міхура натще до початку тренування становила  $24,5 \pm 2,2$  ум. од. У момент відновлення розмірів жовчного міхура після холекінетичної проби даний показник становив  $22,8 \pm 2,2$  ум. од., що на 6,9 % ( $p > 0,05$ ) менше від вихідного стану. Вказані зміни ехощільності вмісту жовчного міхура до початку реабілітації свідчать про незадовільну евакуаторну функцію. Після 10 днів велотренування відсоток зменшення ехощільності вмісту жовчного міхура в момент відновлення його розмірів після холекінетичної проби становив 14,6 %, що свідчить про досягнення цільового рівня (рис. 2).

Було виявлено, що на 30-ту добу реабілітації ехощільність вмісту жовчного міхура натще до початку тренування становила  $16,2 \pm 1,2$  ум. од. У момент відновлення розмірів жовчного міхура після холекінетичної проби даний показник становив  $13,1 \pm 0,8$  ум. од., що на 19,2 % ( $p < 0,05$ ) менше від вихідного стану.

Аналізуючи динаміку ехощільності вмісту жовчного міхура натще на етапах фізичної реабілітації з використанням велотренування, встановлено, що спочатку даний показник становив  $24,5 \pm 2,2$  ум. од., через 10 днів —  $23,4 \pm 2,2$  ум. од., що на 12,2 % менше порівняно з таким самим станом до початку тренування і дана зміна була статистично недостовірною ( $p > 0,05$ ). На 30-ту добу ехощільність вмісту жовчного міхура натще зменшилася до  $16,2 \pm 1,2$  од., тобто на 33,9 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідним станом до початку тренувань.



**Рисунок 2** – Графічне зображення динаміки ехощільності вмісту жовчного міхура при функціональній пробі на етапах фізичної реабілітації з використанням велотренування

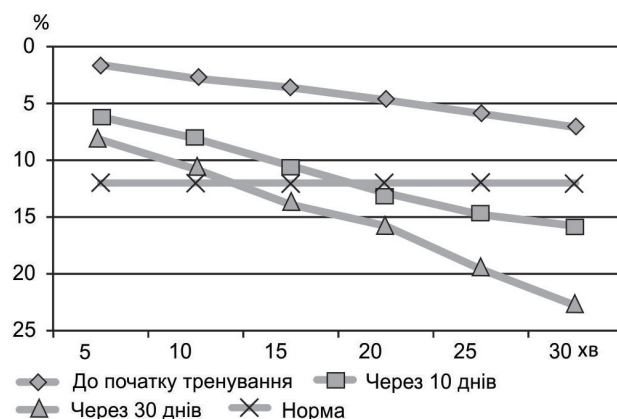
У третій групі, яка застосовувала велотренування та гімнастичні вправи, ехощільність вмісту жовчного міхура натще до початку тренування становила  $25,3 \pm 1,8$  ум. од. У момент відновлення розмірів жовчного міхура після холекінетичної проби даний показник становив  $23,5 \pm 2,1$  ум. од., що на 7,1 % ( $p > 0,05$ ) менше від вихідного стану. Після 10 днів велотренування відсоток зменшення ехощільності вмісту жовчного міхура в момент відновлення розмірів жовчного міхура після холекінетичної проби становив 15,8 %, що свідчить про досягнення цільового рівня (рис. 3).

Було виявлено, що на 30-ту добу реабілітації ехощільність вмісту жовчного міхура натще до початку тренування становила  $15,8 \pm 1,1$  ум. од. У момент відновлення розмірів жовчного міхура після холекінетичної проби даний показник становив  $12,2 \pm 0,9$  ум. од., що на 22,8 % ( $p < 0,05$ ) менше від вихідного стану.

Аналізуючи динаміку ехощільності вмісту жовчного міхура натще на етапах фізичної реабілітації із застосуванням гімнастичних вправ та велотренування встановлено, що спочатку даний показник становив  $25,3 \pm 1,8$  ум. од., через 10 днів –  $20,9 \pm 1,2$  ум. од., що на 17,4 % менше порівняно з таким самим станом до початку тренування і дана зміна була статистично достовірною ( $p < 0,05$ ). На 30-ту добу ехощільність

#### Література

1. Агафонова Н. А. Билиарная боль: причины и механизмы развития, возможности медикаментозной коррекции / Н. А. Агафонова // Consilium—medicum. – 2011. – Т. 5, № 15. – С. 4–19.
2. Ильченко А. А. Билиарный сладж – современный взгляд на проблему / А. А. Ильченко, Т. В. Вихрова,



**Рисунок 3** – Графічне зображення динаміки ехощільності вмісту жовчного міхура при функціональній пробі на етапах фізичної реабілітації із застосуванням гімнастичних вправ та велотренування

вмісту жовчного міхура натще зменшилася до  $15,8 \pm 1,1$  ум. од., тобто на 37,5 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з вихідним станом до початку тренувань.

**Висновки.** Відновлення задовільної моторно-евакуаторної функції жовчного міхура та ехощільності його вмісту в групі, яка застосовувала програму фізичної реабілітації з гімнастичними вправами, відбулося лише через 30 днів від початку тренувань. У групі, яка використовувала програму фізичної реабілітації з велотренуванням, відновлення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура спостерігалось вже на 10-ту добу тренування, однак достовірні зміни динаміки ехощільності вмісту жовчного міхура натще відбулися тільки через 30 днів від початку реабілітації. У групі, яка застосовувала програму фізичної реабілітації з велотренуванням та гімнастичними вправами, статистично достовірно відбулося досягнення задовільної моторно-евакуаторної функції жовчного міхура та ехощільності його вмісту вже на 10-ту добу, що й дозволило прискорити терміни відновлення та підвищити ефективність реабілітації порівняно з програмою гімнастичних вправ та програмою велотренувань.

**Перспектива подальших досліджень** полягає в застосуванні розробленої програми у фізичній реабілітації осіб молодого віку з БС у закладах практичної охорони здоров'я.

#### References

1. Agafonova N. A. Biliary pain: causes and mechanisms of development, possibilities of medication correction / N. A. Agafonova // Consilium—medicum. – 2011. – Vol. 5, N 15. – P. 4–19.
2. Ilchenko A. A. Biliary sludge – contemporary outlook on the problem / A. A. Ilchenko, T. V. Vikhrova, Y. N. Or-

- Ю. Н. Орлова [и др.] // Гепатология. — 2003. — № 6. — С. 20–25.
3. *Ильченко А. А.* Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко // *Consilium—medicum*. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 412–414.
4. *Ильченко А. А.* Возможна ли эффективная профилактика холецистолитиаза / А. А. Ильченко // *Рус. мед. журн.* — 2010. — Т. 18, № 18. — С. 1116–1121.
5. *Ильченко А. А.* Заболевания желчного пузыря и желчных путей / Ильченко А. А. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
6. *Ильченко А. А.* Классификация желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко // *Тер. архив.* — 2004. — № 2. — С. 75–79.
7. *Ильченко А. А.* Клиническое значение билиарного сладжа / А. А. Ильченко // *Тер. арх.* — 2009. — № 1. — С. 41–43.
8. *Пат. 74044* Україна, МПК А61В8/00. Спосіб діагностики скорочувальної функції жовчного міхура в осіб молодого віку / Л. В. Дудар, Л. І. Гончаренко, Н. М. Назарко (Україна). — № u201205300; заявл. 28.04.12; опубл. 10.10.12, Бюл. № 13.
9. *Чубенко С. С.* Микрохолелитиаз / С. С. Чубенко // *Doctor*. — 2004. — № 3. — С. 23–24.
10. *Щербинина М. Б.* Современная классификация желчнокаменной болезни / М. Б. Щербинина // *Здоровье Украины*. — 2011. — № 11. — С. 22–23.
11. *Щербинина М. Б.* Біліарна патологія: камінь спотикання на рівній дорозі сучасної гастроентерології? / М. Б. Щербинина, І. Ю. Скірда, А. М. Буренко // *Здоров'я України*. — 2010. — № 2. — С. 18–19.
12. *Abey Suriya V.* Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time / V. Abey Suriya, K. I. Deen, N. M. Navarathne // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2010. — N 9 (3). — P. 248–253.
13. *Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology* / J. M. Chebli, A. P. Ferrari Junior, M. R. Silva [et al.] // *Arg. Gastroenterol.* — 2000. — N 37 (2). — P. 93–101.
14. *Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy* / V. A. Saraswat, B. C. Sharma, D. K. Agarwal [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2004. — N 19. — P. 1206–1211.
15. *Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents* / W. Kratzer, T. Walcher, F. Arnold [et al.] // *J Gastroenterol.* — 2010. — N 48 (6). — P. 683–687.
16. *Karvonen M. J.* The effects of training heart rate a longitudinal study / M. J. Karvonen, E. Kentala, O. Mustala // *Ann. Med. Experimentalis et Biologicae Fenniae*. — 1985. — Vol. 35. — P. 307–315.
17. *Marschall H.-U.* Gallstone disease / H.-U. Marschall, C. Einarsson // *J. Int. Med.* — 2007. — Vol. 261. — P. 529–542.
18. *Microcrystals and biliary sludge: pathogenesis and clinical significance* / J. M. Chebli, E. V. Martins Junior [et al.] // *Arg. Gastroenterol.* — 1996. — N 33 (4). — P. 232–243.
19. *Sauerbruch T.* Guidelines of the German Society of Gastroenterology for the treatment of gallstones / T. Sauerbruch // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* — 2002. — N 96 (4). — P. 222–226.
20. *Venneman N. G.* Pathogenesis of gallstones / N. G. Venneman, K. J. van Erpecum // *Gastroenterol Clin North Am.* — 2010. — N 39 (2). — P. 171–183.
21. *Wang H. H.* Molecular pathophysiology and physical chemistry of cholesterol gallstones / H. H. Wang, P. Portincasa, D. Q.-H. Wang // *Frontiers in Bioscience*. — 2008. — Vol. 13. — P. 401–423.
- lova [et al.] // *Gepatologiya*. — 2003. — N 6. — P. 20–25.
3. *Ilchenko A. A.* Biliary sludge as an initial stage of choledocholithiasis / A. A. Ilchenko // *Consilium—medicum*. — 2004. — Vol. 6, N 2. — P. 412–414.
4. *Ilchenko A. A.* Is the efficient cholecystolithiasis prevention possible? / A. A. Ilchenko // *Rus. med. zhurn.* — 2010. — Vol. 18, N 18. — P. 1116–1121.
5. *Ilchenko A. A.* Diseases of gall bladder and biliary tract / Ilchenko A. A. — Moscow: Anakharsis, 2006. — 448 p.
6. *Ilchenko A. A.* Choledocholithiasis classification / A. A. Ilchenko // *Ter. arkhiv.* — 2004. — N 2. — P. 75–79.
7. *Ilchenko A. A.* Clinical significance of biliary sludge / A. A. Ilchenko // *Ter. arkh.* — 2009. — N 1. — P. 41–43.
8. *Pat. 74044* Ukraine, MPK A61B8/00. Way of diagnosis of contractive function of gall bladder in young people / L. V. Dudar, L. I. Honcharenko, N. M. Nazarko (Ukraine). — N u201205300; appl. 28.04.12; publ. 10.10.12, Bul. N 13.
9. *Chubenko S. S.* Micro cholelithiasis / S. S. Chubenko // *Doctor*. — 2004. — N 3. — P. 23–24.
10. *Scherbinina M. B.* Modern classification of choledocholithiasis / M. B. Scherbinina // *Zdorovye Ukrainy*. — 2011. — N 11. — P. 22–23.
11. *Scherbinina M. B.* Biliary pathology: stumbling point on flat road of modern gastroenterology? / M. B. Scherbinina, I. Y. Skirda, A. M. Burenko // *Zdorovia Ukrainy*. — 2010. — N 2. — P. 18–19.
12. *Abey Suriya V.* Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time / V. Abey Suriya, K. I. Deen, N. M. Navarathne // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2010. — N 9 (3). — P. 248–253.
13. *Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology* / J. M. Chebli, A. P. Ferrari Junior, M. R. Silva [et al.] // *Arg. Gastroenterol.* — 2000. — N 37 (2). — P. 93–101.
14. *Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy* / V. A. Saraswat, B. C. Sharma, D. K. Agarwal [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2004. — N 19. — P. 1206–1211.
15. *Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents* / W. Kratzer, T. Walcher, F. Arnold [et al.] // *J Gastroenterol.* — 2010. — N 48 (6). — P. 683–687.
16. *Karvonen M. J.* The effects of training heart rate a longitudinal study / M. J. Karvonen, E. Kentala, O. Mustala // *Ann. Med. Experimentalis et Biologicae Fenniae*. — 1985. — Vol. 35. — P. 307–315.
17. *Marschall H.-U.* Gallstone disease / H.-U. Marschall, C. Einarsson // *J. Int. Med.* — 2007. — Vol. 261. — P. 529–542.
18. *Microcrystals and biliary sludge: pathogenesis and clinical significance* / J. M. Chebli, E. V. Martins Junior [et al.] // *Arg. Gastroenterol.* — 1996. — N 33 (4). — P. 232–243.
19. *Sauerbruch T.* Guidelines of the German Society of Gastroenterology for the treatment of gallstones / T. Sauerbruch // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* — 2002. — N 96 (4). — P. 222–226.
20. *Venneman N. G.* Pathogenesis of gallstones / N. G. Venneman, K. J. van Erpecum // *Gastroenterol Clin North Am.* — 2010. — N 39 (2). — P. 171–183.
21. *Wang H. H.* Molecular pathophysiology and physical chemistry of cholesterol gallstones / H. H. Wang, P. Portincasa, D. Q.-H. Wang // *Frontiers in Bioscience*. — 2008. — Vol. 13. — P. 401–423.