

Я.М., Вахрушев, Н.А. Хохлачева*

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»,
кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, г. Ижевск, Россия

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ПРОФИЛАКТИКА

J. M., Vakhrushev, N. A. Khokhlacheva*

Izhevsk State Medical Academy, Department of Propedeutics of internal diseases with the course of nursing, Izhevsk, Russia

GALLSTONE DISEASE: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, CLINICAL FEATURES, PREVENTION

Резюме

Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдает около 10% населения, при этом в последние годы она приобрела устойчивую тенденцию к росту. В структуре факторов риска желчного камнеобразования имеются возрастные и гендерные особенности. У женщин это множественные беременности и роды — относительный риск (ОР) составляет 4,62, индекс массы тела более 26 — ОР 4,57, несоблюдение принципов рационального питания — ОР 3,94. У мужчин важное значение имеет гиподинамия — ОР 4,25, увеличение коэффициента атерогенности — ОР 3,87 иотягощенная по ЖКБ наследственность — ОР 2,05. Клиническими проявлениями ЖКБ у лиц молодого возраста являются приступы желчной колики, нередко носящие затяжной характер с проявлениями желтухи. Для людей пожилого и старческого возраста более характерно латентное течение ЖКБ, проявляющееся тупыми болями. Такое течение приобретает ЖКБ в каменную стадию, завершающуюся, как правило, холецистэктомией. Успешная профилактика возможна лишь в раннюю (докаменную) стадию ЖКБ. В диагностике ранней стадии ЖКБ используются УЗИ (выявление билиарного сладжа) и исследование физико-химических свойств пузырной и печеночной желчи. В обзоре приведены современные данные о возможности консервативного лечения и профилактики ЖКБ.

Ключевые слова. Желчнокаменная болезнь, распространенность, факторы риска, профилактика.

Abstract

Gallstone disease (GSD) affects about 10% of the population, while in recent years it has gained a steady growth trend. In the structure of risk factors of gall stone formation are age and gender characteristics. In women, this is a multiple pregnancy and birth — relative risk (RR) is 4,62, body mass index more than 26 — RR 4,57, failure to observe principles of a balanced diet — RR 3,94. In men, the importance of physical inactivity — RR 4,25, an increase of atherogenic coefficient — RR 3,87 and burdened by GSD genetics — RR 2,05. Clinical manifestations of gallstone disease among people of young age are attacks of biliary colic, often wearing a protracted with jaundice. For people of elderly and senile age is characterized by a latent period of GSD, manifested by dull pain. Such a flow acquires a GSD in the stone stage, culminating, as a rule, a cholecystectomy. Successful prevention is only possible in the early (documeny) stage GSD. In the diagnosis of early stages of gallstone disease by ultrasound (detection of biliary sludge) and study the physicochemical properties of the cystic and hepatic bile. In the review contemporary data on the possibility of conservative treatment and prevention of gallstone disease.

Key words. Gallstone disease, prevalence, risk factors, prevention.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35

БС — билиарный сладж, ВЗ_ж — вязкость желчи, ЖК_ж — желчные кислоты в желчи, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЖП — желчный пузырь, ИМТ — индекс массы тела, КА — коэффициент атерогенности, ОР — относительный риск, ПН_ж — поверхностное натяжение желчи, УВ_ж — удельный вес желчи, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ФЛ_ж — фосфолипиды желчи, ХС_ж — холестерин желчи

Эпидемиология

По данным многочисленных наблюдений отмечается устойчивый рост заболеваемости населения желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [6, 8, 16, 17, 18, 33].

По данным 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов (2014) в настоящее время ЖКБ встречается более чем у 10% населения земного шара. По России в целом до 1995 года не было уточненных данных по эпидемиологии ЖКБ [10, 12, 13, 15]. Однако, при мас-

* Контакты. E-mail: stoxel@yandex.ru. Телефон: (950) 810-61-87

штабном исследовании, проведенном в 1991-1993 гг. в Москве, выявлена четкая тенденция к росту заболеваемости с 109 388 случаев в 1991 г. до 144 614 случаев в 1993 г. [11]. В период с 1911 по 1931 г. конкременты в желчном пузыре на аутопсии обнаруживали в 1,1% случаев, в период с 1956 по 1985 г. — в 14,4%, в период с 1998 по 2010 г. — уже в 26,5% [25, 38]. При сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения планеты [7, 9].

По распространенности ЖКБ занимает лидирующие позиции, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии и сахарному диабету [19]. Одни авторы ЖКБ считают самым распространенным среди заболеваний пищеварительной системы [14, 28], другие авторы, отдавая первое место язвенной болезни, позиционируют ЖКБ как вторую проблему в гастроэнтерологии [26]. В связи с этим, проблема ЖКБ, образно названной «болезнью благополучия», является одной из наиболее актуальных для современной медицины [3, 4, 30, 36], существенным бременем для здравоохранения многих стран, включая и Россию [20, 39].

Факторы риска, особенности клинического течения.

Эпидемиологическими исследованиями, установленным фактором риска ЖКБ является возраст. Однако в последние несколько десятилетий отмечается тенденция к расширению возрастного диапазона [24, 27], уже не нонсенс выявление холелитиаза в детском возрасте с частотой около 5% [12, 21, 30, 39, 40].

В семьях с предрасположенностью к ЖКБ по линии матери эта патология встречается гораздо чаще, чем по линии отца [12, 37]. Интересны данные о том, что частота ЖКБ у детей в семьях взрослых с холециститом была выше в 3,5 раза, а в семьях взрослых с ЖКБ — в 1,7 раза. Причем у детей, родители которых имеют холелитиаз, насыщение желчи холестерином является более высоким [12].

У детей и подростков существенных различий по полу в частоте холелитиаза не получено [12]. Различия в заболеваемости ЖКБ у мужчин и женщин появляются лишь после наступления полового созревания, что позволяет предположить влияние женских половых гормонов на эту диспропорцию. Доказано, что в период менопаузы наблюдаются изменения гормонального профиля, сопровождающиеся снижением сократительной функции желчного пузыря [23]. Гормональные перестройки не влияют на желчное камнеобразование у мужчин [21].

В развитии холелитиаза у женщин значительное место (75% — 82,3%) отводят частым беременностям и родам, что обусловлено изменением гормонального фона, снижением сократительной функции желчного пузыря (ЖП) и секреции желчных кислот (ЖК) в

этот период [22]. У 50% женщин во время беременности по данным УЗИ ЖП выявляется билиарный сладж (БС), наиболее частым вариантом которого является микролитиаз [22, 23].

ЖКБ особенно часто встречается у много рожавших женщин. В последнем триместре беременности в результате давления увеличенной матки на органы брюшной полости снижается сократительная функция ЖП [32, 34]. Помимо этого, беременность сопровождается существенными изменениями физико-химического состава желчи. Самый высокий процент наличия БС и образования желчных камней отмечен у женщин в возрастных группах 22-25 и 41-45 лет [1, 8, 15, 22]. Кроме того, замечено частое выявление БС у женщин, принимающих противозачаточные препараты. Причиной метаболических нарушений, ведущих к дестабилизации биохимического состава желчи, в этих случаях является повышение уровня эстрогенов крови [23]. Эстрогены стимулируют печеночные рецепторы к липопротеину, а также усиливают всасывание холестерина в кишечнике и его секрецию в желчь [15, 41]. У женщин, принимавших оральные контрацептивы, желчные камни возникают в 2 раза чаще и формируются раньше, чем у тех, кто не принимал эти препараты [22]. Представляет интерес тот факт, что БС, появляющийся в период беременности, в 70% спонтанно исчезает после родов [23, 25].

Вышеизложенное объясняет то, что принадлежность к женскому полу является одним из факторов, способствующих перенасыщению желчи холестерином [4, 10, 16, 41], поэтому во всем мире ЖКБ значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин [3, 8, 23, 38]. По разным данным это соотношение составляет 1,53:1 [3, 4, 31], 3:1 [15], 6:1 [13], 8:1 [25]. По данным аутопсии, камни в ЖП находят у 20% женщин и 8% мужчин, то есть в соотношении 2,5:1 [35]. В Удмуртской республике (УР) общая заболеваемость ЖКБ с 2005 по 2009 год в среднем составила среди мужчин 97,3 на 100 000 взрослого населения, среди женщин — 333,8 на 100 000 взрослого населения, другими словами, ЖКБ страдает каждая 3-4 женщина и каждый 13-15 мужчина, то есть соотношение женщин и мужчин в УР составляет в среднем 5:1 [5, 29].

Представляют интерес работы Петухова В.А. [25], основанные на анализе 3732 протоколов вскрытий, свидетельствующие о том, что после 70 лет различия в численности ЖКБ среди мужчин и женщин стираются: холелитиаз в возрасте 40-44 лет выявляется у 22,4% женщин и лишь у 3% мужчин, в возрасте 55-59 лет — соответственно у 25,7% и 11,1%, в возрасте 62-65 лет — у 34% и 20,2%, в возрасте 70-74 лет — у 27,7 и 23,5%.

Установлена связь ЖКБ со структурой питания населения. Пища с высоким содержанием животного жира, холестерина, рафинированных углеводов способствует перенасыщению желчи холестерином [9,

16, 28]. На развитие холелитиаза влияет также частое употребление острых приправ, дефицит в рационе питания витаминов (в первую очередь витамина Е), клетчатки [5, 15, 32]. Пища с низким содержанием пищевых волокон замедляет кишечный транзит, что способствует повышенному всасыванию вторичных желчных кислот, в результате чего повышаются литогенные свойства желчи [7, 13, 34]. Следствием несбалансированного питания, переедания является избыточная масса тела, являющаяся важным фактором риска развития холелитиаза [4, 9, 15, 30]. Причем риск холелитиаза возрастает по мере увеличения степени ожирения, количество продуцируемого холестерина прямо пропорционально избытку массы тела [16, 18]. Индекс массы тела (ИМТ) более 35 увеличивает риск образования желчных конкрементов в 20 раз, как у женщин, так и у мужчин [13, 36, 38].

Значительное возрастание заболеваемости ЖКБ с увеличением возраста обусловлено происходящими в желчном пузыре инволютивными изменениями, такими, как удлинение и увеличение его в объеме за счет снижения тонуса мускулатуры и эластичности стенок, постепенно развивающаяся атрофия мышечных клеток, эластофиброз интимы артерий. Все вышеперечисленные факторы, а также снижение концентрационной и моторно-эвакуаторной функций желчного пузыря приводят к застою желчи [4, 14]. У пожилых людей снижается толерантность к длительной алиментарной нагрузке, процессы метаболизма экзогенного холестерина значительно замедляются, кроме того, происходит снижение потребности организма в холестерине, как в строительном материале, что и является причиной повышенного его выделения с желчью [17, 24].

Форсированное похудание представляет собой другую крайность, имеющую негативные последствия. Резкое ограничение основных продуктов питания, их несбалансированность, а также голодание способствуют камнеобразованию, так как эти факторы приводят к нарушению энтерогепатической циркуляции ЖК [14, 21]. При длительном прерывании энтерогепатической циркуляции, что наблюдается при голодании, оказывается недостаточно ЖК для образования такого количества мицелл, которое необходимо для удержания холестерина в растворенном состоянии, вследствие чего желчь становится литогенной [8, 18, 40]. После восстановления нормального питания БС исчезает практически у всех больных примерно через 4 недели [1, 10, 22].

Существуют сведения о влиянии гиподинамии на развитие холецистолитиаза. В группе лиц, которые проводят за просмотром телевизора 40 часов в неделю, что актуально для лиц пенсионного возраста, риск развития ЖКБ был в 2 раза выше [37]. Заболевание встречается гораздо реже среди лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом [24].

Как свидетельствуют фундаментальные научные исследования [3, 4, 13, 15, 16, 18, 20, 21], ЖКБ развивается на фоне выраженных нарушений химического состава желчи. О литогенности желчи свидетельствуют значительное снижение концентрации ЖК и фосфолипидов (ФЛ), являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи и перенасыщение желчи холестерином (ХС) [4, 5, 14]. Изменения физико-коллоидных свойств литогенной желчи заключаются в повышении уровня вязкости ($BZ_{ж}$), поверхностного натяжения ($ПН_{ж}$), удельного веса ($УВ_{ж}$), что способствует осаждению кристаллов холестерина, агрегации и нуклеации желчи [3, 13, 30].

Химический состав желчи и ее физико-коллоидные свойства в определенной степени зависят от возраста. У пациентов до 40 лет литогенность желчи обеспечиваются, в первую очередь, за счет усиленного синтеза ХС в печени, у пациентов после 50 лет — в результате снижения пула ЖК, повышения $BZ_{ж}$ и $ПН_{ж}$, в возрасте от 40 до 50 лет — эти процессы примерно уравновешены [31]. При склонности к желчному камнеобразованию в молодом возрасте замедляются процессы метаболизма экзогенного холестерина, в пожилом — уменьшается активность 7-альфа-гидроксилазы — основного фермента синтеза желчных кислот из холестерина отмечена и другими исследователями [9, 26, 39].

Клинические симптомы заболевания зависят от места расположения желчных камней, их размеров, состава и количества, наличия и активности сопутствующей инфекции, функционального состояния желчевыделительной системы, поражения других органов пищеварения. Приступы протекают наиболее тяжело при наличии камней в общем желчном протоке. При этом приступ колики носит затяжной характер, в конце его может возникнуть кратковременная желтуха (механического характера) в результате длительного спазма (2-3 дня) общего желчного протока, потемнение мочи и обесцвечивание кала. Возникновение желчной колики провоцируется погрешностями в диете, физическими или нервными потрясениями и другими факторами.

Приступ боли при ЖКБ обычно сопровождается тошнотой и повторной рвотой (вначале с остатками пищи, с примесью желчи, затем вязкой, окрашенной в желтый цвет жидкостью), вздутием живота, задержкой стула и мочеотделения, которое возникает рефлекторно. Может наблюдаться лихорадка, как следствие присоединившегося холецистита [25]. Частота приступов бывает различной: от одного раза в несколько месяцев или даже лет до нескольких раз в день. Приступ болей продолжается от нескольких минут до нескольких часов, а иногда до 1-2 дней, заканчивается так же внезапно, как и начинается, и состояние больного улучшается [5, 6].

Для лиц пожилого и старческого возраста более характерно латентное течение ЖКБ (77%) [17, 24]. В течение длительного периода они периодически испытывают неприятные ощущения в правом подреберье (чувство тяжести, распирания после еды), иногда отмечается слабо выраженная тупая боль после приема жирной, жареной или острой пищи, иррадиирующая в правое плечо, лопатку, подлопаточную область, область сердца, правую половину спины, поясницу. Нередко боль обостряется во время тряской езды, сотрясения тела при резких движениях, при работе в наклонном положении. Чаще беспокоит лишь горечь во рту, отрыжка, запоры, такие неспецифические симптомы как повышенная раздражительность, быстрая смена настроения, головная боль, головокружение, в 79,4% случаев единственным проявлением заболевания является астенический синдром [4, 5, 30]. При объективном обследовании определяется менее выраженное, чем у молодых пациентов напряжение мышц передней брюшной стенки, отрицательные желчно-пузырные симптомы.

Атипичность симптоматики ЖКБ у пожилых объясняется включением в патологический процесс соседних органов, таких как двенадцатиперстная кишка, печень, поджелудочная железа, желудок, кишечник. Так, по данным наших наблюдений [5, 6, 30] и других исследователей у 79% больных пожилого возраста выявляется сопутствующая патология, в этих случаях ЖКБ может протекать под маской других заболеваний [17].

Среди сопутствующих заболеваний других органов и систем ведущее место отводится сердечно-сосудистой патологии. Это может быть объяснено наличием общих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний и ЖКБ — атерогенной дислипидемии [26, 27]. Патология сердечно-сосудистой системы представлена, в основном, ишемической болезнью сердца (64,3%), гипертонической болезнью (74,8%) и атеросклерозом [24, 28, 35]. В работах Ильченко А.А. [16] указывается даже на возможность у пожилых стенокардитической формы ЖКБ.

Своевременная и полноценная диагностика ЖКБ должна быть комплексной, что предполагает, в частности, вдумчивый анализ жалоб больного, детальное физикальное обследование, использование ряда лабораторных и инструментальных методов. Все это позволяет не только установить диагноз, но и определить ее стадию, размеры и количество камней, степень функциональных и морфологических изменений ЖП и гепатобилиарной системы.

При анализе анамнестических данных обращается внимание на способствующий фактор заболевания. Однако у значительной части больных установить причину болезни не представляется возможным. А вот провоцирующие факторы приступов ЖКБ

часто удается определить: ими могут являться умеренная еда (жирная пища), прием спиртных напитков, тряская езда, тяжелые физические усилия, стрессы и др.

Результаты наших исследований [3, 4, 30], свидетельствующие о том, что наиболее значимыми медико-биологическими и социально-гигиеническими факторами риска ЖКБ являются нарушение диеты, избыточная масса тела или ожирение, гиподинамия, возраст старше 50 лет и женский пол, находят свое подтверждение в работах Лазебника Л.Б. [17, 18], Ильченко А.А. [15], Иванченковой Р.А. [13], Григорьевой И.Н. [8, 9], Melgoza F [38]. Причем в структуре факторов риска желчного камнеобразования имеются гендерные особенности: если у женщин это множественные беременности и (или) роды (более 3) — относительный риск (ОР) 4,62, ИМТ более 26 — ОР 4,57 и несоблюдение принципов рационального питания (нарушение режима питания, переедание или голодание, употребление в большом количестве животных жиров) — ОР 3,94, то у мужчин это гиподинамия — ОР 4,25, увеличение коэффициента атерогенности (КА) — ОР 3,87 и отягощенная по ЖКБ наследственность — ОР 2,05 [3, 31].

Профилактика

В последние годы значительно увеличилось число операций по поводу ЖКБ, в связи с чем холецистэктомия занимает уже второе место после аппендэктомии [2, 25, 40]. В мире выполняется ежегодно более 500 тыс. холецистэктомий, в России — около 130-150 тыс. [41], а также около 100 тыс. — на территории СНГ [22]. Увеличение оперативных вмешательств по поводу ЖКБ во многом связано с латентным течением заболевания и диагностикой ЖКБ уже на поздних стадиях, когда консервативные методы лечения малоэффективны или их применение невозможно.

Однако холецистэктомия не компенсирует сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, основным из которых являются печеночно-клеточная дисхолия, изменение физико-химических свойств желчи [2, 4, 27, 33]. После операции патологические процессы, характерные для этого заболевания, протекают в новых анатомо-физиологических условиях, характеризующихся выпадением физиологической роли ЖП, нарушением работы сфинктерного аппарата билиарного тракта, расстройством нейрогуморальной регуляции желчсекреторной и желчэксекреторной функций печени [2, 25]. Известно, что холецистэктомия не избавляет больного от обменных нарушений, лежащих, как известно, в основе холецистолитиаза. Кроме того, высокая оперативная активность по поводу ЖКБ породила новую проблему в гастроэнтерологии — постхолецистэктомический синдром, который развивается у половины больных [2].

В этой связи особое значение приобретают вопросы ранней диагностики, консервативного лечения и профилактики ЖКБ. Для диагностики ранней стадии ЖКБ пациентам с любой патологией билиарного тракта помимо УЗИ, при котором может быть выявлен БС, необходимо проведение многофракционного дуоденального зондирования с последующим исследованием физико-химического состава пузырной и печеночной фракций желчи [4, 5, 15, 16, 30].

Принципиально важными направлениями патогенетической терапии ранней стадии ЖКБ и профилактики желчного камнеобразования являются нормализация физико-химических свойств желчи и восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта [21, 25, 36].

Многочисленные работы посвящены раскрытию основных механизмов действия урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), широко освещается клиническая эффективность препаратов на ее основе [4, 6, 16, 18, 20, 41] в терапии синдрома БС. Об уменьшении литогенных свойств желчи на ранней стадии ЖКБ отмечено при применении хофитола, симвастатина, энтеросана [13, 28, 32].

В ряде работ указывается на то, что к регрессу БС приводят энтеросорбенты — энтеросан [37], в связи с чем эти препараты также могут быть рекомендованы для лечения начальных стадий ЖКБ. На нашей кафедре доказана эффективность сочетанного применения УДХК и полифепана [4] и УДХК и минеральной воды «Увинская» [5, 6] при лечении БС. Отдельные сообщения имеются об уменьшении литогенных свойств желчи на ранней стадии ЖКБ при применении хофитола и симвастатина [40].

С целью восстановления сократительной функции желчного пузыря применяют холеретические и холецистокинетические средства. В качестве лечебно-профилактических средств ЖКБ используются миотропные спазмолитики [4, 5]. Однако большинство из них оказывает генерализованное действие, что лежит в основе развития различных побочных эффектов, ограничивающих их применение. В связи с этим заслуживают внимания препараты, оказывающие селективное действие на сфинктер Одди (дюспаталин, гимекромон, мебеверин).

Во избежание полипрогмазии в настоящее время в арсенале врача появились препараты, которые могут одновременно воздействовать на два и более патогенетических звена. Так, гимекромон (7-гидрокси-4-метилкумарин) усиливает холерез и оказывает селективный спазмолитический эффект на сфинктер Одди. Сочетая в себе спазмолитические и желчегонные свойства, гимекромон обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в

двенадцатиперстную кишку. Облегчая приток желчи в пищеварительный тракт, гимекромон тем самым усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот [4, 5, 6].

Для лечения I стадии ЖКБ предложена и апробирована медикаментозная комбинация, включающая урсодезоксихолевую кислоту в суточной дозировке 10 мг на кг массы тела и гимекромон в дозировке 400 мг 3 раза в день [4, 5, 6]. Медико-экономический анализ показывает, что терапия на стадии БС не только более эффективна, но и экономически обоснована [4, 6, 14, 15, 28].

Важно отметить, что большинство факторов риска, способствующих возникновению и развитию заболевания, зависят от самих людей — их поведения, образа жизни. Существенным препятствием для формирования активного поведения по укреплению собственного здоровья остается низкая гигиеническая медицинская культура значительной части населения.

Для активной пропаганды здорового образа жизни и условий его формирования в настоящее время широко организуются Школы здоровья. Использование программы терапевтического обучения пациентов с ранней стадией ЖКБ в Школе здоровья, методология учебного процесса позволяет сформировать у пациентов интерес к медицинским знаниям и методам профилактики ЖКБ. О повышении медицинской активности пациентов свидетельствуют результаты опроса после обучения в школе: 85,71% пациентов решили прекратить употребление алкоголя, 74,19% — бросить курить, 54,47% — пересмотреть свой двигательный режим и 45,52% — пересмотреть характер и режим питания [4, 5, 6].

Резюмируя приведенные сведения можно заключить, что проблема ЖКБ остается болевой точкой современной терапевтической и хирургической гастроэнтерологии. Несмотря на длительную историю изучения холецистолитиаза многие вопросы, касающиеся неуклонного роста заболеваемости, совершенствования ранней диагностики и разработки эффективных способов профилактики, требуют изучения и развития. Однако имеющийся определенный опыт по ранней диагностике холелитиаза и успешному консервативному лечению на предкаменной стадии вселяет оптимизм на достижение положительных результатов в профилактике ЖКБ.

A

Список литературы:

1. Мехтиев С.Н. и др. Билиарный сладж: нерешенные вопросы. Лечащий врач. 2010; 8: 3-7.
2. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Отдаленные результаты холецистэктомии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 23-27.
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней и их взаимодействие. Терапевтический архив. 2010; 1: 8-10.

4. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Опыт консервативного лечения пациентов с желчнокаменной болезнью. Ижевск, 2011; 143 с.
5. Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике. Ижевск, 2013; 132 с.
6. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск, 2014; 132 с.
7. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение, профилактика. Лечащий врач. 2002; 6: 26-32.
8. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни. РЖГГК. 2007; 6: 17-21.
9. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 21-25.
10. Гурьев Д.А., Волевач Л.В. Выявление различных форм билиарного сладжа в желчном пузыре у беременных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; XVIII (5) прил. № 32 (материалы четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 6-8 октября, 2008 г.): 114.
11. Дорофеенков М.Е., Сухарева Г.В. Распространенность, факторы риска и значение клинических проявлений желчнокаменной болезни среди населения г. Москвы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 4: 37-42.
12. Запруднов А.М., Богомаз Л.В., Харитонов Л.А. Морфофункциональные особенности печени у детей с аномалиями желчного пузыря по данным динамической гепатобилисцинтиграфии. Гастробюллетень. 2001; 2-3 (материалы (тезисы докладов) 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2001»): 38.
13. Иванченкова Р.А., Атькова Е.Р. Желчнокаменная болезнь и холестероз желчного пузыря: разные заболевания или различные проявления единого процесса? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 92-97.
14. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Клиническое значение билиарного сладжа. Consilium medicum. 2005; 2: 28-32.
15. Ильченко А.А. Достижения, спорные и нерешенные вопросы билиарной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 5: 4-10.
16. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. Москва: МИА, 2011; 880 с.
17. Лазебник Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М: Анахарсис. 2003; 185 с.
18. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холелитиаза? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 3-6.
19. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: изд-ий Дом ГЕОТАР-МЕД. 2001; 325 с.
20. Маев И.В., Дичева Д.Т., Бугагина Т.А. Частота выявления билиарного сладжа при язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 6: 23.
21. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. Москва, «Адамант», 2008; 232 с.
22. Мироджова С.Г. Влияние беременности на химический состав желчи и функциональное состояние желчного пузыря. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001; XI(5) прил. № 15 (материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели, 29 октября-2 ноября 2001 г., Москва): 94.
23. Никитин Ю.П., Григорьева И.Н. Женские половые гормоны и некоторые другие факторы в патогенезе желчно-каменной болезни. Терапевтический архив. 2005; 2: 89-92.
24. Пальцев А.И., Еремина А.А., Горбунова Е.Н. Патология билиарного тракта у лиц пожилого возраста с позиций системного подхода. Принципы терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 48-54.
25. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: Веди, 2003; 125 с.
26. Селезнева Э.Я. Особенности клинического течения сочетания желчнокаменной и язвенной болезни у больных в пожилом и старческом возрасте. Клиническая геронтология. 2006; 1: 66-68.
27. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Клинические и патогенетические особенности желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 31-36.
28. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Москва, 2013; 35 с.
29. Тренина Д.В., Горбунов А.Ю., Хохлачева Н.А., Степанова М.С. Желчнокаменная болезнь в Удмуртской Республике. Тезисы 40-й Научной сессии «Дискуссионные вопросы гастроэнтерологии». Москва 5-6 марта 2014: 78.
30. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 15-20.
31. Хохлачева Н.А., Сергеева Н.Н., Вахрушев Я.М. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. Архив внутренней медицины. 2016; 1(27): 34-39.
32. Acalovshi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to preventive. Postgrad. Med. J. 2007; 77: 221-229.
33. Buchner A.M. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (4): 905-909.
34. Safioleas M.C. et al. Congenital duplication of the gallbladder. Am. Surg. 2006; 72 (3): 217-220.
35. van Eijck F.C. et al. Hartmann's gallbladder pouch revisited 60 years later. Surg. Endosc. 2007; 21 (7): 1122-1125.
36. Sun X. et al. Interstitial cells of Cajal in the murine gallbladder. Scand. J. Gastroenterol. 2006; 41 (10): 1218-1226.
37. Marshall H.U., Einarsson C. Gallstone disease. J. Int. Med. 2007; 261: 529-542.
38. Melgoza F., Narula N., Wu M.L. Docetaxel-induced mitotic arrest in epithelium of gallbladder: a hitherto unreported occurrence. Int. J. Surg. Pathol. 2008; 16 (2): 186-188.
39. Akatsu T. et al. Primary undifferentiated spindle-cell carcinoma of the gallbladder presenting as a liver tumor. J. Gastroenterol. 2005; 40 (10): 993-998.
40. Xu L.N., Wang X., Zou S.Q. Effect of histone deacetylase inhibitor on proliferation of biliary tract cancer cell lines. World J. Gastroenterol. 2008; 14 (16): 2578-2581.
41. Yoo E.H., Lee S.Y. The prevalence and risk factors for gallstone disease. Clin. Chem. Lab. Med. 2009; 47 (7): 795-807.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.